

# Cancers et environnement

- Avis de l'Afsset



**Le Directeur général**

Maisons-Alfort, le 02 juillet 2009

**AVIS  
de l'Agence française de sécurité sanitaire  
de l'environnement et du travail**

**CANCERS ET ENVIRONNEMENT**

**JUILLET 2009**

---

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque.



## Composition du groupe de travail :

### Membres Afsset :

Karine Fiore-Tardieu	Département ARChE - Unité Reach
Mathieu Fintz	Département DECID - Unité Risques et société
Philippe Juvin	Département ARChE - Chef du département
Gérard Lasfargues	Département DESET - Chef du Département
Mohammed Lounis	Département DESET - Toxicologie
Jean Nicolas Ormsby	Département DESET - Adjoint chef du Département
Elisabeth Robert-Gnansia	Département MeRRE - (jusqu'au 03/01/2009)
Christophe Rousselle	Département DESET - Chef de l'unité Toxicologie
Benoit Vergriette	Département DECID - Chef de l'unité Risques et société
David Vernez	Département DESET - Adjoint chef du Département

### Experts rapporteurs :

Omar Bixi	INCa
Michel Guerbet	Président du CES « Substances chimiques » de l'AFSSET
Joëlle Le Moal	InVS
Annie Sasco	INSERM

### Coordination scientifique du groupe de travail :

Professeur Gérard Lasfargues-Chef du département Expertises en Santé Environnement-Travail-AFSSET.

### Secrétariat scientifique :

Mohammed Lounis

### Secrétariat administratif :

Agnès Brion  
Christina Calmels  
Cécile Tournoux  
Béatrice Vallantin

## Liste des organismes sollicités pour les auditions :

### Organismes scientifiques et agences sanitaires

AEE	Agence environnementale européenne
ARTAC	Association pour la recherche thérapeutique anticancéreuse
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation
ASEF	Association santé environnement France
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CNE	Comité national d'éthique
COP'ORP	Comité d'Orientation et de Prospective scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire
INCa	Institut national du cancer
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
InVS	Institut national de veille sanitaire
SFMG	Société française de médecine générale
SFMT	(Société française de médecine du travail)
SFSP	Société française de santé publique

### Organismes de sécurité sociale et mutualistes

CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
MSA	Mutualité sociale agricole
FNMF	Fédération Nationale de la Mutualité Française

### Partenaires sociaux

MEDEF	Mouvement des entreprises de France
ISE	Institut syndical européen
CFDT	Confédération française démocratique du travail
CGT	Centrale générale du travail

### Associations diverses

ANDEVA	Association des victimes de l'amiante
CISS	Collectif inter associatif sur la santé
FNATH	Fédération nationale des accidentés du travail et des handicapés
FNE	France nature environnement
INDECOSA	Association de défense des consommateurs
LCC	Ligue contre le cancer
SMG	(Syndicat des médecins généralistes)
UNAF	Union nationale des associations familiales

## Liste des personnes *intuitu personae* auditionnées

Paul BENKIMOUN	Médecin et journaliste « Le Monde »
Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY	Vice présidente, chargée de l'instruction, au pôle de santé publique du TGI de Paris.
Martine BUNGENER	Sociologue et économiste, Cermes
André CICOLELLA	Conseiller scientifique à l'Inéris
Sylvaine CORDIER	Directrice de recherche Unité 625 Inserm Membre du Conseil Scientifique de l'InVS Membre Conseil Scientifique de l'Afset
Jean-François DORE	Président du CES Agents Physiques de l'Afset
Jacques ESTEVE	PU-PH en retraite Anciennement chercheur au Circ pendant 20 ans
Jean Paul GAUDILLIERE	Directeur de recherche Inserm (Cermes) Historien des sciences et de la médecine
Philippe GRANDJEAN	Professeur - University of Southern Denmark – Odense Professeur adjoint à Harvard School of Public Health Boston
Gérard KECK	Toxicologue - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Jacques LAMBROZO	Chef de service des études médicales-EDF
Pierre LEBAILLY	Maitre de conférences en santé publique Chercheur au Grecan
Stéphane LUCHINI	Economiste et chercheur Greqam - Inserm
Michel MARIC	Economiste, maitre de conférences, et chercheur
Daniel MARZIN	Toxicologue. Président du Comité des phytosanitaires de l'Afssa
Marjorie OBADIA	Vice-Procureur au pôle de santé publique du TGI de Paris
Sylvia RICHARDSON	Professeur au Collège Impérial de Londres Membre du Conseil Scientifique de l'Afset
François SICHEL	Toxicologue au GRECAN
Olivier SIGAUT	Economiste. Enseignant et Consultant
Jean-Jacques ZAMBROWSKI	Médecin et économiste de la santé

## SOMMAIRE

Introduction générale .....	10
<b>I Principales conclusions de l'expertise Inserm 2008 .....</b>	<b>12</b>
1 Cadre de l'expertise collective Inserm.....	12
2 Facteurs cancérogènes avérés et débattus .....	18
2.1 Amiante et les fibres minérales artificielles .....	18
2.1.1 Amiante .....	18
2.1.2 Fibres minérales artificielles .....	18
2.2 Hydrocarbures et solvants .....	19
2.2.1 Benzène .....	19
2.2.2 Formaldéhyde .....	19
2.2.3 HAP (hydrocarbure aromatique polycyclique .....	20
2.2.4 Autres solvants .....	20
2.3 Métaux et métaux .....	20
2.3.1 Arsenic et ses composés .....	20
2.3.2 Béryllium et ses composés, composés du nickel, chrome hexavalent, cadmium et ses composés .....	20
2.3.3 Plomb .....	20
2.3.4 Autres métaux .....	21
2.4 Dioxines et PCB (PolyChloroBiphényles) .....	21
2.4.1 Dioxines .....	21
2.4.2 PCB .....	21
2.5 Rayonnements .....	22
2.5.1 Rayonnements ionisants .....	22
2.5.2 Rayonnements non ionisants .....	22
2.5.3 Rayonnements en milieu médical .....	23
2.6 Radon en milieu domestique et en milieu professionnel .....	23
2.7 Autres polluants atmosphériques .....	23
2.7.1 Polluants de l'air extérieur .....	23
2.7.2 Polluants de l'air intérieur .....	24
2.7.3 Particules fines et ultrafines .....	24
2.8 Pesticides .....	24
2.9 Composés nitrosés .....	25
2.10 Silice cristalline .....	25
2.11 Autres composés .....	26
2.12 Agents infectieux .....	26

2.13	Circonstances d'expositions cancérogènes (non exhaustives).....	26
2.13.1	Tabagisme passif .....	26
2.13.2	Travail posté .....	26
2.13.3	Autres secteurs d'activité .....	26
<b>II</b>	<b>Questions scientifiques en débat .....</b>	<b>27</b>
3	Augmentation de l'incidence de certains cancers .....	27
4	Evaluation du potentiel cancérogène des agents physiques et chimiques .....	28
4.1	L'approche épidémiologique .....	28
4.2	Critères de causalité .....	29
4.3	Mécanismes d'action cancérogène et effets aux faibles doses .....	30
4.4	Extrapolation des résultats obtenus en toxicologie expérimentale .....	30
5	Classifications des cancérogènes .....	31
5.1	Classification du CIRC .....	31
5.2	Classification de l'Union Européenne .....	32
6	Susceptibilité génétique, polymorphismes génétiques et facteurs environnementaux .	32
7	Fenêtres d'exposition et effets transgénérationnels.....	33
8	Multi-expositions et interactions .....	34
9	Parts attribuables aux facteurs environnementaux dans l'incidence des cancers et dans leurs impacts sanitaires et socio-économiques .....	35
<b>III</b>	<b>Synthèse des auditions .....</b>	<b>42</b>
	Introduction .....	42
10	Définition de l'environnement et de sa part attribuable dans l'incidence des cancers ..	43
10.1	Environnement général versus environnement professionnel .....	43
10.2	Trois approches de l'environnement .....	44
10.2.1	Environnement au «sens restreint .....	44
10.2.2	Environnement au « sens large » .....	44
10.2.3	L'environnement en interaction avec les autres facteurs .....	44
11	Liens de causalité entre environnement et cancers .....	44
11.1	L'approche épidémiologique .....	44
11.2	Apports de la toxicologie et d'autres disciplines .....	45
11.3	Liens de causalité en expertise judiciaire et implications socio-économiques .....	46
12	Un état lacunaire des connaissances.....	46
12.1	Mesures d'exposition et prise en compte des mélanges de substances .....	47
12.2	Facteurs débattus et localisations cancéreuses .....	47
12.3	Influence du vieillissement sur le développement des cancers .....	47
12.4	Pesticides et cancers .....	48
13	Mesures de gestion, de prévention, de précaution, d'information, et de formation .....	49
13.1	Données d'exposition et suivi .....	50
13.2	Réglementation du travail .....	50
13.3	Réforme judiciaire et prise en charge des victimes .....	51
13.4	Classification des agents cancérogènes .....	51

13.5	Information sur les risques liés à l'environnement .....	51
13.6	Formation et implication des professionnels de santé .....	52
<b>IV</b>	<b>Recommandations .....</b>	<b>53</b>
14	Recommandations relatives aux localisations cancéreuses de l'expertise Inserm .....	53
14.1	Cancer du poumon .....	53
14.2	Mésothéliome .....	54
14.3	Hémopathies malignes .....	54
14.4	Tumeurs cérébrales .....	55
14.5	Cancer du sein .....	56
14.6	Cancer de l'ovaire .....	56
14.7	Cancer du testicule .....	57
14.8	Cancer de la prostate .....	58
14.9	Cancer de la thyroïde .....	58
15	Axes d'efforts et mesures générales à promouvoir .....	60
15.1	Mesures de prévention et de précaution .....	60
15.1.1	En environnement général .....	60
15.1.2	En milieu professionnel .....	61
15.2	Actions d'information et de sensibilisation .....	61
15.3	Actions de formation .....	62
15.4	Surveillance des cancers et des populations exposées .....	62
15.4.1	Renforcer les systèmes de surveillance sur les cancers en lien avec l'environnement .....	62
15.4.2	Repérer dans le temps et dans l'espace les facteurs de risque environnementaux en lien avec le cancer .....	63
15.4.3	Développer les études d'exposition .....	63
15.5	Amélioration des connaissances sur les liens « cancers-environnement » .....	64
15.5.1	Propositions d'actions structurantes dans le domaine de la recherche .....	64
15.5.2	Propositions de thématiques spécifiques de recherche .....	64
15.5.3	Recherches sur les inégalités environnementales (sociales et de genre) .....	65
16	Recommandations relatives à certains agents cancérogènes .....	66
16.1	Amiante .....	66
16.2	Formaldéhyde .....	67
16.3	Benzène .....	68
16.4	Radon en milieu domestique et en milieu professionnel .....	69
16.5	Particules fines et ultrafines .....	69
16.6	Rayonnements x et gamma .....	70
16.7	Pesticides .....	70
17	Bibliographie .....	71
17.1	Rapports, ouvrages .....	71
17.2	Publications .....	72

## ANNEXES

- 1 Liste des agents, mélanges, ou circonstances d'exposition de catégorie 1 et 2A selon le CIRC
- 2 Comptes rendus des auditions

## Abréviations

APR	Appels à projets de recherche
CEM-EBF	Champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction
COV	Composés organiques volatiles
DALYs	Disability adjusted life years ou Années de vie ajustées sur l'incapacité
DES	Diéthylstilbestrol
ECHA	ou AEPC Agence européenne des produits chimiques
EEA	ou AEE Agence européenne de l'environnement
EPI	Equipements de protection individuelle
EPC	Equipements de protection collective
FAE	Fraction attribuable à l'environnement
FDS	Fiche de données de sécurité
FIVA	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
FMA	Fibres minérales artificielles
HAP	hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCSP	Haut conseil de santé publique
ICPE	Installations classées pour l'environnement
INSERM	Institut national pour la santé et la recherche médicale
LNH	Lymphomes non hodgkiens
PCB	Polychlorobiphényles
PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>10</sub>	Poids moléculaire 2,5 et 10
PME	Petites et moyennes entreprises
PNSE	Plan National Santé Environnement
PSA	Prostate Specific Antigen
RIVM	Institut national pour la santé publique et l'environnement (Pays bas)
TCDD	Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine
TPME	Très petites et moyennes entreprises
TSH	Thyroïde stimuline hormone
UV	Ultra-violets
VGAI	Valeur guide de l'air intérieur
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur toxicologique de référence

## Introduction générale

En 2006 l'Afsset a demandé à l'Inserm d'établir un rapport d'expertise sur les liens entre l'environnement et neuf sites de cancers. Ces localisations cancéreuses ont été retenues suite à une précédente expertise collective commanditée par l'Afsset à l'Inserm et restituée en 2005.

A la suite de la publication de ce rapport en octobre 2008, l'Afsset a décidé de rédiger un avis pour :

- Rendre compte de manière synthétique des principales conclusions de cette expertise, avec le parti pris de les présenter suivant une analyse par agents cancérogènes avérés ou débattus pour les neuf localisations identifiées. L'avis ne développe pas l'analyse des liens « cancers-environnement » par localisation cancéreuse, considérant que l'expertise Inserm a rendu compte de cette question.
- Compléter les recommandations de cette expertise en prenant en compte
  - d'une part les points de vue d'organismes ou associations concernés par la thématique « cancers et environnement »,
  - et d'autre part les avis d'experts auditionnés par l'agence et appartenant à des disciplines complémentaires de celles de l'Inserm (toxicologues, épidémiologistes, économistes, sociologues, juristes ...)
- Proposer des recommandations en matière de recherche et d'amélioration des connaissances, d'évaluation et de gestion des risques.

Ce document est destiné à l'ensemble des parties prenantes. Celles-ci incluent notamment les pouvoirs publics, les partenaires sociaux, les associations diverses et les organismes et équipes de recherche concernés. Il peut servir de base à une réflexion plus approfondie et à la planification d'actions dans ces différents champs.

La base essentielle de cet avis est l'expertise collective Inserm « Cancers et environnement » (Afsset-Inserm, 2008). Cet ouvrage de 889 pages, rédigé par 33 experts et auteurs avec 2 relecteurs est le résultat d'un travail de 3 ans ayant impliqué des chercheurs de disciplines différentes et complémentaires (santé travail, toxicologie, biostatistique, biologie moléculaire, génétique et surtout épidémiologie) appartenant soit à l'Inserm, soit à d'autres organismes (Universités, EHESP, IRSN, CHU, InVS, CIRC). L'avis prend en compte aussi le rapport de l'expertise Inserm de 2005.

Suite à l'expertise Inserm, l'Afsset a constitué un groupe de travail interne auquel ont été associés quatre experts rapporteurs externes à l'agence (voir la liste des membres du groupe de travail en début de cet avis). Ce groupe a défini une méthode de travail. Elle a consisté à synthétiser les principales données de l'expertise collective INSERM d'une part, et à auditionner un certain nombre d'experts et de représentants d'organismes pour recueillir leurs avis d'autre part. Cet avis a été soumis au conseil scientifique de l'Afsset.

Le choix des personnes auditionnées ne prétend pas à l'exhaustivité des composantes scientifiques et parties prenantes compte tenu de leur grand nombre et de leur répartition hétérogène, tant sur le plan territorial que par champ d'activités. Le choix de l'Afsset a été avant tout guidé par la recherche de la pluralité des porteurs d'avis et d'intérêts quant au sujet du lien entre les cancers et l'environnement. L'Afsset a ainsi recueilli, dans un temps limité (novembre 2008 – mars 2009), les avis de personnes identifiées soit en tant que :

## Afsset • Avis « Cancers et Environnement »

- Organismes ès qualités : il s'agit de personnes auditionnées représentant, soit des agences sanitaires, organismes, instituts ou associations dont l'action s'exerce notamment dans le domaine santé-environnement, soit les partenaires sociaux.
- Personnalités *intuitu personae* : il s'agit de personnes auditionnées en raison de leurs compétences, susceptibles d'éclairer la question du lien entre cancers et environnement, tant du point de vue épidémiologique, toxicologique qu'économique, juridique, social....

L'avis prend également en compte les données et les recommandations provenant d'autres sources, en particulier :

- Le rapport du groupe de travail 3 du CIRC de 2007, intitulé « Les causes du cancer en France »
- Le rapport du CIRC intitulé « World cancer report 2008 » (décembre 2008)
- Les recommandations pour le plan Cancer 2009-2013 du Pr Grünfeld (avril 2009)
- Le Plan National Santé Environnement 1 et le rapport du Pr Gentilini pour la préparation du PNSE 2
- La synthèse des recommandations sur le plan cancer faits par le Haut Conseil de la Santé Publique en février 2009
- Les différents travaux de l'Afsset sur les produits et substances cancérogénés

La relation entre les facteurs environnementaux et l'augmentation de l'incidence des cancers est une question complexe sur laquelle l'état des connaissances évolue rapidement. Le présent avis ne prétend donc pas résumer l'exhaustivité des connaissances dans ce domaine. Il peut être considéré comme un état synthétique des connaissances et des perceptions en France sur les principaux facteurs environnementaux cancérogènes avérés ou potentiellement cancérogénés. L'Afsset considère, qu'à l'avenir, il est nécessaire de faire régulièrement le point de l'évolution des connaissances dans ce domaine.

L'avis de l'Afsset comprend 4 parties :

- Restitution des principales conclusions de l'expertise collective Inserm. Cette première partie comporte un bref rappel du cadre général de l'expertise et une synthèse des facteurs cancérogènes avérés et débattus.
- Rappel des principales questions scientifiques en débat qui déterminent la relation entre les facteurs environnementaux et la survenue des cancers.
- Synthèse des auditions.
- Recommandations de l'Afsset.

## I Principales conclusions de l'expertise Inserm

### 1 Cadre de l'expertise collective Inserm

La définition de l'environnement, retenue dans l'expertise collective, est rédigée dans l'avant-propos du document comme suit : « Ces experts ont ... considéré comme facteurs environnementaux les agents physiques, chimiques et biologiques présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation dont l'exposition est subie et non générée par des comportements individuels... L'investigation prend en compte les facteurs de l'environnement général et ceux présents dans l'environnement professionnel. » Les auteurs précisent qu'ainsi, ils font la distinction entre l'exposition « subie » et celle « générée par les comportements individuels » en citant comme exemples le tabagisme passif et le tabagisme actif.

Ils indiquent également que cette définition concerne aussi bien l'environnement général que professionnel, même s'il existe des recouplements entre ces deux milieux car les mêmes cancérogènes peuvent s'y retrouver également. Toutefois, les expositions dans l'environnement général concernent un nombre de sujets beaucoup plus élevé, mais le plus souvent à des niveaux inférieurs à ceux observés en milieu de travail. Ces considérations justifient une évaluation séparée des risques en gardant à l'esprit les liens existant entre l'environnement général et le milieu de travail.

La méthodologie de conduite de l'expertise de l'Inserm est présentée dans le rapport en annexe 1 « Expertise collective Inserm : éléments de méthode ». Cette méthode inclut : l'instruction de la demande, la mise en place d'un comité de suivi et d'une cellule d'accompagnement de l'expertise, la réalisation de la recherche bibliographique, la constitution du groupe d'experts, une première réunion du groupe d'experts, une analyse critique de la littérature par les experts, une synthèse et des recommandations, une lecture critique du rapport et de la synthèse par des relecteurs, et la présentation des conclusions de l'expertise et sa mise en débat. Par ailleurs, l'indépendance de l'expertise et des experts lors de la conduite des expertises collectives de l'Inserm est rappelée dans cette même annexe.

La justification du choix des neuf sites de cancer est présentée dans l'avant-propos du rapport comme suit : « Une expertise collective « cancer, approche méthodologique du lien avec l'environnement » réalisée en 2005 par l'Inserm à la demande de l'Afsset avait permis d'identifier plusieurs localisations de cancers dont l'incidence (et parfois la mortalité) étaient en augmentation depuis une vingtaine d'années et pour lesquels il était particulièrement pertinent de rechercher l'impact de l'environnement à partir des données disponibles de la littérature. » (Voir ci-dessous les tableaux I, II, et III du rapport de l'expertise collective Inserm 2005).

Les tableaux de l'incidence et de la mortalité résument, pour un certain nombre de localisations cancéreuses, les augmentations constatées entre les années 1978, 1980, et 2000. Ils figurent dans le rapport d'expertise collective Inserm 2005 qui a servi de base à la sélection des 9 sites retenus lors de l'expertise 2008.

Les neuf localisations de cancers retenues par l'expertise Inserm 2008 sont : les cancers du poumon, les mésothéliomes, les hémopathies malignes, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, de la prostate et de la thyroïde.

**TABLEAU I**

**CANCERS POUR LESQUELS L'AUGMENTATION DE NOUVEAUX  
CAS A ETE LA PLUS IMPORTANTE EN FRANCE ENTRE 1978 ET 2000**

<b>Localisation</b>	<b>Variation annuelle en %</b>		<b>Variation annuelle en effectif</b>
	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	
• <b>Prostate</b>	+ 5,33		2 150
• <b>Sein</b>		+ 2,42	1 010
• <b>Lymphomes M NH</b>	+ 3,82	+ 3,46	360
• <b>Mélanome peau</b>	+ 5,93	+ 4,33	360
• <b>Colorectal</b>	+ 0,99	+ 0,83	330
• <b>Poumon</b>	+ 0,58	+ 4,36	330
• <b>Foie</b>	+ 4,8	+ 3,38	270
• <b>Rein</b>	+ 2,70	+ 3,74	250
• <b>Thyroïde</b>	+ 2,89	+ 4,80	170
• <b>Cerveau et SNC</b>	+ 2,25	+ 3,01	140
• <b>Vessie</b>	+ 1,14	- 0,50	90
• <b>Pancréas</b>	+ 1,27	+ 2,07	80
• <b>Myélomes multiples</b>	+ 2,65	+ 1,96	80
• <b>Mésothéliome</b>	+ 4,76	+ 6,83	50
• <b>Leucémies aiguës</b>	+ 1,48	+ 0,92	30

Source : Expertise collective Inserm 2005 « Cancers, Approche méthodologique du lien avec l'environnement »

**TABLEAU II**

**AUGMENTATION DE LA MORTALITE PAR LOCALISATION CANCEREUSE ENTRE 1980 ET 2000**

Localisation	Augmentation en effectif	Augmentation la mortalité
• <b>Prostate</b>	2 150	NON
• <b>Sein</b>	1 010	NON
• <b>Lymphomes MNH</b>	360	OUI
• <b>Mélanome peau</b>	360	NON
• <b>Colorectal</b>	330	NON
• <b>Poumon</b>	330	OUI
• <b>Foie</b>	270	OUI (chez l'homme)
• <b>Rein</b>	250	NON
• <b>Thyroïde</b>	170	NON
• <b>Cerveau et SNC</b>	140	OUI
• <b>Vessie</b>	90	NON
• <b>Pancréas</b>	80	OUI
• <b>Myélomes multiples</b>	80	NON
• <b>Mésothéliome</b>	50	OUI
• <b>Leucémies aiguës</b>	30	NON

Source : Remontet et coll., 2002

**TABLEAU III**

**LES CANCERS DONT L'INCIDENCE ET LA MORTALITE ONT  
AUGMENTE EN FRANCE ENTRE 1980 ET 2000**

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
Mésothéliome s de la plèvre	871	1 157	46	27

Source : Expertise collective Inserm 2005 « Cancers, Approche méthodologique du lien avec l'environnement »

Le chapitre suivant se propose de présenter de façon synthétique les principales informations présentées dans le rapport 2008 de l'Inserm concernant chaque facteur cancérogène, qu'il soit avéré ou débattu, en rapport avec les neuf localisations cancéreuses préalablement définies.

Se fondant sur la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), le tableau IV présente les facteurs environnementaux associés aux neuf localisations cancéreuses. Ce tableau donne, pour chacune d'entre elles :

- les facteurs avérés (classés dans le groupe 1) ou les facteurs probablement cancérogènes (classés dans le groupe 2A)
- les facteurs débattus, car ils correspondent soit :
  - à des agents ou expositions classés dans le groupe 3 du CIRC. Au vu des connaissances au moment de l'évaluation ils ne pouvaient être classés, mais ils sont débattus avec des arguments concernant la localisation concernée.
  - à des agents déjà classés 1, 2A ou 2B, mais avec des arguments portant sur, soit d'autres localisations cancéreuses que celle qui est considérée, soit pour des niveaux d'exposition environnementale (exemple des pesticides qui sont classés 2 A en exposition professionnelle et mis avec les facteurs débattus dans le tableau IV)
  - à des agents ou expositions non encore évalués par le CIRC, et pour lesquels il y a des discussions pour la localisation considérée.

Les auteurs du rapport de l'Inserm précisent par ailleurs « que les niveaux d'exposition aux facteurs environnementaux, qui ne sont pas des cancérogènes avérés pour les localisations considérées, sont souvent mal connus, ce qui rend impossible l'estimation du nombre de cas de cancers qui pourraient être attribuables à ces facteurs.»

TABLEAU IV

## FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ASSOCIES AUX CANCERS ETUDIES

Cancer	Facteurs cancérogènes avérés (groupe 1) ou probablement cancérogènes (groupe 2A) <sup>a</sup>	Facteurs débattus pour le cancer considérés
<b>Poumon</b>	Amiante, radiations X ou γ radon, silice, cadmium et composés, chrome VI, nickel et composés, cobalt-carbure de tungstène, hydrocarbures aromatiques polycycliques, tabac passif, arsenic et composés, beryllium et composés, fumées de diesel, chlorotoluène, épichlorhydrine, chlorure de benzoyle, application d'insecticides non arsenicaux	Fibres minérales artificielles Pollutions atmosphériques, diverses particules fines, particules issues du trafic automobile Pesticides Métiers de la viande
<b>Mésothéliome</b>	Amiante, autres fibres minérales (éronite, fluoro-édénite)	Fibres minérales artificielles Radiations ionisantes Agent infectieux : Virus SV 40
<b>Hémopathies malignes</b>	Radiations ionisantes (exposition externe rayons X ou γ), benzène, oxyde d'éthylène, butadiène, virus HTLV-1, EBV, VIH, HHV 8, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>	CEM-EBF (chez l'enfant), radon Solvants, formaldéhyde, PCB, HAP Pesticides, PCB, dioxines Trafic automobile (chez l'enfant) Agents infectieux : VHC ; autres virus, <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>
<b>Tumeurs cérébrales</b>	Radiations ionisantes fortes doses (exposition externe durant l'enfance ou <i>in utero</i> )	• Tabac passif (chez l'enfant) Pesticides Radiofréquences Plomb, composés N-nitrosés Agents infectieux : SV40 (chez l'enfant)
<b>Cancer du sein</b>	• Radiations ionisantes (exposition externe rayons X ou γ) Travail posté avec perturbation des rythmes circadiens	Tabac passif Pesticides, dioxines, PCB, HAP, solvants
<b>Cancer de la thyroïde</b>	Radiations ionisantes : exposition externe (rayons X ou γ), exposition interne (contamination par iodé radioactif)	Pesticides Benzène, formaldéhyde Agents infectieux : VHC, SV40, HTLV1
<b>Cancer de l'ovaire</b>		Pesticides
<b>Cancer du testicule</b>		Pesticides
<b>Cancer de la prostate</b>		Pesticides Cadmium, arsenic, PCB, Agents infectieux

## 2 Facteurs cancérogènes avérés et débattus

Les facteurs environnementaux cancérogènes, avérés ou débattus, qui figurent dans l'expertise collective Inserm 2008, sont présentés dans ce chapitre, sans tenir compte des localisations cancéreuses.

### 2.1 Amiante et fibres minérales artificielles

#### 2.1.1 Amiante

C'est un cancérogène avéré (catégorie 1 du CIRC) Le chrysotile, matière fibreuse résistante à la chaleur et peu coûteuse, est le type d'amiante le plus couramment utilisé dans le monde. D'autres formes d'amiante, notamment l'amosite et la crocidolite (amphibole), ont également été utilisées historiquement de façon importante. Les secteurs les plus à risque sont l'industrie textile, le secteur de l'isolation thermique, la fabrication d'amiante ciment et de matériaux de friction. On retrouve le chrysotile dans la presque totalité des produits à base d'amiante, notamment dans les constructions des années 1940 et 1960.

L'exposition à l'amiante est associée à un risque accru de cancer du poumon et de la plèvre (mésothéliome). Il s'agit de la plus fréquente des expositions professionnelles à l'origine de cancers de la plèvre. Même si les données récentes mettent en évidence une diminution nette des niveaux d'exposition depuis 1997 (année de l'interdiction en France de l'utilisation de l'amiante), divers corps de métiers portent les stigmates des expositions passées.

Le nombre de nouveaux cas a augmenté de près de 5 % par an entre 1980 et 1995 et se situait à plus de 900 nouveaux cas en 2005. On observe une décroissance entre 2000 et 2005 correspondant à la diminution de l'incidence dans les cohortes nées après 1930. Chez la femme, le taux d'incidence a augmenté de 3,1 % en moyenne sur la période 1980-2005, et est moins prononcé entre 2000 et 2005 (+1,8 %).

Le nombre de décès associés à une exposition professionnelle à l'amiante avait été estimé à 1200 cas en 1996 (Inserm, 1997). Ce nombre a été réévalué par l'InVS qui fait état d'une estimation comprise entre 2086 et 4172 décès chez les hommes en 1999 (Invs 2003).

Les travailleurs susceptibles d'intervenir sur des matériaux contenant encore de l'amiante sont aussi concernés même s'il existe des dispositions réglementaires spécifiques. L'exposition non professionnelle provient de diverses sources :

- celles dans ou près de certains sites géologiques (6,3% des dossiers amiante enregistrés par le fonds spécifique d'indemnisation de l'amiante (Rapport du FIVA, 2007),
- l'amiante présent dans les constructions de nombreux sites industriels et bâtiments où il a été largement appliqué et qui doivent faire l'objet de travaux de désamiantage.

#### 2.1.2 Fibres minérales artificielles

Cette famille recouvre de nombreux composés, dont la laine de verre, la laine de roche, la laine de laitier, les filaments continus de verre et les fibres céramiques réfractaires. Les fibres minérales artificielles (FMA) sont utilisées, en particulier, comme matériaux d'isolation dans l'industrie et dans l'habitat. Les propriétés de ces fibres font suspecter des mécanismes d'actions proches de celui de l'amiante pour certaines d'entre elles, et leur rôle est ainsi débattu dans la survenue du cancer broncho-pulmonaire et du mésothéliome de la plèvre.

Le CIRC classe en 2B les fibres céramiques réfractaires ainsi que les fibres de verre à usage particulier (telles que les fibres E et 475). Il classe en catégorie 3 les fibres modacryliques, les fibrilles p-aramides, les filaments de verre continus, et les fibres acryliques.

Les cohortes américaines et européennes d'ouvriers exposés professionnellement ont montré, lors de premières études, des excès de risque du cancer du poumon (en particulier en lien avec la laine de roche et de laitier), mais ceux-ci n'ont pas été confirmés par le suivi prolongé (Marsh et coll., 2001).

Plus récemment, une cohorte canadienne a permis d'objectiver un excès de risque de cancer du poumon chez des ouvriers exposés à la laine de verre, avec un temps de latence de plus de 40 ans (Shannon et coll., 2005). Une étude cas-témoin allemande a aussi montré un excès de risque associé à une exposition à diverses FMA, avec relation dose effet, mais les sujets étaient probablement exposés aussi à l'amiante (Pohlbeln et coll., 2000).

Pour le mésothéliome de la plèvre, pathologie beaucoup plus rare, aucune étude épidémiologique n'a encore montré d'excès de risque en lien avec les FMA. Toutefois, les expérimentations animales ont montré des réponses positives ou faiblement positives (Circ 2002).

## 2.2 Hydrocarbures et solvants

### 2.2.1 Benzène

Le benzène entre comme élément de base dans de nombreuses synthèses chimiques et peut de ce fait être retrouvé dans certaines préparations ou produits finis (plastiques, caoutchouc synthétiques, teintures/colorants, résines, matières première pour détergents, produits phytosanitaires, etc.) L'essence utilisée comme carburant en contient à un taux maximum réglementé de 1%. Il est aujourd'hui à l'origine d'expositions plus faibles mais très fréquentes en population générale. Des expositions professionnelles importantes ont ainsi été observées dans le passé dans certains secteurs industriels : chaussure, caoutchouc, chimie, imprimerie

Il est classé cancérogène certain selon des mécanismes et des effets complexes et multiples. Dans l'état actuel des connaissances, tel qu'établi par l'expertise de l'Inserm, il paraît peu probable que la toxicité du benzène soit associée à un seul de ses métabolites et à un seul mécanisme.

Sa responsabilité dans les leucémies est établie, même si les mécanismes des effets leucémogènes demeurent controversés, en particulier dans les leucémies myéloïdes chez l'homme. Le rôle du benzène dans le cancer de la thyroïde est débattu du fait d'études ayant montré des résultats positifs dans le secteur de la pétrochimie.

### 2.2.2 Formaldéhyde

Le formaldéhyde a été classé cancérogène certain en 2004 pour le cancer du nasopharynx par le CIRC car des études concordantes en milieu professionnel ont montré un excès de risque. Le rôle du formaldéhyde dans les hémopathies et le cancer de la thyroïde est débattu, avec des études en milieu professionnel positives mais non encore considérées comme apportant un niveau de preuve suffisant pour ces deux localisations. Pour autant, il est toujours classé en catégorie 3 dans la classification européenne.

Les expositions professionnelles s'observent chez les anatomopathologistes, les embaumeurs, dans les secteurs de la fabrication du papier et de certaines résines, ainsi que d'autres secteurs d'activité. Par ailleurs le formaldéhyde est un composé fréquemment émis, à des niveaux faibles, dans l'air intérieur des habitations, à partir des revêtements de mur, de sol et de mobilier et de produits domestiques.

### 2.2.3 HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits issus de la combustion de matières organiques. L'exposition habituelle des populations concerne un mélange d'HAP et non un HAP particulier. Les principales sources d'exposition sont les expositions professionnelles, la pollution de l'air en milieu urbain, la fumée de tabac et l'alimentation.

Les HAP sont classés cancérogènes certains pour le poumon. Leur rôle est actuellement débattu dans le cancer du sein, un excès de risque de ce cancer ayant été observé chez des sujets présentant des adduits aux HAP. Toutefois une interaction avec certains polymorphismes génétiques complique l'interprétation des résultats.

Enfin, certaines études suggèrent un rôle de l'exposition professionnelle des parents aux HAP dans la survenue de leucémies de l'enfant mais l'interprétation des résultats n'est pas consensuelle et la méthode utilisée est discutée.

### 2.2.4 Autres solvants

Le rôle d'autres solvants organiques (solvants aromatiques, dérivés méthylés du benzène, toluène, xylène) dans les hémopathies malignes, en particulier les lymphomes non hodgkiniens, a été largement étudié. De même, le rôle des solvants en milieu industriel dans la survenue de cancers du sein a été mis en évidence lors d'une vaste étude cas-témoins au Danemark (Hansen, 1999). La littérature reste néanmoins discordante et ces hypothèses sont toujours débattues. L'exposition au trichloréthylène et au tétrachloroéthylène est en lien possible avec les lymphomes non-Hodgkiniens selon le CIRC (Circ., 1995).

## 2.3 Métalloïdes et Métaux

### 2.3.1 Arsenic et ses composés

L'arsenic et ses composés sont classés cancérogènes certains pour les cancers du poumon, de la peau, et de la vessie. Leur rôle est débattu dans la survenue du cancer de la prostate.

En France, on retrouve de très faibles quantités d'arsenic dans l'eau de boisson avec de fortes disparités régionales. En milieu professionnel, l'exposition peut se faire par voie aérienne. L'angiosarcome hépatique, le cancer de la peau et celui du poumon sont des maladies professionnelles indemnisables liées aux expositions professionnelles à l'arsenic.

### 2.3.2 Béryllium et ses composés, composés du nickel, chrome hexavalent, cadmium et ses composés

Ces éléments sont des cancérogènes avérés pour le poumon et sont classés dans la catégorie 1 par le CIRC. Ils sont surtout présents en milieu professionnel. En environnement général, ils peuvent être retrouvés comme contaminants. Par ailleurs, le rôle du cadmium est débattu dans le cancer de la prostate.

### 2.3.3 Plomb

Les composés inorganiques du plomb sont classés par le CIRC 2A et le plomb en 2B. Certaines études sur des travailleurs exposés au plomb ont montré une augmentation modérée du risque de tumeur cérébrale, notamment de méningiomes. Cela est cependant discuté.

### 2.3.4 Autres métaux

Les mélanges de cobalt et de carbure de tungstène sont classés 2A par le CIRC pour les cancers du poumon. Le rôle d'autres métaux, comme le mercure, dans la survenue de tumeurs cérébrales en milieu professionnel, est discuté.

## 2.4 Dioxines et PCB (PolyChloroBiphényles)

### 2.4.1 Dioxines

Les dioxines sont une famille chimique comprenant quelques 200 molécules, issues de l'industrie et de la combustion de composés chlorés. Aujourd'hui mieux contrôlées, les émissions de dioxines, toutes sources confondues, ont été divisées par 4 depuis dix ans en France. La contamination de l'environnement par les émissions issues d'usines d'incinération ne respectant pas les normes a été particulièrement importante durant les années 70 et 80, et parfois jusqu'aux années 2000. Certaines populations ont ainsi pu être contaminées *via* la consommation d'aliments, d'animaux ou produits dérivés (viande, œufs, laitages,) produits au voisinage de ces installations industrielles.

Les résultats à long terme de l'étude portant sur la cohorte des femmes exposées lors de l'accident de Seveso en 1986 vont dans le sens d'un rôle de la TCDD dans la survenue de cancers du sein et confortent les résultats obtenus sur des modèles animaux (Baccarelli et coll., 1999)

Le rôle de l'exposition aux dioxines dans la survenue de lymphomes non hodgkiniens, du fait de la résidence à proximité d'incinérateurs ou des suites de l'accident de Seveso, est également argumenté par plusieurs études.

L'ensemble des études humaines disponibles tend à désigner la TCDD et ses congénères comme des cancérogènes non spécifiques de localisations, avec une augmentation du risque, tous cancers confondus, même si certaines localisations (sein, LNH) semblent plus particulièrement ciblées. Les résultats de l'étude française menée par l'InVS en 2008 vont dans le même sens.

### 2.4.2 PCB

Les PCB sont des composés massivement utilisés entre 1930 et 1970 comme lubrifiants ainsi que dans la fabrication de transformateurs électriques et de condensateurs. Leur rejet dans l'environnement a entraîné des phénomènes de bioaccumulation notamment dans les rivières. La vente et l'acquisition de PCB ou d'appareils contenant des PCB, ainsi que la mise sur le marché de tels appareils sont interdits en France depuis 1987. En application d'une directive européenne, le décret du 18 janvier 2001 prévoit la réalisation d'un plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB et PCT. L'échéance pour l'élimination des appareils pollués au-delà de 500 ppm est fixée, pour l'ensemble de l'Union européenne, au 31 décembre 2010.

L'exposition humaine provient de l'apport alimentaire de produits animaux contaminés, en particulier les poissons, et en milieu professionnel des activités de recyclage des transformateurs électriques.

Les PCB sont classés cancérogènes probables (2A), Les données humaines sont relatives à des cancers digestifs (foie et voies biliaires, pancréas, autres) et des hémopathies. Du fait de leur activité perturbatrice endocrinienne, le rôle des PCB est aujourd’hui également débattu dans la survenue des cancers du sein et de la prostate. Des études récentes apportent des résultats positifs en ce sens, mais pas toujours concordants.

## 2. 5 Rayonnements

Les multiples rayonnements, provenant de différentes sources naturelles et artificielles (soleil, appareils électriques, dispositifs à rayons X, etc.), auxquels nous sommes exposés, sont des facteurs potentiels de cancers.

### 2.5.1 Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants à hautes doses, en exposition interne ou externe, sont des agents cancérogènes avérés pour diverses localisations cancéreuses, en particulier les leucémies, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein, de la thyroïde, de la peau, du poumon, du colon, des glandes salivaires, de l’œsophage, de l’estomac, du foie, de la vessie, et de l’ovaire.

Les professionnels concernés par l’exposition aux rayons X ou gamma sont en particulier certains travailleurs de l’industrie nucléaire et certains professionnels de l’imagerie médicale.

Les preuves des effets du rayonnement ionisant proviennent d’études expérimentales, des études sur les survivants des bombardements atomiques au Japon, des observations de certaines catégories de travailleurs et des résultats observés chez les patients ayant reçu différentes formes de radiations médicales.

Des études récentes montrent un excès de risque à long terme chez des patients irradiés pour des raisons thérapeutiques, dans certaines localisations thoraciques ou abdominales, (cancers du sein, du testicule, lymphomes). Pour d’autres localisations, cette exposition est un facteur de risque débattu. C’est le cas du mésothéliome.

Chez l’enfant, des études récentes ont relancé le débat sur un excès de risque de leucémies, au voisinage des installations nucléaires, en fonction de la distance à l’installation. Les données françaises disponibles ne vont pas dans ce sens, mais d’autres analyses sont en cours.

### 2.5.2 Rayonnements non ionisants

Ces rayonnements sont associés à des champs électromagnétiques statiques ou alternatifs de plusieurs types en fonction de leur fréquence. Des expositions aux champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont observées à proximité de caténaires, de lignes à haute tension, de transformateurs et d’appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50Hz.

Ces expositions sont classées 2B par le CIRC pour l’homme en raison d’un lien possible avec les leucémies observées chez l’enfant, plusieurs études épidémiologiques concordantes ayant mis en évidence un excès de risque (risque environ doublé) pour des expositions supérieures à 0,3 µT. Une étude récente a montré un excès de risque du même ordre pour les enfants résidant à moins de 200m d’une ligne à haute tension, ce qui correspond à des champs plus faibles (Draper et coll., 2005). Toutefois, il n’existe à ce jour aucune vraisemblance biologique consensuelle pouvant expliquer ce risque. Chez les adultes, les éléments disponibles n’indiquent pas d’effet des CEM-EBF sur le risque de leucémie.

Dans la gamme des radiofréquences, l'existence d'un excès de risque de tumeur cérébrale liée à l'exposition aux téléphones mobiles est fortement débattue. Les études disponibles ne sont pas concordantes et ne peuvent pas prendre en compte une latence importante car cette exposition est récente. Certaines études suggèrent une augmentation de risque de gliomes ou de neurinomes de l'acoustique pour des durées d'exposition supérieures à 10 ans.

### 2.5.3 Rayonnements en milieu médical

Les tests diagnostiques, tels que les rayons X et la tomodensitométrie (« *CT scan* »), de même que la radiothérapie dans le traitement du cancer, sont autant de formes d'exposition aux radiations en milieu médical.

Il a été montré que les examens radiologiques répétés, que cela soit pendant l'enfance ou à l'âge adulte, augmentent le risque de cancer du sein et d'autres cancers.

En population générale, 60 à 73 millions d'examens diagnostiques radiologiques sont réalisés chaque année en France, soit environ un examen par personne avec une augmentation de 5 à 8 % du nombre d'examens réalisés par an.

### 2.6 Radon en milieu domestique et en milieu professionnel

Le CIRC classe le radon comme cancérogène avéré pour les cancers du poumon chez l'homme. Il pourrait également être impliqué dans les leucémies chez l'adulte et chez l'enfant.

Il est connu de longue date que le radon est à l'origine de décès par cancer du poumon chez les mineurs, en particulier dans les mines d'uranium. Si l'exploitation de ces mines a cessé en France depuis 2001, d'autres populations peuvent être exposées à des concentrations de radon élevées du fait de leur profession (autres mines, champignonnières, caves vinicoles établissements thermaux...) Le radon représente un risque de cancer du poumon même aux concentrations présentes dans certaines habitations ou bâtiments publics

L'exposition au radon résidentiel est également suspectée d'être un facteur de risque de leucémies chez l'enfant. Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée au niveau de la moelle osseuse. Plusieurs études écologiques vont dans ce sens et une étude française récente observe une association modérée mais significative entre leucémie myéloïde aigue de l'enfant et exposition au radon (Ervard et coll., 2005)

### 2.7 Autres polluants atmosphériques

Elle est composée de multiples polluants et particules en suspension issues des activités humaines : agriculture, transports, industries, chauffage, produits de combustion, tabagisme...

#### 2.7.1 Polluants de l'air extérieur

Parmi les composants de cette pollution les fumées de moteur diesel sont classées 2A et les fumées de moteur essence sont classées 2B par le CIRC. Ce classement concerne les situations d'exposition professionnelle. Les cancers observés sont les cancers du poumon. Pour autant, d'autres localisations sont débattues : cancer de la vessie, cancer du testicule, lymphome non hodgkinien, cancers de l'enfant après exposition professionnelle des parents.

L'exposition au trafic automobile en population générale est un facteur de risque débattu, que ce soit pour le cancer du poumon ou d'autres localisations. Le rôle du trafic automobile dans la

survenue de leucémies de l'enfant, après exposition *in utero* ou dans les premières années de la vie, est suggéré dans plusieurs études.

Un certain nombre de travaux se sont intéressés à l'impact de la pollution atmosphérique globale, qui prend en compte toutes les sources. Ils mettent en évidence une association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et la pollution évaluée par différents traceurs.

### 2.7.2 Polluants de l'air intérieur

La pollution intérieure (habitat, lieu de travail, enceintes souterraines) représente une partie importante de l'exposition de la population, du fait du temps important passé en milieu clos.

Le seul type d'exposition atmosphérique intérieure classée par le CIRC cancérogène certain (groupe 1) sont les émissions de source intérieure dues à la combustion ménagère de charbon tandis que les émissions de source intérieure provenant de la combustion ménagère de biomasse (essentiellement le bois) sont classées groupe 2A. Il s'agit des fumées émises par les poêles et cuisinières à charbon ou à bois et des cheminées, qui émettent des particules et des composés volatils ou non volatils incluant des cancérogènes comme le benzo-a-pyrène, le formaldéhyde ou le benzène.

Des matériaux de construction (murs, poutres, revêtements de sol, peintures), du mobilier (meubles en aggloméré, matelas, matériel électronique) ou des produits domestiques (produits d'entretien, de bricolage, pesticides) peuvent émettre, souvent à faibles doses, des composés cancérogènes et potentiellement cancérogènes : composés organiques volatiles, solvants, formaldéhyde, retardateurs de flamme etc. L'impact sanitaire de ces expositions diffuses est difficile à étudier et reste aujourd'hui débattu.

### 2.7.3 Particules fines et ultrafines

Les particules réglementairement mesurées ( $PM_{10}$ ) forment un mélange complexe qui varie en fonction du lieu et de la période de l'année. Elles proviennent essentiellement du trafic automobile, du chauffage par combustibles, et des activités industrielles.

Plusieurs études ont montré une association entre les particules atmosphériques et le cancer du poumon. Les données acquises sur les particules diesel ont joué un rôle important dans la compréhension des effets biologiques. Les particules diesel peuvent représenter en France jusqu'à 90 % des émissions particulières liées au trafic routier.

Il est admis que les particules fines, d'un diamètre inférieur à 2,5 micromètres ( $PM_{2,5}$ ), présentent une activité biologique plus grande que les grosses particules car elles peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et franchir les barrières épithéliales.

La nouvelle directive européenne sur la qualité de l'air (publiée en juin 2008) introduit un seuil applicable aux poussières  $PM_{2,5}$  qui n'étaient pas réglementées jusqu'à présent. La valeur cible de  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour 2010 deviendra contraignante à partir de 2015.

## 2.8 Pesticides

Les pesticides regroupent différentes familles chimiques destinées à différents usages (insecticides, herbicides, fongicides, substances antiparasitaires...). L'application professionnelle d'insecticides non arsenicaux est classée cancérogène probable (2A) par le

CIRC. L'arsenic est classé comme cancérogène certain, le captafol et le dibromure d'éthylène comme cancérogènes probables et dix-huit molécules, dont le DDT, sont classées comme cancérogènes possibles (2B). Près d'un millier de molécules ont été mises sur le marché en France depuis les années 50.

Les risques liés à l'ensemble de ces molécules ne peuvent être évalués de façon satisfaisante faute de connaissances adéquates sur les expositions et de données toxicologiques et épidémiologiques suffisantes.

Les expositions professionnelles aux pesticides ont été plus particulièrement mises en cause dans les hémopathies malignes lymphoïdes. Des études en populations agricoles suggèrent également leur implication dans les tumeurs cérébrales et dans les cancers hormonodépendants (cancers de la prostate, du sein, de l'ovaire), constituant des pistes de recherche solides. Des éléments plus ténus concernent le cancer des testicules et de la thyroïde. L'exposition domestique aux pesticides, notamment les insecticides pendant la grossesse et durant la petite enfance, a été associée aux leucémies et à un moindre degré, aux tumeurs cérébrales de l'enfant. Au total, à l'exception du mésothéliome, le rôle des pesticides est ainsi débattu à différents degrés pour tous les cancers de l'expertise collective de l'Inserm.

Les pesticides sont retrouvés dans tous les compartiments de l'environnement et peuvent donc conduire à une exposition de la population générale par les aliments, l'eau de boisson, l'air intérieur et extérieur et les poussières de la maison. Des études menées dans d'autres pays et quelques études françaises montrent que de nombreux pesticides sont présents dans les matrices biologiques humaines (sang, urines, sang du cordon, lait, graisse sous-cutanée). Les risques sanitaires liés à ces contaminations à long terme et à faibles doses sont discutés et les données disponibles sont souvent parcellaires voire divergentes.

D'une façon générale, la plupart des études souffrent d'une forte imprécision sur l'exposition aux pesticides, souvent réduite à la notion d'utilisation ou non de grandes familles de pesticides (insecticides, fongicides, herbicides), plus rarement des substances elles-mêmes. La réalité de l'exposition en milieu agricole est beaucoup plus complexe, du fait de la diversité des secteurs, des cultures, des tâches et du matériel utilisé.

En milieu professionnel comme en population générale, la reconstitution historique des expositions, souvent le seul moyen de réaliser l'étude, est difficile et sujette au biais de mémoire si elle est réalisée par questionnaire.

## 2.9 Composés nitrosés

Plusieurs composés N-nitrosés sont classés cancérogènes 1, 2A, ou 2B par le CIRC. Les nitrates ou nitrites (provenant d'aliments fumés, de charcuteries, d'eau de boisson riche en nitrates) ingérés dans des conditions qui donnent, après transformation dans l'estomac, des nitrites et autres composés nitrosés sont classés cancérogènes probables par le CIRC.

Toutefois, leur potentiel cancérogène semble contrebalancé par la richesse en vitamine C des aliments (légumes) qui les contiennent. Le rôle des aliments riches en nitrites dans la survenue de tumeurs cérébrales est aujourd'hui débattu, plusieurs études soulèvent cette hypothèse, mais avec des résultats non concordants.

## 2.10 La silice cristalline

La silice sous forme de quartz et de cristobalites est reconnue cancérogène avéré pour l'homme sur la base des cancers du poumon, par inhalation en exposition professionnelle.

## 2.11 Autres composés

D'autres cancérogènes avérés sont cités par l'Inserm : il s'agit du chlorotoluène, de l'épichlorhydrine, et du chlorure de benzoyle.

## 2.12 Agents infectieux

Agents infectieux du groupe 1 du CIRC : la bactérie *Hélicobacter pylori*, les virus VIH, Epstein Bar, certains HPV, et TLV-1. Ces agents sont des cancérogènes avérés pour les hémopathies malignes.

Le rôle de certains agents infectieux est débattu pour d'autres localisations cancéreuses. On peut citer le rôle du virus de l'hépatite C dans le cancer de la thyroïde et les lymphomes de l'adulte, et le rôle possible d'un virus de la famille des papillomavirus dans le cancer de la prostate, dont on sait qu'il peut être favorisé par les maladies sexuellement transmissibles.

Certaines bactéries sont aussi suspectées d'être impliquées dans les hémopathies lymphoïdes : *Chlamydia psittaci* dans les lymphomes des annexes oculaires et *Campylobacter jejuni* dans les maladies immuno-prolifératives de l'intestin.

Le virus simien SV40 a contaminé 10 à 30% des vaccins antipolio administrés entre 1950 et 1966 dans les pays développés et est oncogénique chez l'animal. Il a été suspecté d'être un facteur de risque pour les tumeurs cérébrales (y compris chez l'enfant), le mésothéliome de la plèvre, les cancers du rein, de la thyroïde et les lymphomes non hodgkiniens. En effet, des études épidémiologiques moléculaires ont montré sa présence dans des blocs de cellules tumorales à une fréquence très significativement plus élevée que dans des cellules saines. Des incertitudes subsistent cependant sur la fiabilité des méthodes de dosage. Les études épidémiologiques classiques disponibles sur les cohortes de sujets vaccinés ne confirment pas cette hypothèse, mais elles se heurtent à un problème de puissance statistique. Certains considèrent que les études épidémiologiques moléculaires sont plus fiables et le débat n'est donc pas clos.

## 2.13 Circonstances d'exposition cancérogène (non exhaustives)

### 2.13.1 Tabagisme passif

Le tabagisme passif est classé cancérogène certain par le CIRC pour l'homme sur la base du cancer du poumon. Son rôle est aujourd'hui débattu pour le cancer du sein et pour les tumeurs cérébrales de l'enfant.

### 2.13.2 Travail posté

LE CIRC a ajouté en novembre 2007 à la liste des agents « probablement cancérogènes » (groupe 2A) le travail posté, impliquant des perturbations du cycle circadien. Il s'appuie sur une série d'études épidémiologiques réalisées auprès d'infirmières travaillant de nuit et d'hôtesses de l'air soumises à de fréquents décalages horaires.

### 2.13.3 Autres secteurs d'activité

Plusieurs autres secteurs d'activité sont classés dans la catégorie 1 par le CIRC : Ce sont les cokeries, les usines à gaz (produit à partir du charbon), la distillation des goudrons, les travaux de couverture et d'étanchéité réalisés à partir de goudron de houille, la production d'aluminium, la fabrication d'électrodes de carbone, le ramonage, et les travaux générant des suies.

## II Questions scientifiques en débat

Cette deuxième partie se rapporte aux questions qui font l'objet de débats au sein de la communauté scientifique. Ces questions ont été abordées dans le rapport de l'expertise Inserm 2008, ainsi que dans les autres rapports d'organismes et agences sanitaires français et internationaux.

- Comment expliquer l'augmentation de l'incidence de certaines localisations cancéreuses et la diminution de l'incidence d'autres ?
- Quel rôle attribuer aux facteurs environnementaux dans cette incidence ?
- Quelles sont les limites des approches méthodologiques actuelles pour établir la causalité éventuelle des différents facteurs ?
- Quelles sont les méthodes à développer pour améliorer les connaissances sur le caractère cancérogène ou pas des différents facteurs environnementaux ?

Des colloques et séminaires sont régulièrement consacrés à ces questions. Il n'y a pas, actuellement, de réponses consensuelles à toutes ces questions. Cependant, les avancées significatives de la recherche de ces dernières années ont permis de mieux éclairer les problématiques des liens « cancers et environnement ». Ces avancées vont pouvoir permettre de préciser les enjeux et les termes des débats dans la société.

### 3 Augmentation de l'incidence de certains cancers

On peut rappeler que le phénomène cancéreux correspond de façon générique à une multiplication anarchique, et parfois indifférenciée, de cellules anormales. Il existe « des cancers », avec des manifestations cliniques et des possibilités thérapeutiques variables. Cette diversité d'expression pathologique peut également refléter des étiologies diverses. Le d'un cancer passe par l'histocytologie qui permet une relative aisance de caractérisation de la pathologie cancéreuse par rapport à d'autres maladies chroniques.

Il y a plusieurs explications sur l'origine biochimique de la cancérogenèse qui ont leur utilité pour la compréhension du développement du cancer. La théorie classique de la mutagénèse s'appuie sur la nécessité de mutations cellulaires pour la survenue d'un cancer, correspondant à l'initiation, suivie d'une croissance préférentielle des cellules mutées dans le cadre de la promotion. D'autres théories explorent les possibilités d'événements précurseurs ayant lieu au niveau des tissus et non des cellules isolées. Enfin, certaines autres s'intéressent au rôle des différents types de mort cellulaire (Apoptose...) dans le développement des tumeurs cancéreuses. Ainsi, la nécessité de la mutagénèse comme préalable à la cancérogenèse est aujourd'hui discutée.

Le constat d'une augmentation de l'incidence des cancers lors de ces dernières décennies est partagé. Le rôle de certains facteurs (le tabac, l'alcool, la nutrition...) est maintenant bien établi pour certaines localisations. Pour autant, le rôle éventuel des facteurs environnementaux dans l'augmentation de cette incidence est discuté pour chacun d'entre eux. En effet, les données disponibles sont le résultat de méthodes diverses de chiffrage des différents indicateurs (taux d'incidence, de mortalité, etc.), de l'évolution de ces indicateurs dans le temps, et de la période des études considérées.

Un autre aspect concerne l'importance du vieillissement, souvent avancé pour expliquer une partie de l'augmentation des cancers. L'augmentation de la fréquence de survenue de la plupart des cancers avec l'âge est réelle, même après prise en compte des autres facteurs.

Les évolutions au cours du temps de la taille de la population et de son vieillissement sont prises en compte par les méthodes de standardisation des taux d'incidence. De ce fait, le rôle du vieillissement dans l'augmentation de l'incidence apparaît comme limité.

Par ailleurs, la différenciation entre un rôle de potentialisation et un rôle d'initiation ou de promotion de chacun des facteurs environnementaux est plus difficile à appréhender. En effet, les pathologies observées aujourd'hui sont en lien avec des expositions anciennes qui, pour certaines, peuvent avoir diminué ou changé de nature et ne plus présenter ici et maintenant la même pertinence.

L'évolution des techniques et des modalités de diagnostic de certains cancers au cours des dernières décennies a permis d'améliorer considérablement le diagnostic de certains cancers qui étaient autrefois ignorés. Des cancers non détectables jusqu'au début des années 2000 sont désormais identifiés grâce aux techniques actuelles. C'est le cas en particulier des cancers des organes profonds tels que les cancers du pancréas. Les techniques d'imagerie ont ainsi permis de proposer des tests de dépistage qui sont parfois appliqués à grande échelle comme dans le cas du cancer du sein. C'est le cas aussi du développement et de l'utilisation de tests biologiques pour la recherche de marqueurs précoce de la maladie. Toutefois, l'utilisation à grande échelle de ces tests, sans respecter les recommandations de bonnes pratiques, peut faire apparaître statistiquement une augmentation de l'incidence de la maladie sans effet notable sur la mortalité. L'exemple le plus usuel est celui du dépistage du cancer de la prostate par le dosage sanguin du « Prostate Specific Antigen » (PSA)

## 4 Méthodes et limites d'évaluation du potentiel cancérogène des facteurs environnementaux

Cette évaluation est basée sur la combinaison des connaissances scientifiques obtenues à partir de plusieurs types d'études : épidémiologiques, cliniques, expérimentales *in vivo*, *ex vivo*, et *in vitro*, au niveau génétique ou cellulaire, etc. Cette évaluation est en constante évolution en raison de l'amélioration des techniques et de la diffusion élargie des données issues des études et des recherches : mesures des expositions et des incidences, observations cliniques, résultats expérimentaux, etc. De ce fait, la classification d'un agent dans une catégorie de cancérogènes n'est pas définitive et peut évoluer dans le temps.

### 4.1 L'approche épidémiologique

L'épidémiologie est la discipline majeure pour l'évaluation du risque de cancers attribuables à des facteurs environnementaux pour l'homme. Elle correspond en effet au plus fort niveau de preuve dans le cas d'études de cohortes prospectives ou historiques puisqu'elle permet de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer chez des sujets exposés. Ces études indiquent une probabilité d'association entre une exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux et la survenue d'un cancer. Cette probabilité d'association s'exprime par des paramètres qui dépendent du type d'étude épidémiologique.

Les deux paramètres principaux utilisés sont le risque relatif et le risque attribuable. Le risque relatif indique par combien le risque de cancer est multiplié chez une personne exposée par rapport à une personne non exposée. Le risque attribuable va exprimer quelle est la proportion des cancers qui peuvent être attribués à l'exposition à un facteur particulier. Les fractions

attribuables sont beaucoup plus délicates à calculer que les risques relatifs et donc sujettes à controverse, certains auteurs en récusant même l'utilité.

Ces deux paramètres de risque relatif et de risque attribuable sont donnés avec un seuil de significativité statistique, choisi par les auteurs, et qui est au plus de 5%.

Ce seuil indique la probabilité de se tromper, c'est-à-dire la probabilité que l'hypothèse testée dans l'étude apparaisse comme vraie alors qu'elle est fausse.

Il faut noter qu'il est souvent difficile de calculer ces risques pour la majorité des agents environnementaux étudiés à cause des incertitudes sur plusieurs des éléments nécessaires à une estimation fiable de ces risques. En particulier, la mesure des niveaux d'exposition de la population aux agents étudiés avec un haut niveau de fiabilité, requiert des moyens conséquents et difficiles à réunir. Ceci explique souvent les différences entre les résultats publiés.

Cette difficulté d'évaluation des niveaux d'exposition environnementale existe dans toutes les études épidémiologiques. Ceci est vrai aussi bien pour les expositions présentes ou à venir (dans le cadre des études de cohorte par exemple), que pour l'évaluation des expositions passées.

En termes de santé publique, un cancérogène associé à un risque relatif très faible, mais qui donne lieu à une exposition très répandue dans la population, pourra être responsable d'un nombre de cancers plus important qu'un cancérogène beaucoup plus puissant qui donne lieu à une exposition peu répandue.

D'où l'importance, déjà évoquée, des mesures ou des estimations des expositions, avec une caractérisation et une quantification aussi précise que possible, en particulier pour les expositions passées (cumulées ou non), mais aussi pour les multi-expositions. Cela nécessite d'identifier les paramètres chimiques et biologiques les plus pertinents qui permettent la meilleure estimation possible des expositions. Un effort de recherche est fait en sens. Il faut le développer.

Par ailleurs, une difficulté supplémentaire peut se présenter si le composé d'origine n'est pas lui-même le cancérogène actif, car des modifications métaboliques aboutissent parfois à la production dans l'organisme de formes plus actives. De plus, lorsque les métabolites, plus que les composés primitifs, sont en cause, les variations interindividuelles peuvent être plus importantes.

L'ensemble de ces considérations contribuent aux difficultés de mesure des expositions à partir des seules données disponibles, souvent peu précises et lacunaires. Ceci est encore plus ardu pour des expositions à faibles doses, dites « environnementales ». Dans ce cas, il est nécessaire de disposer de données fiables recueillies à partir d'échantillons de grande taille pour avoir une puissance statistique suffisante.

## 4.2 Critères de causalité

Une association statistiquement significative retrouvée dans plusieurs études concordantes ne suffit pas pour établir le caractère causal d'une relation. D'autres critères sont nécessaires. Ce sont les « critères de causalité ». Ils ont été définis dans les années 1950 par Bradford Hill et sont encore utilisés aujourd'hui. Leur pertinence demeure, même si certains doivent être envisagés avec plus de circonspection qu'autrefois.

Le premier critère est celui de la force de l'association entre l'exposition et la survenue de la maladie. Plus elle est élevée, plus la probabilité de causalité est forte. Cela n'implique pas qu'une association faible ne puisse pas être causale, mais cela nécessitera une discussion plus fine d'autres critères, en particulier pour éliminer l'influence éventuelle de facteurs de confusion.

Les principaux autres critères qui permettent d'estimer les liens de causalité, comprennent :

- La relation dose-effet : plus le niveau d'exposition est élevé, plus l'effet mesuré doit être marqué.
- La temporalité : l'exposition doit précéder l'effet.
- La spécificité de l'association : une maladie particulière est associée à une exposition précise, critère souvent difficile à remplir pour les pathologies plurifactorielles telles que les cancers.
- La reproductibilité des résultats : l'association doit être confirmée par d'autres études comparables.
- La plausibilité biologique : la possibilité d'expliquer par des mécanismes biologiques les résultats observés.
- La cohérence biologique : les résultats doivent être cohérents avec d'autres résultats obtenus par d'autres types d'études (cliniques, expérimentales, etc.)

#### **4.3 Mécanismes d'action cancérogène et effets aux faibles doses**

Le potentiel cancérogène d'un agent peut s'exercer soit *via* un mécanisme d'action principal génotoxique (direct ou après métabolisation) soit *via* un mécanisme non génotoxique impliquant d'autres voies de toxicité : mécanismes épigénétiques, modification des signaux cellulaires, induction d'un stress cellulaire, perturbation endocrinienne... Cette distinction entre cancérogènes génotoxiques et cancérogènes non génotoxiques, encore largement utilisée, tend à s'estomper car les données récentes montrent que ces mécanismes sont souvent intriqués et peuvent s'exercer pour un même agent simultanément ou consécutivement.

Pour les agents considérés comme des cancérogènes génotoxiques, il est généralement admis que leur toxicité puisse s'exercer même pour de très faibles doses et une dose seuil en-dessous de laquelle aucun effet cancérogène ne peut être observé ne peut pas être déterminée – on parle dans ce cas d'une toxicité sans seuil de dose. Cette toxicité s'exprime le plus souvent avec un temps de latence (entre le début de l'exposition et la manifestation de l'effet cancérogène) très long. Pour les cancérogènes non génotoxiques, il est généralement admis l'existence d'une dose en dessous de laquelle les effets ne sont pas observables – on parle alors d'une toxicité à seuil de dose.

La détermination de la relation entre une exposition à faible dose, à un agent environnemental, et un effet cancérogène, est difficile chez l'homme. En effet, pour un grand nombre de facteurs cancérogènes débattus, l'exposition observée, est, d'une part à des niveaux très faibles, et d'autre part, la durée des expositions pour lesquelles on dispose de données fiables, est limitée.

#### **4.4 Extrapolation des résultats obtenus en toxicologie expérimentale.**

Les études de toxicité expérimentale ont permis d'améliorer considérablement les connaissances sur les mécanismes d'action d'un grand nombre de substances toxiques en général, et cancérogènes en particulier. Ainsi, il est généralement admis que lorsqu'une substance a un effet avéré chez deux espèces animales, on peut considérer qu'elle peut avoir un effet comparable chez l'homme, sauf lorsqu'il est démontré que les mécanismes d'action métaboliques mis en évidence ne peuvent pas se produire chez l'homme.

Les recherches toxicologiques ont notamment pour but d'établir la vraisemblance biologique d'un effet cancérogène. La mise en évidence des mécanismes d'action des agents cancérogènes a recours à un ensemble de modèles expérimentaux qui sont nombreux et diversifiés : tests *in vitro*, *ex vivo*, et *in vivo*.

Ces tests sont bien caractérisés pour les agents génotoxiques (protocoles standardisés, résultats reproductibles...) alors que pour les agents non génotoxiques, les protocoles sont moins bien structurés et les résultats des essais dépendent souvent du niveau d'expertise de chaque laboratoire et de la pertinence des modèles cellulaires et des modèles animaux utilisés. De plus, certaines substances peuvent avoir un mécanisme génotoxique dans un processus cancérogène donné et un autre mécanisme non génotoxique dans un autre processus.

Les études de toxicité expérimentale permettent donc de prédire dans un certain nombre de cas les effets de ces substances cancérogènes chez l'homme. La transposition à l'homme des résultats obtenus en toxicologie expérimentale est clairement établie dans certains cas, elle est difficile dans d'autres.

## 5 Classifications des agents cancérogènes

Plusieurs classifications basées sur des critères scientifiques existent au niveau international. Celle adoptée dans l'expertise collective, avec la précision apportée qu'elle s'applique au site de cancer considéré, repose sur la classification du CIRC. Par ailleurs, il existe des classifications à visée réglementaire dont la classification de l'Union européenne dans le cadre de la Directive 67/548/CE

### 5.1 Classification du CIRC

Le CIRC classe les agents, mélanges et expositions évalués dans le cadre des « IARC Monographs for the evaluation of carcinogenic risk to humans » en 4 catégories : le groupe 1 (qui compte actuellement 105 agents) est celui des cancérogènes avérés pour l'être humain. Le groupe 2 est divisé en deux : groupe 2A (66 agents) qui est celui des cancérogènes probables pour l'être humain et groupe 2B (248 agents) qui est celui des cancérogènes possibles pour l'être humain. Le groupe 3, très souvent présenté comme non cancérogène de façon abusive, est celui des agents (515) non classifiables quant à leur cancérogénicité pour l'être humain. Enfin, un groupe 4 (1 seul composé, le caprolactame) est celui des agents probablement non cancérogènes pour l'être humain. Sauf exception rare, seuls les agents pour lesquels il y a des preuves chez l'homme, essentiellement une étude épidémiologique de qualité, appartiennent au groupe 1. Pour les agents du groupe 2A, l'évidence épidémiologique, limitée ou insuffisante est combinée aux résultats de l'expérimentation animale lorsqu'ils sont disponibles pour mener aux groupes 2A ou 2B. Les cancers du groupe 2A doivent être considérés au même niveau de risque que ceux du groupe 1

L'expertise du CIRC est basée sur l'examen de toutes les données scientifiques disponibles. Une revue de ces données est publiée régulièrement sous forme de monographies, qui attestent de l'ensemble des connaissances établies sur la cancérogénicité des agents examinés. Le classement dans l'une des catégories est provisoire, et une monographie plus récente peut modifier une monographie ancienne. Le CIRC prend en compte les agents et groupes d'agents, qu'ils soient chimiques, physiques ou biologiques, mais aussi les mélanges et les circonstances d'exposition, où sont classées par exemple, les professions. Il faut noter que lorsqu'un groupe d'agents est évalué, la classification s'applique à l'ensemble du groupe mais pas nécessairement à chacun de ses composants.

## 5.2 Classification de l'Union européenne

Elle est basée sur des critères scientifiques, mais tient compte de données socio-économiques. Les critères et la procédure de classification ont été renouvelés par la directive 2009/2/CE du 15 janvier 2009.

Dans le cadre du règlement européen REACH (1907/2006/EEC), chaque Etat-membre peut proposer une classification et un étiquetage harmonisés de substances. La proposition peut aussi provenir directement de l'industrie ou de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) à la demande de la Commission Européenne. Le Comité d'évaluation des risques de l'ECHA donne un avis consultatif sur la proposition. Cet avis est soumis à la Commission Européenne qui prend la décision finale

Les produits ou substances sont classés en 3 catégories.

- La première catégorie regroupe les produits ou substances qui sont considérés comme cancérogènes pour l'homme. Le classement dans cette catégorie repose sur des données épidémiologiques qui prouvent l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition et l'apparition d'un cancer.
- La deuxième catégorie regroupe les produits ou substances qui sont assimilés à des cancérogènes pour l'homme. La présomption que l'exposition de l'homme à de telles produits ou substances peut provoquer un cancer est forte.
- La troisième catégorie regroupe ceux qui sont préoccupants pour l'homme en raison des effets cancérogènes possibles. Ils sont eux mêmes classés en deux sous-catégories : les produits ou substances suffisamment étudiés, et les produits ou substances insuffisamment étudiés. La classification de ces derniers est provisoire en attendant les résultats des études complémentaires.

## 6 Susceptibilité génétique, polymorphismes génétiques, et facteurs environnementaux

Dans l'état actuel des connaissances, seule une petite proportion des cancers, inférieure à 10%, peut être directement liée à la présence de gènes modifiés. C'est le cas des gènes « BRCA 1 ou 2 » mutés qui sont responsables d'un risque très augmenté de cancer du sein ou de l'ovaire, ainsi que de certaines tumeurs de l'enfant.

On considère en général, que la « compétence » métabolique entre diverses espèces, mais aussi entre les individus d'une même espèce, peut présenter de grandes différences. Si un tel écart par rapport à la norme se manifeste avec une fréquence inférieure à 1%, on parle d'un défaut génétique, sinon d'un cas de polymorphisme.

Lors des 20 dernières années, un grand nombre d'études ont été menées pour mettre en évidence le rôle des facteurs génétiques dans la survenue des cancers. Elles ont permis d'identifier des mutations rares à forte pénétrance dans des familles présentant une fréquence élevée de sujets atteints de cancers pour certaines localisations.

Cependant, la plupart des auteurs considère que la part attribuable à chacune de ces mutations génétiques est le plus souvent limitée. Il est plus probable que plusieurs mécanismes polygéniques interviennent, mettant en jeu de nombreux allèles délétères. Chacun d'entre eux peut être à l'origine d'une modification d'une voie métabolique plus ou moins importante dans le processus de cancérisation. Le polymorphisme peut toucher d'autres gènes que ceux codant pour des enzymes impliquées dans la métabolisation des xénobiotiques, comme les gènes

suppresseurs de tumeurs ou les gènes codant pour des enzymes de réparations des lésions à l'ADN. C'est la combinaison complexe de ces polymorphismes génétiques qui expliquerait la grande variabilité du risque de cancer d'un individu à l'autre.

Ces polymorphismes peuvent avoir un impact important au niveau d'une population dans le cas où leur fréquence est élevée même si leur effet est limité, ou encore dans le cas d'une fréquence faible, mais avec un effet fort. Les résultats de plusieurs centaines d'études d'associations entre des polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population générale et divers cancers ont été publiés ces dernières années. Cependant, elles n'ont pas permis, dans la plupart des cas, de confirmer les associations mises en évidence. Il existe cependant des exceptions, telle l'augmentation du risque de cancer de la vessie associé au génotype « NAT-2 acétyleur lent », retrouvée dans la majorité des études cas-témoins réalisées en population générale. La discordance fréquente des résultats de ces études peut s'expliquer par leur puissance statistique insuffisante, due à la faiblesse de la taille des échantillons de populations étudiées (quelques centaines de cas).

En résumé, plusieurs variants d'un même gène, et plusieurs gènes appartenant à une même voie métabolique interviennent probablement dans le processus de cancérisation. Une même personne peut être à risque élevé de cancer pour certains polymorphismes et à faible risque pour d'autres. Il est probable que la population générale comporte une faible proportion de personnes portant beaucoup de polymorphismes à risque élevé et une forte proportion de personnes ayant à la fois des polymorphismes à haut risque et d'autres à faible risque.

La somme des effets de ces polymorphismes est donc difficile à évaluer dans les études actuelles, qui ne prennent en compte, le plus souvent, qu'un ou deux polymorphismes génétiques, et sont basées sur des échantillons de population de taille insuffisante pour mettre en évidence de faibles excès de risque. L'étude simultanée des associations entre plusieurs polymorphismes génétiques et divers agents cancérogènes débattus de l'environnement nécessite des tailles d'échantillons importantes qui ont besoin d'être augmentées.

Cependant, la recherche de ces indicateurs génétiques peut permettre d'identifier des populations plus à risques de développer un cancer du fait d'une plus grande susceptibilité.

## 7 Fenêtres d'exposition et effets transgénérationnels

Plusieurs familles de substances toxiques peuvent avoir des effets qui se manifestent longtemps après l'exposition, parfois même sur les générations suivantes. Ces effets ont été mis en évidence en expérimentation animale et sur des populations humaines pour un certain nombre d'entre eux. Parmi eux, figurent plusieurs perturbateurs endocriniens et des agents cancérogènes avérés ou probables.

Les expositions mises en cause sont le plus souvent à très faible dose et peuvent survenir tout au long de la vie, en commençant par la période fœtale, voire préconceptionnelle. Il existe cependant des périodes de fragilité, pendant lesquelles les capacités de défense et de détoxication de l'organisme sont insuffisantes, voire absentes. Il s'agit essentiellement, mais pas uniquement, de certains stades du développement embryonnaire et lors de la petite enfance. De plus, lors de ces périodes d'exposition précoces, certaines modifications métaboliques peuvent être irréversibles. Ces périodes de fragilité constituent ainsi de véritables fenêtres d'exposition critiques dont les effets ne sont généralement pas visibles sur le moment.

Des modifications du génome sans altération de la séquence d'ADN (effets épigénétiques) qui peuvent perdurer sur plusieurs générations ont été observées après une exposition à des xénobiotiques. Des études récentes sur l'impact des perturbateurs hormonaux (dont les

cœstrogènes de synthèse, les xénoœstrogènes et les phytoœstrogènes) ont montré que ces modifications pouvaient provoquer des effets pathologiques dans la descendance, non exposée, d'individus ayant été exposés, et ce, même en dehors d'une grossesse. Ainsi, il est établi que l'exposition au Diéthylstilbestrol (DES) est en relation avec le « cancer à petites cellules » du vagin chez des femmes nées de mères exposées.

## 8 Multi-expositions et interactions

Il existe aujourd'hui un large consensus pour reconnaître l'existence d'un lien entre la survenue de certains cancers et l'environnement en général. Il n'en demeure pas moins qu'il est difficile d'établir, dans un grand nombre de cas, une relation de cause à effet entre l'exposition à un agent environnemental précis et la survenue du cancer. La plupart des cancers ont, en effet, des causes multiples et leur survenue dépend de plusieurs paramètres dont les facteurs environnementaux. Ainsi, il est maintenant bien établi que l'exposition simultanée au tabac et à l'amiante augmente très fortement la probabilité de survenue des mésothéliomes. Il en est de même pour l'exposition à l'alcool et le cancer du foie en lien avec les hépatites.

Parmi les facteurs le plus fréquemment évoqués, on peut citer la nature physico-chimique du composé, le niveau et la durée d'exposition, et la vulnérabilité des individus. Ce sont ces facteurs qui sont historiquement et habituellement repris dans les études toxicologiques.

Il existe néanmoins de nombreux autres facteurs et/ou paramètres beaucoup plus difficiles à quantifier expérimentalement, dont le rôle reste souvent méconnu, et sur lesquels la recherche en toxicologie devrait consacrer ses efforts. Parmi ces points, le problème des interactions entre facteurs est capital à apprêhender dans la maîtrise du risque pour les populations. Nous savons peu de choses sur les effets des mélanges et sur les interactions entre les modes d'action des différents composés de l'environnement auxquels nous sommes exposés. Ce point est crucial, car, contrairement aux conditions expérimentales d'évaluation toxicologique, dans lesquelles les études sont réalisées sur un produit pur isolé, les populations sont systématiquement soumises à des pluri-expositions.

Les interactions entre différents polluants peuvent faire intervenir au niveau cellulaire différents mécanismes et se traduire par une réponse de l'organisme qui peut être simplement l'addition de leurs réponses individuelles, mais qui peut aussi être plus forte ou plus faible que celle attendue à partir des réponses individuelles. Plusieurs termes sont utilisés en pharmacologie et en toxicologie pour définir le type d'interaction :

- Un effet additif correspond à la situation dans laquelle l'effet combiné de deux agents chimiques est égal à la somme des effets de chaque composé considéré isolément (exemple d'additivité :  $2 + 3 = 5$ ).
- Un effet synergique correspond à la situation dans laquelle l'effet combiné de deux composés est supérieur à la somme des effets de chacun des composés pris isolément (exemple :  $2 + 2 = 20$ ).
- La potentialisation est la situation dans laquelle un composé n'a pas d'effet toxique avéré sur un organe ou système, mais son association avec un autre composé va conduire à un effet toxique beaucoup plus sévère de ce dernier (exemple :  $0 + 2 = 10$ ).
- L'antagonisme est la situation dans laquelle deux composés chimiques, administrés simultanément, interfèrent l'un avec l'autre, avec au final un effet moindre que celui attendu à partir des effets de chacun pris isolément (exemple :  $4 + 6 = 8$ ). Les effets antagonistes peuvent résulter de différents mécanismes (antagonisme fonctionnel, antagonisme chimique ou inactivation, antagonisme mécanistique, antagonisme au niveau des récepteurs) et ils

sont souvent recherchés et développés dans le domaine de la toxicologie clinique où ils sont à la base de nombreux antidotes.

La possibilité d'interactions entre polluants de l'environnement peut ainsi conduire à des effets multiples. C'est le cas pour certains contaminants qui sont souvent associés (pesticides et dioxines) ou dans le cas de contaminants associés à des particules (constituants de particules atmosphériques).

La notion d'association et d'interaction n'est pas limitée à la prise en considération de polluants chimiques. L'exposition de la population générale à un ou plusieurs agents chimiques et physiques, souvent à de faibles doses, peut être à l'origine de certains effets encore mal connus.

Ces pluri-expositions peuvent survenir au même moment et dans un même lieu, mais aussi à des moments et en des lieux différents. On peut citer les expositions dans l'environnement général et domestique, intérieur et extérieur, familial et professionnel. Dans ce domaine, les inégalités sociales et les nouveaux modes de vie (mobilité professionnelle, emploi précaire...) rendent nécessaire la prise en considération de ces facteurs dans les études.

A cet effet, il est important de définir un cadre de concertation chargé de préciser et d'orienter les axes de recherche et d'études dans ce domaine. Une possibilité à explorer est celle d'une concertation regroupant les agences sanitaires et les organismes de recherche.

## **9 Parts attribuables aux facteurs environnementaux dans l'incidence des cancers et dans leurs impacts sanitaires et socio-économiques**

Les questions scientifiques passées en revue dans les chapitres précédents ont montré les difficultés qui se posent pour la caractérisation et l'évaluation du potentiel cancérogène de chacun des différents facteurs environnementaux. A cela s'ajoute l'insuffisance de données d'exposition fiables, aussi bien pour les expositions présentes que passées.

Or, la part d'incidence, qui peut effectivement être attribuée à une modification de l'exposition de la population au(x) facteur(s) de risque considéré(s) est quantifié en fonction, d'une part de la force de l'association entre ce(s) facteur(s) de risque et le(s) cancer(s), et d'autre part de la prévalence de cette exposition. Le risque attribuable correspond donc à la proportion de l'incidence qui pourrait être évitée en supprimant l'exposition au(x) facteur(s) de risque considéré(s).

En l'absence de données épidémiologiques fiables et suffisantes, l'estimation de ce risque attribuable ne peut être que partielle et conditionnelle. Elle est alors basée sur des jugements d'experts. Un nombre très limité de rapports et d'expertises ont été publiés ces dernières années par des organismes internationaux. Ils donnent des estimations assez variables de ces parts attribuables à l'environnement. En fait, ces estimations sont le reflet de ce qui a été publié dans la littérature scientifique. Or celle-ci ne couvre qu'une fraction du champ des facteurs cancérogènes environnementaux avec des informations hétérogènes, incomplètes, et parfois spécifiques à des catégories de populations ou de régions.

Le tableau V est extrait d'un document de l'Agence européenne de l'environnement de 2005. Il donne un aperçu de la variabilité de l'estimation de la force d'association entre les facteurs de risques environnementaux et le cancer.

**TABLEAU V**

**EXEMPLES DE PROBABILITES D'ASSOCIATION ENTRE LES  
FACTEURS DE RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET LE CANCER**

Facteur de risque environnemental	Probabilité de l'association	Descripteur qualitatif
• radon	très probable (90-99%)	Risque statistiquement significatif : au delà de tout doute raisonnable
• champs électromagnétiques	probabilité faible (10-33%)	Suspicion scientifique du risque
• radioactivité (à très faible dose)	très peu probable (1-10%)	Faible risque
• pollution de l'air, principalement PM <=2.5 • tabagisme actif ou passif • certains pesticides • amiante • toxines naturelles (aflatoxine) • radiation (dont rayons solaires) • certains métaux (arsenic, cadmium, chrome) • dioxines • HAP		

Source: EEA, 2005

Le tableau VI montre les estimations, publiées entre 1981 et 2007, de la mortalité par cancer en fonction de différents facteurs de risque. On constate que, mis à part certains facteurs de cancers repris dans les 5 études (tabac, alcool, agents infectieux, rayonnements...), la plupart des autres facteurs de risque n'ont été repris que dans les études de Doll et Peto de 1981 et 2005. Ce tableau montre ainsi la diversité des estimations de la mortalité en fonction des différents facteurs de risque environnementaux.

**TABLEAU VI**

**EVOLUTION DES ESTIMATIONS DE LA MORTALITE PAR CANCER  
POUR DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE DE 1981 A 2007\***

Facteur de risque	Doll et Peto, Etats-Unis, 1981		Olsen et al, Pays nordiques, 1997		Doll et Peto, Royaume uni, 2005		Danaei et coll., 2005	CIRC, France, 2005		
	Décès global (%)	Etendue de l'estimation	Cas hommes (%)	Cas femmes (%)	Décès global (%)	étendue de l'estimation	Décès global (%)	Décès hommes (%)	Décès femmes (%)	Décès global (%)
Tabac	30	25-40	19	9	30	27-33	29	33,4	9,6	23,9
Alcool	3	2-4	2	1	6	4-8	4	9,4	3	6,9
Agents infectieux	10 ?	1- ?	2 (g)	3 (g)	5	4-15	<1,5 (h)	3,3	4,4	3,7
Nutrition Obésité et surpoids Inactivité physique	35	10-70	? (d) <1 NI	? (d) <1 NI	25	15-35	3 (i)	NI	NI	NI
Profession Pollution Pollution urbaine Produits industriels Additifs alimentaires	4 2 <1 (b)	2-8 <1-5 <1-5	3 <1 (e) NI	<1 <1 (e) NI	2 2 NI	1-5 1-5 NI	NI NI 1	3,7 0,04-1 NI	0,5 0,3 NI	2,4 0,1-1 NI
Médicaments et procédures médicales Hormonothérapie substitutive et contraceptifs oraux Facteurs liés à la reproduction	1(a)	0,5-3	NI	NI	<1	0-1	NI	NI	NI	NI
			NI	NI			NI	NI	2,2	0,9
7 (s)	1-13	NI	NI	15	10-20	NI	NI	1,1	0,4	
Rayonnements ionisants non médicaux Rayons ultraviolets Rayonnements ionisants d'origine humaine	3 (c)	2-4	<1 (f)	<1 (f)	4	3-5	NI	NI	NI	NI
			4	5	1	1	NI	0,6	0,6	0,6
NI (r)	NI	2	3	<1	<1-1	NI	NI	NI	NI	NI

\*, symbole (?) et étendue rapportés comme dans la publication d'origine

NI : facteur non considéré comme un facteur de risque pour l'étude

(a) inclut les irradiations médicales, les agents chimiothérapeutiques, les contraceptifs oraux, l'hormonothérapie de substitution

(b) inclut les agents chimiques et physiques introduits dans la vie quotidienne par l'industrie contemporaine

(c) appelés facteurs géophysiques par Doll et Peto 1981 et incluant les rayonnements non médicaux et les ultraviolets

(d) les auteurs ont considéré que les données sont insuffisantes pour calculer la fraction attribuable

(e) limité au tabagisme passif

(f) limité au radon

(g) limité aux infections par Helicobacter pylori

(h) limité aux relations sexuelles sans précaution (1%) et seringues contaminées dans le cadre de soins (<0,5%)

(i) peu de fruits et légumes

(r) inclut dans la catégorie « médicaments et procédures médicales »

(s) inclut les comportements sexuels tels que les agents infectieux impliqués dans le cancer du col utérin

(z) limité au cancérogènes avérés (classe I) et aux données d'exposition disponibles

Source : CIRC, 2007

**Afsset • Avis « Cancers et Environnement »**

Le tableau VII regroupe les différentes estimations de fractions attribuables à l'environnement pour certains cancers selon différentes études internationales publiées entre 2001 et 2006.

**TABLEAU VII**  
**ESTIMATION DE LA FRACTION ATTRIBUABLE A L'ENVIRONNEMENT  
POUR CERTAINS CANCERS SELON DIFFERENTES ETUDES.**

Sources	Localisation (CIM-9)	Facteur de risque pris en compte	Fraction attribuable	Autres indicateurs
HPA (Mathews I. et Parry P, 2005)	Cancers (cancer du rein, cerveau et système nerveux central, Lymphome non-Hodgkinien, leucémie, tous cancers)	non précisé	entre 5 et 90%, chez l'enfant	
OMS (OMS, 2006a ; OMS, 2006b)	Tous cancers 140-208	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infection à <i>Helicobacter pylori</i>,</li> <li>• substances chimiques, (benzène, oxyde d'éthylène),</li> <li>• rayonnements UV</li> <li>• aflatoxine,</li> <li>• <i>Papillomavirus</i>,</li> <li>• tabagisme passif,</li> <li>• pollution de l'air extérieur,</li> <li>• radon,</li> <li>• exposition professionnelle (radiation ionisante, amiante, substances chimiques telles que le chrome, le nickel, le cadmium),</li> </ul>	entre 12 et 29%, Global	Décès ( $\times 10^3$ ) : 194 en zone Europe A  DALY ( $\times 10^3$ ) 1 600 en zone Europe A
	Cancer du poumon 162	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tabagisme passif,</li> <li>• pollution de l'air extérieur,</li> <li>• radon</li> <li>• exposition professionnelle (radiation ionisante, amiante, substances chimiques telles que le chrome, le nickel, le cadmium)</li> </ul>	entre 6 et 55% chez les hommes et les femmes en pays développés	Décès ( $\times 10^3$ ) : 60 en zone Europe A  DALY ( $\times 10^3$ ) 485 en zone Europe A
	Autres cancers 140-208 (162 exclu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infection à <i>Helicobacter pylori</i>,</li> <li>• substances chimiques, (benzène, oxyde d'éthylène),</li> <li>• rayonnements UV,</li> <li>• aflatoxine,</li> <li>• <i>Papillomavirus</i></li> </ul>	entre 10 et 34%, chez les hommes, en Pays développés entre 10 et 23% chez les femmes, en Pays développés	Décès ( $\times 10^3$ ) : 134 en zone Europe A  DALY ( $\times 10^3$ ) 1 115 en zone Europe A
OCDE (Meise J.M. et Hollander A.E.M. 2001)	Tous cancers 140-208	« facteurs de risques ayant des conséquences significatives sur la morbidité, la mortalité et les aspects sanitaires de la qualité de vie en excluant les risques professionnels et les comportements individuels »	entre 1 à 5%, pour les pays à haut revenu, membres de l'OCDE	

Source : Afsset, 2007

Les estimations des fractions de cancers attribuables à l'environnement (FAE) concernent soit des localisations cancéreuses particulières, soit l'ensemble des cancers. Elles prennent en compte rarement un facteur environnemental précis (exception faite de l'amiante ou le tabac), mais le plus souvent un mélange de plusieurs facteurs. Les valeurs varient ainsi de 1 à 55%, voir 100% pour le cas de l'exposition à l'amiante chez les mélanésiens. Cependant, les valeurs les plus fréquentes fluctuent entre 5 et 30% selon les facteurs et les localisations considérés. Elles montrent, malgré les limites de ces estimations, l'importance du rôle de ces facteurs environnementaux dans le développement des cancers. En conséquence des fluctuations de ces parts attribuables aux facteurs environnementaux, l'évaluation des impacts socio-économiques des pathologies liées à l'environnement, dont les cancers, s'en ressent et soumis à des limites évidentes.

Cependant, des efforts d'estimation de ces impacts ont été faits ces dernières années par quelques organismes internationaux. Dans ce cadre, l'Afsset a publié en octobre 2007 un rapport sur les coûts de certaines pathologies liées à la pollution, intitulé : « Étude d'impact sur les coûts que représentent pour l'Assurance maladie certaines pathologies liées à la pollution. Illustration avec l'asthme et le cancer ».

Cette évaluation repose sur un certain nombre de données et de méthodes qui permettent d'avoir une évaluation approchée de ces coûts, dans les limites inhérentes aux postulats et aux données qui sont à la base de ces méthodes.

Le tableau VIII donne, à titre d'exemple, les fractions d'incidence de cancers attribuables à l'environnement et certains paramètres indicateurs des conséquences socio-économiques des cancers liés à l'environnement dont les DALYs.

Les DALYs (Disability adjusted life years), qui sont traduits littéralement par AVAI (Années de vie ajustées sur l'incapacité), représentent la somme des années de vie perdues en raison d'un décès prématuré (survenant à un âge inférieur à l'espérance de vie) et des années de vie vécues avec une qualité de vie altérée, pondérées par un coefficient reflétant l'importance de cette altération.

## TABLEAU VIII

**FRACTIONS, DECES, ET DALYs ATTRIBUABLES A L'ENVIRONNEMENT  
EN 2000 POUR LE CANCER DU POUMON ET LES AUTRES CANCERS**

Groupe de pathologies	Facteur de risque	FAE [IC 95], en %, Pays développés	Décès attribuables Zone Europe (x1 000)	DALY attribuables Zone Europe (x1 000)
<b>Cancers</b> 140-208 /C00-C97	exposition professionnelle ou non	19 [12 ; 29], <i>Global</i>	194	1600
<b>Cancer du poumon</b> 162 / C33- C34	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagisme passif,</li> <li>• Exposition professionnelle (radiation ionisante, amiante, substances chimiques telles que le chrome, le nickel, le cadmium),</li> <li>• Pollution de l'air extérieur,</li> <li>• Radon</li> </ul>	30 [6 ; 55] ♂, <i>Pays développés</i> 30 [6 ; 55] ♀, <i>Pays développés</i>	60	485
<b>Autres cancers</b> 140-208 (162 exclu) / C00-C97 (C33-C34 exclus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection à <i>Helicobacter pylori</i>,</li> <li>• Substances chimiques, (benzène, oxyde d'éthylène)</li> <li>• Rayonnements UV</li> <li>• Aflatoxine,</li> <li>• Papilloma virus</li> </ul>	16 [10 ; 34], ♂, <i>Pays développés</i> 13 [10 ; 23] ♀, <i>Pays développés</i>	134	1115

Source : Afsset, 2007

Le RIVM (Institut national pour la santé publique et l'environnement des pays bas) a évalué en 2002 les DALY pour 6 problématiques incluant une à plusieurs nuisances (pollution de l'air - PM<sub>10</sub> et ozone-, bruit, radon, rayonnement UV et accidents de transports) et une à plusieurs pathologies sur une période de 40 années en 3 points (1980, 2000 et projection pour 2020). Le tableau IX donne les valeurs qui concernent la relation « radon - cancer du poumon », et la relation « UV – cancer de la peau »

#### TABLEAU IX

#### DALY ATTRIBUABLES AUX CANCERS DU POUMON ET DE LA PEAU, ET DUS A L'EXPOSITION AU RADON ET AUX RAYONS UV POUR 2002

Problématique	Pathologies (CIM)	DALY par million de personnes [IC90%]
Radon	Mortalité par cancer du poumon	1 200 (650-1 800)
UV	Cancer de la peau (prévalence)	Année 1980 : 998 [557 ; 1 492] Année 2000 : 1 289 [757 ; 1882] Année 2020 : 1 762 [1 054 ; 2 550]
	Cancer de la peau (incidence)	Année 1980 : 1 385 [980 ; 1 841] Année 2000 : 1 728 [1 255 ; 2 248] Année 2020 : 2 267 [1 686 ; 2 951]

Source Afsset, 2007

En conclusion, même si les estimations des impacts sanitaires des différents facteurs environnementaux de cancers présentent des limites, il est utile de les avoir, d'abord pour ceux d'entre eux qui sont relatifs à des cancérogènes avérés pour l'homme, puis pour ceux qui sont relatifs à des agents suspectés de l'être.

Les estimations des DALYs reflètent par ailleurs le poids de ces pathologies pour la société car elles permettent de calculer le coût socio-économique direct ou indirect de celles-ci en traduisant en valeur monétaire l'impact sanitaire d'un facteur de risque. Elles sont de l'ordre de plusieurs centaines de milliers, voire plusieurs millions d'années en Europe occidentale. Elles soulignent la nécessité de la mise en œuvre de mesures de diminution, voire de suppression, des expositions des populations concernées.

Ces estimations permettent, lorsqu'elles sont fiables et pertinentes, de mieux orienter et cibler les décisions publiques dans le domaine de la gestion des risques liés aux expositions aux agents environnementaux potentiellement cancérogènes

### III      Synthèse des auditions

#### Introduction

Le groupe de travail a sollicité un certain nombre d'experts et de représentants d'organismes pour recueillir leurs avis sur les liens entre les cancers et l'environnement. Il s'est agi pour l'Afsset de recueillir les avis de représentants d'organismes intervenant dès qualités, et de personnes *intuitu personae* auditionnées en raison de leurs compétences

Près de 60 personnes ou organismes ont été contactées, dont 38 personnes ont été auditionnées (soit un taux de participation de 63%). Chaque personne a reçu avant l'audition le rapport d'expertise collective de l'Inserm, le dossier de presse et un questionnaire comportant 5 questions ouvertes qui sont :

*Question 1 : Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux) ?*

*Question 2 : Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

*Question 3 : Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaires, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.) ?*

*Question 4 : A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires ?*

*Question 5 : Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Ces questions ont été modifiées pour certaines personnes, en fonction de leur domaine de compétence

Les auditions ont eu lieu dans les locaux de l'Afsset ou par téléphone, et ont été enregistrées. Elles ont fait l'objet d'un compte-rendu synthétique validé par les personnes auditionnées. Le lecteur peut se référer à ces comptes-rendus publiés en annexe du présent avis.

D'une manière générale, les personnes auditionnées considèrent que le rapport d'expertise collective est bien documenté et qu'il constitue une référence francophone unique en son genre en offrant un bon recensement des facteurs de risque cancérogènes environnementaux. Cependant, plusieurs, d'entre elles, pensent que ce travail :

- a privilégié, d'une part, l'approche épidémiologique, sans prendre suffisamment en compte les données toxicologiques.
- n'a pas abordé tous les types de cancers dont l'incidence est en progression, d'autre part, en se limitant à certaines localisations dont l'incidence a le plus augmenté entre 1980 et 2005.

Cette synthèse des auditions a cherché à rendre compte à la fois des opinions majoritaires mais aussi de la pluralité des points de vue. Elle est structurée de la manière suivante :

- La première partie revient sur la question débattue de la définition de l'environnement et, partant, de sa part attribuable dans l'occurrence des cancers.
- La deuxième partie traite des liens de causalité entre les agents potentiellement cancérogènes de l'environnement et l'incidence des cancers. Sont également abordées dans cette partie les implications juridiques, économiques et sociales de ces liens de causalité.
- La troisième partie aborde la question de l'état des connaissances scientifiques et des lacunes.
- Enfin, dans la quatrième partie, il est fait état des avis des personnes auditionnées sur la gestion du risque cancérogène lié à l'environnement.

## 10 Définition de l'environnement et de sa part attribuable dans l'incidence des cancers

Les débats sur la question des liens « cancers et environnement » se focalisent souvent autour de la part attribuable aux facteurs environnementaux dans l'occurrence des cancers.

L'appréciation de cette part attribuable varie considérablement selon les personnes auditionnées. Ceci entraîne une demande légitime de définition des facteurs environnementaux cancérogènes potentiels.

Les différentes définitions déterminent le résultat des parts attribuables de l'incidence des cancers annoncées et sont étroitement dépendantes de la robustesse des liens de causalité retenus. La part attribuable à tel ou tel facteur cancérogène potentiel est d'autant plus fiable que le lien de causalité est robuste (c'est le cas des facteurs avérés chez l'homme). Il est en revanche sujet à discussion lorsque le lien envisagé est moins fort (cas de certains facteurs débattus).

On peut regrouper les définitions des facteurs environnementaux données lors des auditions en trois catégories : l'environnement au sens restreint, l'environnement au sens large, et l'environnement en interaction avec d'autres facteurs cancérogènes possibles.

### 10.1 Environnement général *versus* environnement professionnel

Avant de préciser ces trois conceptions de l'environnement, certains auditionnés sont revenus sur la distinction entre *environnement professionnel* et *environnement général*.

L'idée d'une séparation entre ces deux environnements est parfois avancée en référence au type d'exposition auquel sont soumises les populations. Dans le premier cas, les individus sont soumis à des niveaux d'expositions souvent plus élevés, pendant des périodes plus longues et à priori plus faciles à caractériser alors qu'elles apparaissent plus diffuses en environnement général (avec des expositions le plus souvent à faibles doses).

Les représentants des syndicats, certaines associations et des chercheurs ont surtout mis en avant la sous-estimation (voire la non prise en compte) des facteurs environnementaux de cancer dans l'espace professionnel. Cette sous-estimation s'expliquerait d'après eux par les enjeux économiques et politiques en termes de reconnaissance de maladies professionnelles, de réparation et de responsabilité des entreprises. D'autres associations et chercheurs ont fait référence à la sous-estimation des facteurs environnementaux en population générale.

## 10.2 Trois approches de l'environnement.

### 10.2.1 Environnement au « sens restreint »

Les facteurs pris en compte sont limités aux agents cancérogènes avérés et à certains cancérogènes probables (groupes 1 et 2A du CIRC). On retrouve cette définition de l'environnement chez les acteurs qui attribuent la plus faible part aux facteurs environnementaux. Certains insistent sur le rôle joué par d'autres facteurs potentiels, tels que le vieillissement de la population, les facteurs génétiques, les comportements à risque (tels que la consommation du tabac, de l'alcool, etc.), et l'augmentation des pratiques de dépistage des tumeurs précoce, avec l'exemple du dépistage des cancers de la prostate par la mesure du PSA.

### 10.2.2 Environnement au « sens large »

D'autres ont une vision plus large de l'environnement et ont tendance à agréger tous les facteurs cancérogènes environnementaux, qu'ils soient avérés, probables ou possibles, à ceux liés aux comportements à risque. C'est dans cette catégorie que l'on retrouve les estimations les plus fortes de la part attribuable aux facteurs environnementaux.

### 10.2.3 L'environnement en interaction avec les autres facteurs

Selon les tenants de cette définition, la quantification de la part respective des différents facteurs cancérogènes est un exercice vain dans la mesure où les mécanismes de la cancérogénèse restent mal connus dans la plupart des cas, et que les données d'exposition restent insuffisantes. Ils sont d'avis que l'origine de la plupart des cancers est à chercher plutôt dans les processus d'interaction entre les différents facteurs. Cette hypothèse forte est confortée par un certain nombre d'études qui ont mis en évidence le rôle de « modulateurs » des facteurs environnementaux vis-à-vis des autres facteurs (génétiques notamment). Le rôle précis de chacun de ces facteurs (initiateur, promoteur, etc.) ne mérite pas moins d'être étudié selon les partisans de cette approche.

## 11 Liens de causalité entre environnement et cancers

La question de la causalité entre environnement et cancers apparaît controversée au-delà des débats proprement scientifiques sur les critères de causalité. Il ressort des auditions que cette question est discuté à différents niveaux : le laboratoire, le comité d'experts, le tribunal, l'espace public etc. qui déterminent au moins 3 niveaux de débats sur la causalité : la causalité en sciences, la causalité dans l'expertise judiciaire et la causalité dans ses implications socio-économiques. Les deux premières parties de ce chapitre traitent de la causalité en science. La troisième partie s'attache à donner quelques éléments sur les implications socio-économiques de cette causalité.

### 11.1 L'approche épidémiologique

Plusieurs auditionnés ont indiqué que la plupart des relations de causalité entre expositions environnementales et cancers sont obtenues à partir d'études faites en milieu de travail. La population générale est soumise plutôt à des expositions multiples, à des niveaux faibles, parfois proches du "bruit de fond". Les périodes d'exposition sont variables selon les âges de la vie, la population concernée et la nature des agents. La relation de causalité est par

conséquent plus difficile à obtenir et des études de cohorte sur des grands effectifs sont nécessaires pour avoir des niveaux de preuves suffisants.

La plupart des personnes ont insisté sur l'approche largement épidémiologique de l'expertise Inserm. L'établissement d'un lien de causalité entre le développement d'un cancer et un agent (chimique, physique ou biologique) s'appuie généralement sur les règles de Hill. Les données concernant les agents classés cancérogènes possibles (catégorie 2B du CIRC) sont limitées chez l'animal et chez l'homme. Certains auditionnés pensent que des agents actuellement classés en 2B et signalés comme débattus dans l'expertise Inserm pourraient être classes en 2A.

La connaissance insuffisante des niveaux d'exposition réels des populations à chacun des facteurs environnementaux étudiés, tant en environnement professionnel qu'en environnement général a été abordée à de nombreuses reprises. Elle constitue un facteur limitant de la qualité des études épidémiologiques.

Selon plusieurs auditionnés, certaines études épidémiologiques, notamment des méta-analyses, s'appuient sur des données peu fiables et manquent de rigueur méthodologique. Les facteurs de confusion et de biais ne sont pas toujours pris en compte ou ne sont pas analysés de façon pertinente.

La différence d'incidence des cancers professionnels entre les hommes et les femmes (environ 12% contre 1% selon les études) a été signalée. Derrière ces chiffres, il y a certainement une part de différence objective liée à la distribution des deux sexes sur le marché du travail mais cette différence pourrait également résulter des choix de la recherche épidémiologique en la matière. Les facteurs professionnels de certains cancers chez la femme (exemple du cancer du sein) ont fait l'objet de moins de travaux de recherche.

Enfin, certains auditionnés ont regretté l'insistance avec laquelle des chercheurs étudiaient le même facteur environnemental en répétant les mêmes études épidémiologiques afin de confirmer les résultats antérieurs. Ces études se font au détriment d'études sur d'autres agents cancérogènes possibles mais « plus à risque » du point de vue des carrières académiques, car ne donnant pas forcément de « résultats positifs ». Selon un auditionné : « Cette persévérance serait également encouragée par une résistance de la société à accepter qu'une série d'arguments scientifiques sans preuve irréfutable soit suffisante et il faut être conscient que l'épidémiologie n'apportera jamais une certitude à 100% sur le risque d'un facteur d'exposition. Il relève alors de la responsabilité des parties prenantes et des agences de régulation de définir à partir de quand les connaissances sont suffisantes pour prendre des décisions de prévention et de précaution ».

## 11.2 Apports de la toxicologie et d'autres disciplines

Compte tenu des limites de l'épidémiologie, plusieurs auditionnés ont souligné l'importance des études toxicologiques expérimentales. Celles-ci sont indispensables pour extrapolier les données observées chez l'animal à l'homme et pouvoir évaluer les risques liés à des expositions à faible dose sur de longues durées chez l'homme.

Ils insistent pour que certains facteurs débattus soient considérés au même niveau que les facteurs avérés lorsque les mécanismes de toxicité décrits chez l'animal sont transposables à l'homme. C'est ainsi qu'ont été citées les relations entre le cancer du poumon et les fibres céramiques réfractaires, les fumées diesel, et les particules PM 2.5 entre les hémopathies malignes et les pesticides, et entre le cancer du sein et les parabènes. Il convient de noter que Le CIRC considère comme cancérogènes probables chez l'homme (2A) certains agents pour lesquels l'essentiel des preuves sont issues de données expérimentales.

De l'avis de l'ensemble des auditionnés, il faut renforcer l'interdisciplinarité afin de disposer de connaissances dans différents champs pour bien étudier l'incidence des cancers en France (surtout en expologie, biostatistique...).

Plusieurs ont regretté le cloisonnement des disciplines scientifiques. Certains proposent de renforcer les équipes qui travaillent sur les registres de cancers par des épidémiologistes et des biomathématiciens.

### **11.3 Liens de causalité en expertise judiciaire et implications socio-économiques**

L'établissement de liens de causalité scientifique entre les facteurs environnementaux et les cancers a d'importantes conséquences sociales et en termes de politique publique.

Les économistes auditionnés ont insisté sur l'importance, pour leurs évaluations économiques, de disposer de données scientifiques claires sur les relations entre facteurs environnementaux et cancers et, plus précisément, sur la répartition des parts attribuables aux différents facteurs.

La quantification et la qualification des impacts sanitaires d'un facteur de risque particulier, utiles pour éclairer la décision publique dans la hiérarchisation et les orientations des programmes de santé, sont actuellement insuffisantes. Les évaluations économiques des impacts sanitaires sont globalement fragilisées par le manque de données épidémiologiques.

L'identification claire d'un lien de causalité entre environnement et cancers est un critère important pour les victimes dans la reconnaissance sociale de leur maladie. Les cancers professionnels semblent souffrir d'une certaine "invisibilité sociale", constatée notamment au travers des critiques faites par certains des auditionnés sur les tableaux de maladies professionnelles. Ces tableaux ne prennent pas en compte certains facteurs de risque pourtant classés cancérogènes avérés ou probables chez l'homme. La reconnaissance de ces cancers professionnels permettrait également aux victimes de mieux légitimer leur recours en justice et leurs demandes de réparation.

Les auditionnés insistent sur la force du lien de causalité scientifique pour renforcer la crédibilité de l'information véhiculée par les différentes sources (professionnels de santé, média, agences sanitaires, ministères, etc.) auprès de la population générale et des populations spécifiquement exposées.

La recherche du lien de causalité scientifique entre cancers et facteurs environnementaux est aussi essentielle pour les acteurs dans les procédures judiciaires suite à des plaintes judiciaires, en particulier pénales. La différence entre risques avérés et risques débattus est, à cet égard, fondamentale. Le facteur de risque doit être avéré pour pouvoir donner suite à une plainte, pour déterminer la faute et pour l'accès au droit d'indemnisation des victimes. Certains auditionnés ont souligné les lourdeurs administratives et procédurales du système judiciaire et regretté la longueur habituelle des délais avant la prise de décision.

## **12 Un état lacunaire des connaissances**

L'objet de ce chapitre est de mettre en avant les domaines ou les questions qui sont revenues de manière récurrente au cours des auditions et pour lesquels les connaissances sont insuffisantes : connaissance des expositions, identification des agents ou facteurs environnementaux sur lesquels les besoins de connaissances sont particulièrement importants, contribution des facteurs autres qu'environnementaux dans la genèse des cancers (âge, génétique...).

## 12.1 Mesures des expositions et prise en compte des mélanges de substances

L'évaluation des risques nécessite des connaissances sur la toxicité des différents agents suspectés ainsi que des mesures fiables des niveaux d'exposition à ces agents pour les différents groupes de populations. Ces mesures devraient englober les multi-expositions dans le temps et dans l'espace, en particulier en milieu professionnel pour une bonne estimation de ces risques. Or, ces données d'exposition sont très insuffisantes et partielles.

La question des mesures de ces multi-expositions, des interactions des divers polluants, de l'identification de populations sensibles (enfants, femmes enceintes, etc.), de l'étude des expositions lors de fenêtres d'expositions critiques (période d'exposition *in utero* par exemple) sont des sujets sur lesquels il a été déploré un manque de connaissances et de données.

Il en résulte des difficultés dans l'évaluation des risques pour les expositions aux faibles doses, les multi-expositions, et les expositions à plusieurs substances espacées dans le temps (c'est le cas en particulier de certaines expositions professionnelles).

## 12.2 Facteurs débattus et localisations cancéreuses

Lors de plusieurs auditions, le manque de connaissances sur les facteurs de risque environnementaux de cancers fréquents (exemple des cancers du sein et de la prostate) a été rappelé. Deux autres localisations de cancers dont l'incidence est en augmentation et dont on connaît mal les causes ont également été citées : les cancers du testicule et les lymphomes non hodgkiens.

Certains auditionnés ont regretté le manque de données, dans l'expertise Inserm, sur les liens entre certains agents débattus et d'autres localisations cancéreuses que celles retenues dans l'expertise.

Plusieurs auditionnés ont insisté sur le rôle de certains facteurs environnementaux largement répandus qui restent insuffisamment pris en compte dans l'expertise, bien qu'il y ait accumulation de données expérimentales. Les exemples cités sont le travail de nuit, les particules fines, et les perturbateurs endocriniens.

## 12.3 Influence du vieillissement sur le développement des cancers

Il n'y a pas de consensus sur l'influence du vieillissement sur l'augmentation de l'incidence des cancers. Certaines personnes auditionnées le considèrent comme un facteur important. D'autres lui attribuent un rôle plus limité. En effet, selon ces derniers, si c'était le cas, l'évolution de l'incidence des cancers ne différerait pas ou peu selon les localisations.

Selon un des chercheurs auditionnés, la comparaison des risques de cancer entre les personnes nées en 1913 et celles nées en 1953, montre de grandes disparités en fonction des localisations cancéreuses et du sexe, ainsi :

- Pour les femmes, le risque de cancer du sein a été multiplié par près de trois, celui du poumon par cinq, et celui de l'estomac divisé par 3.
- Pour les hommes, le risque de cancer de la prostate a été multiplié par douze, celui du poumon est resté stable, et celui de l'estomac divisé par 2,5

Le cancer de l'œsophage est le cancer dont l'incidence dans la population masculine a le plus diminué entre 1980 à 2000 (- 40 %), alors que chez la femme, le taux a augmenté (+ 47 %). Par ailleurs, les cancers de l'enfant sont en augmentation, ce qui confirme le rôle moindre du vieillissement.

## 12.4 Pesticides et cancers

Selon les chercheurs auditionnés, le lien entre pesticides et cancers reste aujourd'hui encore très difficile à établir en raison du très grand nombre de produits présents sur le marché ou qui ont été interdits, et de la difficulté à caractériser précisément les expositions. Ils notent également que la composition des produits commerciaux évolue régulièrement, rendant complexe la prise en compte des effets des différents adjuvants.

Par ailleurs, ils considèrent que si des progrès considérables ont été accomplis dans la détection et le dosage des résidus de pesticides (méthodes de séparation et d'identification plus performantes, etc.), des insuffisances subsistent en termes d'échantillonnage et d'extraction à partir des prélèvements, ce qui ne permet pas de connaître avec exactitude les niveaux de contamination des différentes matrices environnementales. De plus, la multiplicité des sources et des voies d'exposition nécessite de disposer d'éléments propres aux caractères intrinsèques des molécules (pénétration, métabolisme...) et de données sur les populations (physiomorphologie, budget espace-temps...) pour évaluer les expositions à partir des données de contamination des milieux. Ces éléments font défaut encore aujourd'hui.

Certains ont souligné le fait que si les quantités de substances actives vendues (phytosanitaires notamment) diminuent, l'activité intrinsèque des molécules récemment mises sur le marché augmente (c'est-à-dire qu'elles sont efficaces à des doses appliquées plus faibles que celles des précédentes générations). Ces nouvelles molécules sont de plus en plus efficaces, mais aussi de plus en plus ciblées (c'est-à-dire que les mécanismes d'action sont aussi spécifiques que possibles du parasite à éliminer) et par conséquent les doses d'emploi plus faibles ; cela ne signifie pas pour autant que les impacts sur l'environnement et la santé en soient diminués.

La question de l'exposition passée, ou de l'exposition présente à des produits désormais interdits, a également été soulevée. Il existe un long délai entre l'exposition à un pesticide potentiellement cancérogène et la survenue d'un cancer (de quelques années à quelques dizaines d'années), ce qui signifie que certains cancers actuels pourraient être le résultat d'expositions anciennes remontant aux années 1950 à 1980.

Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques attestent d'un lien entre certaines tumeurs (certaines tumeurs du cerveau, des testicules) et l'exposition professionnelle à certains pesticides. Celui-ci est limité et il est encore difficile de conclure. Les effets constatés de certains pesticides sur la reproduction animale laissent à penser qu'ils peuvent produire, chez l'homme, des perturbations hormonales et favoriser ainsi certains processus cancérogènes.

Le rapport de l'Inserm cite 900 substances dont 400 matières actives qui sont encore présentes sur le marché. Le risque cancérogène lié à l'exposition à certaines de ces substances est établi en expérimentation animale. L'extrapolation de ces données à l'homme reste très discutée pour un grand nombre de produits, au regard notamment des niveaux d'exposition estimés.

L'opinion publique est très sensible à la problématique sanitaire liée à l'usage des pesticides. La question du rapport bénéfice/risque de l'utilisation des pesticides a ainsi été soulevée par certaines personnes auditionnées. Il existe un consensus pour agir dans le sens d'une réduction générale de l'exposition de la population aux pesticides, et notamment à ceux considérés comme étant les plus préoccupants, sans attendre des preuves scientifiques de leur nocivité.

Certains ont aussi remarqué que des substances interdites parmi les produits phytosanitaires à usage agricole sont encore autorisées pour d'autres usages (antiparasitaires humains ou vétérinaires, produits biocides,...).

Par ailleurs, le manque de contrôle des modalités d'application des produits phytosanitaires sur les cultures, ainsi que de l'utilisation des équipements de protection des applicateurs sont soulignés. Selon plusieurs personnes, les autorisations d'utilisation de certains produits en application de la réglementation actuelle ne tiennent pas suffisamment compte de la durée de demi-vie des substances dans l'environnement, des effets de certains de leurs métabolites, des effets de leurs mélanges avec d'autres substances ou avec les adjuvants utilisés (solvants...).

### **13 Mesures de gestion, de prévention, de précaution, d'information, et de formation**

Plusieurs personnes auditionnées ont soulevé la question des critères de priorisation des actions de prévention et de précaution à mener, en plus des axes de recherches et d'études à développer. Le choix de ces critères n'est pas aisé. Pour l'orienter, plusieurs outils sont à la disposition du décideur. Guidés par les données épidémiologiques, les critères de priorisation habituellement retenus sont de nature quantitative (morbilité, mortalité) et de nature qualitative (gravité de la maladie). L'analyse du rapport coût/bénéfice des mesures est souvent prise en compte. Lorsque les études épidémiologiques sont inexistantes, insuffisantes, voire impuissantes, la décision relève d'autres niveaux de preuves scientifiques.

Comment concilier l'incertitude liée à l'insuffisance des connaissances scientifiques et la gestion du risque ? Comment agir en situation d'information insuffisante ? Comment proportionner l'action ? Ces questions ont été maintes fois soulevées lors des auditions.

L'incertitude existante sur la dangerosité de certains agents ou de certains risques sanitaires accroît la frilosité des acteurs devant l'action. Il est unanimement reconnu dans les auditions que les incertitudes ne doivent ni contraindre ni retarder l'action : il convient de prendre acte de l'état des connaissances et de trouver un équilibre entre prévention et précaution afin de mener une gestion pondérée du risque, surtout en présence d'incertitude. L'incertitude ne doit pas être un obstacle mais un guide de l'action. Le principe de précaution a fait surgir une nouvelle dimension dans l'appréciation des risques et dans la manière de les appréhender et de les réguler. C'est un principe maintes fois mentionné dans les auditions, en particulier sur le sujet sensible des actions à mener concernant les facteurs cancérogènes environnementaux débattus.

Des auditions, il ressort globalement que le milieu professionnel est un terrain favorable pour mieux connaître les effets nocifs des facteurs de risque d'origine environnementale du fait des conditions d'exposition à ces agents. Il permet ainsi d'acquérir des connaissances qui serviront aux études des effets des expositions sur la population générale. C'est également un milieu privilégié dans lequel les préoccupations apparaissent comme prioritaires compte tenu des inégalités sociales qui y sont constatées.

Les personnes auditionnées ont fait observer les efforts conduits lors des dernières décennies, pour diminuer, par voie réglementaire, les risques d'exposition aux agents cancérogènes, aussi bien pour la population générale qu'en milieu professionnel. Nombreux sont ceux qui déclarent cependant que beaucoup reste à faire pour adapter la législation et la réglementation à l'évolution des connaissances et prendre mieux en compte les risques mis à jour par toutes les données scientifiques disponibles, sans attendre des preuves sur les effets cancérogènes avérés de ces expositions.

### 13.1 Données des expositions et suivi

Plusieurs personnes auditionnées ont regretté le manque de suivi régulier des expositions (données historisées), le manque ou la non-utilisation des cartographies des sources d'exposition (installations classées, lignes à haute tension, décharges de déchets, etc.), ainsi que l'insuffisance quantitative et qualitatives des différents registres : registres de cancer, tumorothèque, biomarqueurs d'exposition, échantillothèques, etc.

A ce propos, certaines personnes auditionnées, tout en saluant l'application du règlement Reach, regrettent que le critère retenu, pour prioriser les études des effets des produits chimiques mis sur le marché, soit le volume de production ou d'importation. Or celui-ci n'exprimerait pas toujours les niveaux d'exposition potentiels. Il n'est pas tenu compte actuellement des conditions d'utilisation et de manipulation des produits qui peuvent augmenter le niveau d'exposition dans certaines situations, aussi bien en milieu domestique, que professionnel.

Pour autant l'abaissement des valeurs de gestion des risques est discuté par d'autres en raison de leur impact économique, dès lors que la dangerosité n'est pas clairement établie. Ces personnes soulignent en effet, qu'en milieu professionnel, et lorsque les connaissances scientifiques sur les risques liés aux expositions sont encore lacunaires, le positionnement du curseur entre prévention et précaution de manière à garantir à la fois la réduction du risque pour les travailleurs et l'efficacité économique de l'entreprise est difficile.

Ces personnes soulignent l'importance de mettre en perspective le principe de précaution et l'impact économique de la réglementation sur les expositions professionnelles. Selon eux, un niveau excessivement bas d'expositions professionnelles peut s'avérer économiquement très contraignant pour une entreprise du fait des exigences que ce niveau lui impose (en termes de quantités produites, d'aménagement de conditions de travail, etc.). Il ressort également des auditions que la même problématique se pose concernant la substitution des produits pour lesquels la cancérogénicité est débattue.

### 13.2 Réglementation du travail

Il ressort d'un grand nombre d'auditions que la réglementation en hygiène et sécurité au travail demeure largement insuffisante. De même, un retard important à sa mise en application est relevé (surtout dans les PME et TPME), ainsi qu'une insuffisance du contrôle de son application.

L'objectif de substitution des substances CMR est jugé indispensable. Elle n'est cependant envisageable que lorsque les solutions proposées ont été correctement évaluées en prenant en compte l'ensemble des impacts sanitaires, pour éviter notamment les transferts de risque.

Certains considèrent que les valeurs limites d'exposition en milieu professionnel (VLEP) concernent un nombre trop limité de substances et préparations chimiques. De même, leurs niveaux restent discutés. Ils pensent que ces VLEP ne devraient prendre en compte que des effets sanitaires liés à la toxicité des agents auxquels sont exposés les salariés, à l'exclusion d'autres critères (économiques).

Ils soulignent que l'application plus contraignante de la réglementation en vigueur, une meilleure information des travailleurs sur les risques, l'application systématique du principe de substitution ou de réduction de l'exposition, ainsi que la mise à disposition d'outils de suivi des expositions permettraient sans doute d'obtenir une réduction significative des risques.

### 13.3 Réforme judiciaire et prise en charge des victimes

Eu égard au projet actuel de réforme de la justice et notamment de l'instruction judiciaire, il apparaît, selon certaines personnes, que la prise en compte des plaintes en procédure pénale en relation avec des cancers professionnels pourrait être mise à mal. La question se pose, en effet, de savoir quels moyens les tribunaux pénaux auront désormais à leur disposition pour mener les investigations nécessaires à l'examen de ces plaintes. Traditionnellement, le juge d'instruction a la charge de mener les enquêtes sur la suite possible à donner à une plainte en mobilisant notamment les experts scientifiques disponibles du pôle de santé publique rattaché au tribunal d'instance.

Il a ainsi la responsabilité de fonder ou non la plainte émanant d'un malade ou d'une association et de sa possibilité d'obtenir réparation. Selon ce point de vue, les changements actuellement envisagés au plan réglementaire et législatif en matière d'instruction judiciaire devraient intégrer ces exigences.

### 13.4 Classification des agents cancérogènes

La coexistence de plusieurs classifications des agents cancérogènes est source de confusion et d'incompréhension pour beaucoup. Cette situation a, de l'avis de certains auditionnés, un impact tout particulier sur la prise en compte des dangers en milieu professionnel car elle peut, pour certains dangers, minorer le nombre de professionnels exposés pris en compte.

La pluralité des classifications et la confusion qu'elles peuvent générer sur la distinction entre facteurs cancérogènes avérés et débattus ont aussi un impact sur le plan juridique. En effet, tout particulièrement en procédure pénale, les personnes auditionnées mettent en avant le fait que la détermination de la faute, condition nécessaire à la réparation du préjudice subi, dépend du lien causal établi par les experts entre la survenue de la pathologie et l'environnement professionnel de la victime.

Cette causalité se traduit dans les classifications existantes par la différenciation entre risques avérés (pour lesquels la causalité est établie) et risques débattus (pour lesquels la causalité est incertaine). Or, c'est précisément cette différenciation qui a une importance significative en procédure pénale puisqu'elle conditionne respectivement les plaintes qui vont donner suite et les plaintes qui vont être déboutées.

D'autre part, il a été souligné un grand écart entre la classification scientifique du CIRC et les classifications réglementaires, aussi bien française qu'europeenne. Plusieurs agents et circonstances d'exposition classés comme cancérogènes probables ou possibles par le CIRC, ne sont pas repris dans la réglementation du travail.

### 13.5 Information sur les risques liés à l'environnement.

De l'avis des personnes auditionnées, l'information du grand public sur les risques cancérogènes de l'environnement, est souvent insuffisante et mal ciblée, et apparaît comme contradictoire.

Les raisons de cet état de fait sont diverses. Elles vont des incertitudes réelles des connaissances, au manque de maîtrise de ces questions par les journalistes. À cela, s'ajoute aussi la propension de la plupart des média à diffuser ces informations sous forme de « scoop » propices à la déformation du sens des résultats scientifiques publiés ou annoncés.

Elles pensent que ceci est à l'origine d'une perte de crédibilité qui alimente un certain scepticisme du grand public.

Concernant l'information spécifique aux chefs d'entreprises, aux salariés, et aux agriculteurs, les personnes auditionnées s'accordent sur le fait qu'elle reste aussi insuffisante, non ciblée, et mal adaptée. En particulier, il est constaté l'insuffisance, voire la non utilisation des FDS et des autres supports de signalisation des dangers des produits chimiques en milieu du travail.

Cette information sur les risques participe de l'éducation et de la sensibilisation des travailleurs qui sont les premiers touchés par les risques environnementaux et, plus généralement, des personnes exposées. Elles constatent que l'incitation à l'utilisation des EPI et des EPC au travail est très faible, alors qu'elle devrait être constante et obligatoire. Il ressort des auditions que la préoccupation est particulièrement prégnante pour les PME et TPME

### 13.6 Formation et implication des professionnels de santé

La majorité des personnes auditionnées font valoir le fait que la formation de base en santé-environnement dans plusieurs disciplines scientifiques est sinistrée. Or, le développement de cette formation est indispensable pour permettre des progrès significatifs dans la recherche des causes des cancers liés à l'environnement et leur prévention. Cette insuffisance limite la participation de ces professionnels aux actions de recherche, de surveillance, de prévention, et de précaution vis-à-vis des risques environnementaux en général, et des risques cancérogènes en particulier

Il s'avère par ailleurs, de l'avis de tous les experts auditionnés, qu'un manque de professionnels spécialisés se fait sentir aussi bien dans les métiers de la recherche que dans ceux de la surveillance sanitaire. Il s'agit notamment de l'épidémiologie, de la toxicologie, de l'hygiène et sécurité au travail, de l'expologie, et aussi d'autres disciplines telle l'économie de la santé.

Enfin, en tant que praticiens, les professionnels de santé doivent être au cœur des actions de prévention. Dans ce sens, ils peuvent tous contribuer à la réduction des risques liés aux expositions. Il s'agit des médecins du travail, des médecins généralistes et spécialistes, des pharmaciens et plus généralement de tous les professionnels de santé. De part la proximité qu'ils ont avec la population générale et les patients, ces professionnels entretiennent une relation privilégiée avec eux. Cependant, la majorité des personnes auditionnées déplorent la faiblesse de leur implication dans les missions de prévention, de sensibilisation, et de prise en charge de ces questions, bien que des progrès soient reconnus en la matière (campagnes de sensibilisation, prospectus dans les salles d'attente médicales, etc.) mais paraissent encore insuffisants.

## IV      Recommandations

L'objectif principal de ces recommandations vise à diminuer les expositions des populations aux agents cancérogènes avérés ou probables en veillant en particulier à la réduction des inégalités environnementales. Elles visent aussi à l'amélioration de la qualité sanitaire et environnementale des différents milieux (air, sol, eau). Ces objectifs constituent des enjeux majeurs pour toute la société.

Ces recommandations s'adressent à toutes les parties prenantes concernées par la question des liens entre les cancers et l'environnement. Elles prennent notamment en compte les avis exprimés pendant les auditions.

Elles sont présentées en 3 parties :

- A      Recommandations spécifiques aux 9 localisations cancéreuses, telles que formulées dans le rapport d'expertise Inserm 2008.
- B      Recommandations relatives à certains agents cancérogènes, élaborées à partir de l'expertise Inserm 2008, des travaux effectués par l'Afsset, et des auditions.
- C      Axes d'efforts et mesures générales à promouvoir
  - Mesures de prévention et de précaution.
  - Actions d'information et de sensibilisation.
  - Actions de formation.
  - Surveillance des cancers et des populations exposées.
  - Amélioration des connaissances sur les liens cancers-environnement

### **14 Recommandations relatives aux localisations cancéreuses de l'expertise Inserm**

Les recommandations ci-dessous sont reprises de l'expertise Inserm. Elles sont spécifiques aux 9 localisations cancéreuses étudiées dans l'expertise.

#### **14.1 Cancer du poumon**

Il est primordial de susciter des études épidémiologiques afin d'élucider les questions sur les facteurs de risque dont l'association causale est encore l'objet d'un débat. Certains agents, en particulier professionnels, concernent une fraction relativement faible de la population. D'autres en revanche, comme l'exposition aux pesticides par exemple, ou encore certaines expositions du secteur de la chimie, peuvent impliquer de très larges populations, du monde du travail mais aussi de la population générale.

Ces études doivent inclure un grand nombre de sujets afin de bénéficier d'une bonne puissance statistique. Les études de cohorte permettent de mieux maîtriser l'étude de la relation dose-effet, mais elles ont comme principal inconvénient de s'intéresser à un agent ou un secteur d'activité particulier.

À l'opposé, les études cas-témoins doivent permettre d'étudier un grand nombre de facteurs de risque. Du point de vue de la recherche étiologique, les questions qui se posent concernent les mécanismes mis en jeu entre l'exposition à un agent et la cascade d'événements génétiques somatiques.

D'autres études se penchent sur l'existence de gènes modificateurs de la relation entre l'exposition à un agent et le risque de cancer. Au-delà de l'amélioration des connaissances des mécanismes de cancérogenèse, l'étude des mutations dans les tumeurs doit permettre de regrouper des entités pathologiques homogènes. L'objectif est de considérer ensemble des tumeurs pulmonaires présentant des cascades d'événements génétiques semblables, éventuellement au-delà des classements histologiques usuels, pour améliorer la détection d'un facteur de risque environnemental dont on peut présumer un mécanisme d'action commun pour l'ensemble des individus exposés.

La recherche de gènes modificateurs d'un effet cancérогène est également importante à prendre en considération dans l'ensemble des recherches à mener pour améliorer la connaissance du rôle de l'environnement dans la survenue des cancers du poumon. Il est certain que tous les individus exposés à un même agent environnemental (et pour un même niveau) ne présentent pas le même risque de développer un cancer. La recherche et la mise en évidence de ce que l'on appelle communément les interactions gènes-environnement doivent amener les décideurs à penser les politiques de prévention en tenant compte de l'existence d'individus sensibles et baisser les limites d'exposition à des niveaux compatibles avec ces sous-groupes à haut risque.

Dans le continuum allant de l'identification des facteurs de risque à la prévention des expositions, les aspects à aborder maintenant sont des aspects de santé publique qui concernent la gestion du risque et la prévention des populations exposées.

## **14.2 Mésothéliome**

Les analyses effectuées au cours de ce travail permettent de souligner plusieurs points essentiels, qui devront faire l'objet d'attention et de recherches pour la gestion de cette pathologie, pleurale ou péritonéale. Le diagnostic du mésothéliome reste difficile. Il faut encourager le développement de nouveaux marqueurs pour améliorer la spécificité du diagnostic.

Les investigations pour identifier les altérations moléculaires des mésothéliomes permettront de mieux orienter la recherche thérapeutique sur les cibles moléculaires et/ou les voies de signal déterminantes dans l'oncogenèse mésothéliale.

Si l'amiante est le principal facteur de risque, d'autres fibres minérales, naturelles ou artificielles, sont suspectées comme facteurs de risque de mésothéliome et d'autres types de facteurs de risque sont actuellement débattus.

Apporter des connaissances sur ces facteurs de risque potentiels, en particulier chez les femmes, permettra de mieux caractériser et d'identifier les expositions ; de fournir des éléments pour résoudre la question de l'origine des mésothéliomes sans exposition à l'amiante, et de développer une prévention plus efficace contre la survenue de ce cancer.

## **14.3 Hémopathies malignes**

L'enregistrement des hémopathies malignes doit encore être amélioré. D'importants progrès ont été faits au cours des toutes dernières années.

L'effort doit se poursuivre pour que l'exhaustivité de l'enregistrement et de la classification des cas soient les plus homogènes possibles au sein du réseau Francim, en s'appuyant sur les registres spécialisés en hématologie.

L'amélioration, selon ces critères, de l'enregistrement en Dom/Tom est indispensable. La connaissance des populations exposées à des facteurs de risque suspectés reste insuffisante. Des bases de données nationales bien construites font vraiment défaut dans le domaine des risques environnementaux. C'est le cas par exemple des expositions aux radiations ionisantes naturelles, qu'il serait important de mesurer de façon systématique avec une densité de points suffisante, ou encore du trafic automobile, indicateur indirect de la pollution par les gaz d'échappement, dont il n'existe pas de base centralisée. Des annuaires historisés des entreprises potentiellement polluantes sont également nécessaires, notamment pour les études fondées sur des systèmes d'information géographiques. Des bases de données historisées s'imposent également dans le cas des expositions professionnelles.

La recherche sur les facteurs de risque environnementaux est un objectif majeur. Elle doit se faire à grande échelle, avec des données cytologiques et histologiques relues et précises de façon à réduire le risque d'agréger des pathologies distinctes sur le plan étiologique. L'utilisation de tumorothèque permettrait d'utiliser des critères de génomique tumorale peut-être plus appropriés pour le classement des cas.

La recherche doit pouvoir utiliser autant que possible des données objectives d'exposition, d'où l'importance des bases de données environnementales évoquées plus haut. Des marqueurs d'exposition peuvent être envisagés dans un nombre limité de cas (PCB, dioxines, organochlorés, sérologies, marqueurs viraux par exemple). Toutefois, pour que cette mesure ait du sens, elle doit représenter l'exposition d'une période pertinente, c'est-à-dire ni trop ancienne, ni trop récente par rapport aux temps d'induction et de latence du cancer, et ne pas avoir été altérée par la maladie.

L'étude des facteurs constitutionnels de sensibilité aux facteurs environnementaux est également un objectif important, ce qui suppose d'identifier des profils contrastés à partir d'ensembles pertinents de polymorphismes, et de modéliser de façon adéquate les interactions au sein de ces polymorphismes d'une part et entre ces polymorphismes et les facteurs environnementaux d'autre part. Beaucoup de recherche reste à faire dans ce domaine, l'essentiel des travaux sur ces facteurs étant à l'heure actuelle limité aux seuls liens gènes-hémopathies.

Enfin, compte tenu du nombre et de l'intrication des pistes de recherche sur les facteurs de risque environnementaux d'hémopathies malignes, les soutiens financiers doivent éviter une programmation trop étroite et à trop court terme de la recherche et privilégier des critères d'excellence scientifique.

#### **14.4 Tumeurs cérébrales**

Il n'est pas possible aujourd'hui de conclure définitivement sur le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue des tumeurs cérébrales. La recherche épidémiologique à visée étiologique doit donc se poursuivre, conjuguée à un effort soutenu sur la catégorisation des tumeurs et sur l'identification et la quantification des expositions environnementales.

## 14.5 Cancer du sein

Le risque de cancer du sein, après exposition aux examens radiologiques répétés, justifie de recommander la création d'un enregistrement national individualisé des doses reçues aux seins durant les examens radiologiques.

Dans un premier temps, cet enregistrement pourra être limité aux enfants et adolescentes, avant d'être étendu aux jeunes adultes. Il est aussi recommandé d'intensifier les études épidémiologiques sur les conséquences à l'âge adulte des examens et de l'irradiation naturelle durant l'enfance.

Le rôle des autres facteurs environnementaux dans le cancer du sein est mal connu. Les études épidémiologiques disponibles sont généralement insuffisantes pour évaluer le lien entre le cancer du sein et de nombreuses expositions à des composés chimiques ou à des agents physiques. Cependant, les recherches effectuées au cours des dernières années ont permis de renforcer l'idée que les facteurs environnementaux ont un rôle à jouer dans les cancers du sein. Ces facteurs de risque pourraient être à l'origine d'un certain nombre de cancers du sein évitables, et il est donc crucial d'approfondir les recherches visant à les identifier et à quantifier leurs effets. Les efforts de recherche pourraient porter à l'avenir sur :

- La mise au point de nouveaux biomarqueurs d'exposition, particulièrement sur des perturbateurs endocriniens jamais ou très peu étudiés jusqu'à présent, le développement de nouvelles méthodes permettant d'évaluer de façon plus précise les expositions environnementales par l'intermédiaire de systèmes d'information géographique notamment ou professionnelles par la mise au point de matrices emplois-expositions spécifiquement dédiées aux emplois féminins
- L'utilisation de données épidémiologiques issues de cohortes prospectives existantes, notamment celles qui permettent de pratiquer des dosages biologiques à partir de biothèques constituées avant l'apparition du cancer du sein
- La prise en compte dans les études épidémiologiques des périodes de vulnérabilité accrue des cellules mammaires aux cancérogènes, notamment la période *in utero* ou la puberté
- L'identification de marqueurs précoce de maladie permettant de raccourcir la durée de suivi des cohortes prospectives
- La poursuite de l'étude des interactions gènes-environnement.

Ces recherches doivent être soigneusement réfléchies et programmées afin de cibler les interactions possibles entre certains gènes candidats et certaines expositions environnementales spécifiques. Dans ce cadre, il est important de développer des études permettant de disposer simultanément de données sur un grand nombre de personnes (cas et témoins) avec utilisation de puces à ADN permettant de pratiquer un génotypage à grande échelle, et de données de qualité sur les expositions environnementales.

## 14.6 Cancer de l'ovaire

Les données proviennent d'études hétérogènes dans leur conception et leurs modalités d'analyse. D'après la littérature examinée, il n'existe pas de mise en évidence de lien avec l'environnement. Il faudrait mettre en place des études cas-témoins (mais non de cohorte), développer les études d'interaction avec les polymorphismes et utiliser le matériel existant pour renforcer la connaissance des expositions.

## 14.7 Cancer du testicule

La problématique du cancer du testicule, à l'instar des autres pathologies de la sphère reproductrice masculine, a beaucoup évolué au cours des dernières décennies.

Il y a une baisse notable de la mortalité, et en parallèle, il y a une augmentation importante de l'incidence du cancer. Il y a une émergence d'hypothèses d'ordre environnemental susceptibles d'expliquer la survenue croissante du nombre de nouveaux cas de ce cancer.

Les nombreuses études réalisées en milieu professionnel n'ont pas permis, à ce jour, d'identifier des facteurs de risque patents ; dans ce contexte, l'exposition aux pesticides reste une voie de recherche privilégiée, devant amener à promouvoir des recherches spécifiques, ciblées sur des populations pouvant être considérées comme plus « à risque » (arboriculteurs, serristes) avec une meilleure caractérisation des types et modalités d'expositions aux pesticides.

Cependant, l'analyse de la littérature montre que les divers facteurs d'expositions professionnelles, même s'ils peuvent jouer un rôle dans la survenue du cancer du testicule, ne peuvent aucunement expliquer l'augmentation récente et majeure de l'incidence. Si plusieurs hypothèses peuvent être évoquées (modifications de l'alimentation, du mode de vie...), le seul élément tangible et bien documenté à notre disposition reste la relation forte qui existe entre « cryptorchidie » et « cancer du testicule ».

De nombreuses études internationales montrent que cette pathologie malformatrice est en nette et récente augmentation, suivant en cela une courbe d'incidence assez parallèle à celle du cancer du testicule. La cryptorchidie, avec un taux d'incidence actuellement estimée entre 2 et 5 % des naissances, pourrait contribuer à expliquer une partie des nouveaux cas de cancer du testicule.

Cette hypothèse étiopathogénique amène à concevoir des études plus « en amont » sur le suivi de l'incidence de la cryptorchidie et aussi sur l'identification des facteurs de risque de survenue de cette pathologie malformatrice. La cryptorchidie est un modèle intéressant dans la mesure où la survenue de l'événement « présence d'une cryptorchidie à la naissance » est très vraisemblablement liée à une modification/perturbation dans la mise en place des divers éléments constitutifs de l'appareil reproductif masculin.

De plus, dans un contexte d'interrelations probables entre environnements (personnel, domestique ou professionnel) et déroulement de la grossesse, l'identification et la mesure des diverses expositions per-gravidiques (survenues au cours des 9 mois de gestation) pourraient/devraient constituer un champ de recherche pour la cryptorchidie et le cancer du testicule.

La constitution d'une cohorte de femmes enceintes représente l'option méthodologique la plus appropriée (impliquant la constitution d'une sérothèque avec un volet génétique indispensable) et la seule pouvant permettre de répondre de manière adéquate à une meilleure compréhension de la cryptorchidie et du cancer du testicule. Ce type d'approche multidisciplinaire (associant épidémiologiste, clinicien, biologiste) est déjà en cours de réalisation aux États-Unis. Il faudrait que les institutions françaises/européennes concernées puissent doter les équipes de recherche de moyens leur permettant de mener des études dans ce domaine en émergence.

Le cancer du testicule, premier cancer de l'homme jeune avec des conséquences majeures en termes de morbidité (infertilité, impact psychologique), constitue un problème émergent de santé publique et un axe de recherche majeur en santé de la reproduction. Il est important de poursuivre les recherches sur le lien entre les expositions à des facteurs environnementaux et

le syndrome de dysgénésie testiculaire. Les actions des perturbateurs endocriniens pourraient intervenir durant la période critique du développement fœtal et être favorisées par un terrain génétique particulier.

#### 14.8 Cancer de la prostate

Les facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux. Les formes familiales représentent environ 20 % des cas. Une transmission de caractère mendélien serait retrouvée dans environ 5 % des cas.

Des locus pour des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur différents chromosomes. Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause. Des études épidémiologiques ont montré une association avec d'autres cancers (sein, cerveau, lymphomes) suggérant des gènes de prédisposition communs.

Par ailleurs, des polymorphismes touchant des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxicification, ont été associés au cancer de la prostate. À ce jour, il y a peu d'études démontrant un lien entre un phénotype particulier, une exposition à un agent environnemental et un risque augmenté de cancer de la prostate. Les études doivent être poursuivies pour déterminer cette interaction en particulier pour l'exposition aux pesticides.

Des modèles toxicologiques doivent être développés pour évaluer l'effet de certaines substances comme le cadmium (Cd) et l'arsenic (As) : stress oxydatif conduisant à des dommages de l'ADN, activation d'oncogènes, inhibition de l'apoptose ou diminution de la réparation de l'ADN endommagé, modifications des voies de signalisation intracellulaire.

Des recherches sont nécessaires, en particulier des études de cohorte, pour étayer l'hypothèse d'un rôle de l'infection dans le cancer de la prostate et l'interaction avec des susceptibilités génétiques.

Par ailleurs, il est important de renforcer les recherches sur les facteurs génétiques de sensibilité aux expositions environnementales et les interactions gène environnement. La forte incidence du cancer de la prostate en Guadeloupe et en Martinique par rapport à celle observée en France métropolitaine, suggère l'implication de facteurs génétiques, environnementaux et des interactions gène-environnement. Des études complémentaires comparant cette forte incidence insulaire à celle observée chez la population antillaise vivant en France métropolitaine permettraient de mieux comprendre l'étiologie du cancer de la prostate dans ces deux départements, et de mettre en exergue le rôle des expositions environnementales éventuellement modulées par la susceptibilité génétique.

#### 14.9 Cancer de la thyroïde

L'utilisation en gestion de risque d'un seuil pratique à 100 mSv est actuellement un sujet de débat non résolu entre les partisans de ce seuil et les partisans d'une relation linéaire entre la dose absorbée et l'apparition de radiocancers chez l'homme. Schématiquement, les tenants du seuil reprochent aux études épidémiologiques des extrapolations des risques mesurés vers les faibles doses, incapables d'affirmer la linéarité du risque.

Les partisans d'une extrapolation linéaire, voire dans certains cas supra linéaire, ne jugent pas concluants les travaux de laboratoire suggérant la probabilité d'un seuil dû aux défenses de l'organisme vis-à-vis des faibles doses. Tous sont d'accord pour souhaiter de nouveaux travaux

sur les risques encourus aux faibles doses. Les données récentes épidémiologiques ne permettent pas d'exclure une relation linéaire à des niveaux d'exposition plus faibles.

Ce débat concerne cependant principalement l'irradiation des adultes. Dans le cas des enfants, et en particulier pour la thyroïde, les études épidémiologiques suggèrent très fortement une augmentation du risque pour des doses de rayonnements ionisants inférieures à 100 mSv.

Il est donc souhaitable de poursuivre les travaux de recherche aussi bien en épidémiologie qu'en biologie moléculaire et génétique.

Même si des incertitudes persistent sur le risque de cancer de la thyroïde aux faibles doses d'irradiation, elles justifient pleinement une grande prudence en ce qui concerne la prévention des cancers radio-induits thyroïdiens. Chez l'enfant, le tissu thyroïdien est extrêmement sensible à la radiocancérogenèse et un éventuel seuil ne pourrait être que très bas. Une menace de contamination par l'iode 131 doit entraîner l'administration d'iodure stable chez le sujet jeune.

Toute irradiation de la thyroïde d'un sujet jeune dans le cadre d'examens diagnostiques (radiologie conventionnelle ou scanner) doit être justifiée cliniquement et une dose d'irradiation la plus faible possible doit être délivrée. Il est souhaitable que soit mis en place un fichier national des doses reçues par chaque individu aux principaux organes radiosensibles durant chaque examen radiologique, sur le modèle du fichier existant pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants. Dans un premier temps, ce fichier pourra être limité aux enfants et aux adolescents.

À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de facteur environnemental, autre que les rayonnements ionisants, lié de manière convaincante à une augmentation de risque de cancer de la thyroïde. Plusieurs pesticides sont des cancérogènes prouvés chez les rongeurs, mais les études épidémiologiques réellement informatives sont encore insuffisantes, et il n'est pas possible d'infliger ou de confirmer chez l'homme les résultats obtenus chez l'animal.

Dans cette optique, il est essentiel de poursuivre le suivi des grandes cohortes d'agriculteurs. Enfin, l'incidence élevée des cancers thyroïdiens dans les îles, en particulier volcaniques, suggère un rôle des éléments, notamment des métaux, présents dans le sol de ces îles. Ces facteurs ont été très peu étudiés à ce jour, et il est important de développer les études les prenant en compte.

À côté de l'effet mutagène des radiations ionisantes, deux mécanismes majeurs sont susceptibles de favoriser l'expression cancéreuse des cellules épithéliales thyroïdiennes :

- la promotion par stimulation excessive de la thyroïde par la TSH.
- la dégradation par surexpression du stress oxydatif nécessaire à la synthèse hormonale.

La solution pour contrecarrer ces mécanismes est le maintien de l'homéostasie thyroïdienne. Extrêmement simple dans son principe, elle n'est pas toujours facile à mettre en œuvre. Elle nécessite avant tout un apport alimentaire en iode adéquat (adultes 100 µg/j, enfants 150 µg/j et femmes enceintes 200 µg/j). En France, pays qui correspond à une zone de carence relative en iode, cela nécessiterait une supplémentation iodée systématique de certains produits alimentaires de base (pain, eau).

## 15 Axes d'efforts et mesures générales à promouvoir

### 15.1 Mesures de prévention et de précaution

De nombreuses actions de gestion des risques liés aux facteurs environnementaux ont été développées. Elles visent avant tout à réduire les expositions aux agents cancérogènes avérés. Il convient de poursuivre et de renforcer ces actions.

Une attention particulière doit être portée sur certains agents cancérogènes débattus dès lors qu'un nombre significatif de personnes y sont exposées, quelles que soient les circonstances d'exposition, afin de prévenir l'éventuelle survenue d'un nombre important de cas de pathologies cancéreuses.

La limitation des expositions vis-à-vis de ces agents intéresse toute la population. Toutefois certaines circonstances d'expositions justifient des mesures adaptées. Il s'agit en particulier de protéger, en raison de leur vulnérabilité particulière, les femmes au cours de la période de grossesse, les nourrissons et les enfants. Il s'agit aussi des travailleurs en milieu professionnel.

Parmi les différentes actions de prévention, la substitution des agents, dont le potentiel cancérogène est débattu, par d'autres substances moins dangereuses, chaque fois qu'il est possible de le faire, constitue un des moyens efficaces de réduire les risques tant en population générale qu'en milieu de travail.

L'implication des parties prenantes dans le suivi de la mise en œuvre des mesures de prévention et de précaution doit être recherchée. Cela permet d'augmenter leur efficacité. Les incertitudes scientifiques liées aux facteurs cancérogènes débattus nécessitent d'être expliquées et partagées avant la décision publique afin de graduer les réponses de gestion des risques en prenant en compte les intérêts de chacune des parties prenantes et l'intérêt général. A cet égard, il est important de promouvoir l'application positive du principe de précaution en agissant pour que la charge de la preuve d'innocuité des agents physiques et chimiques mis en cause incombe aux industriels et acteurs socio-économiques. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne les agents et produits nouveaux qui ne sont pas encore largement utilisés, et qui pourraient être la cause de nouveaux risques émergents (à l'exemple des nanoparticules)

Dans de nombreux cas, la réglementation des risques se situe au niveau européen. Le développement des échanges entre les instances d'expertise des pays européens est de ce fait nécessaire. Un renforcement des capacités d'expertise et d'investigation des risques en France est justifié pour mieux répondre aux besoins à différents niveaux territoriaux et pour faire valoir les arguments scientifiques au niveau européen.

#### 15.1.1 En environnement général

Les actions pour l'amélioration de la qualité des milieux devraient viser à limiter les contaminations par les agents cancérogènes probables ou possibles. Une priorité doit être donnée aux mesures suivantes :

- Améliorer la qualité de l'air extérieur en réduisant la pollution par les particules PM 2,5 émises par le trafic routier et par les zones industrielles et urbaines.
- Améliorer la qualité de l'air intérieur en réduisant les émissions d'agents cancérogènes, notamment : amiante, radon, formaldéhyde, benzène, PM<sub>2.5</sub>, perchloroéthylène, et certains pesticides.
- Réduire la contamination des eaux par les pesticides, les résidus de médicaments et d'autres substances.

- Réduire les émissions issues des sols : radon, amiante, plomb, composés semi-volatiles.

### 15.1..2 En milieu professionnel

Il est nécessaire de renforcer, conformément à la réglementation en vigueur, le repérage, la substitution et la suppression des agents cancérogènes. Certaines substitutions sont évidentes, d'autres sont plus difficilement réalisables. Aussi, d'autres mesures sont à prévoir, en matière de prévention collective, et qui comportent notamment : la surveillance des postes de travail, les actions de sensibilisation et de formation pour expliquer les raisons et les modalités de la substitution aux acteurs professionnels. Ces actions de soutien devraient être prioritairement dirigées vers les entreprises, qui, en raison de leur taille, connaissent le plus de difficultés à leur mise en œuvre. Il s'agit essentiellement des très petites entreprises (TPE) et des petites et moyennes entreprises (PME). Cet objectif nécessite une structuration des institutions de prévention afin qu'elles fournissent un soutien adapté aux TPE et PME.

Une priorité doit être donnée en particulier aux mesures suivantes :

- Renforcer les contrôles de l'application de la réglementation en vigueur (contrôles des dépassements des VLEP, chantiers de désamiantage, etc.).
- Favoriser la substitution des substances CMR, ou à défaut réduire les expositions.
- Mettre en place un système généralisé de marqueurs biologiques d'exposition ou d'effets précoces pour les substances CMR ayant des indicateurs validés, et pour lesquels il existe des difficultés de mesurer les expositions, à cause de leur mélange et à cause de la multiplicité des voies d'exposition. Ce système permettra de constituer des outils de traçabilité des expositions aux CMR.
- Organiser des actions, ciblées en milieu professionnel, de dépistage d'agents potentiellement cancérogènes, en utilisant les tests de génotoxicité qui ont montré leur niveau de fiabilité (Tests d'aberration chromosomique...).
- Renforcer l'application des mesures recommandées par le règlement européen Reach sur les substances préoccupantes, ce qui permettra de diminuer sensiblement les coûts de prise en charge des maladies qui leurs sont liées.

### 15.2 Actions d'information et de sensibilisation

Il existe une demande forte, exprimée par toutes les parties prenantes, pour mieux prendre en compte les besoins d'information de la population en ce qui concerne les risques liés aux facteurs environnementaux cancérogènes. Il relève de la responsabilité des différents acteurs de faciliter l'accès de la population aux sources d'information scientifique sur ces risques. Dans cet objectif, l'Afsset recommande les actions suivantes :

- Faciliter, notamment aux travers de débats publics, les échanges entre la communauté scientifique, la société civile et les pouvoirs publics sur les risques sanitaires liés à l'environnement.
- Développer l'information auprès des chefs d'entreprises sur les risques cancérogènes et sur leur responsabilité spécifique dans la gestion des risques.
- Développer l'information des salariés, par leurs employeurs mais aussi par les syndicats, ainsi que par les médecins du travail, les hygiénistes, et l'inspection du travail sur les dangers sanitaires auxquels les salariés sont exposés sur leur lieu de travail et sur les gestes et pratiques à adopter pour réduire les expositions à risque.
- Améliorer le niveau de connaissances des agriculteurs sur la notion de danger chimique, de risque sanitaire et environnemental de manière à encourager l'utilisation des équipements de protection individuels, la bonne utilisation des pulvérisateurs, les bonnes pratiques

- agricoles et une meilleure prise en compte des étiquettes et notices des produits chimiques utilisés.
- Faire davantage participer les médecins du travail, les médecins généralistes et spécialistes, les pharmaciens et plus généralement les professionnels paramédicaux aux actions de sensibilisation, de prévention, et de prise en compte des risques environnementaux.
  - Informer les professionnels de santé sur les risques liés à l'environnement afin qu'ils puissent répondre aux questions des patients, mener efficacement les interrogatoires médicaux sur les expositions professionnelles et la prise en compte du lieu de vie, et mieux déclarer les cancers professionnels.

### 15.3 Actions de formation

Les lacunes, largement relevées lors des auditions, qui concernent la formation des acteurs socio-économiques en santé environnement, rendent nécessaire de donner une formation de base dans ce domaine à tous les acteurs concernés de la vie économique et sociale.

Il s'agit notamment de :

- Conduire des actions de sensibilisation aux risques sanitaires tout au long de la scolarité en commençant dès le plus jeune âge, avec des campagnes menées dans les écoles sur l'utilisation des produits chimiques en milieu domestique (produits biocides), en jardinage et bricolage (produits chimiques divers etc.).
- Donner une formation de base en santé environnement aux ingénieurs, urbanistes, architectes et maîtres d'ouvrage des commandes publiques pour mieux prendre en compte les risques sanitaires en rapport avec l'habitat et l'aménagement du territoire.
- Donner une formation adaptée aux professionnels des média afin qu'ils puissent mieux contribuer à la culture scientifique générale sur ce thème.
- Développer la formation en santé environnement dans les cursus des professionnels de santé pour leur permettre de mieux faire le lien entre les facteurs environnementaux et les pathologies.
- Donner une formation adaptée en toxicologie, hygiène et sécurité au travail, et expologie, dans les cursus des professionnels de l'industrie chimique.
- Renforcer la formation initiale et continue des experts judiciaires spécialisés en santé et environnement.

### 15.4 Surveillance des cancers et des populations exposées

Il existe un constat partagé de dispersion et de manque de mise en relation entre les données disponibles concernant l'incidence des cancers d'une part, et les données environnementales d'autre part. Il s'agit de renforcer la surveillance des cancers, de situer dans le temps et dans l'espace les facteurs de risque environnementaux, et de mesurer les expositions.

#### 15.4.1 Renforcer les systèmes de surveillance sur les cancers en lien avec l'environnement.

- Maintenir ou améliorer la qualité des systèmes existants de surveillance des cancers en population générale (mortalité, morbidité) et réduire les délais de mise à disposition des données
- Poursuivre en particulier le plan de pérennisation des registres de cancer et renforcer leur fiabilité notamment dans les DOM-TOM.

- Promouvoir la participation des populations exposées à l'évaluation des expositions en milieu général et en milieu professionnel afin d'améliorer la fiabilité des mesures d'exposition d'une part, et de renforcer les systèmes d'alertes sanitaires environnementales d'autre part.
- Faciliter l'accès des chercheurs et des agences sanitaires aux sources d'information permettant de mieux recenser les pathologies cancéreuses, notamment en levant les obstacles juridiques et institutionnels existants. Soutenir la mise en œuvre du Système multi sources de surveillance des cancers qui permet d'exploiter au niveau national les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMI) de l'Assurance maladie (Affections de Longue Durée ALD 30) et des anatomopathologistes. Favoriser à cet effet l'informatisation et la standardisation des résultats de diagnostics anatomopathologiques.
- Mieux exploiter les données de la médecine du travail.
- Poursuivre les efforts en cours de constitution de tumorothèques et de biothèques lors du dépistage des cancers, et favoriser l'accès de ces données aux chercheurs et aux agences sanitaires travaillant dans le domaine de l'environnement et du travail

#### **15.4.2 Repérer dans le temps et dans l'espace les facteurs de risque environnementaux en lien avec le cancer**

- Développer des cartographies historisées des sources de pollution dans les différents milieux et les rendre accessibles pour la recherche (cartes des ICPE, sols pollués, lignes haute tension, sites de stockage des déchets, incinérateurs, épandage de pesticides etc.).
- Favoriser l'enregistrement par les registres du réseau Francim d'adresses suffisamment précises pour permettre leur géocodage et leur liaison ultérieure avec des bases de données environnementales.
- Susciter des recherches et des actions dans des zones géographiques limitées en posant la question du lien entre inégalités sociales et inégalités environnementales.
- Constituer une banque de données de l'utilisation des pesticides (produits phytosanitaires, certains biocides...) à partir de l'historique des homologations et des quantités utilisées par régions, par cultures, etc.

#### **15.4.3 Développer les études d'exposition**

- Favoriser les approches populationnelles dans les études d'exposition, en développant les mesures de multi-expositions par groupes de populations, et en tenant compte de toutes les expositions subies dans le temps et l'espace (au niveau domestique, professionnel, des loisirs, etc.)
- Soutenir et pérenniser la mise en place d'un programme national de biosurveillance prévu par le Grenelle de l'environnement afin de connaître les doses internes de polluants de la population, et cibler en particulier les polluants cancérogènes avérés et débattus.
- Favoriser le développement de laboratoires de biologie humaine capables d'analyser les polluants environnementaux dans les échantillons biologiques du corps humain
- Mettre en place des biobanques afin de pouvoir doser des polluants cancérogènes non identifiés aujourd'hui dans des prélèvements biologiques et cibler en particulier la population des femmes enceintes.
- Initier des études sur l'exposition aux cancérogènes connus (1 et 2a) en milieu professionnel notamment en développant les matrices emploi-exposition. Ces études doivent se faire avec la participation des hygiénistes, des médecins de travail, ainsi qu'avec des spécialistes en sciences sociales, et les salariés.
- Développer les nouveaux tests prédictifs de risques de cancer qui permettent d'identifier de manière précoce des effets précurseurs de tumeurs en cas d'exposition à des agents potentiellement cancérogènes (bio-indicateurs d'effets précoce). Ces tests peuvent être utilisés dans la surveillance de populations, notamment en milieu professionnel.

- Développer les études sur les déterminants d'exposition pour bien connaître les niveaux et les conditions d'exposition aux agents 2B et 3 (selon la classification du CIRC) en population générale et professionnelle, en particulier pour les populations vulnérables.
- Mettre en œuvre un enregistrement des doses de rayonnement reçues durant les examens radiologiques, notamment pendant l'enfance et lors du diagnostic des cancers du sein.

## 15.5 Amélioration des connaissances sur les liens « cancers-environnement »

Le constat est largement partagé sur les besoins de connaissances et de recherche dans de nombreux domaines qui nécessitent de mieux structurer l'organisation de la recherche sur les liens entre les cancers et l'environnement. Les domaines d'étude et de recherche incluent : la recherche sur les agents pour lesquels la cancérogénicité n'est pas certaine, les circonstances d'exposition, les méthodes d'études, et les différentes pathologies cancéreuses.

### 15.5.1 Propositions d'actions structurantes dans le domaine de la recherche

- Constituer un collège d'experts de haut niveau chargé d'émettre des propositions d'orientation de la recherche sur les relations cancers-environnement notamment pour traiter de la question des expositions multiples et aux faibles doses.
- Initier un cadre de concertation régulier entre les agences sanitaires et les organismes de recherche pour préciser et prioriser les axes de recherche et les études d'expositions.
- Garantir les appels à projet de recherche (APR) sur cancers-environnement en associant l'ANR et les agences sanitaires (Afsset, INCa) dans la rédaction et la sélection des projets de recherche. Ouvrir largement ces APR à la communauté scientifique et leur garantir la possibilité d'un financement pluriannuel.
- Favoriser dans les APR les travaux de recherche multidisciplinaires.
- Favoriser la transdisciplinarité dans les équipes de recherche en encourageant les chercheurs, à acquérir des doubles compétences.
- Soutenir et organiser la recherche en toxicologie, expologie, épidémiologie, modélisation et en sciences sociales notamment par le biais des APR.
- Attribuer plus de bourses de thèses doctorales dans ces disciplines.

### 15.5.2 Propositions de thématiques spécifiques de recherche

#### 15.5.2.1 Recherche sur les agents cancérogènes, leurs produits de dégradation et les mélanges de substances

- Soutenir les travaux de recherche sur les facteurs de risque conjointement en population générale et en milieu de travail.
- Soutenir les études sur les effets aux faibles doses des agents reconnus comme cancérogènes à fortes doses (catégorie 1 et 2A du CIRC).
- Soutenir les études sur le devenir de substances chimiques dans les milieux (produits de dégradation, biotransformation, effets sur leur toxicité et écotoxicité, etc.) dans le cadre d'une analyse de cycle de vie des substances étudiées.
- Poursuivre et renforcer les recherches qui concourent à la connaissance des interactions entre différents agents présents dans l'environnement lors d'expositions conjointes (synergies, additivités, antagonismes), qu'il s'agisse d'agents chimiques, physiques ou biologiques.
- Poursuivre et renforcer les recherches sur les interactions entre les facteurs cancérogènes environnementaux et les autres facteurs (génétiques, comportements alimentaires, consommation tabagique, etc.).

- Développer les études sur les interactions des polluants ayant une même source (PM10/2,5 ; COV/HAP et Dioxines/PCB) et celles sur les interactions de polluants ayant une source différente (tabac et pollution aérienne, effets conjuguées alcool/benzène ; alcool/dioxines).

#### **15.5.2.2 Recherche sur les effets liés aux circonstances d'exposition**

- Encourager les études sur les effets des expositions pendant les périodes critiques du développement (*in utero* et enfance).
- Soutenir les travaux portant sur les risques liés à des expositions lors de la vie entière en prenant en compte les facteurs d'inégalité sociale.

#### **15.5.2.3 Recherche sur les nouvelles méthodes expérimentales *in vitro* et *in vivo***

- Encourager le développement et la validation de nouveaux modèles expérimentaux *in vitro*, *ex vivo*, et *in vivo* visant à mieux connaître les mécanismes d'action, de pénétration des
- barrières physiologiques (placentaire, peau, hémato-encéphalique, etc.), les interactions au niveau cellulaire des différents agents cancérogènes débattus (2B, 3) présents dans l'environnement.
- Développer les outils en modélisation des risques, notamment pour l'établissement des relations dose-réponse et la prise en compte de la toxicodynamie et de la toxicocinétique.

#### **15.5.2.4 Recherche sur des pathologies**

- Poursuivre les recherches sur la relation entre le travail de nuit et les traitements hormonaux substitutifs, en relation avec le cancer du sein.
- Conduire une large étude de cohorte sur le cancer du sein.
- Favoriser la constitution ou le maintien de cohortes (suivi de populations) exposées à des facteurs environnementaux cancérogènes avérés et débattus.

#### **15.5.2.5 Recherches en sciences humaines et sociales**

- Intégrer les disciplines des sciences sociales dans les études d'évaluation des risques.
- Développer les recherches sur les controverses scientifiques à partir de la prise en compte de la pluralité des objets épistémiques,
- Développer, en vue de leur validation et utilisation ultérieure, les méthodes de quantification de coût/bénéfice liées à la prise en charge des pathologies d'une part, et au coût engendré par la suppression et/ou la diminution des expositions d'autre part.
- Développer les études de DALYs (traduits par les « AVAI » c'est-à-dire les années de vie ajustées sur l'incapacité), liées aux conséquences des cancers dus aux facteurs environnementaux. Ils représentent la somme des années de vie perdues en raison d'un décès prématuré.

#### **15.5.3 Recherche sur les inégalités environnementales (sociales et de genre)**

- Au niveau individuel
- Au niveau contextuel
- Développer les modèles statistiques et les outils de géolocalisation qui permettent d'analyser les données sociales et sanitaires
- Renforcer la recherche sur les inégalités de genre en matière d'exposition aux risques environnementaux.

- Renforcer la recherche sur les inégalités environnementales à travers une meilleure connaissance des processus à l'œuvre dans l'allocation d'aménités et des expositions environnementales :
  - Histoire des sites dangereux
  - Histoire des développements de l'industrie et urbain,
  - Histoire des mécanismes fonciers.
- Intégrer la recherche sur les inégalités dans une perspective globale afin de comprendre les expositions différentes entre populations du Nord et du Sud.
- Améliorer la connaissance des interactions entre ces différents niveaux d'inégalités.

## 16 Recommandations relatives à certains agents cancérogènes

Ces recommandations concernent des cancérogènes avérés chez l'homme ou des cancérogènes encore débattus en fonction, soit du niveau d'exposition considéré, soit des localisations cancéreuses possibles dont ils peuvent augmenter l'incidence. Elles ont été élaborées à partir de celles de l'expertise Inserm 2008 et de celles des travaux d'expertise et d'évaluation des risques effectués au sein de l'Afsset.

### 16.1 Amiante

L'Afsset a publié en 2009 une expertise collective sur les fibres fines et les fibres longues d'amiante. Elle préconise une révision de la réglementation actuelle sur l'amiante. En particulier, elle recommande de :

- Réviser les méthodes normalisées actuelles de métrologie en environnement professionnel et général de manière à mieux prendre en compte les fibres fines et les fibres courtes et utiliser la méthode META comme méthode la plus appropriée en vue d'apprecier l'ensemble de la distribution granulométrique de l'amiante dans les échantillons d'air.
- Compte tenu des incertitudes sur la toxicité des FCA et des limites d'interprétation des modèles pour de faibles doses d'exposition aux fibres longues d'amiante, l'Afsset recommande de gérer le risque dans une logique d'action sur l'exposition. Afin de traiter en priorité les situations de plus forte exposition, l'Afsset confirme l'intérêt d'une réglementation fondée sur l'état de dégradation des matériaux.
- L'Afsset recommande cependant d'abaisser la valeur réglementaire pour les fibres longues d'amiante et d'ajouter une valeur de gestion pour les FCA n'induisant pas une multiplication des chantiers de désamiantage ayant pour source des situations de risque sanitaire hypothétique liées à la présence de FCA.
- Concernant l'environnement professionnel, elle recommande de réaliser les mesurages en tenant compte systématiquement des fibres de longueur supérieure ou égale à 5 µm, incluant donc les fibres de longueur supérieure à 5µm et de diamètre inférieur à 3 µm, et de maintenir les niveaux d'exposition les plus bas possibles avec des protections collectives et personnelles les plus adaptées. Une expertise complémentaire de l'Afsset formulera une nouvelle proposition de VLEP pour l'amiante ainsi qu'une méthode métrologique associée.
- Elle recommande également d'acquérir ou de compléter les connaissances concernant l'influence du critère dimensionnel des fibres pour l'évaluation des risques sanitaires liés à l'amiante.
- Dans le cadre du plan d'action amiante, renforcer les mesures de prévention et de protection dans les secteurs professionnels concernés par une exposition aux fibres d'amiante.

- Assurer une information des personnes en milieu du travail sur toutes les sources d'exposition résiduelle mais également auprès des particuliers effectuant divers travaux de rénovation.

## 16.2 Formaldéhyde

L'Afsset a réalisé une expertise sur l'exposition au formaldéhyde en milieu professionnel. Les résultats de cette expertise soulignent le nombre important de travailleurs exposés au formaldéhyde provenant de multiples secteurs, avec des risques de développer des irritations et, pour certaines situations de travail, des cancers du nasopharynx.

Pour mieux connaître les modalités d'action du formaldéhyde d'une part, et les niveaux d'exposition d'autre part, l'Afsset recommande de :

- Acquérir des données d'exposition (mesure dans l'air ambiant, d'ambiance et au poste de travail, prélèvement passif...) dans les secteurs d'activités tertiaires : commerce, services personnels, soins aux personnes et secteur de collecte et de traitement des déchets diffus dangereux.
- Développer une matrice emplois-expositions historisée c'est-à-dire permettant de documenter les expositions anciennes.
- Acquérir des données sur l'exposition cutanée au formaldéhyde notamment dans les secteurs utilisant le formaldéhyde sous forme de solution.
- Etudier la relation entre les compositions et les émissions des produits de consommation courante et autres produits, de manière à pouvoir éventuellement prédire le profil émissif sur la base de leur composition (par exemple, présence de libérateurs de formaldéhyde dans la composition) ;
- Identifier tous les libérateurs de formaldéhyde et évaluer leur cinétique d'émission.
- Etudier l'existence d'une sensibilité particulière des enfants suite à l'exposition au formaldéhyde.
- Approfondir les connaissances sur un lien éventuel entre le risque de leucémie et l'exposition au formaldéhyde par des études mécanistiques et épidémiologiques.
- Effectuer une veille approfondie sur la toxicité du formaldéhyde (données d'intoxications, saisine du réseau de toxicovigilance par exemple).
- Conduire des études expérimentales afin de compléter les données sur le potentiel irritant et sensibilisant du formaldéhyde, en vue d'élaborer une VTR cutanée.
- Inciter la conduite d'études toxicologiques et épidémiologiques afin d'évaluer les effets reprotoxiques du formaldéhyde en particulier sur le développement embryofœtal.
- Evaluer la possible d'additivité des doses provenant des diverses voies d'exposition.
- Acquérir des données sur la fréquence de survenue de l'irritation nasale, oculaire et cutanée au sein de la population générale en particulier chez les enfants ;

Par ailleurs, elle fait les recommandations suivantes pour diminuer le risque cancérogène lié à l'exposition au formaldéhyde :

- Substituer le formaldéhyde par d'autres substances et/ou procédés après évaluation des risques des produits de substitution retenus. Il est souhaitable que les industriels s'engagent dans les plus brefs délais dans une politique de substitution, en utilisant tous les moyens mis à leur disposition, et notamment le site de l'Afsset relatif à la substitution des CMR

([www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr)), et en les encourageant à partager leur expérience via ce même site.

- Réduire dès à présent les expositions dans les secteurs à risques identifiés, tels que l'agriculture, la chasse et les services annexes ; la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques ; le commerce ; l'industrie chimique ; la santé et l'action sociale ; l'industrie alimentaire ; l'industrie textile ; l'industrie du papier et du carton ; la construction. La réduction des expositions devra être réalisée en priorité par la modification des procédés industriels ; en cas d'impossibilité, il conviendra d'appliquer des mesures de protection collective et, si l'exposition ne peut être réduite par d'autres moyens, des moyens de protection individuelle, et renforcer la surveillance des travailleurs exposés.
- Abaisser les VLEP existantes et les rendre contraignantes au regard des résultats de l'expertise conduite.
- Faire participer les médecins du travail à l'identification des différentes pathologies dues à l'exposition des travailleurs au formaldéhyde.
- Programmer une nouvelle évaluation des niveaux d'exposition dans les secteurs d'activité exposant au formaldéhyde en vue d'apprécier l'efficacité des mesures mises en place, notamment en exploitant les données de la prochaine enquête SUMER.
- Une vigilance particulière devra être portée dans la mise en œuvre des actions de prévention, d'aide à la substitution, de surveillance systématique des travailleurs exposés au formaldéhyde dans les secteurs d'activité identifiés comme étant les plus à risque et notamment dans les très petites entreprises, les petites et moyennes entreprises ainsi que chez les sous-traitants.
- Identifier les sources prépondérantes d'émissions de formaldéhyde dans les environnements intérieurs en hiérarchisant les contributions de chacune de ces sources (par exemple, vernis, peinture) ;
- Documenter les concentrations de formaldéhyde dans l'air intérieur des bureaux
- Acquérir des données précises sur l'emploi du temps de la population française dans les différents milieux intérieurs (par exemple, transports, gymnases) afin de mieux estimer les expositions.
- Limiter l'usage du formaldéhyde et définir des limites de concentration maximale dans les produits de construction et de consommation courante ; pour cela, mettre en application le protocole Afsset « procédure de qualification des produits de construction sur la base de leurs émissions de COV, de formaldéhyde et de critères sanitaires » (Afsset 2006) pour les produits de construction solides et étendre cette procédure de qualification aux autres sources de COV, notamment les produits de construction liquides et le mobilier.
- Améliorer l'étiquetage des produits de consommation courante (par exemple, produits ménagers, vernis, colles) de manière à limiter l'usage des produits les plus émissifs.
- Encourager une meilleure ventilation des environnements intérieurs.
- S'appuyer sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur proposées pour le formaldéhyde (Afsset 2007) pour mettre en place des stratégies de surveillance et de gestion éventuelles.

### 16.3 Benzène

En plus des recommandations du PNSE L'Afsset a émis des recommandations relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le benzène en mai 2008. Elle propose l'ensemble des valeurs guides de qualité d'air intérieur suivantes :

VGAI à long terme pour les effets hématologiques cancérogènes :

- $2 \mu\text{gm}^{-3}$  (valeur arrondie) pour une durée d'exposition « vie entière », correspondant à un excès de risque de  $10^{-5}$ .

- 0,2 µg.m<sup>-3</sup> (valeur arrondie) pour une durée d'exposition « vie entière », correspondant à un excès de risque de 10<sup>-6</sup>.

L'Agence recommande que l'ensemble des valeurs concernant les effets hématologiques non cancérogènes soit respecté afin de protéger la santé humaine. Des expositions aiguës ou intermédiaires peuvent survenir dans des situations particulières, par exemple lors de travaux de rénovation.

L'Agence recommande par ailleurs :

- la mise au point de protocoles métrologiques afin de vérifier le respect des valeurs guides de qualité d'air intérieur.
- des stratégies de surveillance et de gestion de la qualité de l'air intérieur s'appuyant sur les VGAI proposées.
- une sensibilisation et une information de la population générale à la problématique de la pollution de l'air intérieur afin de permettre une évolution des comportements notamment lors des travaux d'aménagement, de rénovation ou de ménage.
- l'étude de l'impact économique et social du suivi du respect de ces valeurs.
- la mise en place d'études permettant une meilleure connaissance des expositions individuelles.
- l'étiquetage obligatoire des matériaux de construction et de décoration sur la base notamment des travaux de l'Agence publié en octobre 2006 intitulé « Procédure de qualification des produits de construction sur la base de leurs émissions de COV et de critères sanitaires ».

#### **16.4 Radon en milieu domestique et en milieu professionnel**

- Poursuivre l'inventaire des situations d'exposition au radon en milieu du travail pour disposer d'une estimation fiable des expositions et des effectifs de travailleurs concernés.
- Diffuser l'information sur les risques à l'ensemble des personnes potentiellement exposées et aux personnes chargées de leur suivi médical. Mise en œuvre d'une adaptation à ces populations des normes de radioprotection en vigueur dans les mines.
- Constituer des bases de données sur les zones géographiques à risque élevé d'émanation et sur les sites où subsistent des dépôts miniers pouvant contaminer les cours d'eau.
- Promouvoir des outils d'information pour le public, les professionnels du bâtiment, les équipes de santé environnementale sur les risques et sur les mesures préventives qui peuvent réduire l'exposition.

#### **16.5 Particules fines et ultrafines**

- Suivant les avis de différentes institutions, établir en France, pour les PM<sub>2,5</sub> des valeurs limites journalière de 25 µg/m<sup>3</sup> et annuelle de 10 µg/m<sup>3</sup> proposées par l'OMS Europe, à échéance de 2020, avec un plan annuel de réduction contraignant.
- Réduire les émissions sur les sites industriels et autour dans les zones où les valeurs limites en moyenne annuelle et journalière sont dépassées
- Promouvoir l'utilisation de dispositifs permettant de réduire l'émission de particules fines et ultrafines des véhicules à moteur et en particulier des plus forts émetteurs.

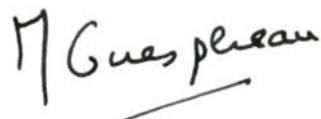
## 16.6 Rayonnements x et gamma

- Compléter l'enregistrement national individuel des expositions professionnelles des travailleurs exposés, limité actuellement aux expositions externes. La reconstitution des doses dues à des contaminations internes permettrait d'améliorer l'estimation réelle des doses d'exposition des travailleurs.
- Effectuer un suivi des pratiques radiologiques en France compte tenu du nombre de personnes concernées. Il est particulièrement important de mieux préciser les expositions des populations sensibles que sont les enfants, ainsi que les doses reçues pour pouvoir évaluer le risque sanitaire à long terme et pour cibler des actions de réduction des expositions.
- Etablir un enregistrement national individuel des examens radio-diagnostiques sur le modèle du fichier existant pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.
- Mettre en place un carnet des doses absorbées pour chaque individu. Les informations dosimétriques figurent dans le compte rendu de l'examen utilisant les rayonnements ionisants (JO du 29 septembre 2006).

## 16.7 Pesticides

- Réduire les expositions des populations aux résidus de pesticides en limitant les usages. Interdire les substances les plus préoccupantes et réduire les usages de pesticides de 50 % dans les 10 années à venir selon les objectifs du plan ECOPHYTO 2018.
- Renforcer l'information des utilisateurs de pesticides à usage professionnel ou domestique, et la formation, notamment dans le cadre de la qualification des professionnels selon les objectifs du plan ECOPHYTO 2018.
- Développer une meilleure connaissance de la contamination des compartiments de l'environnement (air, eau, sol...) et des denrées alimentaires, et favoriser la mise à disposition et la valorisation de ces données notamment dans le cadre des travaux confiés à l'observatoire des résidus de pesticides.
- Concernant le suivi des populations, documenter précisément les usages et plus particulièrement ceux qui concernent les produits à usages domestiques ; documenter les expositions environnementales et alimentaires mais aussi favoriser la mise en œuvre d'une campagne nationale de mesure des imprégnations des populations selon les objectifs du plan d'actions 2009-2011 de l'Observatoire des résidus de pesticides. Ces éléments sont nécessaires à une meilleure appréhension du risque lié aux produits.

Le Directeur général de l'Afsset



Martin GUESPEREAU

## 17 Bibliographie

### 17.1 Rapports, ouvrages

- AFSSET Étude d'impact sur les coûts que représentent pour l'Assurance-maladie certaines pathologies liées à la pollution : Illustration avec l'asthme et le cancer. Rapport du groupe d'étude. Septembre 2007
- CIRC Rapport du groupe de travail 3 « Les causes du cancer en France » 2007
- CIRC Rapport « World cancer report 2008 » Décembre 2008
- EEA Environnement and health.2005
- HCSP Evaluation du plan cancer. Rapport final. Janvier 2009
- HCSP Synthèse des recommandations sur le plan cancer. Février 2009
- IARC Dry cleaning, some chlorinated solvents, and other industrial chemicals. 1995
- IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Made-man vitreous fibers. IARC Lyon. France, 2002
- INCa Analyse économique des coûts du cancer en France. Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche. Rapport. Mars 2007
- IPCS Framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans. 2008
- INSERM Cancer, approche méthodologique du lien avec l'environnement. Expertise collective 2005
- INSERM Effets des principales fibres d'amiante chez l'homme. Expertise collective. Inserm 1997
- InVS Incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères. Exposition aux incinérateurs pendant les années 1970-1980. Résultats définitifs. Mars 2008
- InVS Estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. 2003
- Plan National Santé Environnement 1
- Rapport du professeur GENTILINI pour la préparation du PNSE 2
- Recommandations du professeur GRÜNFELD pour le plan cancer 2009-2013. Rapport au président de la république. Février 2009

## 17.2 Publications

Baccarelli A et coll. Long term endocrine related outcomes in 2-3-7-8 TCDD exposure : The Seveso mortality study. Organohalogen compounds, 1999, 42 : 43-47

Belot A , et coll. Cancer incidence and mortality in France over the Period 1980-2005. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2008, 56 :159-175

Boffetta P, et coll., The causes of cancer in France. Annals of Oncology, 2009, 20: 550-555

Draper G et coll. Childhood cancer in relation to distance from hight voltage power lines in England and Wales : a case-control study. Binj, 2005, 330 : 1290

Esteve J Evaluation du risque de cancer lié aux expositions aux faibles doses : Aspects méthodologiques. Colloque : Données d'épidémiologie du cancer : Comment les interpréter, Lyon, 17-18 décembre 2008

Evrard AS et coll. Ecological association betwen indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France. 1990-1998. Env J Cancer Prev 2005, 14 : 147-157

Hansen J Bread cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. Am J Ind Med 1999, 36 : 43-47

Knol AB et Stastsen BAM Trends in the environmental burden of disease in the Netherlands : 1980-2000.in Rapport RIVM. Bilthoven. 2005

Morando Soffritti, Fiorella Belpoggi, Davide Degli Esposti, Laura Falcioni and Luciano Bua Cesare Maltoni. Consequences of Exposure to Carcinogens Beginning During Developmental Life. MiniReview. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2008, 102 : 118–124

Remontet L et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 . Rev Epidemiol Santé publ , 2003, 51 : 3-30.

Marsh GM et coll. Historical cohort study of us man-made vitreous fiber production workers. 1992 fiberglass cohort follow-up : Initial finding. J Occup Environ Med 2001, 43 :741-756

Shannon H et coll. Mortality and cancer incidence in Ontario glass fibers workers. Occup Med (Lond) 2005, 55 : 528-534

---

## **CANCERS ET ENVIRONNEMENT**

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1

### **Liste des agents, mélanges, ou circonstances d'exposition ayant été évalués par le Circ. dans les catégories 1 et 2A pour leur cancérogénicité pour l'Homme. (Référence : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crhall.php>)**

Cette liste contient tous les risques évalués à ce jour, selon le type de danger et le type d'exposition. (Entre parenthèses est noté le numéro de volume suivi par l'année de publication de la dernière évaluation).

#### **Groupe 1 : Cancérogènes avérés pour l'homme (108)**

4-Aminobiphenyl [92-67-1] (Vol. 1, Suppl. 7, Vol. 99; in preparation)

Aristolochic acid (Vol. 82, Vol. 100A; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2A to 1 based on mechanistic and other relevant data)

Arsenic [7440-38-2] and arsenic compounds (Vol. 23, Suppl. 7; 1987)

(NB: This evaluation applies to the group of compounds as a whole and not necessarily to all individual compounds within the group)

Asbestos [1332-21-4] (Vol. 14, Suppl. 7; 1987)

Azathioprine [446-86-6] (Vol. 26, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Benzene [71-43-2] (Vol. 29, Suppl. 7; 1987)

Benzidine [92-87-5] (Vol. 29, Suppl. 7, Vol. 99; in preparation)

Benzo[a]pyrene [50-32-8] (Vol. 32, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 1 based on mechanistic and other relevant data)

Beryllium [7440-41-7] and beryllium compounds (Vol. 58; 1993)

N,N-Bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamine (Chlornaphazine) [494-03-1] (Vol. 4, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Bis(chloromethyl)ether [542-88-1] and chloromethyl methyl ether [107-30-2] (technical-grade)  
(Vol. 4, Suppl. 7; 1987)

1,3-Butadiene [106-99-0] (Vol. 71, Vol. 97; 2008)

1,4-Butanediol dimethanesulfonate (Busulphan; Myleran) [55-98-1] (Vol. 4, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Cadmium [7440-43-9] and cadmium compounds (Vol. 58; 1993)

Chlorambucil [305-03-3] (Vol. 26, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

1-(2-Chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea (Methyl-CCNU; Semustine) [13909-09-6] (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Chromium[VI] (Vol. 49; 1990)

Cyclophosphamide [50-18-0] [6055-19-2] (Vol. 26, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Cyclosporine [79217-60-0] (Vol. 50, Vol. 100A; in preparation)

Diethylstilboestrol [56-53-1] (Vol. 21, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Dyes metabolized to benzidine (Vol. 99; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded to Group 1 based on mechanistic and other relevant data)

Epstein-Barr virus (Vol. 70; 1997)

Erionite [66733-21-9] (Vol. 42, Suppl. 7; 1987)

Estrogen-progestogen menopausal therapy (combined) (Vol. 72, Vol. 91, Vol. 100A; in preparation)

Estrogen-progestogen oral contraceptives (combined) (Vol. 72, Vol. 91, Vol. 100A; in preparation)

(NB: There is also convincing evidence in humans that these agents confer a protective effect against cancer in the endometrium and ovary)

Estrogens, nonsteroidal (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

(NB: This evaluation applies to the group of compounds as a whole and not necessarily to all individual compounds within the group)

Estrogens, steroidal (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

(NB: This evaluation applies to the group of compounds as a whole and not necessarily to all individual compounds within the group)

Estrogen therapy, postmenopausal (Vol. 72, Vol. 100A; in preparation)

Ethanol [64-17-5] in alcoholic beverages (Vol. 96; in preparation)

Ethylene oxide [75-21-8] (Vol. 60, Vol. 97; 2008)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2A to 1 based on mechanistic and other relevant data)

Etoposide [33419-42-0] (Vol. 76, Vol. 100A; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2A to 1 based on mechanistic and other relevant data)

Etoposide in combination with cisplatin and bleomycin (Vol. 76, Vol. 100A; in preparation)

Formaldehyde [50-00-0] (Vol. 88; 2006)

Gallium arsenide [1303-00-0] (Vol. 86; 2006)

[Gamma Radiation: see X- and Gamma ( $\gamma$ )-Radiation]

*Helicobacter pylori* (infection with) (Vol. 61; 1994)

Hepatitis B virus (chronic infection with) (Vol. 59; 1994)

Hepatitis C virus (chronic infection with) (Vol. 59; 1994)

Human immunodeficiency virus type 1 (infection with) (Vol. 67; 1996)

Human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 66 (Vol. 64, Vol. 90; 2007)

(NB: The HPV types that have been classified as *carcinogenic to humans* can differ by an order of magnitude in risk for cervical cancer)

Human T-cell lymphotropic virus type I (Vol. 67; 1996)

Melphalan [148-82-3] (Vol. 9, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

8-Methoxypsoralen (Methoxsalen) [298-81-7] plus ultraviolet A radiation (Vol. 24, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Methylenebis(chloroaniline) (MOCA) [101-14-4] (Vol. 57, Vol. 99; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded to Group 1 based on mechanistic and other relevant data)

MOPP and other combined chemotherapy including alkylating agents (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Mustard gas (Sulfur mustard) [505-60-2] (Vol. 9, Suppl. 7; 1987)

2-Naphthylamine [91-59-8] (Vol. 4, Suppl. 7, Vol. 99; in preparation)

Neutrons (Vol. 75; 2000)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 1 with supporting evidence from other relevant data)

Nickel compounds (Vol. 49; 1990)

*N'*-Nitrosonornicotine (NNN) [16543-55-8] and 4-(*N*-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) [64091-91-4] (Vol. 37, Suppl. 7, Vol. 89; 2007)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 1 based on mechanistic and other relevant data)

[Oestrogen: see Estrogen]

*Opisthorchis viverrini* (infection with) (Vol. 61; 1994)

Oral contraceptives, combined estrogen-progestogen: see Estrogen-progestogen oral contraceptives (combined)]

Oral contraceptives, sequential (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Phenacetin [62-44-2] (Vol. 24, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2A to 1 with supporting evidence from other relevant data)

Phosphorus-32, as phosphate (Vol. 78; 2001)

Plutonium-239 and its decay products (may contain plutonium-240 and other isotopes), as aerosols (Vol. 78; 2001)

Radioiodines, short-lived isotopes, including iodine-131, from atomic reactor accidents and nuclear weapons detonation (exposure during childhood) (Vol. 78; 2001)

Radionuclides,  $\alpha$ -particle-emitting, internally deposited (Vol. 78; 2001)

(NB: Specific radionuclides for which there is *sufficient* evidence for carcinogenicity to humans are also listed individually as Group 1 agents)

Radionuclides,  $\beta$ -particle-emitting, internally deposited (Vol. 78; 2001)

(NB: Specific radionuclides for which there is *sufficient* evidence for carcinogenicity to humans are also listed individually as Group 1 agents)

Radium-224 and its decay products (Vol. 78; 2001)

Radium-226 and its decay products (Vol. 78; 2001)

Radium-228 and its decay products (Vol. 78; 2001)

Radon-222 [10043-92-2] and its decay products (Vol. 43, Vol. 78; 2001)

*Schistosoma haematobium* (infection with) (Vol. 61; 1994)

Silica [14808-60-7], crystalline (inhaled in the form of quartz or cristobalite from occupational sources) (Vol. 68; 1997)

Solar radiation (Vol. 55; 1992)

Talc containing asbestosiform fibres (Vol. 42, Suppl. 7; 1987)

Tamoxifen [10540-29-1] (Vol. 66, Vol. 100A; in preparation)

(NB: There is also conclusive evidence that tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer)

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin [1746-01-6] (Vol. 69; 1997)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2A to 1 with supporting evidence from other relevant data)

Thiotepa [52-24-4] (Vol. 50, Vol. 100A; in preparation)

Thorium-232 and its decay products, administered intravenously as a colloidal dispersion of thorium-232 dioxide (Vol. 78; 2001)

*ortho*-Toluidine [95-53-4] (Vol. 77, Vol. 99; in preparation)

Treosulfan [299-75-2] (Vol. 26, Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Vinyl chloride [75-01-4] (Vol. 19, Suppl. 7, Vol. 97; 2008)

X- and Gamma (□)-Radiation (Vol. 75; 2000)

## Mélanges

Aflatoxins (naturally occurring mixtures of) [1402-68-2] (Vol. 56, Vol. 82; 2002)

Alcoholic beverages (Vol. 44, Vol. 96; in preparation)

Areca nut (Vol. 85; 2004)

(NB: Overall evaluation based on human data, animal data, and mechanistic and other relevant data)

Betel quid with tobacco (Vol. 85; 2004)

Betel quid without tobacco (Vol. 85; 2004)

Coal-tar pitches [65996-93-2] (Vol. 35, Suppl. 7; 1987)

Coal-tars [8007-45-2] (Vol. 35, Suppl. 7; 1987)

Household combustion of coal, indoor emissions from (Vol. 95; in preparation)

Mineral oils, untreated and mildly treated (Vol. 33, Suppl. 7; 1987)

Phenacetin, analgesic mixtures containing (Suppl. 7, Vol. 100A; in preparation)

Plants containing aristolochic acid (Vol. 82, Vol. 100A; in preparation)

Salted fish (Chinese-style) (Vol. 56; 1993)

Shale-oils [68308-34-9] (Vol. 35, Suppl. 7; 1987)

Soots (Vol. 35, Suppl. 7; 1987)

Tobacco, smokeless (Vol. 37, Suppl. 7, Vol. 89; 2007)

Wood dust (Vol. 62; 1995)

### **Circonstances d'exposition**

Aluminium production (Vol. 34, Suppl. 7; 1987)

Arsenic in drinking-water (Vol. 84; 2004)

Auramine production (Suppl. 7, Vol. 99; in preparation)

Boot and shoe manufacture and repair (Vol. 25, Suppl. 7; 1987)

Chimney sweeping (Vol. 92; in preparation)

Coal gasification (Vol. 34, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

Coal-tar distillation (Vol. 92; in preparation)

Coke production (Vol. 34, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

Furniture and cabinet making (Vol. 25, Suppl. 7; 1987)

Haematite mining (underground) with exposure to radon (Vol. 1, Suppl. 7; 1987)

Involuntary smoking (exposure to secondhand or 'environmental' tobacco smoke) (Vol. 83; 2004)

Iron and steel founding (Vol. 34, Suppl. 7; 1987)

Isopropyl alcohol manufacture (strong-acid process) (Suppl. 7; 1987)

Magenta production (Vol. 57, Vol. 99; in preparation)

Painter (occupational exposure as a) (Vol. 47, Vol. 98; in preparation)

Paving and roofing with coal-tar pitch (Vol. 92; in preparation)

Rubber industry (Vol. 28, Suppl. 7; 1987)

Strong-inorganic-acid mists containing sulfuric acid (occupational exposure to) (Vol. 54; 1992)

Tobacco smoking and tobacco smoke (Vol. 83; 2004)

**Groupe 2A : Cancérogènes probables pour l'homme (66)**

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Adriamycin [23214-92-8] (Vol. 10, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Androgenic (anabolic) steroids (Suppl. 7; 1987)

Aristolochic acids (naturally occurring mixtures of) (Vol. 82; 2002)

Azacitidine [320-67-2] (Vol. 50; 1990)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) [154-93-8] (Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

Captafol [2425-06-1] (Vol. 53; 1991)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Chloramphenicol [56-75-7] (Vol. 50; 1990)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

□-Chlorinated toluenes (benzal chloride [98-87-3], benzotrichloride [98-07-7], benzyl chloride [100-44-7]) and benzoyl chloride [98-88-4] (combined exposures) (Vol. 29, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) [13010-47-4] (Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

4-Chloro-*ortho*-toluidine [95-69-2] (Vol. 77, Vol. 99; in preparation)

Chlorozotocin [54749-90-5] (Vol. 50; 1990)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Cisplatin [15663-27-1] (Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

*Clonorchis sinensis* (infection with) (Vol. 61; 1994)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Cyclopenta[cd]pyrene [27208-37-3] (Vol. 32, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Dibenz[*a,h*]anthracene [53-70-3] (Vol. 32, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Dibenzo[*a,l*]pyrene [191-30-0] (Vol. 32, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Diethyl sulfate [64-67-5] (Vol. 54, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Dimethylcarbamoyl chloride [79-44-7] (Vol. 12, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

1,2-Dimethylhydrazine [540-73-8] (Vol. 4, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Dimethyl sulfate [77-78-1] (Vol. 4, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Epichlorohydrin [106-89-8] (Vol. 11, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Ethyl carbamate (urethane) [51-79-6] (Vol. 7, Suppl. 7, Vol. 96; in preparation)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A based on mechanistic and other relevant data)

Ethylene dibromide [106-93-4] (Vol. 15, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

*N*-Ethyl-*N*-nitrosourea [759-73-9] (Vol. 17, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Etoposide [33419-42-0] (Vol. 76; 2000)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Glycidol [556-52-5] (Vol. 77; 2000)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Indium phosphide [22398-80-7] (Vol. 86; 2006)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A)

IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline) [76180-96-6] (Vol. 56; 1993)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 (Vol. 70; 1997)

Lead compounds, inorganic (Vol. 87; 2006)

5-Methoxysoralen [484-20-8] (Vol. 40, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Methyl methanesulfonate [66-27-3] (Vol. 7, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

*N*-Methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine(MNNG) [70-25-7] (Vol. 4, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

*N*-Methyl-*N*-nitrosourea [684-93-5] (Vol. 17, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Nitrate or nitrite (ingested) under conditions that result in endogenous nitrosation (Vol. 94; in preparation)

Nitrogen mustard [51-75-2] (Vol. 9, Suppl. 7; 1987)

*N*-Nitrosodiethylamine [55-18-5] (Vol. 17, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

*N*-Nitrosodimethylamine [62-75-9] (Vol. 17, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Phenacetin [62-44-2] (Vol. 24, Suppl. 7; 1987)

Procarbazine hydrochloride [366-70-1] (Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Styrene-7,8-oxide [96-09-3] (Vol. 60; 1994)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Teniposide [29767-20-2] (Vol. 76; 2000)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Tetrachloroethylene [127-18-4] (Vol. 63; 1995)

Trichloroethylene [79-01-6] (Vol. 63; 1995)

1,2,3-Trichloropropane [96-18-4] (Vol. 63; 1995)

Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate [126-72-7] (Vol. 20, Suppl. 7, Vol. 71; 1999)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Ultraviolet radiation A (Vol. 55; 1992)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Ultraviolet radiation B (Vol. 55; 1992)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

Ultraviolet radiation C (Vol. 55; 1992)

(NB: Overall evaluation upgraded from 2B to 2A with supporting evidence from other relevant data)

[Urethane: see Ethyl carbamate]

Vinyl bromide [593-60-2] (Vol. 39, Suppl. 7, Vol. 71, Vol. 97; in preparation)

(NB: (1) Overall evaluation upgraded from 2B to 2A based on mechanistic and other relevant data;

(2) For practical purposes, vinyl bromide should be considered to act similarly to the human carcinogen vinyl chloride.)

Vinyl fluoride [75-02-5] (Vol. 63, Vol. 97; in preparation)

(NB: (1) Overall evaluation upgraded from 2B to 2A based on mechanistic and other relevant data;

(2) For practical purposes, vinyl fluoride should be considered to act similarly to the human carcinogen vinyl chloride.)

## Mélanges

Creosotes [8001-58-9] (Vol. 35, Suppl. 7, Vol. 92; in preparation)

Diesel engine exhaust (Vol. 46; 1989)

High-temperature frying, emissions from (Vol. 95; in preparation)

Hot mate (Vol. 51; 1991)

Household combustion of biomass fuel (primarily wood), indoor emissions from (Vol. 95; in preparation)

Non-arsenical insecticides (occupational exposures in spraying and application of) (Vol. 53; 1991)

Polychlorinated biphenyls [1336-36-3] (Vol. 18, Suppl. 7; 1987)

## Circonstances d'exposition

Art glass, glass containers and pressed ware (manufacture of) (Vol. 58; 1993)

Carbon electrode manufacture (Vol. 92; in preparation)

Cobalt metal with tungsten carbide (Vol. 86; 2006)

Hairdresser or barber (occupational exposure as a) (Vol. 57, Vol. 99; in preparation)

Petroleum refining (occupational exposures in) (Vol. 45; 1989)

Shiftwork that involves circadian disruption (Vol. 98; in preparation)

Sunlamps and sunbeds (use of) (Vol. 55; 1992)

## Annexe 2 : Comptes-Rendus des Auditions des Organismes

### Organismes scientifiques et agences sanitaires

ARTAC	Association pour la recherche thérapeutique anticancéreuse
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation
ASEF	Association santé environnement France
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
COP'ORP	Comité d'Orientation et de Prospective scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides
INCa	Institut national du cancer
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
InVS	Institut national de veille sanitaire

### Organismes de sécurité sociale et mutualistes

CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
MSA	Mutualité sociale agricole
FNMF	Fédération Nationale de la Mutualité Française

### Partenaires sociaux

MEDEF	Mouvement des entreprises de france
ISE	Institut syndical européen
CFDT	Confédération française démocratique du travail
CGT	Centrale générale du travail

### Associations diverses

FNATH	Fédération nationale des accidentés du travail et des handicapés
FNE	France nature environnement
INDECOSA	Association de défense des consommateurs
LCC	Ligue contre le cancer

**Compte rendu de l'audition de Philippe IRIGARAY  
Représentant de l'Association pour la  
Recherche Thérapeutique Anticancéreuse (Artac)**

**Fonction :**

Coordinateur de la recherche scientifique

---

**Date :** 6 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ Matthieu FINTZ, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DéCID)
- 

**Préambule**

Monsieur Philippe IRIGARAY indique que son intervention portera principalement sur l'environnement général et peu sur l'environnement professionnel.

Le point de vue qu'il exprimera reflète les positions de l'Artac.

Monsieur Philippe IRIGARAY a présenté un document qui a servi de support à son audition. Les éléments repris dans ce compte-rendu sont ceux ayant fait l'objet d'une discussion lors de l'audition.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Monsieur Philippe IRIGARAY est globalement d'accord avec le constat qui est fait dans l'expertise pour autant que l'on se base uniquement sur des données épidémiologiques. Concernant l'association entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux, les points de consensus basés sur l'accumulation de données épidémiologiques concordantes permettant la réalisation de méta analyses sont bien représentés dans le rapport de l'expertise collective ainsi que dans l'annexe 3 du dossier de presse.

L'épidémiologie a permis d'identifier des facteurs de risque de cancer majeurs liés au mode de vie, comme :

- la consommation de tabac responsable de cancers du poumon, de la vessie, du larynx et de l'œsophage ;
- la consommation d'alcool responsable de cancers du foie, du larynx et de l'œsophage ;
- l'exposition aux UV, responsable de mélanomes.

Il faut cependant distinguer les **facteurs de risque des agents cancérogènes** pour lesquels un lien de causalité a pu être établi. L'épidémiologie a ses propres limites.

Aujourd'hui, les principaux **facteurs de risques** reconnus sont :

- tabac,
- alcool,
- déséquilibre alimentaire, Obésité, diabète,
- hérédité, génétique.

Or, facteur de risque ne signifie pas agent causal, c'est par exemple le cas pour l'obésité.

Cependant de nombreux agents cancérogènes ont été parallèlement découverts dans l'environnement, essentiellement professionnel, comme :

- le benzène dans les leucémies,
- les amines aromatiques dans les cancers de la vessie,
- l'amiante dans le mésothéliome,
- les poussières de bois dans les cancers naso-sinusiens,
- plusieurs métaux lourds dans les cancers du poumon,
- le chlorure de vinyle dans l'angiosarcome du foie,
- les radiations ionisantes dans différents types de cancer,
- etc.

A ce propos Monsieur Philippe IRIGARAY regrette que certaines localisations de tumeurs pour lesquels un lien avec l'environnement a été établi ne figurent pas dans l'expertise (*Exemples : vessie et amines aromatiques, rein et trichloroéthylène, colon – cancers gastriques et nitrates - helicobacter pylori*). Mais il s'agit là d'une liste d'agents reconnus de manière consensuelle.

Le rôle des virus a également été mis en évidence dans des régions endémiques, comme :

- EBV, responsable de lymphomes de Burkitt et de cancers nasopharyngés,
- HBV, responsable d'hépatocarcinomes,
- Helicobacter pylori, responsable dans le cancer de l'estomac,
- EBV dans la maladie de Hodgkin a été démontrée plus récemment.

Ces facteurs de risque majeurs (**lien de causalité établi**) font l'objet de politiques de prévention primaire. Toutefois, malgré leur nombre, ils sont loin de rendre compte de la totalité des cancers.

Le rythme des découvertes de facteurs de risque s'est ralenti depuis une vingtaine d'années.

Des associations moins nettes sont évoquées, mettant notamment en cause des expositions à faible dose de facteurs de risque connus (tabac passif, radiations ionisantes), des expositions suspectées pour leur analogie avec des facteurs de risque connus (xénoestrogènes, fibres minérales artificielles) ou des expositions prévalentes de l'environnement dont le rôle est encore mal connu (champs électromagnétiques).

La faiblesse des associations ne signifie pas que les risques pour la population sont faibles, d'une part parce qu'il peut s'agir d'associations fortes diluées par manque de finesse dans la définition des facteurs et/ou des cancers concernés, d'autre part parce qu'elles peuvent intéresser des facteurs très prévalents (tabac passif, champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence, pollution de l'air). **Monsieur Philippe IRIGARAY confirme toutefois qu'il s'agit là d'associations significatives même si statistiquement faibles** (exemple des champs ELF et des cancers chez l'enfant).

Monsieur Philippe IRIGARAY regrette par ailleurs que dans les cancers pour lesquels les facteurs sont « débattus », du point de vue épidémiologique, pour certains, les mécanismes d'action sont connus et transposables à l'homme, du point de vue toxicologique. Ces facteurs auraient donc mérités de passer dans les facteurs « avérés » en fonction des connaissances toxicologiques acquises sur l'animal.

Il en est ainsi pour les substances suivantes qui devraient être réévaluées dans un avenir proche en fonction des connaissances récentes qui ne sont pas forcément prises en compte dans le rapport d'expertise :

- cancers du poumon et
  - i. Les fibres céramiques réfractaires,
  - ii. Les fumées de diesel,
  - iii. Les PM2, 5,
- Hémopathies malignes et Pesticides (immunosuppresseurs)
- Cancers du sein et Parabens

Par ailleurs, la place des dioxines qui sont souvent impliquées dans toutes les localisations, est ici réduite au cancer du sein.

Les effets cocktails, les agents environnementaux étant diffus et multiples ne sont pas envisagés par l'approche épidémiologique notamment en ce qui concerne les pesticides où il est régulièrement reproché de ne pas avoir mis en évidence un pesticide en particulier.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

En préambule à cette question, Monsieur Philippe IRIGARAY rappelle le mode de développement des cancers (initiation, promotion, progression). Le plus important à prendre en compte le facteur qui prédomine par rapport à une autre, c'est vraiment les mécanismes de la cancérogenèse et plus exactement la mutagenèse.

Il rappelle également que depuis la mise en évidence des premiers facteurs environnementaux au 19<sup>e</sup> siècle, l'environnement lui-même n'a cessé de se modifier (et il cite à ce propos le réchauffement climatique, le développement industriel et la consommation de masse).

Après avoir échappé à divers mécanismes (exemple : réparation de l'ADN) apparaît la phase d'initiation, qui est irréversible. La seconde étape de la cancérogenèse est la phase de prolifération de la cellule initiée. Des agents environnementaux peuvent favoriser celle-ci par un mécanisme dit épigénétique, c'est-à-dire par des modifications qui n'altèrent pas la structure des gènes.

De nombreux agents cancérigènes dits **complets** agissent à la fois par un mécanisme génotoxique et épigénétique.

Face à ce processus pathologique, l'équipement enzymatique propre à l'individu, mais aussi son état immunitaire ou hormonal interviennent pour contrer ou réparer les événements cellulaires délétères. Parfois au contraire, les réactions individuelles de métabolisation des xénobiotiques peuvent transformer un agent exogène *a priori* inoffensif (procancérigène) en redoutable cancérigène dans l'organisme.

Dans la plupart des cas, plusieurs altérations génétiques sont nécessaires pour aboutir à un cancer et il n'existe pas un seul facteur environnemental en cause, même si un facteur principal peut être identifié (ex : amiante et mésothéliome, tabac et cancer du poumon).

On sait aussi que plusieurs types de facteurs peuvent se potentialiser: exemple du Roundup dont l'effet est plus important que le glyphosate seul. L'enzyme aromatase est un précurseur de la synthèse des œstrogènes (hormones femelles) à partir des androgènes (les hormones mâles). Le glyphosate interagit avec le site actif de l'enzyme mais son effet sur l'activité enzymatique s'est montré minimal, tout au moins tant que le « Roundup » n'était pas impliqué.

Ces réactions personnelles aux expositions environnementales définissent la susceptibilité individuelle, qui est aujourd'hui mieux connue et étudiée, notamment au travers des polymorphismes de gènes impliqués dans les mécanismes d'élimination ou de détoxicification comme les cytochromes P450.

Il ne faut pas oublier par ailleurs que dans le cas de ces cytochromes, il s'agit de gènes **inductibles qui peuvent être induit ou réprimé par exemple par des facteurs alimentaires**. Ce point ressort mal de l'expertise Inserm.

Si l'on se base sur ce schéma de développement tumoral, les facteurs environnementaux ne sont pas à dissocier des facteurs génétiques pour le développement des tumeurs ; le processus est multifactoriel et implique quasi-systématiquement les 2 types facteurs. Pour Monsieur Philippe IRIGARAY la répartition de la contribution entre environnement et génétique est de 50/50.

Mais le plus important c'est qu'il **n'y a pas de cancer sans mutation**. Les agents mutagènes sont donc les plus importants à prendre en compte, ils sont initiateurs de tumeurs. Alors qu'il existe des promoteurs endogènes. Il reconnaît que c'est la grande difficulté aujourd'hui de reconnaître les mutations qui sont le facteur causal. Mais, du point de vue de l'Artac, les « driver mutations » sont à l'origine des cancers : il faut qu'il y ait certains gènes qui aient muté même si toute mutation ne va pas donner de cancer.

La survenue préférentiellement tardive de la plupart des cancers est aujourd'hui davantage considérée comme le résultat de l'accumulation et/ou de la répétition des événements génétiques délétères non réparés, spontanés ou induits par des expositions environnementales tout au long de la vie.

Quant aux cancers de l'enfant, voire de l'adolescent, ils pourraient être liés à des expositions environnementales survenant à des **périodes critiques du développement tissulaire**, notamment durant la période fœtale comme cela a été démontré pour le Bisphénol A.

Ainsi déterminer la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risques (tabac, alcool, déséquilibre alimentaire, obésité, diabète, hérédité, génétique, UV) est assez difficile à faire. Il faut pouvoir déterminer à quelle étape de la cancérogenèse tel ou tel facteur intervient : initiation, promotion, progression.

L'Artac a établi une liste d'agents pour lesquels leur rôle initiateur (assimilé à mutagène) promoteur ou co-cancérogènes a été précisé :

- ✓ **Tobacco smoking:** *equivalent of a complete carcinogen*

---

- ✓ **Alcohol:** *cocarcinogenic*
- ✓ **Diet imbalance, ingestion of animals fats:** *no proven epidemiological link. No evidence of mutagenic effect*
- ✓ **Overweight/obesity:** *adipose tissue may act as a reservoir for environmental carcinogens<sup>2,3</sup>*
- ✓ **Hormones, contraception, post menopausal treatment:** *promotors*
- ✓ **Stress:** *mechanism unknown*
- ✓ **Sedentarity:** *mechanism unknown*

	<b>Mutagen</b>	<b>Promoter</b>	<b>Cocarcinogen</b>
<b>Microorganisms</b>			
EBV	<b>M</b>		
HBV/HCV	<b>M</b>	<b>P</b>	
HHMMTV	<b>M</b>		
HHV-8			<b>C (?)</b>
HIV		<b>P</b>	
HTLV-1	<b>M</b>		
HPV	<b>M</b>		
Helicobacter Pylori			<b>C</b>
<b>Radiations</b>			
Radioactivity	<b>M</b>	<b>P</b>	
UV	<b>M</b>	<b>P</b>	
EMF	<b>M</b>	<b>P (?)</b>	<b>C</b>

**Particles and Xenochemicals**

Air fine particles		C
Asbestos	M	C
Azoic dyes	M	
Bisphenol A	M (?)	P
b Naphylamine	M	
Benzene and derived molecules	M	C
DEHP, BBP	M	P
Dioxins		P
Formaldehyde and derived	M	
Hormonal residues		P
Metals, Metalloids	M	C
N-nitroso compounds	M	
NO <sub>2</sub>		C
Organochlorines	M (some ?)	P
PAH	M (=5 rings)	P (<5 rings)
PCB	M (some)	P
Pesticides	M (some)	P
Vinyl chlorides (monomers)	M	

**Exemple : le formaldéhyde**

Pour assoir l'idée que le caractère mutagène du formaldéhyde est aussi initiateur, Ph I se repose sur des études qui, bien que contradictoires, accrédite cette hypothèse dès lors que l'on prend en compte l'Impact Factor des revues dans lesquelles ont été publiées les études et la répétabilité.

**Exemple : les champs électromagnétiques**

C'est assez controversé. L'Artac a publié une étude qui, critiquée après publication à été sujet à une autre publication en réponse aux critiques qui à été également acceptée et publiée. Pour les champs électromagnétiques, il ne faut pas se baser uniquement sur l'échauffement. L'Artac adopte les conclusions du Rapport BioInitiative et travaille d'ailleurs avec Lennart Hardell qui est un des auteurs du rapport. Sur les parcours de recherche de Lennart Hardell et de Dominique Belpomme dont les sujets de recherche vont de l'exposition aux substances chimiques aux effets des champs électromagnétiques, Ph I affirme que l'orientation de la recherche de ces deux cancérologues dépend étroitement du type de patients qu'ils voient, à la seule différence que Leenhard Hardell est aussi épidémiologiste. Leur idée est qu'en dépit du développement des thérapies, la guérison est toujours aléatoire : il faut donc en conséquence orienter la recherche vers l'origine des cancers en augmentation et la perspective vers la prévention.

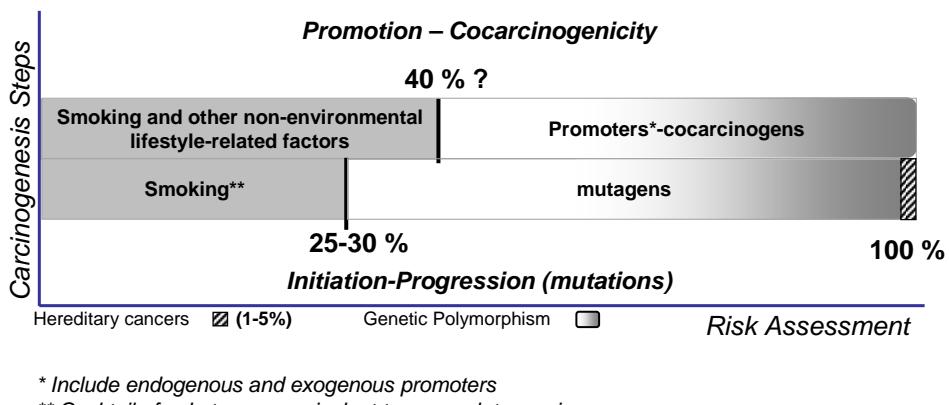
Cette catégorisation a été publiée :

- Belpomme D et al. 2007. Int J Oncol. 30: 1037-1049
- Belpomme D et al. 2007. Environ Res.
- Irigaray P et al. 2006. Febs Journal. 273: 1362-1372
- Irigaray P et al. 2007. Biomed Pharmacol. 61(10):640-658

Le point fondamental, compte tenu des données actuelles impliquant l'analyse du génome, est qu'il ne peut y avoir de cancer sans mutations. Selon Monsieur Philippe IRIGARAY (cf schéma ci-dessous), moins de 5 % des mutations sont purement dues à des facteurs génétiques (héritaires), 25 à 30 % sont dus au tabac (équivalent à un cancérogène complet). Il reste donc environ 3% des cancers pour lesquels les mutations ne peuvent être induites que par l'environnement. Pour ce qui est des promoteurs ou des cocarcinogènes, certains sont d'origines endogènes, et d'autres exogènes, liés à l'environnement. L'impact des facteurs de risque liés au mode de vie (y compris le tabagisme) en matière de promotion serait de l'ordre de 40 %, si on se base sur les données de Doll et Peto. Ainsi, l'environnement général serait responsable de 60 à 75 % des cancers selon que les agents sont mutagènes purs ou promoteurs/co-cancérogènes. La susceptibilité due aux facteurs génétiques intervient néanmoins en inter-agissant avec les facteurs environnementaux.

La présentation de Monsieur Philippe IRIGARAY a surtout pointé la question en population générale.

### The complementary effects of lifestyle-related factors and the environment in carcinogenesis



Belpomme D et Irigaray P. 2007. 12th World congress on advances in oncology and 10<sup>th</sup> International symposium on molecular medicine. 11-13 October, 2007, Creta Maris, Hersonissos, Crete, Greece



[www.artac.info](http://www.artac.info)

Sur le rôle différentiel des facteurs environnementaux, il faut noter des interactions entre agents chimiques et agents physiques, interactions pour lesquelles on manque de données. Dominique BELPOMME, pour répondre aux attaques dont il a fait l'objet sur le cancer de la prostate en Martinique, a soumis un article accepté pour publication (*Int. J. Oncology*) sur les effets cocktails auxquels sont soumis les antillais<sup>1</sup>. Entre facteurs environnementaux, il y a beaucoup d'interactions. Mais c'est très difficile de mettre en évidence.

- Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)

Les recommandations bien présentes dans le communiqué de presse doivent être mises en place le plus rapidement possible en même temps sans priorisation de l'une par rapport à l'autre, tout en prenant particulièrement en compte le problème des CMR.

<sup>1</sup> Et, par rapport au facteur héritaire (ethnique ici), la comparaison des courbes d'évolution des cancers de la prostate aux Antilles et en France métropolitaine montre qu'elles ne sont pas parallèles alors que, quelque part, ils ont le même style de vie que nous, et qu'il faut donc expliquer cette différence par les pesticides.

Mais ce qui est important, c'est :

- Veiller à la bonne application du règlement Reach, qui est mieux que rien (c'est déjà une avancée) s'il est bien appliqué.
- Faire respecter le principe de précaution
- Orienter les recherches vers l'écotoxicologie et la cancérogenèse chimique sans oublier la biologie du développement
- Protéger la grossesse

Concernant les champs électromagnétiques, même si les mécanismes sont débattus, il ne faudrait pas attendre d'avoir des preuves épidémiologiques pour mettre en place des mesures sur la base du principe de précaution, en abaissant le niveau des expositions par exemple. Si le facteur est débattu, c'est quand même qu'il y a quelque part un risque, sinon il ne serait pas débattu.

L'interdiction des CMR1 et 2 est une étape importante. Pour les CMR 3, il faudrait empêcher l'exposition des femmes enceintes au CMR 3.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Les cancérogènes débattus devraient faire l'objet de travaux de recherche de même que l'étude de la biologie du développement pour mieux comprendre les fenêtres critiques d'exposition.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Monsieur Philippe IRIGARAY souhaite insister sur **l'influence de l'environnement sur le développement de pathologies autres que le cancer** (obésité, diabète) mais qui peuvent concourir également au développement ultérieur de tumeurs, causés l'accumulation de polluants organiques dans les graisses.

Monsieur Philippe IRIGARAY rappelle également la problématique des **effets des faibles doses**. À faibles doses, il peut déjà se passer d'autres phénomènes que le cancer et qui peuvent par la suite favoriser le cancer.

Il émet également le souhait que les **classifications** Circ, US-EPA ne se basent pas uniquement sur des données épidémiologiques (car celles-ci peuvent conduire à des différences dans ces classifications) mais prennent également en compte d'autres considérations comme les données toxicologiques et biologiques, d'expérimentations animales. Le problème est que ces classifications dépendent de choix de personnes (Monsieur Philippe IRIGARAY parle d'erreurs humaines).

Lorsque pour un facteur débattu sur la base des données épidémiologiques mais qu'un mécanisme d'action est plausible, alors soit l'exposition est importante et dans ce cas des mesures de gestion et de précaution doivent être prises, soit l'exposition est faible et dans ce cas, on fait jouer le hasard et on engage une veille épidémiologique pour avoir confirmation. Mais, en dépit d'une suspicion à l'égard de certaines substances et localisations cancéreuses remarquable à de nombreux endroits du rapport, ce rapport n'a pas pu aller plus loin vu que les experts ne se sont basés que sur des données épidémiologiques.

En termes de **gestion**, quand on construit des courbes doses/réponses, **l'approche à seuil (par pallier) est** à préférer à l'approche sans seuil de dose, de manière à fixer des objectifs à atteindre de manière échelonné même si l'objectif final est de limiter au maximum l'exposition. Encore une fois, le choix dépend des personnes. Au niveau des **connaissances fondamentales**, il vaut mieux se baser sur une **approche sans seuil**.

En conclusion Monsieur Philippe IRIGARAY considère que le rapport de l'Inserm constitue une avancée par rapport à celui de l'Académie de Médecine. Le problème avec l'Académie de Médecine est d'une part qu'elle n'a envisagé que certaines études épidémiologiques et que d'autre part, en ce qui concerne les polluants chimiques elle ne s'est limité qu'aux pesticides et plus particulièrement au DDT.

## Compte rendu de l'audition de Pierre SOUVET et Jean-Loup MOUYSET Représentants l'Association Santé Environnement France (ASEF)

### Fonction :

- ✓ Docteur Pierre SOUVET, Président
- ✓ Docteur Jean-Loup MOUYSET, Trésorier

Date : 3 mars 2009

Lieu : Afsset

### Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Benoît VERGRIETTE, Chef de l'Unité « Risques & Société » (DeCID)
- ✓ Matthieu FINTZ, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques & Société » (DeCID)

*L'entretien se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues.*

Les représentants de l'ASEF soulignent le caractère remarquable du rapport qui recourt à la physiopathologie aussi bien qu'à la toxicologie. Certaines associations mises en évidence font penser qu'il y a un risque. Il est intéressant de remarquer aussi que le rapport traite des promoteurs (microenvironnement cellulaire) et pas seulement des initiateurs (cellule cancéreuse).

Jean-Loup MOUYSET souligne néanmoins un certain nombre de manques comme le risque de transmission trans-générationnelle (exemple : le distilbène) et l'hypersensibilité environnementale à la cancérogénèse. On pourrait ainsi faire l'hypothèse d'une transmission de mutations et d'une sensibilité accrue aux cancers.

Il aurait également fallu avoir le titre des experts afin de remarquer, ou non, la présence de gens du terrain. Il est également dommage d'avoir limité à 9 cancers (en excluant, par exemple, le cancer du rein et de la vessie), la justification par l'incidence n'étant pas justifiée (exemple pour le cancer de l'ORL).

Il aurait été intéressant de développer des approches transversales vers d'autres pathologies (pathologies pulmonaires, cardiovasculaires).

Sur les points de consensus, le rôle des facteurs environnementaux est reconnu. Si le risque génétique est de l'ordre de 10 à 20 % selon les études, il y a trop de facteurs confondants. Dès lors, il n'est pas nécessaire de chiffrer.

Exemple de facteurs confondants : L'ozone favorise l'hypovitamine D, situation qui favorise le cancer du sein. Il y a un discours culpabilisant sur l'obésité, or les polluants sont aussi obésogènes.

Il est donc important de prendre en compte à chaque fois, dans une vision transversale, les facteurs choisis comme les facteurs subis.

Il est important d'avoir une résolution plus fine sur l'analyse géographique des cancers, or l'accès aux données ne le permet pas aujourd'hui, en particulier pour les associations indépendantes.

Exemple : L'ASEF s'est heurtée au refus de la DDASS de lui fournir les données sur l'Etang de Berre. Il faudrait mutualiser les données, en particulier entre les différentes caisses de maladie. Il est important de prendre en compte le point de vue des patients.

Il faudrait intégrer le risque transgénérationnel.

Il faudrait intégrer la protection des populations à risque, en particulier le polymorphisme génétique pour les PCB (10 à 15 % chez les femmes de « race » blanche et davantage chez les femmes de « race » noire). La notion d'inégalité doit être soulignée.

Il faudrait mener des démarches de protection, de non-exposition aux facteurs de risque et d'exposition aux facteurs protecteurs.

Les représentants de l'ASEF soulignent qu'il faut mettre la prévention avant tout. Il faudrait repérer les éléments protecteurs (alimentation, nutrition).

La formation des médecins au risque doit être renforcée.

L'intégration du point de vue des patients dans la prévention est nécessaire. Par exemple, c'est une association qui a commandité les études américaines sur l'association entre cancer du sein et exposition aux PCB. Le doute doit en effet bénéficier aux patients et non aux scientifiques ou aux industriels.

L'horizon 2020 pour la réduction des microparticules n'est pas sérieux.

Il faut chercher des alternatives technologiques.

Il faut limiter les situations qui favorisent le stress oxydatif.

La quantification ne doit pas être l'horizon indépassable de la lutte. Il faut partir de l'homme et tenter de décrire tous les polluants.

**Compte-rendu de l'audition de Vincent COGLIANO  
Représentant du Centre International de Recherche sur le Cancer**

**Titre :**

Chef d'Unité des Monographies du Circ.

---

**Date :** 11 mars 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ **Karine FIORE-TARDIEU**, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)
- 

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Il y a consensus sur le fait que plusieurs substances chimiques qui se trouvent dans l'environnement provoquent le cancer chez les animaux de laboratoire.

Parmi ces substances, il y en a beaucoup qui persistent pendant des années, même pendant des décennies.

Chacun d'entre nous porte des traces de ces substances chimiques dans son corps.

De nombreuses substances chimiques n'ont pas été testées pour leurs effets sur la santé, et très peu sont réglementées.

L'attribution d'un cancer à une cause environnementale est beaucoup plus difficile que l'attribution à une cause comme le tabagisme, le travail, ou les traitements médicaux.

Il n'y a pas de consensus sur les différentes synergies possibles ...

Les nanoparticules : elles peuvent traverser les barrières des alvéoles pulmonaires et les membranes cellulaires. Elles favorisent des inflammations comme avec l'amiante. C'est trop tôt pour les considérer comme cancérogènes, mais il y a des données inquiétantes dans ce sens. On ne peut pas attendre 20 ans pour avoir des données épidémiologiques. C'est aussi une priorité de recherche à mener (voir la quatrième question).

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

C'est difficile de répondre. La part attribuable aux différents facteurs ne peut pas être déterminée clairement. Les études qui disent qu'1 % des cancers sont dus à l'environnement ne prennent pas en compte les cancérogènes suspectés et débattus (environ 50 %) mais seulement les facteurs avérés. En particulier, il y a des données fortes pour certains pesticides, perturbateurs endocriniens, et PCB.

Chaque type de cancers n'a pas une cause unique, mais relève de causes multiples. On le voit bien, par exemple, avec le virus du VIH, qui en diminuant les différences immunitaires, favorise l'action du virus Epstein-Barr qui est cancérogène. De même, les PCB entraînent des perturbations du métabolisme hépatique, ce qui peut favoriser certains processus cancérogènes au travers des dysfonctionnements des voies de détoxication. Plusieurs substances qui ont des actions sur les fonctions hépatiques et/ou rénales peuvent agir de façon analogue.

Le tabagisme reste la première cause de cancers, mais ne peut expliquer que certains d'entre eux.

En fait il n'y a pas de cause unique et définitive par cancer. Il y a un rôle important des interactions entre les différents facteurs.

Les interactions tabac-amiante et tabac-radon sont établies. D'autres interactions sont probables, en particulier avec les différentes substances adsorbées aux fumées de combustion.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Il faut agir dans deux directions : les citoyens et les institutions.

Pour les citoyens :

- ✓ Réduire les expositions aux pesticides : laver les légumes, acheter des aliments non traités, etc.
- ✓ Comme pour l'exposition au plomb de l'eau en faisant couler le robinet avant de boire, recommander de laisser décanter l'eau dans la carafe pour favoriser la volatilisation de certains éléments toxiques présents dans l'eau.
- ✓ Sensibiliser et expliquer les bonnes pratiques aux travailleurs exposés : hygiène au travail, port des EPI selon la nature des risques.

Pour les institutions:

- ✓ Interdire les pesticides les plus toxiques et les plus persistants d'autant que certains d'entre eux ne sont éliminés que par le lait maternel. Certaines données vont dans le sens de leur cancérogénicité et/ou de leur neurotoxicité (Maladie d'Alzheimer).
- ✓ Réduire les résidus de pesticides dans les aliments et dans l'eau.
- ✓ Incitation à la substitution des produits chimiques dans les entreprises (Bonne application du règlement Reach)

En résumé, on ne sait pas exactement la cause de l'augmentation de certains cancers, mais l'hypothèse que l'action à long terme de certaines substances à faible dose puisse entraîner un risque de  $10^{-4}$  est sérieuse. Pour la vérifier, il faudrait faire des expériences avec des milliers d'animaux par substance ou groupe de substances en les traitant aux doses équivalentes à celles observées chez l'homme. Ce qui est impossible.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Il faut développer aussi bien la recherche fondamentale en amont (en particulier pour mettre en évidence des liens entre certains biomarqueurs d'exposition et les cancers) que la recherche épidémiologique en aval (mais souvent avec retard).

Les produits chimiques à étudier sont en particulier :

- ✓ les hormones synthétiques et résidus de médicaments ;
- ✓ certains pesticides ;
- ✓ les particules très fines ;
- ✓ les nouvelles substances dans le cadre de Reach ;
- ✓ les interactions entre les substances.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Il est établi qu'un grand nombre de substances de l'environnement causent ou favorisent le cancer chez l'animal. Il est probable qu'ils agissent de même à très faible dose à long terme.

On ne peut attendre des années avant d'avoir des preuves épidémiologiques solides.

Les interactions entre les multiples substances chimiques, notamment celles qui restent et s'accumulent dans le corps et l'environnement, sont à étudier davantage. A cet égard l'application de Reach permettra d'accumuler beaucoup de données qui faciliteront le choix des recherches sur les interactions ; sans cela, on restera dans la spéculation.

On est dans la même situation qu'il y a 50 ans concernant certaines substances (amiante, tabac, etc.) que maintenant avec les substances hormonales, immunodépressives, les nanoparticules, etc.

**Compte rendu de l'audition de Josette FOURNIER  
Représentante du Comité d'Orientation et de Prospective scientifique de  
l'Observatoire des Résidus de Pesticides (COP'ORP)**

**Fonction :**

Présidente

---

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'AFSSET présents :**

- ✓ **Joëlle LE MOAL** (InVS), Expert-Rapporteur du Groupe de Travail « Expertise Cancers & Environnement » (Afsset)
  - ✓ **Christophe ROUSSELLE**, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

**Préambule**

Josette FOURNIER indique ne pas avoir eu le temps de lire l'ensemble du rapport Inserm.

Elle estime, de par son expérience en tant qu'universitaire et professeur de chimie organique en retraite (à l'Université d'Angers), avoir une approche plus historique sur l'évolution des pesticides (nature chimique des substances actives, toxicité, efficacité...)

*Les questions adressées avant l'audition n'ont pas été abordées en tant que telles mais ont plutôt servi de trame à la conduite de l'audition. Pour des facilités de rédaction, le compte rendu ne sépare pas les réponses aux 5 questions posées.*

**Discussion**

Josette FOURNIER indique que les pesticides sont développés pour « tuer » des nuisibles et donc ce sont des substances actives toxiques dont l'efficacité et la toxicité dépendent de la dose.

Concernant la **chimie des pesticides**, Josette FOURNIER souligne les progrès qui ont été accomplis aux cours des dernières décennies dans la conception des molécules pesticides et dans leur évaluation. Il faut toutefois, selon elle, rester vigilant quant à la réalité de ces progrès à long terme. Elle cite l'exemple des organochlorés, comme le DDT, qui étaient des molécules très rémanentes du fait de l'absence de fonction chimique réactive – ce qui d'ailleurs peut limiter également la toxicité. On a voulu par la suite développer des molécules moins rémanentes et pour ce faire des groupements actifs (hydrophiles et hydrophobes) ont été rajoutés sur les molécules pour favoriser leur pénétration et leur distribution dans la plante ; ceci a eu pour conséquence, certes une dégradation plus rapide de ces substances mais en contrepartie souvent une toxicité plus importante (organophosphorés). Parfois, la toxicité de métabolites ou la mobilité n'ont été identifiées que dans un second temps (triazines).

En augmentant l'hydrophilie des substances actives pour favoriser leur dégradation et leur élimination, on favorise également leur accès plus rapide dans l'eau des sols ce qui n'est pas forcément un bénéfice pour l'environnement. Il est donc important de bien prendre en compte l'ensemble des effets d'un pesticide en incluant les produits de dégradation.

Josette FOURNIER cite encore l'exemple de la deltaméthrine qui, lorsqu'elle a été commercialisée, apparaissait comme une molécule « idéale » puisque, d'un point de vue chimique, elle correspond au stéréo-isomère le plus actif et le plus sûr (parmi 8). Or, avec certains formulants ou dans certaines plantes,

une isomérisation peut se produire et malgré une chimie très judicieuse au départ. La substitution d'une molécule par une autre n'est un progrès que si on connaît bien les transformations et les effets de la nouvelle substance candidate.

La mise au point de nouvelles molécules a souvent été motivée par une mise en accusation dans les médias des effets néfastes des molécules commercialisées.

Josette FOURNIER recommande que les **relations structure/activité** des pesticides soient mieux comprises de manière à pouvoir mieux prédire l'efficacité et la toxicité des molécules.

**Concernant les méthodes d'analyse des pesticides**, Josette FOURNIER reconnaît les progrès qui ont été accomplis sur l'analyse elle-même des pesticides (instruments de séparation et d'identification plus performants...) mais en termes de **stratégie d'échantillonnage** et **d'extraction** à partir des prélèvements, des tâtonnements subsistent ; il est aujourd'hui impossible de réduire à zéro la dispersion des mesures. Selon elle, les méthodes d'extraction par solvant ou sur filtre, bien qu'améliorées par l'automatisation et la variété des solvants et adsorbants, appellent l'invention de nouveaux concepts, comme lorsque la spectroscopie est venue remplacer les méthodes d'identification par réactifs chimiques. Par ailleurs, Josette FOURNIER indique que des avancées récentes ont été faites dans l'analyse de l'air, l'analyse de nombreuses autres matrices reste à perfectionner par une connaissance plus précise de leurs structures chimiques et de leur organisation.

Concernant **la toxicité des pesticides**, Josette FOURNIER souligne le fait que diminuer les quantités de pesticides utilisés et donc les quantités de résidus n'est pas forcément synonyme d'une baisse de leur impact pour l'environnement ou la santé car les **molécules étant de plus en plus actives** et par conséquent les doses d'emploi plus faibles, les résidus sont en plus faible quantité mais leur nocivité n'est pas nécessairement réduite. Elle cite l'exemple du DDT qui était utilisé à des doses de l'ordre du kg/hectare alors que les pyréthrinoïdes sont actives à quelques dizaines de grammes. La succession des "Index phytosanitaire", pour un même usage, est un bon reflet des tendances et des évolutions pour réduire les doses efficaces.

Josette FOURNIER souligne l'importance de prendre en compte la toxicité des autres molécules présentes dans les produits : solvants, stabilisants, etc.

Concernant les **résidus de pesticides** dans les milieux biologiques, comme les molécules récentes sont actives à doses beaucoup plus faibles, il est fréquent qu'on ne puisse les doser à des taux supérieurs à la LMR, ce qui est apparu comme un argument en faveur de leur absence et de leur innocuité. C'est l'exemple du Gaucho pour les abeilles. Or, il est possible que de très faibles doses suffisent pour être toxiques.

Enfin, concernant les **aspects réglementaires**, Josette FOURNIER indique que la réglementation actuelle n'est pas parfaite mais qu'elle a permis de progresser. Elle observe des évolutions en termes de protection pendant l'utilisation des produits : port de masque, de gants, formulations améliorant le ciblage, emballages... Elle regrette toutefois que la **formation** sur le bon usage des produits domestiques en général, et pesticides en particulier, ne soit pas prévue dès le plus jeune âge (école primaire, par exemple, pour les produits chimiques). Pour elle, les problèmes de toxicité sont en grande partie dus à un mauvais usage, celui des « jardiniers du dimanche » ...

Josette FOURNIER souligne les progrès effectués dans les pratiques industrielles mais il est nécessaire que les pouvoirs publics exercent un contrôle et qu'un contre pouvoir existe.

De manière plus générale, Josette FOURNIER s'interroge sur la **contribution de facteurs autres que les pesticides dans le développement des cancers**, tels que des facteurs psychologiques (choc émotionnel), alimentaires (variations brutales de poids lors de régimes), iatrogènes, cosmétiques ...

## Compte-rendu de l'audition de Jean-François CERTIN

Titre :

Ingénieur en chef  
Direction des risques professionnels  
CRAM des pays de loire

Date : 22/12/08

Lieu : AFSSET

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Gérard Lasfargues. Chef du département DESET
- ✓ Christophe Rousselle – Chef d'unité toxicologie

Préambule :

JF Certin s'appuie sur son expérience pour les cancers professionnels mais ne considère pas son avis autorisé sur les autres sujets.

L'entretien se déroule sans suivre les questions prévues.

JFC considère qu'il y a un consensus sur le tabac, l'amiante, les HAP issus des brais de houille, les rayonnements ionisants. Concernant les métaux, il y a consensus sur l'arsenic, le chrome VI, le beryllium, alors que pour le nickel métal cela reste débattu en milieu professionnel.

Cancer du poumon :

L'expertise Inserm fait référence aux agents cancérogènes selon la classification du Circ et non selon la classification européenne, ce qui peut entraîner certains écarts. Par exemple, concernant les fibres, la distinction entre les fibres céramiques réfractaires et les fibres minérales artificielles n'est pas très développée dans l'expertise.

Le lien entre les FCR (CMR 2 au niveau européen et 2B du Circ) et le mésothéliome en milieu professionnel ne fait pas consensus.

Concernant les HAP en émissions complexes, il y a un consensus en cas d'exposition aux dérivés de la houille lors de travaux routiers alors que les fumées de bitume et les traceurs HAP sont toujours en étude.

Concernant les émissions de fumées diesel, même s'il n'y a pas de consensus total, cela devrait l'être.

JFC cite également les fumées de soudage, en lien avec le cancer broncho-pulmonaire, qui mériteraient d'être évaluées en tant que telles.

JFC pense que l'évocation, à plusieurs reprises dans l'expertise « de l'industrie chimique » dans sa globalité, n'a pas beaucoup de sens car chaque industrie est différente.

JFC cite enfin les pesticides qui méritent effectivement.

Mésothéliome :

JF C cite comme points de consensus : l'amiante, le virus SV 40, la problématique des nitrosamines que l'on a beaucoup traitées en alimentation, mais certainement sous-documentedes en milieu professionnel :

caoutchouc, fluides aqueux avec formation de nitrosodiéthanolamine que l'on ne sait pas évaluer aujourd'hui.

Hémopathies malignes :

JF C cite comme faisant consensus les rayonnements ionisants, alors que restent débattus les champs électromagnétiques (CEM) pour lesquels il n'a pas d'avis particulier. Il cite également le benzène et la problématique des effets aux faibles doses qui se pose également certainement en milieu professionnel.

Concernant les facteurs débattus, JF C cite :

- Le Formaldéhyde pour lequel il n'y a pas de consensus (selon lui pas de consensus en milieu professionnel pour les autres localisations).
- Les effets des solvants sont à relier aux effets cocktail.
- Les PCB et dioxines reconnues en population générale mais également en milieu professionnel dans certains secteurs spécifiques sur lesquels il reviendra ultérieurement
- JF C revient sur l'exemple de l'EGBE pour lequel une proposition de classement a été rejetée ; une proposition de classification en catégorie 3 devrait servir de signal pour prévenir les expositions

Tumeurs cérébrales :

JF C cite à nouveau les rayonnements ionisants, les CEM et pesticides (débattus) les nitrosamines et le caoutchouc (que les préventeurs avisés peuvent penser aux nitrosamines).

Cancers du sein, des ovaires et des testicules :

JF C cite les perturbateurs endocriniens (PE) qui même s'il n'y a pas encore consensus, soulèvent un questionnement pertinent.

JF C cite le lien entre les cancers du sein et le travail de nuit comme point important même s'il sera difficile à aborder.

Sur ces cancers, les données en milieu professionnel sont quasi-inexistantes.

Cancer de la prostate :

Les pesticides sont évoqués, ainsi que le bromure de méthyle pour lequel JFC n'a pas d'avis

Cancers de la thyroïde :

JF C n'a rien noté de particulier en milieu professionnel

Q2 : part de l'environnement dans les cancers

JF C considère l'environnement dans sa globalité : travail et général.

Approcher la fraction de risque attribuable de la même manière que celle suivie par l'InVS est l'approche la plus intéressante, qui s'applique aux cancérogènes avérés, d'où le débat sur la prise en compte du principe de précaution.

Si on intègre les agents cancérogènes qui contribuent également à l'augmentation des autres cancers, la place des facteurs environnementaux est très significative, ce qui en terme de mortalité, dépasse la mortalité liée aux accidents de la route (quelques dizaines de milliers de morts), qui pourraient être économisés si on supprime les cancérogènes avérés du milieu professionnel ou de l'environnement général, encore plus vari si on supprime des agents suspectés qui agissent en cocktail, type pesticides.

Certains agents faiblement cancérogènes (à faible dose) peuvent avoir un retentissement important en population générale si la prévalence de l'exposition est large alors qu'en milieu professionnel, on peut être confronté à des expositions à des niveaux beaucoup plus élevés mais sur un échantillon de faible taille. Par conséquent, même s'il ya un continuum entre population générale et travailleurs, il faut prendre en compte les spécificités de l'exposition professionnelle.

Pour la troisième question, il faut la prévention bien sûr.

Pour la précaution : JF Certin pense qu'il reste encore beaucoup à faire en milieu professionnel. Elle devra prendre en compte les facteurs avérés mais aussi ceux possibles. Se pose aussi la question de l'effectivité de la réglementation, notamment de la réglementation CMR. Le niveau d'application de la réglementation reste modeste. Il faut se donner les moyens de mettre en œuvre cette réglementation ainsi que les moyens de la contrôler. Il faut que la prise de risque d'une entreprise du non respect de la réglementation soit compensée par des mesures coercitives.

JF C juge important d'actualiser les VLEP, par exemple celles du perchloroéthylène et des phtalates ( $5\text{mg}/\text{m}^3$ ) sont à revoir)

L'établissement de VLEP contraignantes pour : les poussières de bois, les fibres, etc. tire les expositions vers le bas.

Il y a l'exemple du beryllium chez les prothésistes dentaires pour lequel il existe de bons substituts techniques.

JFC se prononce pour l'accès sur les données concernant les niveaux d'exposition réglementaires.

Pour les priorités de recherche :

- Traçabilité des expositions : JF C cite le rapport « Lejeune », les données limitées d'exposition (manque de matrice emploi-exposition) limite la qualité des études épidémiologiques. JFC recommande que des équipes dédiées construisent ces matrices, ce qui n'entre pas dans la mission des CRAM. Aujourd'hui, cela se fait en marge mais il n'y a pas de moyens dédiés. Il existe un biais de recrutement dans les données Colchic : portail déclaratif ou par des organismes en charge de connaître les expositions et qui puissent avoir accès aux entreprises. Les stratégies d'échantillonnage pour bien prendre en compte la représentativité des expositions devraient permettre de documenter les plus fortes expositions, qui ne le sont pas actuellement. Il faudrait rechercher des critères pour tracer les expositions multiples : exemples PCB/dioxines fumées de vulcanisation avec prise en compte de la fraction soluble: il faut trouver un compromis pour suivre globalement certaines expositions sans descendre systématique au niveau individuel des substances. Par exemple sur les HAP, le benzo(a)apyrène est retenu comme seul traceur alors que dans les travaux de bitume, même s'il n'y a pas de benzo(a)apyrène, ça ne veut pas dire qu'il n'y a pas de HAP. Il faut trouver d'autres substances pour évaluer le risque.
- Perturbateurs endocriniens : JF C estime qu'il s'agit d'un champ important à investiguer et pour lequel l'investissement en santé travail devrait être du même niveau en milieu professionnel (exemple effet perturbateur endocrinien ne figure pas sur les phrases de risques, au-delà des aspects de fertilité ou d'effet sur le développement cf DEHP/DINP. Dans le domaine professionnel, on donne une part quasi exclusive aux expositions par inhalation alors que les autres voies devraient être prises en compte. Les expositions au PE ne sont pas suffisamment prises en compte en milieu professionnel. A minima, un effort d'information devrait être fait. JFC illustre son propos avec les parabènes et leur usage cosmétique : la segmentation des réglementations fait que les expositions professionnelles sont parfois mal considérées (exemple nonylphénol : tensio actif utilisés en milieu professionnel)
- Particules ultrafines : JFC soulève la problématique liée à l'ERS des PUF qui soulève également des problématiques méthodologiques et de mesures avant de passer à des matrices emploi-exposition (fumées de soudage, gaz d'échappement, nanotechnologies).
- Nitrosamines : là aussi il existe un problème méthodologique (difficulté de mesurage de la nitrosodiéthanolamine)

- Fumée diesel : existe des expositions en milieu professionnel qui restent mal documentées
- Multi exposition et faibles doses : C'est également important en santé travail, même problématique qu'en environnement général. A mettre en lien avec les VLEP et les critères d'établissement : l'établissement d'une limite pour des cancérogènes sans seuil est mal compris. Où s'arrêter pour estimer qu'on a soustrait les professionnels au risque (niveau de risque acceptable) ? Se pose la problématique de la véracité d'un effet de seuil ou non et la notion d'acceptabilité du risque.
- Pour la question libre :

Il y a une négation de ce qui pourrait être un risque possible en milieu professionnel dans la mesure où, dans les procédures de réparation, sont prises en compte des données épidémiologiques. Pour la reconnaissance de maladies professionnelles, pourraient être intégrés des arguments autres qu'épidémiologiques. La faiblesse des chiffres de maladies reconnues (exemple des cancers en lien avec une exposition au perchloroéthylène pour lequel aucun cas de maladies professionnelles n'est reconnu).

Pour JFC la prise en compte des risques professionnels et en population générale devrait constituer un continuum, même s'il ya des spécificités, la santé publique et professionnelle devrait être rendue cohérente, ce qui n'a pas encore été le cas. JFC cite l'exemple du formaldéhyde où les panneaux de bois seront moins émetteurs de FOR et donc moins exposants pour les professionnels, pour répondre aux attentes du public.

Il faudrait pouvoir donner autorisation à des équipes de recherche qui puissent aller faire des mesures dans les entreprises ; des structures agréées pourraient le faire mais cela va rester théorique pendant longtemps.

Il faut renforcer l'expertise en santé travail en lien avec des expériences de terrain.

Reach, via la liste des substances préoccupantes, va épurer à moyen terme le marché et permettre l'abandon de certains procédés ou certains produits.

Concernant les PME, sans apport d'expertise externe, l'ERS des produits chimiques restera superficielle ; il faut un accompagnement des PME pour le repérage et l'ERS des cancérogènes en particulier.

La nouvelle organisation du travail avec CDD et sous-traitance en cascade peut poser des problèmes notamment en termes de traçabilité : cf PME dont l'activité serait en grande partie dépendante d'un seul donneur d'ordre fait que la PME est « pieds et poings liés ». Les signaux lancés par les gros donneurs d'ordre sont, en ce sens, importants, y compris pour les donneurs d'ordre publics. Ils constituent ainsi un levier important de communication.

Concernant les enquêtes épidémiologiques qui sont d'un apport majeur en termes de connaissance, JF C craint que vu le contexte multifactoriel de l'environnement, les enquêtes épidémiologiques ne soient pas suffisamment puissantes. Il faut des matrices emploi-exposition bien documentées pour que les enquêtes épidémiologiques aient des chances d'aboutir.

Enfin, JFC insiste sur l'importance de bien évaluer les effets potentiels des éventuels substituts pour éviter un déplacement du risque.

**Compte rendu de l'audition d'Arnaud de BROCA et Philippe Karim FELISSI  
Représentants la Fédération Nationale des Accidentés du Travail et des Handicapés  
(Fnath)**

**Fonction :**

- ✓ **Arnaud de BROCA**, Secrétaire Général
- ✓ **Philippe Karim FELISSI**, Conseiller National

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'AFSSET présents :**

- ✓ **Karine FIORE-TARDIEU** – Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » - (ARChE)
- ✓ **Matthieu FINTZ** – Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)

**Présentation**

La Fnath se définit comme une association de défense des victimes du travail (accidents du travail et maladies professionnelles), de toutes personnes accidentées et leurs familles et des victimes de dommages corporels, des personnes invalides, malades et handicapées ; la question des cancers professionnels constitue ainsi un des champs de son intervention. Les cancers dus à l'amiante ont certes une place importante dans l'activité de la Fnath, mais il y a aussi parmi ses adhérents beaucoup d'autres personnes victimes de cancers professionnels autres que liées à l'amiante.

La Fnath a été partenaire de l'Arc sur un pôle de recherche en épidémiologie sur les cancers professionnels dont le coordinateur scientifique était Marcel Goldberg. La Fnath a aussi participé à un appel à recherche commun entre l'ARC et l'INCa. Elle a, par ailleurs, rédigé et diffusé une brochure sur la prévention des cancers professionnels et, à l'autonome 2009, elle va consacrer une semaine pour la prévention des cancers professionnels.

En tant qu'association, Monsieur Arnaud de BROCA affirme qu'il ne se sent pas forcément légitime pour répondre à toutes les questions scientifiques de cette audition. Les réponses focaliseront d'ailleurs surtout sur cancers et travail.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux) ?*

Sur la première question, Monsieur Arnaud de BROCA affirme que visiblement il n'y a pas de consensus. Ce qui est important de dire néanmoins c'est le consensus autour de l'environnement professionnel et de son implication dans beaucoup de cancers professionnels. L'amiante a contribué à le mettre en évidence. Au-delà de savoir qu'il y a consensus scientifique ou pas précisément sur telle ou telle localisation cancéreuse, en tant qu'association, la Fnath a tendance à penser que la part de l'environnement dans l'évolution des cancers est importante et, en particulier, la part de l'environnement professionnel.

Monsieur Philippe Karim FELISSI précise qu'à la lecture du rapport, le consensus se fait surtout autour du mésothéliome avec le rôle évident de l'amiante mais pour le reste et pour certaines localisations il y a des difficultés à établir un consensus scientifique sur les parts attribuables aux facteurs environnementaux, notamment sur la question des mélanges et des interactions.

C'est un débat scientifique fondamental pour la prévention. Pour la réparation, la problématique de la causalité est peut-être moins prégnante. Sur le plan de la réparation, il faut parfois se méfier de cette obsession de la détermination de la part attribuable : les différents facteurs sont interpénétrés. Si on parle de

causalité, et c'est un débat connu des juristes, il suffit de relever qu'il y a bien une implication de l'environnement professionnel et de tous ses agents.

Sans faire de procès d'intention, l'obsession de la part attribuable sur le plan génétique peut présenter une force d'inertie par le temps qu'on va mettre à trouver scientifiquement la part attribuable exacte ; il ne se passera rien en termes de prévention et de réparation. Pour la Fnath à partir du moment où on a acté qu'il y a une influence de l'environnement et du travail sur la santé des personnes, il faut agir sur le plan de prévention même si l'action précède les connaissances scientifiques.

Monsieur Arnaud de BROCA rappelle, par ailleurs, que la Fnath est assez critique sur les modalités de production des tableaux de maladies professionnelles alors même que la Fnath participe de cette construction. Au sein de la Commission des Maladies Professionnelles du Conseil Supérieur de Prévention des Risques Professionnels – celui-ci venant d'être transformé en Comité d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT) –, les négociations sont souvent longues avant d'arriver à un compromis, qui n'est souvent pas atteint. On voit bien que chaque clan (organisations patronales et organisations syndicales) va mobiliser ses propres experts si bien qu'à la fin la dimension scientifique est moins apparente. C'est plutôt un compromis social qui n'est pas très réactif, avec des délais très importants. Il y a une vraie question sur la création de ces tableaux. On avait souhaité que le COCT essaie de remettre un peu cette commission sur d'autres règles de fonctionnement, mais ce n'est apparemment pas le chemin qui va être pris.

De ce point de vue, on peut se demander, questionne Monsieur Philippe Karim FELISSI, de quel degré de consensus on a besoin au-delà des hypothèses déployées dans ce rapport et pour quoi faire : prévention, réparation, santé publique ? La recherche de ce consensus sur localisation et facteurs de risque devrait être produite au sein d'une expertise scientifique dans laquelle les partenaires sociaux n'ont rien à voir. L'étape suivante, ou même concomitante, est plutôt un acte politique, qu'il y ait un haut degré de consensus ou pas derrière ces hypothèses. A partir du moment où il y a un doute sérieux, le principe de précaution devrait jouer pleinement alors qu'il n'est pas appliqué dans le milieu du travail. C'est la démarche défendue par la Fnath en termes de santé au travail. Pourquoi la santé au travail serait moins protégée ? Le problème de la Fnath n'est pas de se situer dans le débat scientifique mais de constater qu'à partir du moment où des scientifiques affirment l'hypothèse d'un danger, il faut en tirer les conséquences notamment en milieu professionnel dans une dimension de protection de la santé publique. On peut penser aux éthers de glycol, ou aux fibres réfractaires où, semble-t-il, le consensus scientifiques est moins robuste, mais aussi aux substances chimiques qui sont étudiées en un nombre très limité. On manque aussi de recherches. Il y a un vrai problème pour avoir des connaissances et des mobilisations scientifiques sur des sujets incertains. Faudra-t-il attendre un très haut degré de consensus pour agir sur le plan de la prévention au sein du monde du travail ? S'agissant des éthers de glycol, l'Etat a eu une réaction pour protéger les populations « civiles » sur la base du degré de consensus que vous connaissez, pourquoi sur la base de même consensus les résultats de son action sont ils différents en milieu de travail ?

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Cette question a déjà été abordée précédemment. Monsieur Arnaud de BROCA explique que la place des facteurs environnementaux est très importante. Il rappelle qu'il ne peut se positionner scientifiquement sur cette question car cela dépasserait la légitimité et les compétences de la Fnath. Toutefois, la Fnath a la conviction que les facteurs environnementaux contribuent au développement de maladies professionnelles telles que les cancers. Monsieur Arnaud de BROCA avance deux raisons.

Premièrement, au regard des différentes affaires qui ont été instruites ces dernières années, comme l'affaire de l'amiante, et des victimes que la Fnath suit, il constate que les facteurs environnementaux sont de plus en plus pris en compte dans les débats publics et qu'ils sont qualifiés sur le plan juridique.

Deuxièmement, il semblerait que cette causalité entre environnement et cancers soit également de plus en plus reconnue par la communauté scientifique.

La Fnath estime, en outre, que les facteurs environnementaux sont sous-évalués dans les études et expertises actuelles. Ils sont sous-évalués dans leur nature et dans leur nombre mais également dans la part qui leur est attribuable dans le développement de ces maladies. Il précise qu'il y a de nombreuses incertitudes quant à l'impact de ces facteurs sur la santé, en particulier sur cette part attribuable. Cependant, il pense que ces incertitudes ne doivent pas empêcher les évaluations ni freiner les mesures de prévention à prendre.

Selon Monsieur Philippe Karim FELISSI, ce débat rejoint celui du XIXème siècle avec l'essor du machinisme. Sur le plan de la causalité, on savait que les dommages corporels sur les travailleurs provenaient de l'utilisation des machines et des individus eux-mêmes. Quant à délimiter précisément ces parts l'une de l'autre et les quantifier (en pourcentage notamment), il s'agissait d'une tâche beaucoup plus difficile. C'est pourquoi la question de la causalité a été résolue par la théorie juridique du risque. Il y a eu le même cheminement avec la loi Badinter sur l'implication des véhicules terrestres à moteur où dans cette hypothèse aussi la part attribuable dans la production du dommage était parfois impossible à faire dans un carambolage de plusieurs véhicules. Et il faut bien observer que l'on a été en mesure de se concentrer réellement sur la prévention lorsque la question de la causalité a été résolue définitivement pour permettre la réparation des victimes.

Par ailleurs, il s'agit aussi pour la Fnath de défendre une démarche conforme au principe de précaution dans le sens où débattre incessamment sur la difficulté de mesurer la part attribuable aux facteurs environnementaux dans les cancers est pour eux un frein à la prévention. La question de la part attribuable est importante mais ne doit pas devenir une obsession au risque d'induire des biais non négligeables dans l'indemnisation des victimes et, plus loin, un frein à la prévention.

Monsieur Arnaud de BROCA rajoute qu'il y a globalement un manque important de recherche sur l'ensemble des substances, que les délais sont trop longs et pourtant, pendant ce temps de débat et d'immobilisme, les travailleurs sont exposés. L'histoire de la prévention des accidents de travail enseigne qu'on s'est toujours accommodé de dire que ces accidents sont difficiles à évaluer, voire impossible. Selon Monsieur Arnaud de BROCA, il est impératif de construire et de prévenir même sur des incertitudes.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.) ?*

Selon Monsieur Philippe Karim FELISSI, cette question soulève une autre question fondamentale à laquelle il faut d'abord pouvoir répondre : sur quels critères prioriser ? Quelle est la légitimité du choix des critères de priorisation ? En fonction de quels travaux ? Dans l'expertise Inserm en support de cette audition, Monsieur Philippe Karim FELISSI souligne qu'il a un sentiment d'être dans l'atomisation la plus complète. Il ne semble pas y avoir de vision globale, les sujets ne sont pas tous traités ou de manière incomplète, etc. Cette question est difficile et il faut bien distinguer les aspects scientifiques des aspects sociaux.

Quant aux recommandations qu'il pourrait faire pour revenir à la question posée, Monsieur Philippe Karim FELISSI commence par dire que la priorité doit être donnée aux mesures de gestion des risques en hygiène et sécurité au travail. L'Etat doit mobiliser des moyens pour contrôler ces mesures et pour accompagner les décisions de prévention qui sont prises.

Monsieur Philippe Karim FELISSI précise, par ailleurs, qu'il est important notamment que les jeunes soient sensibilisés sur le sujet des cancers professionnels. Il est également important que les médecins (et étudiants en médecine, très tôt dans leurs cursus) soient sensibilisés aux expositions professionnelles, sujet encore peu enseigné, et pourtant crucial pour la prévention des cancers dans le futur. Impliquer tous les professionnels de santé et améliorer leurs connaissances du sujet, c'est améliorer la reconnaissance, la déclaration et l'indemnisation des victimes. De plus, le dialogue entre organisations syndicales et patronales et les prises de décisions politiques concernant les modifications des tableaux de maladies professionnelles (TMP) doivent être améliorés. La Fnath s'étonne de constater à quel point les délais sont longs pour modifier les TMP. Ce point a déjà été abordé plus tôt : il n'y a pas de consensus sur la construction de ces tableaux et les procédures de modification sont très difficiles et insatisfaisantes. Accélérer les démarches en la matière doit donc aussi faire partie des priorités pour mieux connaître et mieux prévenir ces maladies. Dans la même optique, il faudrait également, selon Monsieur Philippe Karim FELISSI, améliorer les registres de cancers. Il y a aussi une réflexion à mener sur les valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) et le degré de protection qu'elles offrent réellement.

Monsieur Arnaud de BROCA dit qu'ils constatent souvent que le milieu professionnel est traité différemment du milieu « général ». Or, le milieu professionnel, sous l'angle des facteurs de risques environnementaux pour la santé, est une priorité en soi. On en parle depuis peu, depuis les années 2000, et la création d'un pôle de recherche en épidémiologie des cancers professionnels par l'Arc en partenariat avec la Fnath a pour objectif d'utiliser les résultats de la recherche scientifique au profit de demandes sociales sur une dizaine de

cancers. L'Arc et l'INCa ont également développé, en lien avec la FNATH, un appel d'offre (plus large) comprenant également des aspects traités habituellement par les sciences humaines et sociales.

Monsieur Philippe Karim FELISSI rajoute enfin, qu'à l'égard de l'accès aux données sur les niveaux d'exposition, le Fiva a signé un accord, fin 2008, avec l'InVS pour accéder et exploiter sa base de données. Cet accord va permettre notamment d'améliorer la traçabilité des expositions.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires ?*

Monsieur Arnaud de BROCA avance qu'au-delà des thèmes de recherche purement scientifiques tels que les recherches sur les pesticides ou les recherches épidémiologiques, les recherches à développer doivent aussi être sociales. Des moyens devraient être alloués à des questions telles que l'invisibilité des malades de cancers professionnels, la sous-reconnaissance et la sous-déclaration de ces cancers, les inégalités sociales en termes de durée de vie selon les professions, etc.

Au sujet de la question des expositions professionnelles déjà évoquée, elle est essentielle pour aider dans l'indemnisation des victimes. Il s'agit d'un sujet important et concret. Monsieur Arnaud de BROCA pense que des moyens devraient être affectés à la mise en place d'un outil de traçabilité de ces expositions sur toute la vie professionnelle d'un individu, y compris durant sa retraite. Cet outil pourrait intégrer une matrice emplois/expositions qui permettrait de suivre le parcours de chaque individu, en vue d'une indemnisation éventuelle.

Monsieur Philippe Karim FELISSI rajoute qu'un déficit de traçabilité entraîne aussi, bien sûr, un déficit de prévention.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Monsieur Arnaud de BROCA propose la question suivante :

- *Au-delà des connaissances scientifiques, comment faire pour générer la mobilisation générale ?*

Il y répond en disant qu'il faut se donner les moyens de contrôler les mesures de gestion des risques de maladies professionnelles, en particulier dans les PME. Il faut guider les chefs d'entreprises et leurs employés, les éduquer, les informer sur les risques et les mesures de prévention.

Monsieur Philippe Karim FELISSI conclut en disant qu'il faut aussi que les décisions et réponses politiques soient accélérées, que l'application des mesures de gestion des risques soit effective rapidement après décision et que les délais soient globalement raccourcis. Pendant qu'on cherche, les victimes augmentent. En particulier, les efforts qui seront menés dans un futur Plan Cancer II devront être aussi orientés vers les maladies professionnelles et participeront ainsi de la mobilisation générale.

## **Compte rendu de l'audition de José CAMBOU Représentante de France Nature Environnement (FNE)**

**Fonction :**

Administratrice

---

**Date :** 6 janvier 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ **Christophe ROUSSELLE**, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

### **Préambule**

Madame José CAMBOU souligne la **densité** du document produit qui rend la lecture difficile. Elle regrette l'absence de résumé, de synthèse et le manque de vision globale.

Cette remarque s'applique également pour les **recommandations qui apparaissent éparpillées et pas suffisamment construites**. Elle regrette également que ces recommandations ne portent que sur des thèmes de recherche et pas sur des aspects pratiques liés à la vie courante (prévention, actions à conduire dans des situations de vie quotidienne...), ce qui conduit le grand public à se tourner vers des « gourous » pour rechercher des informations compréhensibles et pragmatiques.

Concernant les causes de cancers, même si Madame José CAMBOU reconnaît la qualité scientifique de cet ouvrage, son écriture difficile en réserve l'usage à des spécialistes et il ne peut donc pas constituer en l'état un **vecteur utile d'information au public**. Il faudrait pour cela une réécriture de ce document pour en faire un document de divulgation. En l'absence d'un tel ouvrage de référence compréhensible par tous, place est laissée à des pseudo-experts qui diffusent leur vision des choses et ne sont pas contredits par un discours clair et accessible des experts scientifiques.

Madame José CAMBOU demande si l'Inserm s'est basé sur la norme NFX-50-110 pour réaliser cette expertise et demande que ce point soit précisé dans le rapport.

Madame José CAMBOU indique que, pour elle, ce rapport ne donne pas plus de données que le rapport de l'Académie de Médecine sur la force du lien entre cancer et environnement

Madame José CAMBOU s'interroge sur la prise en compte des recommandations dans le **Plan National Santé Environnement II** (PNSE II) et dans le Plan Cancer.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Madame José CAMBOU indique que le **classement entre facteurs avérés et facteurs débattus** de cancer est intéressant. Elle regrette toutefois le manque d'avancées dans ce document qui, pour elle, n'apporte rien de nouveau en termes de connaissances sur les causes de cancer.

Pour Madame José CAMBOU, le fait que les pesticides soient systématiquement classés dans les facteurs débattus pose problème.

Madame José CAMBOU souhaiterait que figure dans ce document un **tableau de synthèse** reprenant les facteurs de risques avérés et débattus par type de cancers.

Concernant le **périmètre de définition des facteurs environnementaux**, il convient de bien différencier la population générale de la population professionnelle. Le fait d'exclure de cette expertise le tabagisme ne pose pas de problème car on a déjà beaucoup focalisé sur ce facteur de risque. Concernant le risque alimentaire et le lien avec les pesticides, la croyance actuelle est que l'exposition aux pesticides se fait principalement par le biais des aliments et il est difficile de détacher la thématique « pesticides » de l'alimentation.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Madame José CAMBOU ne s'estime pas compétente pour répondre à cette question.

Elle note que dans l'expertise Inserm, la **place de l'environnement** dans les causes de cancer ne ressort pas bien et que le message n'est pas clair, en particulier si on s'interroge sur l'environnement général. Elle souligne toutefois que les facteurs génétiques ont été longtemps considérés comme seuls facteurs de cancer, aux dépends de l'environnement, et que ce travail permet de rééquilibrer les choses.

Madame José CAMBOU estime que les données issues **d'expérimentations animales** ne sont pas fiables pour extrapolier un risque chez l'homme.

Madame José CAMBOU s'étonne de voir autant de cancers se développer au cours des vingt dernières années qui, selon elle, ne peuvent pas s'expliquer uniquement par le vieillissement de la population. Ces cancers sont certainement dus pour partie à l'**environnement « chimique et physique »** dans lequel nous évoluons actuellement. Madame José CAMBOU exprime son inquiétude concernant l'exposition aux ondes en général (pas seulement la téléphonie) « bain de fond », les transports énergétiques, les ondes dues aux appareils électroménagers, bureautiques même familiaux, ... ce « bain de fond » augmente sans cesse.

Madame José CAMBOU s'interroge sur l'importance accordée à la chimie (importance qu'elle ne nie pas) et le risque d'oublier **d'autres types d'agents**, qui peuvent d'ailleurs eux-mêmes interagir avec des agents chimiques. Elle cite l'exemple des leucémies associées aux lignes à haute tension : est-ce le champ électromagnétique (CEM) produit par les lignes elles-mêmes qui induisent les leucémies ou les leucémies sont-elles dues à d'autres agents qui ont subis des réactions suite à une interaction avec les CEM ? Des recherches existent-elles dans ce domaine ?

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Madame José CAMBOU rappelle la démarche de gestion telle que la conçoit FNE.

Si un facteur de risque est **avéré** (quasi certitude), il convient de mettre en place des mesures de **préventions**, primaires (retrait de l'exposition) ou secondaires (protection, information, ...). S'il s'agit d'un facteur de risque **débattu**, il s'agit alors de mettre en œuvre des mesures de **précautions** : mesures réglementaires qui peuvent évoluer en fonction des connaissances.

Madame José CAMBOU indique qu'il est certes important pour les pouvoirs publics de **hiérarchiser les actions** en fonction de la taille de la population concernée, des facteurs de vulnérabilité... **mais pour FNE, même pour les facteurs débattus, il n'est pas acceptable de ne pas agir.**

Il faut aborder tous les facteurs : avérés et débattus. Il n'y a pas à hiérarchiser entre prévention et précaution. Le seul critère à prendre en compte pour agir, c'est la taille de la population exposée.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Madame José CAMBOUR indique que beaucoup de travaux sont déjà réalisés.

Madame José CAMBOU cite l'importance des thématiques suivantes :

- Etudes sur les mélanges ;
  - Etudes sur les interactions agents physiques / agents chimiques ;
  - Mesures d'exposition individuelle pour connaître la réalité des expositions (capteurs individuels) ;
  - Démarche de biosurveillance de manière à connaître déjà le « bruit de fond » de l'imprégnation de la population générale aux substances chimiques en vue d'une future surveillance au cours du temps ;
  - Augmenter le nombre de registres de cancers ;
  - Réaliser une cartographie de la répartition territoriale des problèmes de santé (des maladies graves ou du type de décès) et la superposer aux cartes sur les installations classées, les lignes hautes tension, les sites de stockage de déchets... les ORS constituent une avancée dans ce domaine mais il convient d'aller plus loin.
- 
- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Ce rapport est déroutant pour beaucoup de lecteurs non spécialistes. On ne trouve pas de réponse à nos questions.

**Document de la FNMF, daté de Février 2009**

**Audition de la Fédération Nationale de la Mutualité Française (FNMF)**

**CANCERS ET ENVIRONNEMENT**

**Audition de la Mutualité Française  
par l'Agence française de sécurité santé environnement travail.**

Dans les suites des travaux d'expertise collective Inserm sur le thème "Cancer et Environnement", l'Agence française de sécurité santé environnement travail (Afsset) a souhaité auditionner la Mutualité Française au titre de représentant d'organismes compétents afin d'entendre ses propositions notamment sur quatre points précis.

L'Afsset rédigera ensuite un avis, soumis à son conseil scientifique, à partir des éléments recueillis lors des auditions.

Cette contribution s'articule en deux points, le premier présente les actions de la Mutualité Française et le second vise à répondre aux questions de l'Afsset.

**I. Présentation de la Mutualité Française et de ses actions**

La Mutualité Française fédère la quasi-totalité des mutuelles « santé » en France. 6 Français sur 10 sont protégés par une mutuelle de la Mutualité Française, soit près de 38 millions de personnes et quelque 18 millions d'adhérents.

Organismes à but non lucratif, ne pratiquant pas la sélection des risques et régis par le code de la Mutualité, les mutuelles interviennent comme premier financeur des dépenses de santé après la Sécurité sociale.

Les mutuelles disposent également d'un réel savoir-faire médical et exercent une action de régulation des dépenses de santé et d'innovation sociale à travers leurs 2 200 services de soins et d'accompagnement mutualistes : hôpitaux, cliniques, centres de santé médicaux, centres dentaires et d'optique, établissements pour la petite enfance, services aux personnes âgées et aux personnes en situation de handicap, etc.

La Mutualité Française contribue aussi à la prévention et à la promotion de la santé à travers son réseau d'unions régionales, d'unions départementales et ses services de soins et d'accompagnement.

La stratégie de la Mutualité Française pour promouvoir des soins de qualité repose sur trois priorités : informer, prévenir et accompagner. L'action de la Mutualité s'inscrit dans une approche globale, parce que la maladie touche une personne dans un environnement familial et social qui lui est propre ; la Mutualité développe des actions avant la maladie (prévention), pendant et après la maladie (services de soins et d'accompagnement mutualistes, services à la personne, Priorité Santé Mutualiste).

En matière d'organisation, la Mutualité Française s'appuie désormais sur des unions régionales structurées pour représenter le mouvement mutualiste, renforcer son rôle d'interlocuteur incontournable des décideurs, défendre les choix qu'elle a fait pour garantir une offre de soins de qualité, accessible à tous via les services de soins et d'accompagnement mutualistes et poursuivre sa politique de prévention et de promotion de la santé.

La Mutualité française sera vigilante quant à la place de la prévention, de l'éducation et de la promotion de la santé dans les ARS et à l'implication des acteurs concernés.

L'annexe 1 présente le volet Cancer du programme Priorité Santé Mutualiste qui représente l'action phare de la Mutualité en faveur de l'amélioration du système de santé.

## II. Réponses aux questions de l'Afsset.

- Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux).

Il est difficile de proposer des points de consensus faisant un tel lien, car il existe aujourd'hui des divergences de ce que l'on entend par facteurs environnementaux aussi bien en matière de définition que de méthodologie :

Concernant la définition : L'Académie de Médecine et le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) limitent l'environnement à la pollution physico-chimique de l'eau et de l'air de ce fait minimise le lien entre cancer et environnement. Dans le rapport sur *les causes de cancer en France*<sup>2</sup>, publié en septembre 2007, les auteurs confirment que le tabac reste la principale cause de cancer en France et que ce sont les comportements individuels (alimentation, tabac, alcool, habitudes sédentaires) qui sont fortement liés à l'augmentation de l'incidence de cancers. La part du vieillissement de la population est également soulignée. Cependant, il existe de nombreuses interactions entre les différents agents cancérogènes et l'effet de renforcement de certains agents exogènes doit être pris en considération, notamment pour les actions de prévention.

L'OMS, va bien au delà du comportement individuel pour expliquer les augmentations des cancers en prenant en compte l'ensemble des milieux (incluant les cosmétiques, médicaments, alimentation, mode de vie et travail..) et l'ensemble des pathologies, en priorité celles en croissance (cancer, diabète, atteinte de la reproduction, allergies, affections respiratoires, affections psychiatriques, affections neuro dégénératives, atteintes immunitaires....).

En matière de méthode : De façon générale l'Académie de médecine et le CIRC prennent en compte les études épidémiologiques chez l'homme et le calcul de fraction attribuable à l'agent considéré pour expliquer les variations d'incidence ou de mortalité.

Dans son expertise, l'Inserm recherche le lien de causalité entre un agent et un cancer. La force de l'association est estimée par des indicateurs comme le risque relatif ou l'Odds ratio selon que l'on étudie une cohorte ou une enquête cas-témoin. C'est aussi la plausibilité de la relation causale qui permet d'appréhender l'impact de l'agent sur la pathologie.

Malgré ces subtilités méthodologiques, tous les experts s'accordent sur un constat : l'incidence des cancers en France a progressé de 88 % entre 1980 et 2005. L'analyse par sexe montre que la progression est de +93 % pour les hommes et de +84 % pour les femmes. La croissance démographique explique 41 % de la croissance pour les hommes et 29 % pour les femmes. La part restante (52 % pour les hommes et 55 % pour les femmes) est donc liée à l'environnement au sens global du terme.

Enfin, la connaissance sur les interactions entre les caractéristiques génétiques des individus et les facteurs environnementaux restent à consolider. Des études européennes et internationales devraient être développées sur ce point. Cela est d'autant plus important au regard des questions scientifiques, médicales et sociétales que posent le développement des tests génétiques.

**La mutualité se prononce en faveur d'une définition consensuelle du mot environnement au sens global du terme incluant les différents facteurs environnementaux car tous sont associés et s'interpénètrent. Il n'est donc plus concevable de considérer chaque milieu séparément pour étudier l'impact sur la santé et notamment sur la cancérogénèse.**

- Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?

Si l'on exclut les facteurs comportementaux individuels, il reste difficile de déterminer des pourcentages précis attribuables aux grands facteurs de risque car les connaissances sont encore très parcellaires.

Par exemple, on sait que seules 3 % des substances chimiques ont été évaluées. Dans la grande masse des substances chimiques non évaluées et qui sont en circulation, il est probable qu'un certain nombre d'entre elles soient cancérogènes, mais de fait, il est impossible aujourd'hui de quantifier cet impact.

---

<sup>2</sup> Rapport sur les causes du cancer en France publié le 13 septembre 2007 - Académie nationale de médecine, Académie des sciences – Institut de France, Centre International de Recherche sur le Cancer (oms – Lyon), la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, avec le concours de l'Institut national du cancer, et de l'Institut national de veille sanitaire.

La progression des cancers ne peut s'expliquer par le seul vieillissement. Si le vieillissement était seul en cause, les évolutions seraient plus ou moins comparables pour tous les types de cancer et pour les deux sexes, ce qui n'est pas le cas. Entre une femme née en 1953 et une femme née en 1913, le risque de cancer du sein a été multiplié par trois, alors que le risque de cancer du poumon a été multiplié par cinq et le risque de cancer de l'estomac divisé par trois. Entre un homme né en 1953 et un homme né en 1913, le risque de cancer de la prostate a été multiplié par douze, alors que le risque de cancer du poumon est resté quasiment le même et celui de cancer de l'estomac divisé par 2,5. Le cancer de l'œsophage est le cancer masculin qui a le plus chuté de 1980 à 2000 (- 40 %), mais, chez la femme, le taux a augmenté (+ 47 %). La déclaration de l'OMS Europe en date du 11 Septembre 2006 a illustré ce changement d'optique en reconnaissant que « les maladies non transmissibles causent 86 % des décès et 77 % de la charge de morbidité » et en affirmant qu'il est possible de les réduire fortement (80 % pour les principales maladies cardiovasculaires et le diabète, 40 % pour les cancers)<sup>3</sup>.

Les cancers qui progressent le plus (sein, prostate, peau, cerveau, testicule, lymphome...) peuvent avoir un lien avec la consommation de tabac et d'alcool, mais ce lien n'est pas à lui seul le déterminant principal. D'autres facteurs de risque sont donc en cause, dont très vraisemblablement les substances chimiques appelées perturbateurs endocriniens.

Outre le vieillissement de la population, les progrès dans le domaine du dépistage sont avancés comme facteur explicatif de la progression de l'incidence.

Cependant, la marge de progression reste importante et n'explique pas à elle seule toute l'augmentation.

On constate par ailleurs que les cancers de l'enfant progressent, ce qui confirme de façon indiscutable que le phénomène global n'est pas seulement le fait du vieillissement. Publiée en décembre 2004, une vaste étude du Centre international de recherche contre le cancer (Circ), menée dans toute l'Europe à l'aide de soixante-trois registres du cancer, conclut ainsi de façon très tranchée : « **Nos résultats apportent une preuve évidente d'une augmentation de l'incidence du cancer de l'enfant et de l'adolescent durant les décennies passées et une accélération de cette tendance<sup>4</sup>.** » En effet, sur les trois dernières décennies du XX<sup>e</sup> siècle, la croissance annuelle a été de 1 % pour les enfants (avant 14 ans) et de 1,5 % pour les adolescents (15-19 ans). En 2000, une étude exhaustive de la littérature scientifique internationale a mis en évidence que le principal facteur de risque des cancers de l'enfant est l'exposition aux pesticides<sup>5</sup>. Le Département Santé au travail de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) estime qu'environ 20 000 décès seraient attribuables chaque année en France à des facteurs professionnels et que le coût des maladies liées au travail représenterait de 2,6 % à 3,8 % du PIB des pays industrialisés<sup>6</sup>. Les auteurs soulignent que « les déterminants professionnels constituent un élément essentiel de l'état de santé des populations ».

Pour les facteurs professionnels, il faut insister sur le fait que de nombreux agents cancérogènes sont très bien établis (groupe 1 et 2A du Circ) et que l'amiante continue d'être de loin le plus important pourvoyeur de cancers professionnels. Il est paru récemment un travail britannique<sup>7</sup> que les fractions de risque attribuables à des facteurs professionnels, qui montre pour l'essentiel que 8 % des cancers chez les hommes sont d'origine professionnelle, dont plus de la moitié du fait de l'amiante. Les auteurs insistent sur le fait que bien qu'en termes de pourcentage, les facteurs professionnels ne présentent qu'une fraction relativement modérée de tous les cancers, c'est sans doute pour eux que l'on peut le plus gagner en termes de nombre de cancers évités, car davantage que d'autres facteurs, ils peuvent en théorie faire l'objet d'une prévention efficace. L'application plus contrainte de la réglementation en vigueur, une meilleure information sur les risques, l'application du principe de substitution ou de réduction de l'exposition, mais également la mise à disposition d'outils de traçabilité des expositions permettrait sans doute d'obtenir des actions efficaces.

---

<sup>3</sup> « Des maladies chroniques qu'il est généralement possible de prévenir causent 86 % des décès en Europe : les 53 États membres européens de l'OMS définissent une stratégie pour maîtriser cette épidémie » Communiqué de presse EURO/05/06 Copenhague, 11/09/2006 [www.euro.who.int/mediacentre/PR/2006/20080225\\_1?language=French](http://www.euro.who.int/mediacentre/PR/2006/20080225_1?language=French)

<sup>4</sup> Eva Steliarova-Foucher et al., « Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject) : an epidemiological study », The Lancet, n° 364 (9451), 11 décembre 2004, p. 2097-2105.

<sup>5</sup> Claire SEGALA et Vincent NEDELLEC, « Environnement et cancers de l'enfant. Synthèses bibliographiques », rapport au CSTB et à l'Ineris, 2000.

<sup>6</sup> Ellen IMBERNON et Marcel GOLDBERG, « Surveillance épidémiologique des risques professionnels, pourquoi et comment ? », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n° 46-47, 24 novembre 2006.

<sup>7</sup> L Rushton, S Hutchings, T Brown. "The burden of cancer at work : estimation as the first step to prevention". Occup environ med 2008;65:789-800.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque*

- Pour les raisons indiquées ci-dessus, les facteurs de risque professionnels doivent faire partie des priorités. Le magazine trimestriel "Santé et Travail", publié par des organisations mutualistes dont la Fédération Nationale de la Mutualité Française, a consacré le dossier de son numéro de janvier 2009 aux cancers professionnels. Il y est rappelé que 2,4 millions de salariés (13,5 % des salariés) dont 70 % d'ouvriers sont exposés à des produits cancérogènes (enquête Sumer). Il est impératif de renforcer les moyens de contrôle de l'Inspection du travail et des services de prévention des Cram. Il faut interdire ou restreindre l'emploi de substances ou de procédés cancérogènes pour lesquels existent des alternatives applicables en situation industrielle. C'est le cas de substances chimiques classées CMR et/ou perturbateurs endocriniens, du chrome 6 pour les peintures, du beryllium chez les prothésistes dentaires...

- La prévention doit être renforcée notamment auprès des populations les plus vulnérables (enfants, adolescents, femmes en âge de procréer, femmes enceintes). Il faut agir en amont sur les facteurs directs et/ou indirect des cancers. La Mutualité Française est particulièrement interpellée par l'épidémie de l'obésité infantile qui touche la France : 2/3 des enfants obèses le restent à l'âge adulte et voient alors leur espérance de vie réduite de 13 ans. En effet, il est clairement établi des liens entre l'alimentation et l'activité physiques et /ou la sédentarité et de nombreux cancers. Près de 40 % des cancers, selon INCa, peuvent être évités en agissant sur des déterminants majeurs comme l'alimentation et l'activité physique.

Après la création en 2003 d'une mallette nutrition, véritable outil pédagogique de prévention pour les collèges et qui a obtenu le logo du PNNS, la Mutualité Française met en place depuis 2008 un programme de promotion de l'activité physique et sportive pour la santé en direction des élèves de 6<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> des collèges publics, de leur entourage familial, et des intervenants de l'éducation nationale et de la santé scolaire. Ce programme, au-delà de l'information, donne les moyens d'agir durablement sur la modification des comportements en faveur de l'adoption de modes de vie sains .Il cible volontairement les jeunes de 11 à 14 ans car l'adolescence est la période à laquelle la baisse d'activité physique est la plus importante.

- Il est important d'agir en amont chez les plus jeunes et s'intéresser de plus près aux facteurs de risques comme les perturbateurs endocriniens en lien avec la progression des cancers hormonaux sensibles notamment chez les populations les plus vulnérables .

Les mesures proposées jusque là ne sont pas à la hauteur de l'ambition. Par exemple, « Informer les femmes enceintes sur les expositions aux CMR » « limiter la présence de substances toxiques dans les jouets »....alors que la question se pose tout simplement en termes d'interdiction. On sait que le risque pour la femme enceinte est principalement pendant l'embryogenèse (de la 3ème à la 8ème semaine), donc la femme peut être exposée sans être au courant de son état. Autre exemple: quelle est la justification de garder des substances toxiques dans les jouets ?

- Les facteurs de risques liés à l'organisation même du système de soins et aux pratiques médicales doivent faire l'objet d'une action résolue. Les expositions radiologiques répétées et pas toujours justifiées peuvent augmenter le risque de certains cancers. L'augmentation de la fréquence des examens radiologiques et de la dose moyenne par examen reste préoccupante. Les graves accidents survenus dans les services de radiothérapie renforcent l'exigence de la qualité dans le système de soins.

- Il faut une politique d'évaluation des facteurs de risque émergents comme les nanomatériaux, les champs électromagnétiques et les OGM.

**Il faut susciter des recherches indépendantes sur tous ces facteurs de risque.**

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Il faut développer les sciences de l'anticipation et ne pas limiter l'effort de recherche à la seule épidémiologie.

Il faut développer les sciences de l'évaluation des risques : un exemple dans le domaine alimentaire « les nanotechnologies à bases de molécules alimentaires suscitent un engouement croissant .Une approche bénéfices / risques est nécessaire pour prévenir une mauvaise acceptabilité et aussi des usages inutiles » (réf. : Conférence du 15/01/2009 de l'Institut français de Nutrition).

En plus de financements bien ciblés selon les priorités, il faut aussi des mesures structurelles garantissant l'indépendance de l'expertise : les professionnels de la santé au travail ne doivent pas dépendre de l'entreprise.

Il faut que le dispositif de sécurité sanitaire soit complété. Il faut développer les registres de cancer (au moins un par région) et les registres de jumeaux (au moins un par grande région).

Le développement des connaissances scientifiques montre que toutes les périodes de l'existence ne sont pas identiques du point de vue du risque cancérogène. La priorité doit être mise sur l'impact de l'exposition pendant la gestation et plus largement sur les populations sensibles comme les populations immunodéprimées.

Il manque en France un grand programme de biomonitoring pour connaître le niveau d'imprégnation des populations aux substances cancérogènes comme il en existe aux Etats Unis et en Allemagne.

Plus largement, c'est la connaissance précise des expositions et de la façon dont les populations sont exposées tout au long de leur existence qui fait largement défaut.

Il est indispensable de développer la recherche appliquée et de concevoir des outils, par exemple pour faciliter la traçabilité des expositions professionnelles, ainsi que le préconise le récent rapport de l'Igas (octobre 2008).

Ces outils doivent concernés à la fois la traçabilité collective (données scientifiques et techniques sur les produits chimiques, les expositions et les risques) et la traçabilité individuelle.

Dans le cadre de **Priorité Santé Mutualiste** (détailé en annexe), la Fédération Nationale de la Mutualité Française développe un outil conçu par la Mutuelle Familiale, dit « Memo-Pro » qui permet aux mutualistes de s'intéresser et d'être sensibilisés aux risques environnementaux, de mémoriser les parcours professionnels, d'associer les professions et les emplois à des facteurs de risques cancérogènes, de mettre en œuvre les droits des salariés notamment pour la surveillance médicale renforcée et le suivi post-exposition.

De même les disparités entre catégories socioprofessionnelles sont une autre caractéristique forte de la situation française. Cet écart est croissant. La surmortalité par cancer pour les Hommes entre 25-54 ans Ouvriers-Employés par rapport aux Cadres Supérieurs-Professions Libérales est ainsi passée d'un ratio 2,8 à un ratio 3,2 pour la période 1987-1995 par rapport à la période 1979-1985. Il est nécessaire de lancer un grand programme de recherche multidisciplinaire pour analyser les raisons ces disparités d'autant qu'elles sont croissantes.

Pour les cancers les plus inégalitaires (poumon, VADS) les différences entre catégories sociales sont aussi importantes pour l'incidence que pour la mortalité. L'explication selon laquelle ces cancers sont liés à la consommation de tabac et d'alcool n'est plus suffisante et il convient de reconnaître le rôle majeur des expositions professionnelles<sup>8</sup>.

- Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y. »

La Mutualité française, membre du collectif éthers de glycol depuis 1998 se positionne pour une application du principe de précaution (La FNMF a participé à l'audition du 14 décembre 2005 dans le cadre du rapport de Marie Christine BLANDIN suite à une saisine du Parlement sur les EG).

Le principe de précaution est devenu un principe constitutionnel en 2005. Les politiques de lutte contre le cancer doivent reposer sur ce principe, ce qui signifie qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une preuve absolue pour agir. Il faut agir à partir des données acquises par l'expérimentation animale sans avoir la preuve épidémiologique confirmée chez l'homme. Un exemple : une récente étude a mis en évidence chez le rat un excès de tumeurs mammaires à l'âge adulte à la suite d'une exposition fœtale. Va-t-on attendre de savoir si l'exposition des mères à l'aspartame induit véritablement des cancers du sein chez leurs filles 50 à 60 ans plus tard ? Dans de nombreux cas, d'ailleurs, comme celui-ci, cette preuve épidémiologique ne pourra vraisemblablement jamais être mise en évidence. De plus pour nous Mutualité française, il est contraire à l'éthique d'attendre de pouvoir constater l'impact chez l'homme pour agir. Un exemple pour lequel il est urgent de l'appliquer c'est de toute évidence l'usage de la téléphonie mobile chez l'enfant.

#### Annexe 1 : **Le volet cancer du programme Priorité Santé Mutualiste.**

<sup>8</sup> "Inégaux face à la santé" Inserm/La découverte A. Leclerc, M Kaminski, T Lang (2008)

**Les mutuelles de la Mutualité Française s'apprêtent à lancer sur l'ensemble du territoire en avril 2009 une nouvelle offre de service à destination de leurs adhérents : Priorité Santé Mutualiste.**

Priorité Santé Mutualiste est né de la volonté de soutenir et d'accompagner les adhérents dans leurs démarches de santé, et notamment lorsqu'ils sont confrontés à la maladie ou à celle d'un proche, en répondant à leurs difficultés de compréhension et d'orientation dans le système de santé. Priorité Santé Mutualiste, offre commune à tout le mouvement mutualiste, reflète ses valeurs et sa volonté de rendre accessible à tous la qualité d'information en matière de santé et de soins.

Au cours d'entretiens conduits auprès d'adhérents mutualistes, la Mutualité Française a en effet identifié que, **confrontés à une maladie grave comme le cancer, les malades, leurs proches, leurs aidants ressentent une grande solitude**, indépendamment de la qualité de la prise en charge technique, liée au sentiment de ne pas être informés sur la maladie, ses traitements et ses conséquences, de ne pas pouvoir choisir par manque de connaissance et d'avoir de nombreuses questions sur le quotidien avec la maladie. Ces ressentis peuvent être exacerbés par une anxiété face aux coûts des soins et à la complexité perçue des démarches administratives.

C'est en réponse à tous ces besoins que la Mutualité a souhaité mettre en place Priorité Santé Mutualiste. Le cancer a tout naturellement fait partie du périmètre initial de Priorité Santé Mutualiste, aux côtés des maladies cardio-vasculaires, des addictions et du maintien de l'autonomie (le champ couvert étant amené à être enrichi et diversifié progressivement).

Partant du constat que la maladie touche la personne dans son environnement personnel, familial et social, l'approche de Priorité Santé Mutualiste se veut générale : elle porte sur l'ensemble de la pathologie « cancer » quels que soient l'organe atteint et le mode de prise en charge en soins. Elle se veut globale : elle concerne toutes les étapes depuis la prévention et le dépistage, jusqu'à l'accompagnement pendant et après la maladie. Elle se veut spécifique et personnalisée : elle est destinée à la personne et à son entourage.

Concrètement, Priorité Santé Mutualiste s'articule autour d'un numéro d'appel unique (le 39.35) et de Rencontres Santé déployées sur tout le territoire.

**En contactant les services téléphoniques de Priorité Santé Mutualiste, l'adhérent obtient des informations sur la maladie, ses traitements et ses modes de prévention, sur la qualité des soins dispensés dans les établissements de santé près de son domicile qui traitent cette pathologie, sur les démarches administratives et les structures d'accompagnement qui peuvent le soutenir tout au long de la maladie et jusqu'au retour au domicile et à la reprise du travail.** En fonction du besoin de l'adhérent, et en lien avec son médecin traitant, l'accompagnement peut être ponctuel ou suivi dans le temps, au cours d'entretiens téléphoniques réguliers. Dès lors qu'il s'agit également de prévenir, Priorité Santé Mutualiste propose aussi des programmes d'accompagnement personnalisé par téléphone (sevrage tabagique, équilibre alimentaire, ...).

S'appuyant sur le maillage territorial et l'ancre local des mutuelles, **Priorité Santé Mutualiste prévoit également d'animer un territoire sur les questions de santé publique par le biais de Rencontres Santé**, associant les partenaires des réseaux de santé locaux et prenant la forme de journées de sensibilisation (conférences, débats,...) ou d'ateliers santé.

Pour mettre en œuvre ce programme complet et offrir aux adhérents mutualistes les informations les plus fiables et adaptées possibles, la Mutualité Française a fait le choix de s'appuyer sur un réseau de partenariats conclus avec les organismes de référence. Sur le cancer, Priorité Santé Mutualiste fédère ainsi les expertises de l'Institut National du Cancer, de la Ligue Nationale Contre le Cancer, de la Fédération nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, et des Comités Féminins pour la prévention et le Dépistage des Cancers.

Ces partenariats s'inscrivent dans une double logique de partage de ressources (expertise technique et scientifique, connaissance des établissements de soins et des praticiens) et de complémentarité (au niveau des actions terrains et de diffusion de l'information, et également en relais de prise en charge des adhérents par les lignes d'appel spécialisées des partenaires).

En accord avec les valeurs mutualistes d'égalité d'accès, l'offre Priorité Santé Mutualiste est gratuite (sauf le coût d'appel local) et accessible à tous les adhérents des mutuelles participantes et à leurs ayant-droits. Priorité Santé Mutualiste garantit l'anonymat (les données personnelles ne sont ni exigées ni conservées), la transparence (sources officielles et régulièrement mises à jour) et l'impartialité des informations fournies.

**Bilan du déploiement de Priorité Santé Mutualiste dans deux régions-pilotes en 2008 (la Bretagne et le Languedoc Roussillon)**

› **Près d'une trentaine de Rencontres Santé se sont déroulées sur la thématique du cancer**

Exemples de Rencontres Santé :

- « *La prévention solaire* », juillet 2008
- « *Le cancer du sein* », octobre 2008
- « *Le dépistage du cancer colorectal* », novembre 2008

› **Environ 2.000 appels ont été traités, dont 20% concernaient le cancer**

Exemples de verbatim :

- « *Je voudrais savoir si je suis sur le bon chemin pour mon traitement.* »
- « *Je préfère me renseigner sur les établissements avant de consulter mon médecin traitant afin d'avoir une idée les prises en charges, comme ça je pourrai lui faire part de mes recherches lorsqu'il voudra m'orienter vers tel ou tel spécialiste.* »
- « *Je voulais avoir votre avis sur les techniques naturelles de traitement du cancer de la prostate.* »
- « *Ma mère a un cancer des os. Je voudrais des informations sur la prise en charge et les aides possibles au retour à domicile.* »

## Compte rendu de l'audition de représentants de l'Institut National du Cancer (INCa)

### Membres de l'INCa présents :

- ✓ **Dominique MARANINCHI**, Président ;
- ✓ **Fabien CALVO**, Directeur de la Recherche – Directeur Général Adjoint de l'INCa - Directeur de l'Institut Thématique de Recherche « Cancer » de l'Inserm ;
- ✓ **Damien BARROIS**, Responsable du Département Prévention ;
- ✓ **Isabelle TORDJMAN**, Département Prévention, chargée de la problématique « Cancers et Environnement »
- ✓ **Martine LE QUELLEC-NATHAN**, Directrice de la Santé Publique - Directrice Générale Adjointe

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

### Membres de l'Afsset présents :

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département MeRRE
- ✓ **Philippe JUVIN**, Chef du département ARChE

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux) ?*

L'existence d'un lien entre cancers et environnement ne fait plus débat aujourd'hui. La survenue d'un cancer est un processus multifactoriel qui dépend du degré d'exposition, de la durée, et de la vulnérabilité individuelle. Ni la génétique, ni l'environnement ne peuvent être considérés comme des facteurs exclusifs : c'est la conjonction des deux qui explique la survenue de cancer dans la très grande majorité des cas. Il faut concilier les deux approches : le débat entre les tenants de l'un ou de l'autre est dépassé.

Il peut y avoir addition ou soustraction des facteurs de risque : ainsi, il existe des polymorphismes génétiques qui augmentent le risque de cancer du poumon et sont potentialisés par le tabac. Il est reconnu que le patrimoine génétique peut influencer la susceptibilité aux facteurs de risque environnementaux. Il faut sortir d'une conception binaire.

Les études récentes d'associations génomiques, publiées dans les journaux reconnus comme *Nature*, montrent que gène et environnement ne doivent pas être dissociés.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Comme il a été dit précédemment, la genèse des cancers est multifactorielle, et leur apparition dépend de l'exposition environnementale, du moment de sa survenue (fenêtre d'exposition), de sa durée, et de la vulnérabilité des personnes. Différentes approches ont été faites pour évaluer les risques respectifs imputables aux facteurs identifiés. A ce jour, le débat sur la quantification de chacun des facteurs n'a pas beaucoup d'intérêt et une approche globale doit être privilégiée.

L'augmentation de l'incidence des cancers au cours des dernières décennies s'explique par le changement de caractéristiques démographiques (allongement de la durée de vie), par l'exposition à des cancérogènes avérés et connus (tabac). Toutefois, il existe une part des cancers excédentaires dont la cause reste inconnue. On se situe dans le risque environnemental au sens large du terme.

Il faut se méfier de la hiérarchisation des parts relatives des différents facteurs de risque, qui peut avoir des effets pervers. En effet, l'environnement peut générer des signaux faibles, et constitue un facteur de risque potentiel pour des cancers relativement rares, à étiologie multifactorielle.

Le débat entre facteurs environnementaux et non-environnementaux doit être orienté vers les pistes d'action : quand un facteur de risque est mis en évidence, il faut en tenir compte. On est là dans la culture de prévention, et il faut alors agir de façon équilibrée symétrique sur l'ensemble des facteurs de risque.

Pour une femme porteuse de l'une des deux mutations BRCA1 ou BRCA2, le risque de développer un cancer du sein est de l'ordre de 80 %. C'est le cas dans 5 à 7 % des cancers du sein. Par ailleurs, il existe des familles de cancers du sein, sans ces mutations. Il y a dans ces cas plusieurs gènes impliqués. On peut donc avoir un risque majeur lié, soit à la mutation d'un seul gène, soit à la conjonction de plusieurs facteurs génétiques. Dans 90 % des cancers du sein, (sporadiques), il n'y a pas de facteur génétique fort mis en évidence. Dans ce dernier contexte, l'influence du climat hormonal peut majorer le risque de cancer. Or, certaines femmes baignent dans le même climat hormonal et ne développent pas de cancer, ce qui suggère que certains gènes ont également un effet protecteur vis-à-vis de certains facteurs de risque environnementaux.

L'exposition à l'amiante, combinée au tabagisme, majore le risque de développer un cancer du poumon ou de la plèvre (en ce qui concerne le mésothéliome pleural, la conférence d'experts organisée par la SPLF en 2006 indique que « contrairement au cas du cancer broncho-pulmonaire, l'influence du tabac n'a pu être mis en évidence dans le risque de survenue du mésothéliome » source REV.MAL.RESP 2006 ; 23). De même, l'exposition combinée au radon et au tabac induit un cumul des risques de cancer du poumon. Il en est de même pour l'exposition des radiologues aux rayonnements ionisants et pour les travailleurs des centrales nucléaires en ce qui concerne les leucémies secondaires.

La génétique est un facteur constitutionnel qui ne peut être modifié. Les facteurs environnementaux sont des facteurs que l'on peut éradiquer quand le risque est connu et avéré.

La constitution génétique d'un individu est fixée, elle n'évolue pas. Les cofacteurs environnementaux sont susceptibles d'augmenter le risque. Dès qu'on les identifie, des mesures doivent être prises pour supprimer les expositions ou les limiter au maximum. C'est le cas du benzène et de l'amiante par exemple. Il reste toutefois la problématique des expositions résiduelles, dont les effets sur la génération de cancers sont mal connus.

On ne peut pas répondre avec précision sur la quantification des facteurs environnementaux et leur imputabilité, en dehors de substances cancérogènes avérées (ex benzène, radiations ionisantes). Les données sont corrigées au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaires ?*

La priorisation doit pouvoir s'appuyer sur des niveaux de preuve. On en dispose avec les substances classées CMR, pour lesquelles des liens de causalité ont été mis en évidence en milieu de travail en particulier, c'est-à-dire dans des populations à risque élevé, et ont fait l'objet de mesures de prévention (interdiction, substitution). Dans la population générale, les durées d'exposition et les doses sont plus faibles et les périodes d'exposition sont différentes. Les niveaux de preuve sont plus faibles, et on est alors plutôt dans une approche de précaution.

Pour certains facteurs suspectes, par exemple les champs électromagnétiques (téléphonie mobile), les travaux doivent être complétés et on attend les résultats de l'étude *Interphone*.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements ?*

On a besoin d'observations plus fines sur les cancers et les expositions (données épidémiologiques, facteurs de risque). La mise en place de systèmes de surveillance ne saurait se substituer au développement de la recherche en épidémiologie. Ainsi, on entend souvent dire que les tumeurs cérébrales ont augmenté au cours des dernières décennies, mais les données précises manquent : on pourrait, en

recueillant des données sur la quinzaine de centres français qui traitent ces tumeurs, avoir une idée plus précise de l'évolution de leur incidence en fonction des types histologiques et des sous-types anatomiques. Il faut lever les obstacles financiers en particulier pour réaliser ces études. On peut en dire autant pour les cancers du foie.

Par ailleurs, l'étude des pesticides aux Antilles doit être approfondie. On doit être capable de suivre les cancers de prostate dans cette région, et de comparer leur incidence avec celle que l'on observe chez les Noirs américains. Des polymorphismes du chromosome 8 expliqueraient 60 % des cancers de la prostate aux Antilles, ce qui pourrait éclairer sur les différences d'incidence observées entre les Noirs antillais et les Blancs.

Une autre piste de recherche est de suivre l'exposition chez les populations réceptrices : on sait mesurer les émissions, mais on ne mesure pas ce que l'individu reçoit effectivement et accumule. Il conviendrait de rechercher des biomarqueurs et de développer la biosurveillance.

Tous ces types de recherche doivent être croisés dans des systèmes lourds à mettre en place :

- croisement des données génétiques et des données épidémiologiques,
- croisement des données biologiques (caractéristiques génétiques des tumeurs et caractéristiques génétiques des individus) avec les données épidémiologiques.

**Document complémentaire rédigé par l'INCa**

**EXPERTISE COLLECTIVE INSERM : CANCER ET ENVIRONNEMENT  
QUESTIONS PROPOSEES PAR L'AFSSET : PISTES DE REFLEXION**

**Remarques générales sur l'expertise INSERM**

- la version de travail de mai 2008 proposait une approche par facteur de risque, caractérisation du risque (facteur avéré ou débattu) et par type d'exposition (professionnelle ou environnementale). Le plan adopté dans la version définitive est une approche par pathologie. Dans un souci de lisibilité, il est suggéré d'établir une synthèse reprenant ces 2 types d'approches permettant ainsi de disposer d'un outil pratique pour accéder à une information précise croisée :
  - entrée par organe
  - entrée par facteur (substance ou milieu)
- une synthèse des travaux et études en cours pourrait également être présentée.
- il manque une mise en perspective globale et une conclusion générale permettant de faire le bilan des connaissances « acquises », incertitudes et des voies de développement ainsi que les perspectives à court et plus long terme : priorités en matière de recherche, prévention, mesures administratives ou réglementaires.
- Des recommandations générales pourraient également être émises en termes de prévention, de réduction des risques à la source, réduction des expositions, et de réduction des émissions. Ces recommandations pourraient faire le lien entre les différents plans existants généraux (PNSE 1-2, plan cancer, plan santé travail) ou spécifiques (pesticides, PNSM, particules ...). En outre, certaines de ces recommandations pourraient être reprises dans d'autres plans en préparation, en particulier dans le nouveau plan cancer et le PNSE 2.

**1 – Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux) ? Cf annexe 1 (tableaux 1, 2, 3 et 4).**

Il existe un consensus général sur le lien entre cancer et environnement ainsi que sur les facteurs étudiés dans l'expertise collective. Ces constatations appellent une attitude forte en matière de prévention et/ou de précaution selon la nature du risque identifié.

Ces pathologies se distinguent par :

- une imputabilité généralement multifactorielle (facteurs de risques, degré et durée d'exposition, fenêtre d'exposition, vulnérabilité individuelle).
- des signaux faibles
- des cofacteurs identifiés à pénétrance variable
- l'absence de logique dose/effet.
- différents niveaux de risques, hiérarchisation variable selon les individus

**2 – Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risques de cancer ?**

Comme précisé ci-dessus, l'imputabilité de facteurs environnementaux dans l'apparition de cancers fait consensus. Toutefois, selon les sources, les données divergent sur l'estimation des cancers attribuables à l'environnement (sources de données différentes, définition de « l'environnement » plus ou moins large,

intervalles de confiance larges). L'étude du CIRC donne des chiffres plus faibles par rapport aux autres études, fondées sur des méthodologies différentes. Cependant, il n'y a pas de contradiction entre les différentes approches et l'Inca ne porte pas de jugement de valeur sur les méthodologies appliquées. Le suivi épidémiologique de la survenue des cancers au travers de la généralisation des registres permettrait d'évaluer avec plus de précision l'impact des facteurs environnementaux sur la survenue de ces pathologies. Le tableau ci-dessous propose une revue de la littérature portant sur la part des facteurs imputables à l'environnement.

Facteurs imputables	Données générales <sup>9</sup>	INVS <sup>10</sup>	OMS <sup>11</sup>	CIRC <sup>12</sup>
contaminants environnementaux présents dans l'air, l'eau, les sols	7 et 20 %, y compris alimentation et produits industriels.	5 à 10 % <u>approche restreinte</u> (facteurs géophysiques et pollution) : 3 à 9% <u>approche plus large</u> (incluant notamment les comportements alimentaires) : 20%	19 % (12-29 %) <u>Répartition (pays développés)</u> : 16 % (10-34%) des cancers chez les hommes (hors cancer du poumon), et 13 % (10-23 %) chez les femmes <u>Répartition (pays en voie de développement)</u> : 18% (10-45 %) : homme / 16 % (10-35 %) : femme	0,5 % (pollution de l'eau, de l'air et de l'alimentation). 0,85 % si les effets de la pollution de l'air atmosphérique sont confirmés
expositions professionnelles	4 %	4 à 8,5 %		homme : un peu moins de 4 % des cancers / 0,5 % : femme
infections (virus, bactéries et parasites.)	10 %		18%	

Toutefois, il ne paraît pas pertinent de vouloir hiérarchiser les parts relatives des différents facteurs de risques. En effet des facteurs de risques élevés peuvent occulter des facteurs de risques faibles qui peuvent faire l'objet de mesures de prévention (ex : tabagisme actif : signal fort – tabagisme passif : signal faible maintenant prouvé).

### **3 – Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaires, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR...) ?**

La priorisation nécessite des niveaux de preuve. L'approche préconisée pourrait consister à mettre en place des actions de prévention pour les risques identifiés et des mesures de précaution pour les autres domaines.

Pour certains CMR, dont la causalité est bien établie en milieu professionnel, il existe des limites d'exposition au travail et des mesures de prévention sont mises en œuvre dans ce cadre. Des mesures de précaution sont à envisager en population générale pour laquelle les durées d'exposition et les doses sont plus faibles et les périodes d'exposition sont différentes. Les niveaux de preuve sont plus faibles, et on est alors plutôt dans une approche de précaution.

Parmi les domaines à développer, on pourrait citer les ondes électromagnétiques (publication de l'étude Interphone en attente).

<sup>9</sup> Données IFEN – 2006 - C.Hill et coll , bulletin du cancer vol 84, sep 1997

<sup>10</sup> lettre de l'INVS nov 2003

<sup>11</sup> 2006 : Preventing diseases through healthy environments : towards an estimate of the environmental burden of diseases

<sup>12</sup> (rapport conjoint 2007 CIRC - Académie nationale de médecine)

**4 – A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires ? (cf. annexe 2)**

Thèmes généraux :

- **surveillance de la population, évaluation et mesures d'exposition : privilégier une approche globale** centrée sur la mesure de l'exposition des individus et non uniquement par substance, par milieu ou par organe. Les problématiques liées au **cumul des expositions et aux expositions à des faibles doses** pourraient être développées. L'importance de la **biosurveillance** a clairement été démontrée. Ainsi, la notion de biomarqueurs (à définir et à identifier) / biomarqueurs d'exposition, d'effet et de susceptibilité, semble être une voie prometteuse permettant l'évaluation et de la mesure de la réponse individuelle à un cocktail d'agents. Le soutien de la recherche dans ce domaine pourra permettre notamment :
  - o d'améliorer la connaissance et la surveillance sanitaire d'expositions environnementales de la population à divers polluants,
  - o d'établir des valeurs de référence pour les niveaux d'exposition et d'imprégnation,
  - o de fournir un signal d'alerte précoce,
  - o d'identifier et de décrire l'imprégnation de populations à risque, fortement imprégnées ou particulièrement sensibles,
  - o d'étudier les déterminants, d'identifier et de suivre les variations géographiques et temporelles de ces expositions
  - o d'améliorer la connaissance du lien entre les expositions environnementales et les effets sanitaires,
  - o d'évaluer ou d'orienter les actions de gestion.
- la question des **surexpositions et des expositions aigues** mériterait d'être documentée.
- Amélioration des connaissances en termes données et de surveillance (systèmes multisources et géolocalisées) et d'observation.

Thématiques spécifiques :

- CMR : produits et procédures de **substitution**.
- **Cancers professionnels**
  - o Volet observation et surveillance : favoriser le signalement des maladies professionnelles, organiser la surveillance épidémiologique des personnes exposées,
  - o proposer des mesures de retour à l'emploi de personnes « vulnérables » et d'adaptation du poste de travail (retour à l'emploi de patient atteint de cancer...)

**5 – Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus et répondez-y.**

Les principales problématiques ont été abordées dans les questions précédentes.

**ANNEXE 1****TABLEAU 1 - Facteurs professionnels reconnus (cancérogènes groupe 1 ou 2A) surveillés**

Source Inserm : cancers et environnement - synthèse mai 2008 (version de travail)

<b>Facteurs professionnels reconnus (cancérogènes groupe 1 ou 2A) surveillés</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Secteur d'activité</b>	<b>Expositions</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Amiante (groupe 1)</b>	cancérogène avéré pour le poumon, mésothéliome	industrie textile, secteur de l'isolation thermique, fabrication d'amiante ciment et de matériaux de friction.	diminution nette des niveaux d'exposition entre les périodes 1986- 1996 et 1997-2004, pour les types de fibres considérées (données issues de la base Colchic pour les Fibres Minérales Artificielles et l'amiante).	L'importation et l'utilisation de matériaux contenant de l'amiante sont interdites en France depuis 1997.  Reconnaissance en maladie professionnelle
<b>Rayonnements ionisants (groupe 1)</b>	poumon, hémopathies, sein et thyroïde	. Les secteurs professionnels sont concernés par l'exposition aux rayonnements externes (rayons X ou gamma) ou au radon.		
<b>Rayonnement externe (rayons X ou gamma)</b>	leucémie  cancer du poumon après l'exposition, avec un délai de latence moyen de l'ordre de 20 ans	travailleurs de l'industrie nucléaire, les radiologues et techniciens radiologistes.	L'analyse de la tendance depuis 1996 montre une décroissance ou une stabilité des doses externes dans les secteurs d'activité concernés. Plus de 95 % des travailleurs surveillés reçoivent moins de 1 mSv, et seulement quelques dizaines dépassent 20 mSv. La dose individuelle moyenne arithmétique en 2004 était de 0,25 mSv. Les doses reçues dans les centrales et autres installations nucléaires sont faibles et ont beaucoup diminué depuis les années 1970. Les doses de	

			radiation reçues par les radiologues étaient élevées durant les années 1920 et 1930 et elles ont ensuite baissé régulièrement.	
<b>Radon (et de ses descendants radioactifs)</b>	Poumon, bronches	mines, établissements thermaux... ou activité effectuée partiellement en sous-sol (champignonnières, caves vinicoles...).	- réduction du risque par unité d'exposition avec l'âge à l'exposition et diminution du risque avec le délai depuis l'exposition. Le risque associé à l'exposition diminue d'un facteur 2 par décade, et devient très proche du risque des non exposés 30 ans après la fin de l'exposition. Un inventaire des situations d'exposition au radon a été lancé en France en 2005 à la demande de la Direction des relations du travail, dans le cadre de la transposition en droit français de la directive Euratom 96/29 relative aux « expositions naturelles renforcées »	- interaction sub-multiplicative entre le tabac et le radon
<b>Silice</b>	poumon	carrières de granit, taille de pierres et industrie apparentée, fonderie et autres opérations métallurgiques, industrie céramique, industrie du verre.	La valeur limite maximale admissible sur 8 h en milieu de travail en France est de 0,1 mg/m <sup>3</sup> .	
<b>Métaux</b>				
<b>Cadmium (groupe 1)</b>	poumon	fabrication de piles nickel-cadmium,	L'exposition aux	

		industrie métallurgique, en particulier les alliages cuivre-cadmium, industrie de récupération du cadmium...	dérivés du cadmium a diminué de l'ordre d'un facteur 100 entre la période précédant les années 1950 et la période postérieure à 1975 (niveau d'exposition >0,5 mg/m <sup>3</sup> avant 1950, <0,2 mg/m <sup>3</sup> après 1967, et généralement <0,05 mg/m <sup>3</sup> après 1975).	
<b>Chrome VI (groupe1)</b>	poumon	production de chromates ou de pigments.	Il n'existe pas de sites miniers en France.	
<b>Nickel (groupe 1)</b>	poumon	Industrie du nickel – traitements de surface	Les expositions professionnelles semblent en décroissance.	
<b>Cobalt (Co) groupe 2A associé au carbure de tungstène (CW),</b>	poumon	- fabrication d'alliages spéciaux, avec ou sans carbures métalliques comme le carbure de tungstène (CW - industrie aéronautique ainsi que dans les outils d'usinage des métaux. - autres applications du Co (colorants, catalyseurs, fabrication de batteries...).		
<b>Benzène (groupe 1)</b>	hémopathies malignes (myéloïdes).	industrie de la chaussure, industrie chimique, industrie du caoutchouc et de l'imprimerie		pris en charge comme maladie professionnelle
<b>Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou Arylhydrocarbures (Ah), cancérogènes avérés (groupes 1 et 2A)</b>	poumon.  lien suspecté entre les HAP et le cancer du sein, notamment chez les sujets ayant des polymorphismes génétiques conduisant à une diminution	fabrication de gaz de houille, la production de coke, les travaux d'enrobage routiers et d'étanchéité, la production d'aluminium, la fabrication d'électrodes de carbone (groupe 2A) et la créosote		

	de la capacité de réparation de l'ADN	(groupe 2A).		
<b>PCB</b>	cancer de la prostate			
<b>Tabac passif</b>	cancérogène avéré (groupe 1) pour le poumon. - facteur débattu pour les méningiomes (doublement du risque uniquement chez les hommes) et le cancer du sein.		En 2004, le CIRC rapporte une estimation de l'OR de 1,28 pour le tabagisme passif lié au travail chez les hommes et de 1,15 chez les femmes.	L'exposition au tabac passif doit théoriquement disparaître depuis les lois interdisant le tabac dans les espaces de travail. (1 <sup>er</sup> fev 2007 : lieux affectés à un usage collectif – 1 <sup>er</sup> janv 2008 : extension de l'interdiction aux bars, restaurant, discothèques.....)

**TABLEAU 2 - Facteurs professionnels reconnus pour lesquels on constate un manque de données**

Source Inserm : cancers et environnement - synthèse mai 2008 (version de travail)

<b>Facteurs professionnels reconnus pour lesquels on constate un manque de données</b>	<b>pathologie</b>	<b>Secteur d'activité</b>	<b>expositions</b>	<b>commentaires</b>
<b>arsenic (As) (groupe 1)</b>	poumon	métallurgie (fonderies de métaux ferreux, non cuivre notamment)	On ne dispose pas de données d'exposition en France.	méconnaissance de l'exposition
<b>béryllium (groupe 1)</b>	poumon	industrie aérospatiale et électronique ou dans secteurs d'activités tirant parti des propriétés physiques de ce métal (ressort, moules)	pas d'industries en France d'extraction ou de traitement minier du Be. Les niveaux d'exposition sont constants depuis le milieu des années 1980	méconnaissance de l'exposition
<b>oxyde d'éthylène (groupe 1)</b>	hémopathies lymphoïdes	Procédés de stérilisation	données expérimentales (modèles animaux) plus que données épidémiologiques.	Absence de données épidémiologiques
<b>butadiène groupe 2A</b>	hémopathies lymphoïdes	facteur professionnel dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique)	cancérogénicité a été établie chez l'animal	Absence de données épidémiologiques
<b>perturbations du rythme circadien (exposition à la lumière durant la nuit)</b>	cancers du sein			

**TABLEAU 3 - Facteurs professionnels débattus**

Source Inserm : cancers et environnement - synthèse mai 2008 (version de travail)

<b>Facteurs professionnels débattus</b>	<b>pathologie</b>	<b>Secteur d'activité</b>	<b>expositions</b>	<b>commentaires</b>
<b>Pesticides</b>  <b>insecticides non arsenicaux dans les activités relevant du groupe 2A</b>	-suspectés cancérogènes pour les hémopathies malignes  - hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales  - interaction entre histoire familiale de cancers de la prostate et certains groupes de pesticides dans la survenue d'un cancer de la prostate	Expositions agricoles, largement majoritaires,  - secteurs : désherbage des routes, des voies ferrées, des zones industrielles, entretien des espaces verts et des terrains de sport, des jardins privés, traitement contre les nuisibles du bois (termites, capricornes...)  - exploitations forestières, habitations, soins vétérinaires aux animaux domestiques ou d'élevage...	Tonnage dans le secteur agricole : près de 80 000 tonnes en 2005)  - tonnage de substances actives utilisées dans les secteurs non agricoles serait de l'ordre de 10 000 tonnes par an	
<b>Fibres minérales artificielles</b>  <b>certaines types de fibres (fibres à usage spécial et fibres céramiques réfractaires : la catégorie 2B)</b>	poumon	Deux types de profession sont particulièrement exposés : les ouvriers affectés à des travaux de finition, contrôle et conditionnement et les ouvriers de l'étanchéité et de l'isolation.	exposition dans l'industrie de production des fibres céramiques réfractaires -FCR- : il est actuellement trop tôt pour évaluer le risque de cancer, mais les données expérimentales sont en faveur d'un pouvoir cancérogène des FCR.	

<b>Fumées de diesel</b>	risque plausible sur le plan biologique.	conducteurs de locomotives diesel, les conducteurs de poids lourds, autobus, les chauffeurs de taxi et les mécaniciens d'entretien de ces véhicules.		
<b>champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) classés (2B) par le CIRC en 2002</b>	tumeurs du cerveau : pas de conclusion définitive		Etude interphone en cours	
<b>AUTRES</b>	<b>solvants :</b> Tumeurs du sein <b>composés hydrocarbonés + solvants :</b> testicule <b>travailleurs de la viande :</b> poumon  <b>métaux lourds :</b> tumeurs cérébrales		A confirmer	

**TABLEAU 4 - Facteurs de l'environnement général reconnus et débattus**  
 Source Inserm : cancers et environnement - synthèse mai 2008 (version de travail)

Facteurs de l'environnement général reconnus et débattus	pathologie	expositions	commentaires
<b>Tabac passif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation significative du risque de mortalité <b>par cancer bronchique</b> : (OR ou RR) d'environ 1,2 à 1,7 chez l'homme et 1,2 à 2,2 chez la femme.</li> <li>- tabac passif et actif : un risque augmenté de <b>cancer du sein</b> (RR étaient égaux à 1,90 pour le tabac passif et à 2,08 pour le tabac actif).</li> </ul>		Une étude a montré que les taux d'adduits de l'ADN étaient plus élevés chez les sujets exposés au tabac passif que chez ceux exposés au tabac actif, suggérant que le tabac passif agit différemment de l'actif
<b>Amiante (groupe 1)</b>	cancérogène avéré pour le poumon, mésothéliome	Air ambiant (près zones industries de l'amiante, constructions contenant de l'amiante) Régions géologiques	Nouvelle Calédonie, Australie, Grèce Italie, Turquie
<b>HAP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poumon</li> <li>- Les HAP sont également des facteurs débattus chez l'enfant pour les tumeurs cérébrales</li> </ul>	sources d'exposition : fumée de tabac, pollution atmosphérique, gaz d'échappement automobile, et alimentation (aliments grillés et fumés).	<p>Peu étudié en France</p> <p>. Le risque vie entière de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP a été évalué à <math>7,8 \times 10^{-5}</math>, soit 2 à 3 fois moins que ce que l'on peut rencontrer en milieu professionnel.</p> <p>. L'étude SEARCH (<i>Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans</i>). a mis en évidence une association avec l'exposition paternelle préconceptionnelle aux hydrocarbures polycycliques aromatiques en particulier pour les tumeurs astrogliales (OR : 1,4).</p>
<b>Rayonnements ionisants (groupe 1)</b>	En ce qui concerne les adultes, les expositions médicales reçues durant l'enfance ou les expositions pour raisons diagnostiques ou thérapeutiques (cancer du sein, maladie de Hodgkin) peuvent être à l'origine de tumeurs ; pour les enfants	expositions naturelles (73 %) et pour raisons médicales (26 %). Les expositions à des sources artificielles de rayonnements de nature industrielle ou accidentelle	la dose efficace individuelle moyenne en France du fait des sources naturelles de rayonnement s'élève à 2,4 mSv par an (due pour 60 % au radon, 20 % au rayonnement gamma d'origine tellurique (rayonnement des sols), 11 % aux rayonnements cosmiques et 10 % à l'eau et aux aliments.
26.Juin 2009			Dans le cas des rayonnements

	s'ajoutent aussi les irradiations reçues <i>in utero</i> lors des examens subis par la mère.	représentent moins de 1 % de l'exposition totale.	externes (rayons X ou ☒), l'exposition est principalement liée à des raisons médicales. En ce qui concerne les adultes, les expositions médicales reçues durant l'enfance ou les expositions pour raisons diagnostiques ou thérapeutiques (cancer du sein, maladie de Hodgkin) peuvent être à l'origine de tumeurs ; pour les enfants s'ajoutent aussi les irradiations reçues <i>in utero</i> lors des examens subis par la mère.
<b>Rayonnement externe (rayons X ou gamma)</b>	hémopathies cancer du poumon Sein Thyroïde  <b>Facteur débattu :</b> mésothéliome et tumeurs cérébrales	.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La survenue de tumeurs cérébrales chez l'adulte pourrait être liée à des expositions médicales reçues durant l'enfance et chez l'enfant à une exposition <i>in utero</i>.</li> <li>- excès de cancers du cerveau de l'ordre de 40 % chez les enfants ayant reçu une exposition <i>in utero</i> à partir de 10 mGy.</li> <li>- La relation entre la dose de radiation et le risque relatif de cancer du sein semble être linéaire.</li> <li>- Le rôle de l'âge à l'exposition de rayonnements ionisants sur le risque de cancer du sein est maintenant bien établi. Toutes les études montrent que le risque relatif et l'excès absolu de risque, pour une même dose de radiation, sont beaucoup plus faibles si l'âge à l'exposition est plus élevé.</li> </ul>
<b>radon (et de ses descendants radioactifs)</b>	Poumon  Pour les hémopathies malignes le radon est un facteur débattu	La deuxième source d'irradiation en France concerne le radon.	Entre 2,2 % et 12,4 % des cancers du poumon survenant par an en France pourraient être attribuables au radon. L'excès de risque lié à l'exposition domestique au radon est estimé de 8 à 10 % pour 100 Bq/m <sup>3</sup> . En France, 9 % des habitations ont une concentration de radon supérieure à 200 Bq/m <sup>3</sup> , ce qui serait à l'origine de 27 % des décès par cancer du poumon attribuable au radon.
<b>Métaux</b>			
<b>Arsenic</b>	Poumon  Association significative pour cancer de la prostate	Eau de boisson	
<b>Cadmium (groupe 1)</b>	poumon	voisinage de fonderies de zinc.  Dans les régions contaminées, le	Le doublement du taux de cadmium urinaire est associé à un RR pour le cancer du poumon de 1,73, tandis que le doublement de la

		risque attribuable pour le cancer du poumon est estimé à 61 %, voisin de celui attribuable au tabagisme (73 %).	concentration de cadmium dans le sol est associé à un RR de 1,49. L'exposition aux dérivés du cadmium est inférieure à 0,05 mg/m <sup>3</sup> depuis 1975. Les données sur le cadmium dans l'air (fournies par l'Ademe pour 2000) sont en moyenne de 0,3-1,2 ng/m <sup>3</sup> dans six villes françaises.
<b>nickel (groupe 1)</b>	poumon	environnement pollué par les activités minières ou de transformation de ce métal.	Les concentrations environnementales de Ni dans l'air en France sont peu précises.
<b>Benzène (groupe 1)</b>	Augmentation du risque de Leucémie infantile suggéré par études	Essence, tabac, gaz d'échappement	L'essence utilisée comme carburant contient 1 à 5 % de benzène, à l'origine d'expositions faibles mais très fréquentes en population générale.  Estimation risques aux faibles doses ?
<b>Pesticides et composés organochlorés</b>	Hémopathies malignes de l'enfant : Facteur débattu	En France, les connaissances sur l'exposition de la population générale aux pesticides sont fragmentaires  Différents milieux environnementaux peuvent donc conduire à une exposition de la population générale aux pesticides : aliments, eau de consommation, air intérieur et extérieur, poussières de la maison.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- on a observé un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique (pendant la grossesse et la petite enfance).</li> <li>- Il en est de même pour les tumeurs cérébrales</li> <li>- Les données les plus nombreuses concernent l'exposition professionnelle paternelle en période pré-natale.</li> <li>- seuils définis pour les eaux de surface pour 72 substances.</li> <li>- en France : projet de norme pour la mesure des concentrations de pesticides dans l'atmosphère</li> <li>- L'alimentation est habituellement considérée comme la voie majoritaire d'apport.</li> <li>- La contamination des sols par différentes substances, dont les pesticides, a été reconnue comme l'une des principales menaces qui pèsent sur les sols européens.</li> <li>-</li> </ul>
<b>Composés organochlorés (DDT – PCB- DIOXINE)</b>	Sein (suspectés : activité oestrogéno-mimétique)  PCB – DIOXINE : hémopathies malignes de		<ul style="list-style-type: none"> <li>- le lieu de stockage principal dans l'organisme : tissu adipeux</li> <li>- très lente élimination (demi-vie de plusieurs années),</li> </ul>

	l'adulte (facteur débattu)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour la population générale, l'ingestion d'aliments représente 90 à 98 % de l'exposition aux dioxines, les autres voies possibles étant l'inhalation (probablement plus sous forme particulaire que gazeuse) et le transfert transcutané.</li> </ul>
<b>Pollutions atmosphériques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et les différents polluants étudiés. Cette association concerne plutôt les particules fines aux États-Unis, plutôt le dioxyde d'azote et parfois aussi les fumées noires en Europe, ces deux derniers polluants constituant les traceurs d'une pollution d'origine automobile.</li> </ul>	<p>Les divers facteurs pris en compte dans les études sont les polluants gazeux (le dioxyde de soufre, le dioxyde d'azote, l'ozone) et la pollution particulaire (particules totales en suspension, différentes fractions particulières telles que PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, sulfates ou fumées noires).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les pollutions atmosphériques sont un facteur de risque largement débattu.</li> <li>- Estimation de l'exposition difficile</li> </ul> <p>directive européenne : réduire les niveaux d'exposition de poussières fines (PM<sub>10</sub>) « <b>au-dessous de 20 µg/m<sup>3</sup> d'ici 2015</b> » dans les zones urbaines et en dessous de 25 µg/m<sup>3</sup> sur l'ensemble du territoire de chaque état.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> </ul>
<b>Champs électromagnétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de leucémie chez l'enfant doublerait chez les enfants exposés à des champs de 0,4 µT ou plus, et le risque relatif est estimé à 1,7 à partir de 0,3 µT.</li> <li>- facteur débattu pour les hémopathies myéloïdes de l'adulte et pour les tumeurs cérébrales</li> </ul>	<p>aucune donnée fiable des niveaux d'exposition de la population générale aux champs électromagnétiques dus aux rayonnements non ionisants, en particulier en ce qui concerne les champs dus aux EBF (extrêmement basse fréquence), mais également ceux liés aux radiofréquences.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CEM-EBF classés en 2B par le CIRC (agents possiblement cancérogènes en dépit de l'absence d'arguments expérimentaux).</li> <li>-</li> </ul>
<b>infections</b>	<p>agents reconnus (groupe 1) :</p> <p><b>virus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virus HTLV-1 : leucémie/lymphome T de l'adulte ;</li> <li>- EBV : hémopathies lymphoïdes (lymphomes de Burkitt, lymphome de</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le cas des hémopathies malignes de l'enfant, aucun agent infectieux n'a été identifié, mais l'hypothèse d'une infection à l'origine de certaines hémopathies a été suggérée</li> </ul>

	<p>Hodgkin) ;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- VIH pour les lymphomes</li><li>- HHV8 pour les lymphomes des séreuses ;</li></ul> <p><b>bactéries</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Helicobacter pylori</i> : lymphome Malt de l'estomac</li><li>- <i>Borrelia burgdorferi</i> : lymphomes cutanés en Europe.</li></ul> <p>agents débattus :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- virus de l'hépatite C pour le lymphome de l'adulte ;</li><li>- <i>Chlamydia psittaci</i> pour les lymphomes des annexes oculaires et <i>Campylobacter jejuni</i> pour les maladies immuno-prolifératives de l'intestin.</li><li>- virus SV40 : non démontré mésothéliome et les tumeurs cérébrales (adulte/enfant)</li><li>- HPV : débattu pour le cancer de la prostate. L'excès de risque est significatif pour HPV33.</li></ul> <p>résultats contradictoires : hépatite C / cancer de la thyroïde.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- JC virus, CMV,... : implication dans la cancérogénèse des tumeurs cérébrales n'est pas confirmée.</li></ul>		
--	---	--	--

## ANNEXE 2

### RECOMMANDATIONS EN TERMES DE PISTES A DEVELOPPER

#### Volet observation et surveillance

- Promouvoir l'évolution de l'organisation des services de santé au travail en favorisant le signalement des maladies professionnelles par un réseau de médecins généralistes (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Signaler les agrégats de cancer et mise en œuvre de procédure d'alerte en lien avec la fiche 22 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Organiser la surveillance épidémiologique des personnes exposées (en lien avec la fiche 23 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Organiser le suivi à long terme des risques d'exposition (en milieu professionnel et dans l'environnement) en lien avec la fiche 20 des pistes du projet plan cancer II de la DGS, prévue uniquement pour l'exposition professionnelle et avec la fiche 18)
- Organiser le suivi épidémiologique de la survenue des cancers (en lien avec la fiche 23 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Généraliser les registres des maladies et notamment des cancers (introduire les adresses dans les registres) (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Etablir un lien entre les bases de données sanitaires et environnementales (SIG) (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Organiser des études épidémiologiques nationales ciblées sur les risques émergents (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Poursuivre le suivi épidémiologique et les enquêtes autour des sites pollués et contribuer au repérage des sites naturels et industriels concernés et établir des critères de risques (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Conforter le PNSM et renforcer la surveillance épidémiologique de l'incidence des mésothéliomes (en lien avec la fiche 21 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Renforcer la surveillance épidémiologique de l'incidence des cancers professionnels et poursuivre le suivi et les enquêtes autour des secteurs à risques (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Renforcer les mesures de prévention (au niveau individuel et collectif) et de protection dans les secteurs professionnels concernés (limiter l'exposition, recherche de solutions alternatives, produits de substitution) : soutenir le comité technique des cancers professionnels visant « une meilleure prévention et prise en compte du risque cancérogène dans les entreprises ». Ce comité rassemble notamment des représentants de la DRASS, de la DRTEFP et de la CRAM mais aussi des représentants de la CIRE, de l'Invs et de l'IIMTPIF.
  - Soutenir, en particulier sur la dimension des cancers professionnels, les travaux de l'Invs visant à mettre en œuvre, en liaison avec l'assurance maladie et les services statistiques des départements ministériels concernés, un outil permettant la centralisation et l'analyse des statistiques sur les accidents du travail (AT), les maladies professionnelles (MP).
  - Améliorer la connaissance des expositions et des voies de contamination
  - Contribuer au repérage des sites industriels concernés et établir des critères de risques

#### Volet réduction des risques à la source

- Réduire l'exposition de la population générale et professionnelle aux risques liés aux pesticides (tous milieux confondus)
- Réduire les expositions de la population générale aux CMR avec des contrôles sur les produits finaux (en lien avec la fiche 29 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Mettre en place de contrôles renforcés des expositions professionnelles aux CMR (en lien avec la fiche 30 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)

### Volet réduction des expositions et information

- Bio-surveillance : intégrer dans la réglementation des bio-indicateurs validés et des valeurs de référence pour l'ensemble de la population et des valeurs spécifiques pour les personnes vulnérables ou à risques... (en lien avec la fiche 17 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Procéder à des campagnes d'information grand public (et en particulier pour les personnes « vulnérables ») sur les expositions diffuses tout au long de la vie (problématique des faibles doses et des cumuls d'expositions) (en lien avec la fiche 31 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Proposer des mesures de retour à l'emploi de personnes « vulnérables » et d'adaptation du poste de travail (retour à l'emploi de patient atteint de cancer...) (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- Développer la problématique de la vulnérabilité liée aux pathologies récurrentes, aux surexpositions, aux cumuls d'expositions et aux expositions aux faibles doses) (cet aspect n'apparaît pas dans les pistes du projet plan cancer II de la DGS)
- En ce qui concerne les expositions aux CMR, une mesure du PNSE 2 vise à la réduction de l'exposition aux affleurements naturels d'amiante. Une synergie PNSE 2/Plan cancer 2 pourrait être proposée afin de mieux connaître la part des expositions hors milieu professionnel et notamment l'incidence des mésothéliomes chez la femme, qui ne s'explique pas entièrement par les expositions professionnelles. (en lien avec la fiche 25 des pistes du projet plan cancer II de la DGS)

**Volet recherche** (en lien avec la fiche 16 des pistes du projet plan cancer II de la DGS) : celui- ci pourrait être complété par des mesures ciblées visant à :

- Promouvoir les recherches fondamentales, cliniques, épidémiologiques et en sciences humaines et sociales sur le thème santé/environnement :
  - développer des outils de dépistage précoce parmi la population exposée
  - soutenir des projets structurants dans le cadre d'AAP tels que celui mené avec l'ARC en 2007 et création, au sein de l'Inca d'un groupe d'expertise regroupant les professionnels du domaine
  - Soutenir la mise en place du système multi source cancer (SMSC) dont le développement est confié à l'INVS et dont l'objectif est la surveillance temporo-spatiale des cancers sur le territoire national
  - Les données épidémiologiques pourraient être complétées par la mise en place d'études :
    - de cohorte dans le cas de la surveillance post professionnelle afin de comparer les bénéfices de différents protocoles de dépistage et des modes de recueil standardisés des données d'exposition professionnelle de chaque salarié
    - pour évaluer le bénéfice d'une surveillance médicale systématique après la cessation d'exposition au risque cancérogène
- Promouvoir la recherche sur les produits et procédés de substitution et sur leur impact
  - promouvoir la recherche sur les produits de substitution et sur leur impact et notamment soutenir l'évaluation toxicologique des produits de substitution (de l'amiante notamment).
- Mieux connaître les facteurs de risques (risques débattus, avérés). Cette problématique multi factorielle rend l'estimation de l'exposition difficile, compte tenu notamment de :
  - la relative faiblesse dans les données disponibles : les registres du cancer ne couvrent pas tout le territoire français et ne comportent pas de données sur les professions.
  - de la divergence, pour certains agents, entre les connaissances scientifiques rapportées par le CIRC et la législation française notamment
  - des inconnues sur la latence (souvent plusieurs décennies entre l'exposition et l'apparition du cancer)
  - de la multiplicité des agents cancérogènes
- Mieux connaître les expositions compte tenu :
  - de la multiplicité des expositions potentiellement carcinogènes pouvant se renforcer (par exemple, radon et tabac pour le cancer du poumon), ou se neutraliser
  - des difficultés de mesure de l'exposition a posteriori.
  - des multiples voies de contamination et du type d'exposition (ingestion, inhalation, voie transdermique)

- mieux connaître les freins à la reconnaissance et à la déclaration : la traçabilité des expositions professionnelles constitue un élément indispensable pour permettre la reconnaissance des pathologies liées au travail et lutter contre les inégalités.
  - Améliorer les connaissances en matière de CMR pour faciliter la prise de décision (tonnages, risques, réglementation, favoriser recherche)
- Améliorer la prise en charge des malades et la réparation
- améliorer l'information des patients sur leurs droits et la mise à disposition de services d'accompagnement, en lien avec les associations de patients.
  - analyser les disparités et les inégalités sociales et géographiques de réparation de la maladie

**Compte rendu de l'audition de Philippe HUBERT  
Représentant l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Inéris)**

**Fonction :**

Directeur des risques chroniques

**Date :** 5 décembre 2008

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département Méthodologie, Recherche et Relations Extérieures (MeRRE)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Dans la logique du débat, il faut citer les modes de construction du consensus. Le plus clair concerne l'adoption des critères de causalité, mentionnés dans l'annexe 2 (*force de l'association, relation dose-effet, temporalité [la cause précède l'effet], spécificité, reproductibilité des résultats, plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie*).

La variabilité des critères de jugements selon les personnes étant soulignée, il aurait été souhaitable de mieux construire systématiquement un langage commun autour des critères de Bradford Hill de l'annexe 2.

Dans le texte, le fait d'aborder systématiquement les mêmes paramètres pour les différentes localisations constitue déjà un point de consensus. Le rapport fait ainsi un bon recensement des facteurs de risque.

Je n'ai pas de désaccord avec le tableau listant les facteurs avérés et débattus. Si l'on examine de façon plus détaillée, par exemple sur les radiations ionisantes, sur lesquelles j'ai beaucoup travaillé on peut souhaiter quelques compléments. Par exemple, à propos de l'extrapolation aux faibles doses, il est indiqué (p 851) qu'une revue de la littérature de 2005 concluait à l'« absence de preuve » d'une augmentation significative de risque de cancer pour des doses inférieures à 100 mSv pour indiquer un peu plus loin que « peu d'études ont montré des risques significatifs » à ce niveau. C'est un peu contradictoire. La discussion aurait été plus intelligible pour le lecteur si le document avait rappelé qu'une dose de 100 mSv est la dose attendu par un individu de 25 à 50 ans, du fait des conditions naturelles et médicales.

Par ailleurs le mot « pesticides » me gêne : il n'a pas de sens, ni d'un point de vue expologique, ni d'un point de vue toxicologique. Certains sont des neurotoxiques, d'autres sont de type silice amorphe, qui agit sur la carapace des insectes. Les réunir sous le même vocable n'a de sens, ni toxicologique, ni chimique, ni épidémiologique. C'est une commodité de langage et au mieux une catégorie réglementaire (en fait plusieurs : biocides, phytosanitaires, ...).

Je note qu'il est difficile de classer les dioxines dans une des catégories « avérées ou débattues ». Par ailleurs, classer comme cancérogène débattu dans les hémopathies malignes le trafic automobile chez l'enfant est discutable : pourquoi spécialement chez l'enfant ? Les éléments de discussion sont les mêmes chez l'adulte. Ainsi, parmi les polluants, HAP et benzène ont un effet chez l'adulte. Pourquoi différencier aussi les particules fines des particules issues du trafic ?

C'est à ce moment de la discussion que l'on regrette que tous les facteurs évoqués n'aient pas été soumis aux critères de causalité de Bradford Hill.

On peut aussi remarquer que la liste des facteurs « avérés ou débattus » ne correspond pas exactement à la définition des facteurs environnementaux tels que définis en introduction du document, qui inclut seulement les facteurs subis et exclut ceux qui sont choisis ou comportementaux. Il faut se réjouir de ce que les responsables de chapitres n'aient pas appliqués ces principes.

Cette distinction (subie / choisie) n'a pas non plus de fondement toxicologique ou expologique : le fait d'être exposé aux HAP du trafic routier ne me semble pas différent du fait d'y être exposé parce qu'on a décidé de nettoyer sa lampe à pétrole. Les oppositions subies ou choisies, ou même notamment anthropogènes sont essentielles pour définir les politiques de gestion des risques. Elles sont inappropriées pour l'étude de la causalité d'un facteur de risque. L'indifférenciation des questions de gestion et d'évaluation est ici dommageable pour tout le monde.

Les UV ne sont pas mentionnés parce que le rapport ne considère pas les cancers de la peau. C'est pour ces raisons et aussi parce que d'autres cancers non traités dans le rapport sont attribuables à des cancérogènes avérés et non cités, que le document ne permet pas de répondre à la question de la part de l'environnement dans le risque de cancer.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Je suis obligé d'improviser car le document ne permet pas d'y répondre. Par construction, il se focalise sur les facteurs environnementaux de cancer.

#### **L'analyse, en termes d'expologie, est faible dans l'expertise.**

On devrait considérer non seulement les cas où l'augmentation de l'exposition à un facteur environnemental entraîne une augmentation de l'incidence de cancers, mais aussi les cas où on a une baisse de cette incidence lorsqu'il y a baisse des niveaux d'exposition. Si un type de cancer diminue alors que l'environnement change, ça peut être dû à ce changement et la baisse signe, autant que la hausse, une contribution environnementale. C'est le cas du cancer de l'estomac qui est en relation avec les modifications des habitudes alimentaires, ou le cancer du poumon en relation avec le tabagisme passif.

Pour les pesticides, j'ai signalé que le terme est trop générique et comporte une grande diversité de produits : biocides, phytosanitaires, etc. Il y a des données importantes sur les apports par eau, air, et alimentation qui ne sont pas exploitées. Je ne pense pas que l'apport alimentaire soit forcément la voie principale pour les produits qui sont utilisés dans l'environnement domestique. Mais il s'agit d'une opinion qui n'est pas fondée sur des données, et c'est là qu'est le problème.

Dire comme certains que 80 % des cancers sont dus aux xénobiotiques introduits par l'homme dans l'environnement, comporte plusieurs « sauts logiques » qui ne sont pas acceptables.

L'OMS donne un chiffre de 25 % avec 5 cercles en fonction de la force du lien.

L'InVS a cité le chiffre de 3 % et évoque un chiffre de 5 à 10 % (facteurs géographiques et pollution) allant jusqu'à 20 % avec les comportements alimentaires, aujourd'hui 7 %.

Le chiffre de 20 % circule actuellement.

En fait, il faut définir ce que sont ces facteurs environnementaux : résultante de tout ce qui n'est pas génétique ou effets polluants anthropogènes.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Cela dépend de l'ampleur des problèmes et des capacités d'action. De plus l'expologie doit permettre d'identifier des populations cibles. Le document ne fournit pas ces informations.

Je n'ai pas la capacité individuelle de hiérarchiser les propositions faute de données sur les risques collectifs et individuels, mais aussi sur la fraction évitable et les plus ou moins grandes facilités d'action. Mon jugement est donc très lié à mon expérience personnelle.

Je citerai :

- Une optimisation des expositions aux rayonnements médicaux (bonnes pratiques)
- Améliorer les comportements individuels (Exposition aux rayonnements du soleil, exposition domestique par certains chauffages dégageant des HAP, etc.)
- Restriction des rejets industriels

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Un premier thème vient immédiatement à l'esprit : travailler sur les multi expositions. Toutefois, ce n'est pas en soi un thème de recherche. Il faut identifier des axes qui permettent de passer de ce qui est avant tout un « sujet de préoccupation » partagé à de réelles pistes de recherche. C'est possible, par exemple, quand on recherche les déterminants de mécanismes assez précis. Par exemple, on peut étudier les interférences entre antagonistes et agonistes vis-à-vis des réceptions aux œstrogènes, etc., quand une modélisation de toxicodynamie vise à regarder les métabolites générés par plusieurs xénobiotiques sur un même organe.

Travailler sur les interactions par des observations en situation réelle (sur le terrain), car c'est différent des conditions expérimentales de laboratoire. Faire des études en aller retour : terrain, laboratoire. Cette piste me semble importante.

Développer les modèles pharmacodynamiques et toxicocinétique.

Développer la toxicologie prédictive selon plusieurs axes :

- Relation structure-activité ;
- études *in vitro* ;
- Modèles PBPK ;
- etc.

sans oublier de respecter les impératifs d'alternatives à l'expérimentation animale.

Utiliser l'écotoxicologie *in situ*. Le cas des perturbateurs endocriniens est un bel exemple, mais c'est moins évident pour le milieu « Air » que pour « Eau ». Cela améliore la compréhension des mécanismes d'action.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Comment redéfinir les facteurs environnementaux ?

Il faudrait peut-être définir des « catégories ».

Un point important est de ne pas mélanger des critères qui ressortent des mécanismes biologiques de ceux qui ressortent des logiques de gestion. Par exemple, dans cette dernière perspective, les facteurs environnementaux peuvent être certains, discutés ou réfutés, mais il est aussi nécessaire de positionner les facteurs selon le caractère plus ou moins direct du lien avec l'environnement (ce qui ne préjuge ni de son intensité, ni de sa réalité).

## Document de l'Institut National de la Recherche et de Sécurité (INRS) en réponse aux questions

### Exposition aux cancérogènes sur les lieux de travail : vers les limites de la prévention technique ?

Michel HERY - INRS

L'exposition aux cancérogènes sur les lieux de travail a très fortement diminué au cours des vingt dernières années. D'une part, les restructurations industrielles ont entraîné le fermeture des unités de production dans lesquelles les expositions étaient les plus élevées. D'autre part, la crise de l'amiante a contribué à une prise de conscience (déjà amorcée auparavant) chez les industriels, comme chez les travailleurs : la prévention des risques professionnels et des risques cancérogènes en particulier s'est imposée comme un facteur incontournable dans la politique industrielle des entreprises. C'est en particulier le cas dans les grandes entreprises et dans les plus petites ayant un niveau technologique élevé.

Ces progrès correspondent à une amélioration des équipements de protection collective qui sont également mieux intégrés dans les installations. Les process sont également mieux maîtrisés, en particulier à cause des exigences croissantes en matière d'environnement. La substitution, bien que très inégale selon les secteurs, a connu de nets progrès : on peut citer en particulier la forte diminution de l'utilisation des solvants chlorés, et du trichloréthylène en particulier, dans les opérations de dégraissage, y compris dans les plus petites entreprises. A cet égard, la contribution des branches professionnelles et des fournisseurs a été déterminante, comme l'a montré la campagne de contrôle CMR commune à l'inspection du travail et aux service Prévention des CRAM, organisée avec le soutien de l'INRS. Pourtant les progrès sont inégaux, des inégalités importantes subsistent selon les secteurs et ce modèle de prévention technique est peut-être dans certains cas en train de commencer à montrer ses limites.

Pour continuer à progresser, la prévention des risques cancérogènes doit résoudre deux problèmes essentiels dans des secteurs où les progrès ne sont pas aussi nets : celui des sous-traitances (externe et interne) et celui des PME (a fortiori celui des TPE). Il n'est pas certain que la logique actuelle basée essentiellement sur le technique le permette : il faut probablement intégrer les notions d'organisation du travail, le terme étant pris dans un sens très large.

#### La sous-traitance externe

Certaines entreprises ont fait le choix de bannir de leurs installations tout emploi de produits cancérogènes (au moins ceux de catégorie 1 et 2 selon la classification de l'Union européenne) sans, pour autant, avoir résolu, pour certaines d'entre elles, le problème de la substitution. Les fabrications correspondantes se sont retrouvées "exportées" dans de plus petites entreprises qui n'ont pas toujours la même maîtrise technique des procédés. A priori, la situation est simple : il faut que ces entreprises sous-traitantes acquièrent les moyens techniques et économiques d'une prévention des risques efficace. En réalité les choses sont évidemment beaucoup plus complexes. Dans certains cas, leur latitude en matière de choix technologique est très faible puisqu'elle est contrainte par des processus d'homologation : ainsi par exemple l'utilisation de peintures contenant des chromates dans les peintures d'avions. Ces sous-traitants ont-ils toujours les ressources en matière de conception des installations qui leur permettent de mettre en œuvre des procédés propres et sûrs ? La concurrence toujours plus forte (désormais mondialisée), les exigences du donneur d'ordre (gains de productivité, juste à temps, zéro stock, flexibilité totale, etc.) leur permettent-elles de dégager des ressources pour financer ces améliorations ? Rappelons qu'en termes de prévention du risque cancérogène, il ne s'agit pas de maintenir les acquis mais de s'engager dans une démarche de progrès afin de ramener les expositions à un niveau aussi bas que possible. C'est bien dans une logique d'organisation globale de la production que se situent les pistes d'amélioration qui permettraient de donner à ces sous-traitants les moyens de la prévention.

#### La sous-traitance interne

Globalement, la tendance pour les entreprises est de se recentrer sur leur "coeur de métier". Ainsi les opérations de maintenance, de nettoyage et des activités considérées comme périphériques comme le gardiennage ou la logistique interne sont de plus en plus souvent confiées à des entreprises extérieures qui viennent les effectuer sur le site de l'entreprise utilisatrice.

Si on considère par exemple la maintenance, l'analyse du travail montre la difficulté de l'utilisation des protections collectives, comme celle des protections individuelles d'ailleurs. En outre ces travailleurs sont potentiellement exposés à de multiples polluants provenant soit du procédé sur lequel ils interviennent, soit des techniques qu'ils mettent eux-mêmes en oeuvre. Cette difficulté est encore accentuée dans le cas des travailleurs "nomades" (arrêt dans les centrales nucléaires ou dans les industries de process par exemple) dont les interventions sur un site durent de quelques jours à quelques mois. Elle est aussi renforcée pour les précaires (contrats à durée déterminée, intérimaires) moins bien intégrés dans les collectifs de travail. Les solutions techniques existent très probablement ; elles sont probablement plus difficiles à concevoir que des équipements de protection mis en place sur des installations en configuration pérenne. Leur mise en oeuvre semble très aléatoire dans un contexte qui voit se rétrécir le temps dévolu aux opérations d'arrêt.

### Les PME / TPE

Comme indiqué précédemment, plus que la taille de l'entreprise, ce sont ses niveau et « conscience » technologiques qui sont déterminants dans l'organisation de la prévention des risques technologiques. Pour autant, dans le secteur industriel et dans la production des biens plus particulièrement, taille et niveau technologique vont souvent de pair. Il paraît difficile pour certaines de ces moyennes, petites, voire très petites entreprises de parvenir à une maîtrise suffisante des techniques de production pour supprimer toute exposition à des cancérogènes. Faut-il pour autant leur interdire l'utilisation ? Le rôle des fournisseurs et des branches professionnelles a été souligné précédemment : cependant, il est probablement impossible de substituer tous les cancérogènes. En attendant que cette question d'un « accès » limité aux cancérogènes soit simplement abordée (elle ne le sera d'ailleurs probablement pas tant les enjeux économiques sont importants), il serait judicieux de se poser la question de l'accompagnement de ces entreprises dans leur gestion technique du risque. Faut-il prévoir une structure spéciale, les préventeurs institutionnels (service prévention des CRAM, inspection du travail, services de santé au travail, etc.) n'en ayant de toute évidence pas la capacité pour de simples raisons d'effectifs ? Quel doit être son financement ?

La prévention des risques cancérogènes, pour progresser encore, est contrainte à un changement de paradigme. Même si des progrès techniques significatifs peuvent encore être réalisés, à travers une amélioration de la gestion des procédés, un recours croissant à la substitution ou des équipements de protection plus performants, on voit bien, à travers les trois exemples précédents, que cette prévention héritière finalement des « trente glorieuses », ne peut plus faire l'économie d'une intégration complète dans le processus de production. Elle doit constituer, pour pouvoir progresser encore, un axe aussi important que la technique de production proprement même.

Compte tenu de la latence de l'effet des cancérogènes, cette mise au premier plan est aussi difficile qu'elle est indispensable : ça ne pique pas, ça ne brûle pas, ça n'explose pas, mais ça tue, dix ou trente ans plus tard. Les secteurs sur lesquels il faut concentrer notre action sont les plus difficiles à traiter : leurs populations sont éclatées en de multiples unités, les expositions professionnelles sont peu connues et/ou difficiles à caractériser... Compte tenu de ces caractéristiques, il est peu vraisemblable qu'une étude épidémiologique puisse être menée qui montrerait un éventuel excès de cancers. Cependant ces secteurs sont certainement ceux pour lesquels il est le plus urgent de réaliser des progrès. Il n'est pas abusif de les qualifier d'invisibles (de la société, des médias, mais aussi dans une certaine mesure des organismes de prévention) et ils concernent aussi des populations parmi les plus fragiles socialement (parfois peu qualifiées, au parcours professionnel quelquefois chaotique). Compte tenu du fait que ces auditions réalisées par l'AFSSET s'inscrivent dans un contexte d'actualisation du PNSE et que l'accent est mis dans ce plan sur les populations les plus fragiles, les préoccupations de l'INRS en matière de prévention des risques cancérogènes au travail rejoignent entièrement ces orientations.

## Compte rendu de l'audition de Georges SALINES Représentant de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)

**Fonction :**

Responsable du Département Santé Environnement

---

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)
  - ✓ **Christophe ROUSSELLE**, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

### Préambule

L'audition de Monsieur Georges SALINES s'appuie sur un document préparé au sein de l'InVS et transmis à l'issue de l'audition.

Concernant le rapport d'expertise, Monsieur Georges SALINES en souligne la qualité ; il indique qu'il s'agit d'une référence francophone unique en son genre. Monsieur Georges SALINES regrette toutefois la difficulté de lecture, la redondance de certains paragraphes, l'absence de lexique, l'absence de recommandations globales.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Monsieur Georges SALINES rappelle le **travail effectué en 2006 par l'InVS** sur les « Cancers prioritaires à étudier et surveiller en lien avec l'environnement ». Ce travail s'est basé sur la classification du Circ mais aussi sur d'autres critères comme les agents les plus persistants dans l'environnement ainsi que sur l'existence de méta-analyses. Ces deux critères nous paraissent importants lorsque l'agent n'a pas encore fait l'objet d'une monographie. Il est en effet important de se préoccuper aussi des agents n'ayant pas fait l'objet de classification par le Circ, comme la pollution atmosphérique particulière par exemple et de manière plus globale lorsqu'il s'agit d'une exposition via l'environnement général (pour l'environnement général, on a beaucoup plus de mal à avoir des études épidémiologiques permettant de conclure).

Monsieur Georges SALINES cite les pesticides, dioxines, PCB... auxquels nous sommes exposés via l'alimentation, des produits présents dans l'habitat, des cosmétiques, des produits d'entretien ou de bricolage... Pour ces produits, les liens avec le cancer sont certainement sous-estimés pour des raisons méthodologiques et soulèvent la problématique des risques aux faibles doses. Pour les pesticides, le lien est difficile à établir en raison de l'absence de relations dose-réponse. De manière globale, l'exposition en environnement général est plus difficile à caractériser que l'exposition en milieu professionnel.

Le rapport présente ainsi une première approche, mais on peut aller plus loin.

Concernant les cancérogènes certains ou même probables (catégorie 1 et 2A du Circ), Monsieur Georges SALINES constate une bonne **correspondance entre les substances et les localisations tumorales** parce que justement ils ont été le plus souvent classés dans cette catégorie sur la base de données épidémiologiques. Par contre, lorsque les agents sont des cancérogènes possibles (catégorie 2B), comme on ne dispose le plus souvent que d'études sur l'animal, les correspondances sont moins claires entre les substances et les localisations, et il est donc plus difficile d'avoir des consensus. Dans quelques rares, il existe des arguments épidémiologiques mais qui ne sont pas étayés par des preuves expérimentales (exemple des champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence en lien avec les leucémies de

l'enfant). Là c'est le contraire, on a des évidences épidémiologiques et pas de mécanismes reproductibles de manière expérimentale.

Monsieur Georges SALINES souligne que neuf localisations ont été étudiées dans le rapport, mais d'autres localisations pour lesquelles il existe des consensus ne sont pas traitées dans cette expertise, les choix étant basés sur les cancers pour lesquels une augmentation de l'incidence a été observée au cours des dernières années. Ce sont :

- Le cancer de la vessie en lien avec les amines aromatiques et l'arsenic,
- Le cancer du rein et le lien avec le cadmium,
- Les cholangiosarcomes et le chlorure de vinyle,
- Le cancer du nasopharynx et le formaldéhyde,
- Le cancer du colon et les radiations ionisantes

Monsieur Georges SALINES souligne les effets de **certaines associations** comme le tabac et le radon avec une potentialisation en cas de co-exposition pour le cancer du poumon. On ne part donc pas de zéro dans l'étude des effets des mélanges. Il cite aussi la problématique des **effets transgénérationnels cancéreux**, à ce jour montré pour le DES (distilbène). Des recherches sont en cours sur ce type d'effets concernant d'autres facteurs (radiations ionisantes, antiandrogènes).

Ensuite deux points particuliers :

- Monsieur Georges SALINES cite les discussions qui ont lieu dans la communauté scientifique, en France notamment, sur les relations entre les **cancers et les rayonnements ionisants aux faibles doses**. La forme de la relation à ces doses faibles fait en effet l'objet de débats entre les défenseurs d'une relation linéaire sans seuil de dose (position majoritaire au niveau international et qui est la pratique couramment adoptée en évaluation des risques parfois par précaution) et ceux qui défendent la théorie d'un seuil aux basses doses en deçà duquel les effets n'apparaissent pas (Pr. TUBIANA). D'autres arguments avancent l'idée d'une relation supra-linéaire en basse dose. Dans ce domaine, clairement, il n'y a pas de consensus, mais l'idée qu'il y aurait un seuil est davantage portée en France. Le fait que l'hypothèse soit avancée n'est pas dérangeant, mais ce qui est plus gênant est que dans certains papiers publiés en faveur de cette hypothèse, la bibliographie est très sélective et unilatérale.
  - L'étude de l'InVS sur les effets éventuels liés aux émissions atmosphériques des UIOM (Unités d'Incinération des Ordures Ménagères) a conclu à un lien possible entre les expositions avant 2000 et certains cancers, en particuliers les cancers féminins (cancers du sein) et les lymphomes non Hodgkiens. Monsieur Georges SALINES indique que la réglementation appliquée après 2000 qui vise à réduire les émissions permet certainement de contenir ce risque mais des études pourraient être conduites pour s'en assurer. La question de la causalité de cette relation, sur laquelle l'InVS en tant qu'Agence de surveillance ne peut pas aller beaucoup plus loin, est néanmoins un thème de recherche valide.
- 
- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Selon Monsieur Georges SALINES, la réponse à cette question dépend surtout de la définition que l'on donne au terme « facteurs environnementaux ».

Il s'appuie pour répondre à cette question sur une lettre publiée en 2007 par Georges SALINES et d'autres épidémiologistes de l'InVS dans la « Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique » en réponse au rapport de l'Académie de Médecine et co-auteurs sur les causes de cancer en France.

Monsieur Georges SALINES rappelle que dans ce rapport de l'Académie de Médecine, 0,5 % des cancers pouvaient être attribuables à la pollution de l'air, de l'eau et des aliments, alors que dans les travaux de DOLL et PETO (1981, 1998), pour une même définition des facteurs environnementaux, ce chiffre varie de 1 à 5 %. Le National Institute of Cancer évoque plus des 2/3 des cancers en incluant le tabac et les maladies infectieuses dans l'environnement. Ils n'excluent que les causes génétiques en fait. Le Comité d'experts du Plan National Santé Environnement (PNSE) avait avancé la fourchette de 7 à 20 % pour la part attribuable aux facteurs environnementaux dans le développement des cancers. Une grande part de ces fluctuations

est expliquée par la définition de l'environnement qui est utilisée. Par exemple, Monsieur Georges SALINES indique que les effets cancérogènes des microorganismes présents dans l'environnement sont importants (et d'ailleurs certainement sous-estimés). Cela fait partie de « l'environnement » au sens où c'est extérieur à l'individu, mais ce n'est pas de la « pollution ». Ces différences sont également dues pour partie au fait que, pour calculer des fractions attribuables, il faut à la fois connaître la causalité, une relation dose/réponse et la prévalence de l'exposition dans la population. Or, il est difficile d'obtenir des données précises sur ces trois champs et des incertitudes existent, surtout dans le domaine environnemental parce que :

- 1 - la causalité est difficile à démontrer ;
- 2 - on n'arrive pas, le plus souvent, à établir des courbes doses/réponses qui fassent consensus ;
- 3 - et enfin, la prévalence de l'exposition est très difficile à mesurer.

L'approche des Académies et du Circ est restrictive et ne permet pas d'affirmer que seulement 0,5 % des cancers sont dus à l'environnement alors même qu'ils n'ont réussi à calculer les parts attribuables que pour 35 % des cancers. Il reste donc 65 % des cancers pour lesquels les causes ne sont pas connues.

Monsieur Georges SALINES souligne la difficulté pour le public d'interpréter ces données : c'est un « champ de bataille idéologique ». Sans rentrer dans les procès d'intention, Monsieur Georges SALINES pense qu'à l'évidence il y a des enjeux pour l'industrie, autour du principe de précaution par exemple. Ensuite, entre les scientifiques qui s'expriment et qui prennent des positions un peu radicales, parfois philosophiques.

En conclusion à cette question, Monsieur Georges SALINES souligne le manque de données pour répondre à cette question. Toutefois, selon lui, l'environnement au sens très large joue un rôle fort sur le développement des cancers. La question qu'on peut se poser est que l'environnement est tellement vaste qu'une fois qu'on a dit cela, on n'a pas beaucoup avancé ! Une fois enlevés quelques grands facteurs, qui à eux-seuls expliquent une part importante des cancers, chacun des autres facteurs ont un impact plus faible qu'il est difficile d'établir. Il est ensuite encore plus difficile de traduire cela dans des mesures qui sont efficaces. Cette question de la difficulté à agir se pose pour les mélanges, et également pour les stratégies de substitution car on ne connaît pas toujours les risques des produits de substitution.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Il est possible de focaliser les mesures de gestion sur les agents **avérés**, ce qui d'ailleurs est déjà globalement fait par la réglementation, les plans. Monsieur Georges SALINES n'a pas identifié de lacunes précises sur ces facteurs.

Monsieur Georges SALINES souligne cependant les difficultés de conduire des actions sur certaines expositions « habituelles », type les particules d'origine automobile par exemple qui est bien connue, bien documentée, bien surveillée, mais pour laquelle on tolère encore des niveaux assez élevés.

Sur ce qu'on connaît mal, il est néanmoins possible de prendre des mesures vis-à-vis de certaines expositions. Pour les **facteurs débattus**, Monsieur Georges SALINES recommande que le principe de précaution soit appliqué, notamment en limitant les expositions des femmes enceintes, des enfants, au CMR 3, par exemple dans les crèches, les écoles... Il recommande que les pesticides ne soient plus utilisés dans les cours d'école, que les mobilier scolaire, les peintures, les sols, les produits d'entretien soient correctement choisis.

Monsieur Georges SALINES s'interroge sur la suffisance des mesures prises pour les femmes en âge de procréer en milieu professionnel.

Toujours dans le domaine de la précaution et de la réglementation, Monsieur Georges SALINES recommande de mieux préciser les cahiers des charges des études toxicologiques sur les substances nouvelles (au sens Reach) qui devraient permettre d'avoir des protocoles (études animales) évaluant les expositions vie entière, les expositions *in utero* et les possibles effets transgénérationnels. Sur les anciennes substances, on comprend bien qu'on a un passif à gérer mais sur les substances nouvelles, il y aurait peut-être une voie de progrès dans ce domaine-là.

De même, du point de vue de la prévention et de la précaution, on pourrait discuter des avantages et des inconvénients à faire des informations au public pour certaines populations et en particulier les femmes

enceintes pour limiter les expositions sur certains produits (entretien, bricolage, cosmétiques), bref des choses pour lesquelles on peut limiter l'exposition à des substances sur lesquelles on n'a pas de certitudes. Ca va un peu au-delà, il est vrai, du message de prévention, mais c'est de la précaution et cela n'a guère été toujours bien fait en France. Ca n'a certes pas que des avantages parce que cela peut augmenter le stress général et l'inquiétude généralisée sur l'environnement. Mais il y a des expositions volontaires à des substances nouvelles, du type nanomatériaux dans les crèmes de protection solaire par exemple, où le bénéfice attendu n'est pas évident.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*
  - ✓ Recherche de **biomarqueurs** d'exposition et d'effets précoces (identifier les biomarqueurs pertinents, rechercher les niveaux de risques associés...).
  - ✓ Effets cancérigènes des expositions **multiples** diffuses à faible dose.
  - ✓ Rôle des expositions aux **fenêtres critiques du développement** pour certains cancers : cancers de l'enfant, mais aussi cancer du sein, cancer du testicule, peut-être tumeurs cérébrales, de la pré-conception à la petite enfance. Ceci passe par des cohortes depuis la grossesse nécessitant des effectifs considérables qui ne peuvent être atteints que par la coopération de nombreuses cohortes à l'échelle internationale (*Exemple : le projet I4C, [International Childhood Cancer Cohort Consortium] avec la cohorte ELFE en France*).
  - ✓ A un niveau plus modeste et plus ciblé, une étude analytique visant à vérifier l'hypothèse de **causalité exposition UIOM / cancer** serait intéressante.
  - ✓ Egalement, l'identification des **prédispositions génétiques** du cancer du sein radio-induit et la quantification de l'interaction entre ces prédispositions et l'irradiation.
- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

#### Message 1

La surveillance, comme la recherche, ont besoin de **données actualisées d'incidence** des cancers, couvrant l'ensemble du territoire et qui puissent être rattachées à des données d'exposition (idéalement à l'échelle individuelle, au minimum via la géolocalisation).

Les registres actuels ne répondent pas à ce cahier des charges et ne pourront probablement jamais y répondre (lourdeur administrative et saisie manuelle qui conduit à un retard de 4 à 5 ans). Il est donc indispensable de les compléter. Monsieur Georges SALINES ne recommande pas la mise en place d'un registre national qui ne serait pas forcément utile mais souhaite que soient conservés les registres actuels auxquels serait rajouté un système national de publication des données d'incidence des cancers avec un croisement géographique. Diverses sources de données telles que le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), les Affections à Longue Durée (ALD), les résultats informatisés des diagnostics anatomopathologiques pourraient être croisées. C'est le projet « Système Multisources » de l'InVS qui se heurte à des obstacles réglementaires et financiers qu'il faudrait abattre.

#### Message 2

Aussi bien pour aider à la maîtrise des risques que pour mieux les connaître et les détecter, il faut développer, en France, **la biosurveillance** des expositions environnementales et professionnelles. Il s'agit d'un engagement du Grenelle de l'Environnement. La mise en place d'une grande enquête transversale répétée doit permettre de disposer de valeurs de référence de la population française pour les principaux contaminants, de suivre leur évolution dans le temps et l'espace, et d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion des risques. La conservation d'échantillons dans des **biobanques** permettrait également des enquêtes et analyses rétrospectives, notamment le dosage de polluants non connus au moment des

prélèvements. La biosurveillance doit également se développer pour analyser des situations locales et en milieu professionnel. De plus, le lien avec la recherche peut améliorer les connaissances sur les relations « dose interne et effets ».

### Message 3

La « **création d'un enregistrement national individualisé des doses reçues durant les examens radiologiques, notamment pendant l'enfance** » est une recommandation importante de l'expertise (à propos du cancer du sein – p 506, mais elle peut avoir un intérêt pour d'autres localisations) dont il faut étudier la faisabilité.

## Compte rendu de l'audition de Laurent VOGEL Représentant de l'Institut Syndical Européen

**Fonction :**

Directeur du Département Santé et sécurité

---

**Date :** 15 décembre 2008

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département Méthodologie, Recherche et Relations Extérieures (MeRRE)
  - ✓ **Gérard LASFARGUES**, Chef du Département d'Expertises en Santé Environnement et Travail (DESET)
  - ✓ **Philippe JUVIN**, Chef du Département d'Appui Réglementation Chimie UE (ARChE)
  - ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

### **Préambule**

Les participants commencent par se présenter.

Laurent VOGEL précise que son apport se limite au domaine du cancer professionnel pour lequel, son institution attache un grand intérêt, notamment pour ce qui peut être fait dans l'évaluation critique des politiques de prévention.

Il ajoute qu'il n'a pas de compétence particulière sur la question « cancer-environnement » en situation « hors travail ».

Il est intéressé par le lien entre recherche et politique publique.

Il est aussi intéressé par le développement des contacts avec l'Afsset dans le cadre de l'application du règlement « Reach ».

Son organisme envisage de détacher une personne à Helsinki pour suivre les activités de l'agence européenne dans le cadre de l'application de « Reach ». Il s'agit de Tony MUSU qui représente les syndicats européens au Conseil d'administration de l'Agence.

*L'entretien se fait sans suivre les questions préparées.*

Laurent VOGEL pense qu'il serait dangereux de s'en tenir aux consensus existants sur le lien entre l'exposition environnementale et les localisations cancéreuses. A la limite, on peut considérer que c'est là où des associations n'ont pas encore été établies de façon certaine que la recherche peut apporter le plus. Il y a différents aspects à prendre en considération.

D'abord, les différences entre hommes et femmes.

Selon la littérature scientifique, il y aurait une différence énorme de l'incidence des cancers professionnels entre les hommes et les femmes (environ 12 % contre 1 %). Il faut « creuser » cette différence.

Derrière ces chiffres, il y a certainement une part de différence objective liée à la distribution des deux sexes sur le marché du travail, mais Laurent VOGEL pense qu'il faut avoir une vision critique de la recherche épidémiologique en la matière qui s'est faite beaucoup plus avec les travailleurs masculins pour des raisons liées à la relative facilité de ces études par rapport à celles sur les femmes : stabilité de la population, faible mobilité etc. Certains cancers, dont la prévalence est plus

importante dans des populations féminines, ont fait l'objet de moins de recherche concernant les facteurs professionnels (exemple : cancers du sein).

Certaines localisations cancéreuses sont clairement liées avec certains facteurs, tel le cancer du poumon et le tabac.

Il faut faire plus de recherche quand on ne voit pas bien une relation entre les facteurs de risque et le cancer.

A ce sujet, Laurent VOGEL salue le projet de recherche mené par le projet GISCOP 93 dirigé par Annie THEBAUD-MONY qui a pour but d'identifier, chez des gens malades, quelles ont été leurs expositions professionnelles antérieures. L'étude part du diagnostic de cancer, sans se limiter à une liste traditionnelle de cancers "à forte connotation professionnelle", puis remonte l'itinéraire professionnel du malade et recherche s'il y a eu exposition à certains facteurs cancérogènes. Cette étude permet entre autres de montrer que l'exposition professionnelle des femmes à des cancérogènes est probablement beaucoup plus élevée que ce qu'on considère généralement. Il permet aussi de stimuler la recherche concernant des localisations autres que celles déjà admises.

Sur cette question, Laurent VOGEL pense qu'il faut avoir un volet qui explore de façon systématique cette relation chez les femmes au travail.

Un autre aspect important est lié aux pluri-expositions. Trois choses sont à considérer :

- Les pluri-expositions au même moment et au même lieu. Il y a peu de connaissances et il faut développer les études.
- Les pluri-expositions au cours du travail rémunéré, du travail non rémunéré (domestique) et dans l'environnement général. Il y aurait augmentation significative de certaines pathologies (pas forcément cancéreuses) telles l'asthme à cause de ces multi-expositions. Certaines populations sont particulièrement touchées par ce type de multi-expositions. Il y a dans ce domaine des inégalités sociales auxquelles Laurent VOGEL est particulièrement sensible.
- Les pluri-expositions différencier dans le temps. Ceci augmente avec la mobilité professionnelle et l'emploi précaire (Intérim, etc.)

Toutes ces questions doivent être considérées avec leur volet financement.

L'étude des facteurs professionnels ne peut être limitée à un développement de l'épidémiologie. Pour comprendre pleinement le lien entre conditions de travail et inégalités sociales de santé, une approche multidisciplinaire est indispensable. L'épidémiologie est certainement importante pour établir un lien direct entre des expositions déterminées et des cancers déterminés. Elle ne permet pas de rendre compte pleinement de la dynamique sociale des inégalités. Il faudrait, en quelque sorte, aborder la question par les deux bouts :

- à un bout, le schéma classique "exposition à un agent cancérogène"- "risque accru de cancer chez les individus exposés" ;  
- à l'autre bout, partir du constat que la distribution d'une partie importante de la morbidité et de la mortalité par cancers dans une population recoupe largement une cartographie des inégalités sociales.  
Au stade actuel, on arrive mal à accorder les deux bouts dans le sens où les données épidémiologiques ne rendent compte que d'une assez faible fraction de ce qu'on observe à partir des inégalités sociales.

En termes de prévention, Laurent VOGEL dit que le défi est de diminuer sensiblement les substances dangereuses auxquelles sont exposés les travailleurs (et les gens en général). Sans cela, il n'y aura pas de prévention efficace.

Les données actuelles montrent que malgré l'existence d'une réglementation précise et claire en ce qui concerne la hiérarchie des mesures (avec une priorité pour les substitutions), il n'y a pas de diminution réelle du nombre de personnes exposées.

De même, les volumes de production des substances dangereuses mises sur le marché, et donc dans l'environnement, ne tendent pas à se réduire. C'est un défi important.

Dans le débat autour de Reach, il est essentiel de suivre les volumes d'exposition. On aura une information par entreprise, mais pas de mécanisme pour obtenir un suivi des volumes d'exposition. Il serait intéressant de savoir si pour les 100 substances les plus préoccupantes, l'utilisation tend à augmenter ou à diminuer. C'est peut-être un des tests de crédibilité le plus important pour Reach. Dans les vingt prochaines années, va-t-on vers une réduction des volumes de production des substances les plus préoccupantes ?

Laurent VOGEL pense qu'il faut renforcer le rôle public dans la substitution.

L'information, seule, ne suffit pas car la possibilité de « négociation » des salariés sur la possibilité d'éviter l'exposition est très limitée.

Il faut renforcer la « socialisation » des pratiques de substitution, surtout pour les PME, c'est-à-dire étendre et imposer la substitution aux autres entreprises, à partir du moment où elle a réussi dans une première entreprise. Le coût serait forcément plus faible. On peut mettre en place des bases de données dans ce sens et « pousser » les entreprises à favoriser ces substitutions.

Pour les valeurs limites, il faut renforcer le travail du SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits), qui manque de secrétariat technique et de ressources en général. Il y a encore trop d'implications politiques ; on le voit avec la silice cristalline et le formaldéhyde. Les valeurs limites indicatives ne devraient tenir compte que des questions de santé, et la commission est réticente parce que l'impact économique serait trop important.

Il existe un risque de privatisation indirecte des valeurs limites si on n'a que les niveaux maximum d'exposition à la substance auxquels l'être humain peut être soumis. Ce niveau d'exposition est appelé niveau dérivé sans effet (DNEL).

Importance de la disponibilité et transparence des données (modes d'acquisition), mais la disponibilité ne signifie pas accessibilité par le public et les travailleurs qui doivent obtenir une information systématique pour eux-mêmes ou leur CHSCT. La fiche INRS ne permet pas un regard critique sur ce qui a donné lieu aux recommandations.

Il y a un écart entre EU et Circ : si on ne se base que sur les fiches de sécurité, on divise par 2 le nombre réel de travailleurs exposés.

Aujourd'hui, une place prépondérante est accordée à la génétique. La lecture de l'avis de l'académie de médecine montre cette importance donnée à la génétique, avec le risque de sous-estimer l'effet de l'environnement.

Développer un pôle public de toxicologie pour contrebalancer les milliers de labos qui travailleront pour Reach : la demande de l'industrie sera telle que l'indépendance des laboratoires privés sera impossible. Reach ne peut fonctionner de façon correcte que si on a un pôle de toxicologie publique fort.

Par ailleurs, le traitement de déchets est un secteur où les conditions de travail sont mal maîtrisées et où les besoins sont toujours croissants. Le plus souvent les conditions de travail y sont précaires et il existe des phénomènes de transformation au cours du processus de traitement des déchets qui implique un risque difficile à identifier. C'est beaucoup plus dangereux que les processus de production.

## Compte rendu de l'audition d'Albert HIRSCH Représentant de la Ligue Contre le Cancer (LCC)

**Fonction :**

Président et Responsable de la Prévention

---

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)
- 

Monsieur Albert HIRSCH dit qu'il donne l'avis de la Ligue sur ce dossier.

Il précise qu'il préside la Commission Prévention de la Ligue dont un des groupes de travail porte sur les cancers professionnels et liés à l'environnement, pour lequel ils ont eu beaucoup de mal à trouver des experts sur cancers et environnement.

*L'entretien ne suit pas forcément l'ordre des questions*

Monsieur Albert HIRSCH, Professeur émérite à l'Université Denis Diderot – Partis 7 en Pneumologie, part d'abord des données connues sur les causes de cancer. Il cite à cet égard le rapport de 2007 des Académies de Médecine et du Circ qui affirme la connaissance de la cause des cancers dans 50 % des cas. Dans ces causes connues, le rapport situe la part de l'environnement de l'ordre de 1 %. Il veut revenir sur ce point en raison des fortes critiques émises contre cette évaluation par la communauté scientifique et la société civile.

Il faut d'abord s'entendre sur ce que l'on entend par environnement. Monsieur Albert HIRSCH souligne que des cancérologues, dont Dominique BELPOMME, jouent sur cette définition de l'environnement en allant jusqu'à affirmer que l'environnement joue jusqu'à 80-85 % des cancers, ce qui, d'après lui, discrédite le propos.

Monsieur Albert HIRSCH entend par environnement : l'exposition à l'air, l'eau, les sols. **Il dit que l'environnement concerne l'exposition à des petites doses (micro-doses).** Il mentionne le tabagisme passif pour lequel il cite deux estimations : 3 000 morts par an (Académie de Médecine), 5 000 morts par an (Communauté Européenne). **La méthodologie qui aboutit à ce second chiffre lui apparaît discutable.** **La différence serait liée à l'exposition au tabagisme passif des fumeurs.** Pour lui, le tabagisme passif ne fait pas l'objet de controverses.

D'après lui, les controverses s'étendent pour les autres facteurs. La sensibilité de l'opinion par rapport à l'environnement est extrême, soigneusement entretenue par les médias. Cette tendance a pour résultat d'oublier les causes avérées du cancer pour mettre le doigt sur les causes incertaines. Il cite à ce propos les relations suivantes entre facteurs de risque et cancers :

- Les cancers neurologiques liés au téléphone portable, aux antennes-relais et aux lignes à haute tension ;
- Les cancers liés aux rejets de dioxine à petites doses provoqués par les incinérateurs ;
- Les cancers liés aux pesticides environnementaux (pour les pesticides à usage professionnel – chez les agriculteurs - le lien lui apparaît indiscutables).

Il insiste sur le fait que nous n'avons pas de certitudes sur ces questions. Il regrette que l'étude Interphone ne prenne pas en compte l'exposition des enfants. Il critique la communication de David SERVAN-SCHREIBER, relayée par l'ancien Président de la Ligue, Henri PUJOL, sur la question qui ne tient pas la route du point de vue scientifique, mais qui a le mérite de mettre ces questions sur l'agenda public. En même temps, réduire le débat à l'évidence scientifique a ses limites parce que le fait même que le grand public s'interroge indique qu'il s'agit d'une question de société avec des enjeux économiques puissants. La Ligue, institution vivant de la générosité du public et émanant de la société, doit relayer le débat, en se fondant certes sur les données scientifiques, mais en tenant compte de la perception de ces questions par l'opinion. Il souligne la nécessité d'une recherche scientifique indépendante, c'est-à-dire menée par les pouvoirs publics.

Face à cette sensibilité extrême de ces questions dans le public, il estime que le principe de précaution a ses limites. Il faut plutôt mettre en avant d'autres principes pour répondre aux inquiétudes du public, tels que :

- La nécessité d'acquérir des connaissances
- Afin d'améliorer la protection de la santé des personnes.

Il pense que :

- Les lignes à haute tension sont un cas similaire à la téléphonie mobile dans la mesure où il y a des données divergentes dans la littérature.
- Les pesticides ne font pas l'objet de controverses sur leur utilisation professionnelle. Par contre pour les petites doses telles celles distribuées par l'ingestion d'aliments traités par les pesticides, s'il est important de consommer 5 fruits et légumes par jour, il faut conseiller aux gens de les éplucher et de les laver.
- Le bénéfice de manger équilibré et les risques potentiels d'ingérer des pesticides penchent quand même en faveur d'une alimentation saine et équilibrée, riche en fibres. La Ligue finance le projet Agrican sur cette question.
- Les dioxines à dose environnementale sont aussi l'objet d'incertitudes.
- Il faut prendre le problème dans la perspective de la société. Il y a certainement un changement d'attitude de la Ligue sur cette question cancer/environnement. Il y a eu des progrès considérable grâce au dossier tabac qui est responsable de près d'1/3 de la mortalité par cancer. Cette implication a pu se faire grâce à l'action des comités départementaux de la Ligue., très actifs lors des discussions sur le décret interdisant de fumer dans les lieux publics fermés, notamment les cafés, hôtels, restaurants, bars, discothèques et casinos (plus de 350 000 signatures en faveur de cette disposition adressées aux parlementaires). La Ligue s'empare désormais de l'usage de l'alcool, cancérogène **responsable de 10 000 cancers par an**.

Entre les 1 % des Académies et du Circ et les 85 % de Dominique BELPOMME, Monsieur Albert HIRSCH pense qu'on est sans doute au-delà de 1 %. Il serait surprenant que quelque chose d'insignifiant provoque une telle inquiétude dans l'opinion. Toute l'histoire de l'étiologie des cancers est en faveur de cela. C'est pour cela aussi que l'approche sociétale avec l'apport des sciences humaines, accordant de l'importance à la perception de ces questions dans l'opinion, est importante. C'est un peu trop facile de dire qu'on va faire une revue Cochrane et négliger les interrogations de l'opinion.

- En termes de gestion et de maîtrise du risque, Monsieur Albert HIRSCH répond qu'il faut d'abord agir sur les facteurs connus et indiscutables pour lesquels il faut mettre en œuvre les standards internationaux. Pour les facteurs inconnus, il faut faire des recherches indépendantes c'est-à-dire financées par les pouvoirs publics et non par les institutions privées qui défendent naturellement leurs intérêts particuliers. Il ne faut pas négliger les facteurs connus sous prétexte qu'il y a des facteurs inconnus.

Monsieur Albert HIRSCH dit que l'attitude qui consiste à presque tout mettre sur le compte de l'environnement revient à s'affranchir de la responsabilité personnelle : « L'environnement, c'est les autres ». Par contre, dire aux personnes, sans les stigmatiser mais au contraire en mettant à leur disposition toutes les ressources pour les aider à changer leurs modes de vie, que leurs comportements sont éventuellement dangereux pour leur santé, c'est plus difficile. Il faut le faire avec beaucoup de retenue, sans moralisation ni normalisation, en tenant compte du respect des personnes. Ces questions sensibles ouvrent un chapitre très complexe dans leur approche éthique.

Ici le texte se centre sur les substances xénobiotiques (au sens large puisque les rayonnements ionisants et les champs électromagnétiques en font partie) vis-à-vis desquels le comportement individuel n'est pas un déterminant. L'exposition est passive (*cf. le cas du tabagisme passif, inclus*). Ces xénobiotiques peuvent être naturels ou anthropogènes (*cf. radon*) ou les deux (*arsenic, mercure, plomb, ...*).

- Bien évidemment les xénobiotiques anthropogènes pour lesquels le comportement est un déterminant fort doit être considéré dans le prolongement de ces études (*tabac, alcool, mais aussi biocides domestiques*). Il devrait en être de même pour ceux d'origine naturelle (*cf. les expositions au soleil*).

Cela élargit le domaine par rapport à une attente sociétale qui porte sur « les substances auxquelles on nous expose ».

**Compte rendu de l'audition de Patrick LEVY et de François PELLET  
Représentants du Mouvement des Entreprises de France (Medef)**

**Fonction :**

- ✓ **Patrick LEVY**, Président du Groupe de Travail « Santé – Environnement »
- ✓ **François PELLET**, Président de la Commission Permanente « Santé et Sécurité en Entreprises »

**Date :** 10 février 2009

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Karine FIORE-TARDIEU**, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)
- ✓ **Gérard LASFARGUES**, Chef du Département d'Expertises en Santé Environnement et Travail (DESET)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ **Philippe JUVIN**, Chef du Département d'Appui Réglementation Chimie UE (ARChE)
- ✓ **David VERNEZ**, Adjoint au Chef de Département – Pôle « Expologie » (DESET)

**Préambule**

Avant de débuter l'audition, Messieurs François PELLET et Patrick LEVY déclarent se féliciter de l'effort fourni pour clarifier ces relations entre environnement et cancers. Ils constatent que ceci est très important pour les entreprises qui ont besoin des résultats de ces recherches.

Ils n'ont pas la prétention de se substituer aux équipes scientifiques missionnées pour travailler sur ce sujet, ni aux nombreux chercheurs qui ont participé à la récente expertise collective de l'Inserm

Bien que suivant très attentivement toutes les questions relatives à la santé, le Medef ne dispose pas d'une expertise scientifique dédiée. Par conséquent, pour répondre aux questions de cette audition, et comme il le fait habituellement, le Medef s'est appuyé sur les données scientifiques publiées, en particulier sur les récents rapports suivants :

- Inserm,
- InVS,
- BIT,
- Circ,
- Académie des Sciences,
- Académie de Médecine,
- FLNCC,
- INCa,
- Afsset,
- etc.

mais aussi sur les publications des grandes revues scientifiques.

Ils soulignent que le Medef est fortement mobilisé dans ce domaine et souhaite apporter sa contribution à la définition des priorités d'action.

Ils souhaitent que les compétences des entreprises soient d'avantage associées aux processus d'expertise scientifique, notamment dans le cadre de l'évaluation des risques de cancers. Les formes que pourraient prendre cette collaboration sont à explorer.

- Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)

Messieurs François PELLET et Patrick LEVY pensent que :

- Il faut noter le contexte général de l'augmentation de l'incidence des cancers dans les pays développés, et de la baisse de la mortalité par cancer.
- Ils constatent qu'il existe un consensus sur l'augmentation de l'espérance de vie et sur la baisse des décès dus aux autres causes de mortalité.

De même il existe un consensus sur la disparité des résultats concernant les cancers:

- Disparité de l'incidence entre hommes et femmes.
- Disparité entre les diverses localisations tumorales, en grande partie expliquée chez l'homme adulte, selon beaucoup d'auteurs, par la prépondérance des cancers du poumon et ceux des voies aérodigestives supérieures (VADS).
- Disparité selon la catégorie socioprofessionnelle (observée également dans le reste de l'Europe) qui serait très liée aux différents modes de vie, aux pratiques de prévention, aux modes d'accès aux soins, mais aussi à des différences de niveaux d'exposition environnementale (environnement général et environnement de travail). Le cancer du poumon est le plus illustratif de cette disparité.
- Il y a un consensus sur l'existence d'une disparité selon les régions et d'un gradient d'incidence et de mortalité Sud Nord qui justifie la généralisation des registres nationaux de cancers. Le Medef soutient ce projet, repris dans les conclusions du Grenelle de l'environnement.

#### L'analyse des facteurs de risques :

L'analyse des causes de cancers est, de l'avis de l'ensemble de la communauté scientifique, complexe du fait du caractère multifactoriel de ces affections. La part attribuable aux différentes causes est variable selon les auteurs pour chacune des causes relevées.

Il existe un consensus sur deux facteurs déterminants dans l'augmentation de l'incidence : l'âge et l'augmentation de la population.

Certaines équipes calculent que, ces 25 dernières années, 25 % de l'augmentation du nombre de cas de cancer serait due à l'augmentation de la population et 20 % à son vieillissement.

Il existe également des points de consensus sur les facteurs suivants :

- Le meilleur dépistage de certains cancers est un facteur important majorant temporairement l'incidence des cancers ; cela semble particulièrement notable pour les cancers du sein ou de la prostate.
- Il y a un consensus fort sur le rôle du mode de vie. Le rôle du tabac apparaît particulièrement important, et, à un degré moindre, celui de l'alcool.

Le tabac constitue, de l'avis de tous les chercheurs, la première cause de cancers et la première cause de mortalité évitable.

Le rapport entre la nutrition et le développement de certains cancers est désormais établi mais les estimations sont variables selon les équipes et de nombreuses incertitudes demeurent quant aux facteurs à considérer et leur rôle respectif.

S'il existe bien un consensus des équipes scientifiques sur les facteurs environnementaux, la définition de ces facteurs diffère d'un pays à l'autre. En France, la notion de risque environnemental renvoie souvent aux idées de pollution ou d'exposition à des produits chimiques, alors que les pays anglo-saxons englobent dans cette notion les facteurs comportementaux (alcool, tabac, etc.), les radiations ionisantes ou les agents infectieux.

Il serait donc utile que l'Afsset définisse, dans son expertise, quels facteurs environnementaux sont étudiés.

Au sein de ces facteurs environnementaux, il apparaît clairement que l'environnement professionnel, du fait de l'intensité et de la durée de certaines expositions survenues dans le passé, à une époque où les connaissances scientifiques et les moyens techniques n'étaient pas ceux d'aujourd'hui, est à étudier avec attention.

Les liens entre cancer et environnement constituent aujourd'hui une importante préoccupation de l'ensemble de nos sociétés, et le Medef soutient pleinement les efforts de recherche en ce domaine.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Remarquent qu'il existe encore beaucoup d'incertitudes sur la valeur des risques attribuables aux différents facteurs étiologiques, que ce soit le mode de vie, les expositions professionnelles ou la pollution.

Une large proportion de cancers reste à ce jour d'origine inconnue et il est généralement admis par les chercheurs qu'environ 50 % des cancers pourraient être évités si l'ensemble des connaissances étiologiques (qu'elles soient de nature environnementale ou non) étaient traduites en termes de prévention.

Ils constatent que l'approche scientifique du lien entre cancer et environnement est particulièrement complexe.

L'explication principale de ces difficultés provient du fait que l'impact d'un facteur environnemental sur le risque de cancer dépend à la fois de son lien avec ce cancer et de la prévalence des expositions.

Or, d'une part la relation causale et la puissance de ce lien sont difficiles à affirmer, et d'autre part la connaissance des expositions exactes demeure parcellaire, tant en ce qui concerne les expositions environnementales hors milieu de travail que les expositions professionnelles.

Ils remarquent d'ailleurs que la plupart des expositions, dans l'environnement général ou l'environnement de travail, ont globalement diminué depuis 30 ans, ce qui peut sembler contradictoire avec l'idée qu'il y aurait une augmentation de la part attribuable aux facteurs environnementaux.

Le Medef rejoint en tout cas l'Inserm (Expertise Collective Cancer et Environnement 2005) pour constater que, malgré ces difficultés, de nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières décennies dans la compréhension des origines et des mécanismes de développement des cancers, et que la contribution de l'environnement dans l'apparition des cancers, suspectée depuis longtemps, a beaucoup progressé.

Et s'il existe des controverses sur le part de responsabilités de chaque facteur, cela ne doit cependant pas retarder la mise en place des mesures contre les cancérogènes avérés ou retarder la prévention en général.

C'est bien en ce sens que le Medef attire l'attention des partenaires sociaux et des pouvoirs publics sur l'idée qu'il conviendrait de mieux séparer, en France, comme le font les pays anglo-saxons, les réflexions sur la prévention de ces risques (qui doit déboucher sur des mesures de prévention drastiques, de même que, dans une certaine mesure, sur l'utilisation du principe de précaution) des réflexions sur la réparation et la responsabilité,.

En ce qui concerne cette disparité des résultats, le Medef constate, évidemment sans prendre parti dans un domaine qui n'est pas de sa compétence, que les difficultés signalées ci-dessus génèrent nombre d'incertitudes dans les estimations du poids des facteurs environnementaux dans la genèse des cancers, tant dans le domaine de l'environnement de travail que de l'environnement en général, et qu'il existe des désaccords fréquents entre les résultats des diverses équipes scientifiques.

Ainsi, pour l'estimation de la part respective de l'environnement (hors travail) dans les cancers, les estimations varient de 0,1 % (Circ et Académies des Sciences et de Médecine, 2008) à 1 ou 2 % (DOLL et PETO 1981, ou Rapport de la Commission d'Orientation du Cancer en 2005), jusqu'à 7 à 10 % (Professeur KHAYAT, Président de l'INCa).

De même, la part attribuable aux expositions professionnelles varie, selon les auteurs, de 1,6 % (2,5 % chez l'homme et 0,3 % chez la femme, dans l'étude CIRC et Académies, 2008), à 4 % (DOLL et PETO 1981), 5 % (Rapport de la Commission d'Orientation du Cancer en 2005), voire 10 % (InVS, équipe de M. GOLDBERG).

Un certain nombre d'universitaires et chercheurs français proposent, pour les facteurs professionnels, une fourchette large située entre 2 et 8 % et 15 à 30 % pour les cancers du poumon (Professeurs BROCHARD, PAYRON et coll., in « les cancers professionnels », 2000)

Au total, certains chercheurs pensent que la part de cancers attribuables à l'environnement (professionnel et non professionnel) pourrait se situer entre 7 et 20 % des cancers (Commission d'orientation de février 2004, document préliminaire pour le Plan National Santé Environnement).

Le Medef ne fait que constater ces incertitudes, sans prendre parti, en insistant sur deux aspects :

- celles-ci ne doivent en aucun cas retarder les mesures de prévention, tant au niveau des entreprises que de l'environnement général,
- il semble très important que les Agences nationales, têtes de réseau, n'intégrant donc pas d'expertise dédiée sur ces sujets, ne cherchent pas à trancher entre ces résultats parfois contradictoires, émanant le plus souvent d'équipes nationales ou internationales qui ont fait la preuve de leur compétence, mais qu'au contraire elles gardent une grande impartialité et rendent compte avec la plus grande honnêteté scientifique de ces incertitudes.

Les Agences doivent expliquer que les conclusions d'une expertise ne peuvent pas aller au-delà des données scientifiques, même si les attentes sociétales sont considérables.

En revanche, les Agences doivent participer au travail de hiérarchisation des facteurs de risques en tenant compte des incertitudes scientifiques.

C'est grâce à une vision de l'avancée des connaissances scientifiques dénuée de tout parti pris que l'on pourra fédérer l'ensemble des acteurs sur des grands programmes de prévention.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Messieurs François PELLET et Patrick LEVY soulignent qu'il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs afin de hiérarchiser les priorités en ce domaine :

- A. La distinction à faire entre causes avérées et causes hypothétiques, ce que soulignent de nombreuses études (Inserm, Afsset)

La récente expertise de l'Inserm sur « cancers et environnement » montre ainsi clairement, pour chacun des neuf cancers considérés comme prioritaires, ce qui appartient au domaine des certitudes scientifiques, ce qui appartient au domaine des quasi-certitudes et ce qui appartient encore au domaine des simples hypothèses de travail.

Ainsi, cette institution constate que, pour ce qui concerne les cancers du poumon, « en dehors du tabac, de nombreux autres facteurs ont été classés comme cancérogènes certains pour l'homme et associés causalement à des excès de cancers du poumon. Pour d'autres substances, cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas encore de trancher de façon certaine quant à la cancérogénicité de ces produits ».

En milieu professionnel, si l'amianto constitue de l'avis unanime des scientifiques le cancérogène à l'origine du plus grand nombre de décès par cancer, de nombreux autres facteurs sont présents dans l'environnement professionnel et sont considérés comme des cancérogènes humains avérés ou suspectés. Ils représenteraient selon certains chercheurs la moitié des agents physiques et chimiques qui figurent parmi les 75 facteurs actuellement classés dans le groupe 1 (cancérogènes avérés) du Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ) et plus des deux tiers de ceux classés dans le groupe 2 (cancérogènes probables).

On conçoit alors bien la nécessité pour les décideurs industriels ou politiques de connaître l'état exact et impartial des connaissances scientifiques et des débats scientifiques nationaux ou internationaux sur ces produits et la puissance de leurs effets cancérogènes potentiels afin qu'ils puissent hiérarchiser les priorités d'action conduisant à la recherche de solutions de substitution.

Trop souvent, faute d'informations claires, les médias mettent sur le même plan cancérogènes avérés et cancérogènes hypothétiques, confondent dangers, expositions et risques, gênant ainsi considérablement le travail de prévention nécessaire de la part des industriels ou de l'Etat, et décrédibilisant, in fine, le travail des chercheurs.

Il nous semble que, en ce domaine, les Agences devraient avoir une attitude claire et exemplaire.

- B. Dans un même ordre d'idées, les Agences ne devraient pas passer sous silence la méconnaissance persistante, soulignée dans le rapport InVS sur les cancers prioritaires, concernant les facteurs de

risques d'un certain nombre de localisations cancéreuses dont l'incidence continue de croître et qui ne sont pas ou peu liées aux facteurs de risque connus.

C'est le cas, par exemple, des lymphomes non hodgkiniens, des tumeurs cérébrales, des cancers du testicule ou des cancers du pancréas.

Il nous semble que les experts doivent bien préciser, dans leurs rapports, l'existence d'incertitudes scientifiques et leur étendue afin qu'il n'y ait pas de confusion, dans l'esprit de publics non avertis, entre facteurs de causalité hypothétique et facteurs de causalité avérée ou quasi avérée.

En ce sens, il nous semble que, du fait de sa qualité, le Rapport d'Expertise Collective de l'Inserm sera une référence très utile à l'avenir.

### C. Les études de faisabilité technique (substitution) et économiques.

La France opère dans un environnement au minimum européen. Le règlement Reach, appliqué uniformément dans tous les Etats membres, constitue la base structurante du remplacement des substances dites extrêmement préoccupantes (CMR 1 & 2, PBT / vPvB...), avec la mise en place de l'autorisation et de la restriction.

A l'heure où l'Echa vient de formuler sa première recommandation à l'attention de la Commission en vue de l'introduction de substances dans l'Annexe XIV, il n'est plus possible de ne voir le sujet que sous un angle national.

On ne peut avancer sur la hiérarchisation des actions de prévention à mener en se dispensant de réaliser des études de faisabilité technique et de faisabilité socio-économique.

D'abord certaines substances, telles que le bois par exemple, sont ubiquitaires et semblent quasiment impossibles à supprimer.

Mais surtout certaines substances peuvent représenter un impact socio-économique très important en cas de substitution, en fonction des connaissances techniques du moment. Il n'est donc pas possible de tout substituer, tout de suite, même avec la meilleure volonté du monde.

La substitution ne peut être admise que si les solutions proposées ont été correctement évaluées du point de vue de leurs impacts sanitaires et environnementaux. Il ne serait pas acceptable de déplacer les risques, en choisissant par exemple une solution plus respectueuse de la santé, mais présentant des risques vis-à-vis de la sécurité ou de l'environnement.

L'évaluation de la sécurité (chimique) est désormais totalement assurée et assumée par les acteurs économiques qui auront des comptes à rendre par rapport à ce processus. Il n'est donc plus acceptable de laisser se dérouler deux processus indépendants et cloisonnés entre le monde « académique » d'une part et les entreprises d'autre part.

C'est dire l'importance de travaux associant, sur la base d'expertises scientifiques précises telles que nous les avons décrites, industriels, ingénieurs, responsables techniques environnementaux et décideurs de l'Etat.

C'est à ce niveau que devraient se discuter la nécessité ou non de mettre en place de nouvelles mesures réglementaires et d'appliquer telle ou telle mesure de prévention, voire, dans certains cas, de précaution.

Le Medef pense que la mission des scientifiques est de rendre compte le plus impartialément possible du savoir scientifique du moment, incluant le droit d'alerter les pouvoirs publics, les partenaires sociaux ou la société civil, lorsqu'ils estiment que de nouvelles connaissances scientifiques sont susceptibles d'impliquer des actions urgentes.

Par contre, ils ne sauraient se substituer aux partenaires cités ci-dessus et édicter, de leur seul point de vue et sans discussion, les mesures de prévention ou de précaution à prendre.

Le Medef soutient globalement les recommandations finales du « dossier de presse Afsset-Inserm sur cancers et environnement » ; la hiérarchisation des différentes pistes proposées serait cependant souhaitable afin d'en faciliter la réalisation.

Le processus d'évaluation des risques doit structurer la priorisation en matière de prévention. C'est pour cela qu'il est souhaitable qu'il y ait plus de coopération entre l'Etat, les industriels, et les scientifiques, dans une ambiance de confiance réciproque, comme cela se passe souvent dans les pays anglo-saxons.

Il y a en France une suspicion vis-à-vis de l'évaluation des risques de l'industrie qu'il faut dépasser. Sinon, on se prive d'une certaine expertise du secteur privé.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Constatant, avec les scientifiques, qu'une grande partie des incertitudes provient de méconnaissances des expositions réelles des salariés, le Medef soutient l'amélioration importante de l'évaluation des risques que constitue le développement de la métrologie des expositions et de la traçabilité de celles-ci.

Le Medef a beaucoup œuvré en ce sens, depuis un an, au niveau de la CATMP (Rapport LEJEUNE, convention d'objectif pour les années à venir incluant cette problématique).

Le Medef est d'accord pour mettre en place les bases d'une coopération, en particulier pour mieux cerner les données sur les quantités de produits utilisés ou produits, mais il faut un « respect mutuel et une confiance réciproque » qui permettent de traiter les aspects de management des informations confidentielles et des applications sensibles (cf. le dossier sur les nanoparticules, les FCR).

Le Medef soutient, dans la droite ligne de ce qui vient d'être exposé, les mesures importantes prises au niveau du Grenelle de l'environnement et du PNSE II :

- Fixation d'un axe fort visant à réduire les inégalités environnementales.
- Cet axe comprend aussi bien la réduction des inégalités d'exposition selon les CSP que la réduction des inégalités d'exposition géographiques.
- Etude des situations de surexpositions et de multi-expositions et les risques qu'elles génèrent.
- Réduction des émissions de substances toxiques phares dans les milieux.
- Progression dans la connaissance que l'on a actuellement de certaines expositions, comme les CMR en milieu professionnel ou les pesticides dans le compartiment aérien.
- Protection de la santé et de l'environnement des personnes vulnérables, en particulier les femmes enceintes en milieu de travail.

Le Medef soutient les recommandations de l'expertise Inserm concernant la nécessité de développer plus d'études sur les interactions des facteurs environnementaux ainsi que sur les faibles doses d'exposition.

## **Compte rendu de l'audition de Jean-Pierre GRILLET Représentant de la Mutualité Sociale Agricole (MSA)**

**Fonction :**

Médecin chef de l'Echelon National de Santé au Travail à la Caisse Centrale

---

**Date :** 22 décembre 2008

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Jean-Nicolas ORMSBY**, Adjoint au Chef du Département - Pôle « Risques Sanitaires » (DESET)
  - ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

Monsieur Jean-Pierre GRILLET indique au préalable que ses réponses sont issues d'un travail collectif au niveau de l'équipe « Santé et travail » de la MSA et constituent un consensus d'équipe.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux) ?*

Le cancer du poumon : oui

Quelques cancers génitaux.

Moins de consensus pour les hémopathies, en particulier, les formes non hodgkinniennes, en nuançant pour pesticides et LNH dans quelques études.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Monsieur Jean-Pierre GRILLET pense d'abord que les cancérogènes, alcool et tabac, sont les grands responsables.

Viennent ensuite les facteurs professionnels, puis les facteurs environnementaux.

Des cancérogènes avérés sont encore utilisés en agriculture, même si c'est moins que dans l'industrie, notamment le formaldéhyde.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.) ?*

Monsieur Jean-Pierre GRILLET dit que la prévention « est notre culture », la prévention doit être privilégiée même si les mesures réglementaires d'usage ont leur importance.

La transparence dans l'accès aux données est importante aussi, et peut contribuer à la prévention.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires ?*

D'abord les pesticides au travers des perturbateurs endocriniens et de la pollution de l'air et de l'eau, puis la pollution atmosphérique avec les particules Diesel, puis les rayonnements ionisants.

« Ce qui nous nous pose problème, c'est qu'il y a un vide entre la toxicologie expérimentale de mise sur le marché et l'épidémiologie qui constitue la veille ».

Comment combler ce trou pour ne pas attendre 20 à 30 ans avant de savoir que telle substance ou groupe de substances pose problème ?

*Exemple :* L'étude Agrican qu'on a mis du temps à monter, ne donnera les premiers résultats qu'en 2009 pour les localisations cancéreuses les plus fréquentes, comme ceux du sein et de la prostate. Il faudrait attendre encore 5-6 ans pour le cancer de l'ovaire et certaines hémopathies.

De plus, on n'établira pas de relation avec l'exposition avec une substance, mais toujours avec des familles de substances.

De plus, après une longue attente, on constate souvent que les molécules ont été remplacées.  
C'est toute l'interrogation qu'on en a en milieu de travail.

Il y a un effort particulier à faire dans le développement de méthodes alternatives et complémentaires.

La toxicologie clinique est sinistrée. Il y a un vrai problème de relève en termes d'expertise.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Par prévention, on entend prévention primaire, c'est-à-dire, la non mise sur le marché de ce qui est préoccupant et suspect.

La prévention secondaire vient après.

Il faut évidemment interdire les cancérogènes classés 1 et 2. Ce n'est pas raisonnable de les laisser utiliser.  
Je parle des risques professionnels.

Pour la transparence des données, il faut obliger les industriels qui détiennent des données à les communiquer. C'est affligeant de voir le peu d'informations qu'ils donnent par rapport à celles dont ils disposent.

Monsieur Jean-Pierre GRILLET dit que son expérience à la commission d'étude de la toxicité sous les formes anciennes montre que seul le rapporteur principal avait accès à l'exhaustivité des données, et les autres membres devaient se faire une opinion sur les données synthétiques. Ce n'est pas normal.

*Exemple :* les poussières générées par les semoirs de graines enrobées posaient problème. Il s'est avéré que c'était connu depuis longtemps par les fabricants.

En conclusion, Monsieur Jean-Pierre GRILLET insiste sur le développement des méthodes alternatives entre toxicité expérimentale et épidémiologie, la transparence des données, l'interdiction des produits classés 1 et 2, et être plus exigeant pour le tabac et l'alcool.

Pour le rôle de l'Afsset, Monsieur Jean-Pierre GRILLET pense qu'elle donne déjà des informations et des données par son portail et son bulletin de veille.

**Compte rendu de l'audition de Laurence THERY  
Marc BENOIT & Philippe ANTOINE  
Représentants des syndicats**

**Fonction :**

- ✓ **Laurence THERY**, représentante de la Confédération Française Démocratique du Travail (CFDT), membre titulaire du Conseil d'Administration de l'Afsset ;
- ✓ **Marc BENOIT**, représentant de la Confédération Générale du Travail (CGT), membre titulaire du Conseil d'Administration de l'Afsset
- ✓ **Philippe ANTOINE**, représentant de l'Indecosa-CGT, association de défense des consommateurs, membre suppléant du Conseil d'Administration de l'Afsset

---

**Date :** 6 février 2009

**Lieu :** Afsset

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Jean-Nicolas ORMSBY**, Adjoint au Chef de Département – Pôle « Risques Sanitaires » (DESET)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)

**Préambule**

En préambule à l'audition, Jean-Nicolas ORMSBY explique le contexte de ces auditions sur le sujet « Cancers et Environnement » ainsi que le déroulement de l'audition et les modalités de validation du compte rendu.

*L'audition se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues.*

Concernant l'expertise Inserm, les présents précisent qu'ils s'intéressent essentiellement au problème du cancer en milieu professionnel, et en particulier à sa prévention. Selon eux, celle-ci n'est pas à la hauteur des enjeux malgré la réglementation existante et les conventions établies entre l'Etat et les entreprises.

Les représentants des syndicats expriment la crainte que la problématique des expositions professionnelles soit « diluée » dans les questions sur l'exposition environnementale générale alors que l'exposition professionnelle paraît plus importante et plus massive que l'exposition environnementale générale. Or, l'exposition professionnelle est plus facile à caractériser et il est important de la privilégier dans les études. La connaissance des expositions professionnelles permet aussi de progresser sur la connaissance des risques en population générale. Les exemples de l'amiante, du benzène et du formaldéhyde sont cités. Il y a plus de réticences à accepter l'exposition environnementale que l'exposition professionnelle. De plus, il existe des inégalités socio-professionnelles en matière de prévalence des pathologies cancéreuses en rapport avec des expositions à des substances chimiques en milieu de travail, les ouvriers étant plus exposés que d'autres catégories de la population.

Ils déplorent que les salariés ne soient jamais associés à l'évaluation des niveaux d'exposition aux agents chimiques dangereux, à la différence des TMS pour lesquels il y a plus de participation des salariés.

Les représentants syndicaux regrettent que l'expertise des salariés ne soit pas prise en compte dans l'évaluation de ces risques, alors qu'elle est irremplaçable, en particulier quand il s'agit de connaître les niveaux réels et les conditions particulières d'exposition à chacun des produits utilisés. A ce sujet, ils

précisent que la simple connaissance des quantités brutes utilisées par les entreprises ne suffit pas à une bonne évaluation de ces expositions et qu'il faut intégrer l'organisation du travail dans la prévention des risques chimiques. Lorsqu'ils sont sollicités, les travailleurs le sont sous l'angle de la responsabilité individuelle ou de l'information sous forme de rappels de consignes, ce qui n'est pas négligeable, mais insuffisant. Cela ne permet pas d'aboutir à des démarches de prévention opérationnelles et efficaces. Ils pensent que la non association des travailleurs est au cœur de la faiblesse du dispositif français de prévention des risques en entreprise. A ce titre, il convient de développer l'ergonomie et la toxicologie.

Ils pensent qu'il y a une sous-estimation et une représentation « trop technique » du risque chimique par les salariés, et aussi par les préventeurs en général tels les ingénieurs « hygiène et sécurité », et sans doute aussi par le corps de l'inspection du travail. Il y a un esprit de « confiance » envers la réglementation et les acteurs de la prévention du genre : « Si on utilise tel produit, c'est que c'est permis et donc sans danger important. » ou que : « Le port des EPI est suffisant. ». Lorsque les produits sont avérés cancérogènes, on assiste parfois de la part des salariés à des représentations de « déni du danger » qui permet d'évacuer l'angoisse et de continuer à travailler.

Malgré l'expérience acquise avec « l'amiante », il n'y a pas de changement majeur dans le comportement sur le terrain. Les représentants syndicaux disent que des exemples nombreux existent où l'exposition forte à des produits cancérogènes (à cause de fuites ou d'accidents) ne sont pas suivis d'arrêts du travail.

Il y a un problème de reconnaissance institutionnelle : les connaissances scientifiques sur les agents cancérogènes ne sont pas transcris sur des supports accessibles aux salariés. Ceci fait que les salariés se comportent comme avant la médiatisation du risque « amiante », c'est-à-dire qu'ils ne prennent pas conscience que certains produits sont tout aussi dangereux que l'amiante et qu'ils peuvent provoquer un grand nombre de cancers dans le futur. La mobilisation concernant l'amiante n'a pu se faire que sur la base de la médiatisation par les associations des connaissances scientifiques sur le risque de cancers.

Il y a un problème de diversité de sources d'information sur les CMR qui ne facilite pas la prise de conscience du risque par les salariés : Circ, CE, Etat.

Il y a un problème de discordance grave et inacceptable entre la liste des CMR publiée par les organismes institutionnels et scientifiques (dont le Circ, la CE, etc.) et la liste des tableaux des maladies professionnelles (MP) et d'abord pour les CMR avérés.

Il y a une grande sous déclaration des maladies professionnelles, en général, et des cancers, en particulier. Selon les données InVS, moins de 10 % des cancers professionnels sont reconnus et donnent lieu à des réparations et, parmi eux, près de 95 % sont dus à l'amiante.

La question de l'expologie est importante. Il faut améliorer quantitativement et qualitativement les mesures d'exposition. On recommande l'utilisation des IBE comme paramètres reflétant mieux l'exposition à chaque fois que possible.

A ce sujet, Marc BENOIT pense qu'il faut le faire de façon massive, mais sur la base du volontariat, pour obtenir des résultats. Les données doivent être transcris par fiche transmissible au salarié sur une simple demande au médecin du travail. Cela permet à la fois une meilleure surveillance de l'exposition, son utilisation dans les études épidémiologiques, et aussi la possibilité de les utiliser dans le futur dans les demandes de reconnaissance et de réparation éventuelle. Cela permet aussi de motiver les salariés et de faciliter leur adhésion.

Laurence THERY ne partage pas ce point de vue et signale qu'il y a un risque quand à l'utilisation de ces données, y compris par les employeurs. Elle préfère que cette surveillance reste dans le cadre de la médecine du travail.

Le système de gestion des tableaux de MP et AT n'incite pas à prendre en charge ces risques CMR dans la mesure où ils ne coûtent rien aux entreprises, même si le seuil de l'effectif des entreprises concernées a baissé de 300 à 10 ces dernières années car la proportion des petites entreprises est énorme. De plus, le système d'organisation de la production et des services, avec de nombreuses externalisations et de sous-traitances, fait peser le coût de la prévention et de la protection essentiellement sur les petites entreprises ce qui est inopérant et inefficace.

Il y a des expositions professionnelles qui sont très sous-évaluées. Il faut développer des outils pour améliorer cette évaluation.

La faille est dans la sous-représentation des salariés dans le dispositif de prévention et de protection.

Pour l'amiante, malgré la médiatisation, il y a encore trop de chantiers de désamiantage en infraction (environ 75 % en 2006).

Les représentations du risque « cancer » sont également un obstacle à la prévention. Ce risque différé est perçu comme faible, voire improbable. Même si les effectifs de l'inspection du travail triplent, il n'y aura pas forcement de réduction de l'exposition au vu de son fonctionnement actuel.

S'agissant de l'amiante, le ministère du travail a organisé des campagnes de contrôle en 2006 et 2007. Ces campagnes ont montré que dans 70 % des contrôles, la réglementation n'était pas appliquée et donc que les salariés étaient potentiellement exposés. Des procès verbaux ont été dressés pour autant quand deux années de suite les résultats des contrôles ne marquent aucune évolution en faveur d'une amélioration dans le respect de la réglementation, ne doit-on pas envisager des procédures de retrait d'habilitation pour les entreprises infractionnistes ? Il y moins d'1/40° de cancers avérés reconnus en MP.

En plus, il y a le problème des multi-expositions dans le temps et dans l'espace qu'il faut prendre en compte.

Les salariés précaires (intérimaires, salariés sous CDD, notamment) ne bénéficient pas d'un suivi médical efficace. Ils sont en général ballotés entre plusieurs services de santé au travail, sans que les différents services coopèrent entre eux pour un meilleur suivi. Par ailleurs, le médecin qui les suit n'est en général pas le médecin qui suit l'entreprise dans laquelle ils vont intervenir. Le médecin qui leur fait passer la visite ne connaît donc pas toujours les situations de travail auxquelles l'intérimaire est exposé. Dans ces conditions, le suivi médical des intérimaires est inefficace dans la plupart des cas.

La question de la mutualisation des données par les SST se heurterait à la réglementation et au secret médical... A ce titre, l'expérimentation lancée par des SST de Seine-et-Marne mériterait d'être regardée de prêt.

Pour conclure, Laurence THERY pense qu'il est fondamental que l'avis de l'Afsset indique clairement qu'il faut développer les études dans toutes les disciplines pour mesurer l'exposition réelle dans les entreprises et pour la prévention.

Marc BENOIT insiste pour que l'agence insiste, dans son avis, pour « produire des supports réglementaires et institutionnels » à même de mieux évaluer les expositions ainsi que l'efficacité des actions qui en découlent.

## Liste des personnes auditionnées *intuitu personae*

Paul BENKIMOUN	Médecin et journaliste « Le Monde »
Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY	Vice présidente, chargée de l'instruction au TGI de Paris.
Martine BUNGENER	Sociologue et économiste, Cermes.
André CICOLELLA	Conseiller scientifique Inéris
Sylvaine CORDIER	Directrice de recherche Unité 625 Inserm Membre du Conseil Scientifique de l'InVS Membre Conseil Scientifique de l'Afsset
Jean-François DORE	Président du CES Agents Physiques à l'Afsset
Jacques ESTEVE	PU-PH en retraite Anciennement chercheur au Circ pendant 20 ans
Jean Paul GAUDILLIERE	Directeur de recherche Inserm (Cermes) Historien des sciences et de la médecine
Philippe GRANDJEAN	Professeur - University of Southern Denmark – Odense Professeur - Adjoint Harvard School of Public Health Boston
Gérard KECK	Toxicologue - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Jacques LAMBROZO	Chef de Service des Etudes Médicales-EDF
Pierre LEBAILLY	Maitre de conférences en santé publique Chercheur au Grecan
Stéphane LUCHINI	Economiste et chercheur Greqam - Inserm
Michel MARIC	Economiste, maitre de conférences, et chercheur
Daniel MARZIN	Toxicologue. Président du Comité des phytosanitaires Afssa
Marjorie OBADIA	Vice-Procureur au Tribunal de Grande Instance de Paris
Sylvia RICHARDSON	Professeur au Collège Impérial de Londres Membre du Conseil Scientifique de l'Afsset
François SICHEL	Toxicologue au GRECAN
Olivier SIGAUT	Economiste. Enseignant et Consultant
Jean-Jacques ZAMBROWSKI	Médecin et économiste de la santé

## Compte-rendu de l'audition de Paul BENKIMOUN

**Titre :**

Médecin  
Journaliste au journal « Le Monde »

**Date :** 6 janvier 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département Méthodologie, Recherche et Relations Extérieures (MeRRE)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Le consensus naît d'abord des situations où il n'y a plus beaucoup de place pour le doute comme dans le cas tabac ou de l'amiante, par exemple. Pour se focaliser sur les expositions non liées aux comportements individuels, si on considère la question de l'amiante, la spécificité de la lésion (mésothéliome) combinée à la réalité des expositions font qu'il y a une quasi-certitude.

Dans d'autres cas, l'exposition à plusieurs facteurs peut générer un doute. Quand il existe des éléments statistiques qui permettent, à partir de travaux expérimentaux chez l'animal, de classer des substances comme cancérogènes connus, il est raisonnable de penser que ce risque existe dans l'espèce humaine. Ainsi, on peut considérer comme raisonnable que des facteurs hormonaux puissent jouer un rôle pour des cancers hormonodépendants : le consensus existe dans les cas où un faisceau d'arguments fait pencher la balance en faveur de l'association.

Si on n'a pas d'arguments scientifiques pour considérer un facteur d'exposition comme cancérogène, le consensus ne peut pas être atteint.

J'ai été frappé par les polémiques très réductrices opposant, d'une part, le rapport de l'Académie de Médecine (si on n'a pas de certitude, on ne doit pas impliquer l'environnement) et, d'autre part, les interventions de Dominique BELPOMME et de son association Artac, qui dit que tous les cancers non établis comme étant liés à des facteurs non environnementaux sont liés à l'environnement.

Aucune de ces approches ne me paraît satisfaisante. Il convient d'accumuler autant de données que possible et de prouver ce que l'on peut prouver. Pour le reste, on doit rester au stade des présomptions.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Les données de l'Institut du Cancer aux USA (qui sont plus précoces que celles de France) vont dans le sens d'une plus grande implication environnementale dans le développement du cancer.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention,*

*précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

J'ai tendance à être classique.

Il faut attaquer en priorité :

- Les agents cancérogènes avérés.
- Pour les autres, il faut développer l'information et la prévention à chaque fois qu'il existe des présomptions pour l'homme, même à partir de données animales. C'est indispensable de dire ce que l'on sait. Ce n'est jamais bien de ne pas informer sous prétexte que l'on n'en est pas aux certitudes.

Il faut améliorer la précaution et la prévention et ne pas laisser les gens exposés à leur insu.

Favoriser la substitution des CMR est nécessaire, encore faut-il bien choisir les produits de substitution. Le cas de certaines fibres dangereuses à la place de l'amiante est le contrexemple.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Je n'ai pas de thème de recherche précis à proposer.

La ventilation des crédits doit couvrir les différents facteurs cancérogènes, y compris ceux sans substituants connus, en tenant compte de l'importance des populations exposées.

Toutes les menaces se valent, si elles sont de gravité comparable, et concernent des groupes de populations de même grandeur.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

La question de l'indépendance de l'expertise est essentielle. Il faut se donner les moyens de cette indépendance.

Moins d'experts indépendants est préférable à plus d'experts non indépendants. Paul BENKIMOUN résume cela par l'expression :

« Une goutte de lait dans du goudron n'altère que peu le lait, mais une goutte de goudron dans du lait l'altère beaucoup. »

## Compte-rendu de l'audition de Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY

**Titre :**

Vice-présidente, chargée de l'instruction  
Tribunal de Grande Instance de PARIS – Pôle de Santé Publique

**Date :** 4 février 2009

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Jean-Nicolas ORMSBY, Adjoint au Chef de Département – Pôle « Risques Sanitaires »  
(DESET)
- ✓ Matthieu FINTZ, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)

*L'entretien se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues*

Le sujets suivants ont fait, ou font, l'objet d'investigations dans le Cabinet d'Instruction de Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY au Tribunal de Grande Instance de PARIS :

- ~ sang contaminé,
- ~ Hormone de croissance et maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- ~ Vache folle et maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- ~ Tchernobyl et cancers de la thyroïde,
- ~ Amiante et cancer des voies respiratoires,
- ~ Syndrome de la Guerre du Golfe et des Balkans,
- ~ Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques,
- ~ Legionelloses au Centre Hospitalier Georges Pompidou.

Le Juge d'Instruction, dans ce type d'affaires au Pénal, est confronté à la difficulté de qualifier juridiquement les plaintes : homicides et blessures involontaires par imprudence, ou négligence grave, ou tromperie aggravée, ou non assistance à personne en danger, ou autres infractions spécifiques, et depuis 1994, mise en danger de la vie d'autrui. Ces qualifications ne sont pas très adaptées à ce domaine des affaires pénales de santé publique. Selon les investigations du Juge et les conclusions des expertises, ces procédures aboutissent, soit vers le non lieu, soit vers la correctionnelle. Il existe en effet deux obstacles importants dans ces dossiers qui sont, d'une part la prescription au bout de 3 ans des délits qui est une règle générale du droit pénal, et d'autre part, l'exigence d'un lien certain entre les fautes de négligence ou d'imprudence et les dommages dans les délits d'homicides ou de blessures involontaires.

En effet, les faits s'avèrent prescrits compte tenu du long délai d'incubation comme pour le Sida , la Maladie de Creutzfeldt-Jakob ou les cancers qui, le plus souvent, remontent à 10, 20 ou 30 ans avant la survenue d'une pathologie qui donne lieu au dépôt d'une plainte. Les seules exceptions à cette règle de prescription sont celles des infractions d'homicides et de blessures involontaires, et des infractions de tromperie aggravée, depuis un arrêt récent de la Cour de Cassation dans la procédure de l'hormone de croissance.

Quant au lien de causalité certain entre les fautes et les dommages, il est demandé, par expertise judiciaire aux scientifiques, une réponse certaine sur ce lien qu'ils ne peuvent pas souvent donner (seul exemple contraire : le mésothéliome, cancer spécifique de l'amiante).

De plus, la plupart des pathologies ont des causes multifactorielles (exemples : Syndrome de la Guerre du Golfe, certains cancers professionnels ou cancers qui pourraient être dus à la pollution). Il s'agit de faire le lien entre tel cancer et ce qui n'a pas été fait par négligence caractérisée, et qu'on aurait dû faire pour éviter l'exposition d'une personne à un danger qui était connu.

En cas de négligence, déterminer le moment de la contamination est très difficile, comme pour l'amiante lorsque le plaignant a été employé dans plusieurs usines : on manque de preuves sur le plan scientifique. Dans le cas de l'accident nucléaire de Tchernobyl, le lien de causalité est très difficile à établir entre le passage du nuage en France et la survenue des cancers de la thyroïde, notre pays disposant de trop peu de registres sur le plan régional et national de ces cancers pour effectuer la comparaison avant et après l'accident nucléaire : de plus ce cancer n'a pas de « signature » nucléaire.

Un autre exemple d'inadaptation du droit à ce domaine médical : le code pénal ne prend pas en compte une incapacité permanente partielle (IPP) en cas de blessure involontaire, celui-ci étant subordonné par le code pénal à une incapacité temporaire totale (ITT) au-delà de 3 mois, donc inapplicable, dans les dossiers d'amiante, aux asbestos entraînant une IPP mais pas d'ITT de plus de 3 mois.

Désormais, la qualification de tromperie aggravée est retenue le plus souvent (exemples : sang contaminé, hormone de croissance, vaccin anti-hépatite) en rapport avec la tromperie sur les qualités substantielles du produit, incriminée par le code de la consommation, mais qui peut être appliquée depuis la première procédure du sang contaminé aux produits de santé.

Le Cabinet du Juge d'Instruction est en fait le lieu de dernier recours pour la plupart des gens qui espèrent, avec le pouvoir d'investigation de la justice pénale, faire établir quels ont été les dysfonctionnements ayant eu comme conséquences les dommages qu'eux-mêmes, ou leurs proches décédés, ont subi pour, comme le précisent tous ces plaignants, établir les responsabilités et pour que ces mêmes fautes ne se reproduisent pas.

Lorsque la responsabilité, dénoncée par les plaignants, est celle des autorités sanitaires dans l'absence, ou le retard, d'une décision de protection des citoyens ayant eu comme conséquence de nombreux décès, la question posée est celle de savoir qui détenait l'information sur les dangers, jusqu'à quel niveau elle est parvenue et, si le décideur l'a reçue, pourquoi dans ce cas la décision de protection n'a pas été prise ou a été prise avec un retard certain ?

L'État, en effet, doit prendre, dans le cadre de son pouvoir et de son savoir, les mesures appropriées pour sauvegarder la vie de ses ressortissants.

Le travail du Juge d'Instruction consiste également à effectuer des comparaisons entre la France et d'autres Etats européens pour tenter de relever les raisons des retards pris dans le passé en France sur tel danger qui n'a pas été évité. L'amiante en est un bon exemple. L'alerte sur le danger de l'amiante date de 1906. Il faut souligner que la plupart des lanceurs d'alerte ne sont pas entendus.

Il est important de noter l'existence d'une jurisprudence relativement récente de la Cour Européenne des Droits de l'Homme qui reconnaît la responsabilité des Etats dans la non protection de la santé et de la vie de leurs citoyens. Après l'application de l'article 8 de la Convention Européenne des Droits de l'Homme (le droit au respect de la vie familiale et privée) concernant des nuisances environnementales, c'est désormais l'article 2 (le droit à la vie) qui sert de socle aux condamnations de certains Etats dans des catastrophes qui pouvaient être évitées par ces derniers et qui ne l'ont pas été par négligence grave.

Deux arrêts la Cour Européenne des Droits de l'Homme ont, en effet, engagé la responsabilité des Etats (la Turquie et la Russie en l'espèce) vis-à-vis de la protection de la santé et de la vie de ses citoyens :

- La première décision de la Cour Européenne, sur le fondement de l'article 2 date du 18 juin 2002, (*Oneryildiz contre Turquie*) se trouve être celle de la condamnation de la Turquie dont les autorités administratives connaissaient le danger couru pour leur santé et leur vie par les habitants, dont certains sont décédés, des quartiers situés à proximité d'une décharge municipale polluante et n'ont ni informé ces personnes, ni remédié à ces dangers.
- Une décision, plus récente, de la Cour Européenne des Droits de l'Homme, du 20 mars 2008 (*Budaieva contre Russie*) confirme cette évolution en réaffirmant le devoir des États de protéger la population contre des catastrophes naturelles évitables. Les négligences constatées par la Cour pour condamner l'État russe étaient l'absence de prise de mesures d'aménagement du territoire nécessaires pour protéger les habitants du danger de glissements de terrain qui a eu pour conséquences des morts et des blessés, l'absence de système d'alarme pour les avertir en cas de nouveaux écoulements qui en réalité se sont produits, et l'absence de plan d'évacuation des

personnes. En conséquence, il y a eu, selon la Cour, une violation fondamentale par l'Etat de l'article 2 de la Convention.

Rappelons-le pour mémoire : « le droit de toute personne à la vie est protégé par la loi » Malgré cette évolution de la Cour Européenne des Droits de l'Homme, on peut estimer, au final, que la justice pénale française n'est pas adaptée dans ce type de dossiers de santé publique, bien qu'elle dispose de pouvoirs d'investigation importants pour établir la vérité sur certains dysfonctionnements et avoir un rôle de prévention.

Mais la répression de ces fautes au Pénal ne semble ni voulue, ni adaptée.

Répression pour la prévention ou Prévention sans répression ? Société assurantielle ou Société fondée sur le principe de responsabilité ? Ces questions se posent.

Le Parquet a depuis peu, grâce à de nouvelles lois, quasiment les mêmes pouvoirs d'investigation que le Juge d'Instruction et il a été annoncé récemment la disparition du Juge d'Instruction... Or, la plupart des affaires citées ci-dessus émanent d'associations se portant parties civiles auprès du Doyen des Juges d'Instruction, après une inaction du Parquet ou un classement sans suite. Les victimes et les associations ont aujourd'hui cette possibilité de pouvoir accéder directement à un Juge d'Instruction. Elles ont confiance dans ce Juge qui est indépendant et instruit à charge et à décharge. Quel avenir pour le traitement de ces affaires ? Que nous réserve le projet de réforme de l'instruction judiciaire et de la suppression du Juge d'Instruction ? Le Parquet, non indépendant, traitera-t-il ces affaires et aura-t-il les moyens pour les traiter ?

Quelques réflexions personnelles ou pistes possibles pour l'avenir ?

Il conviendrait peut-être de trouver d'autres instances que la Justice qui disposeraient de pouvoirs d'investigation. Par exemple, le Parlement et, en particulier l'Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, pourrait disposer de pouvoirs d'investigation, à l'instar des pouvoirs d'investigation du Congrès aux Etats-Unis.

Les expertises sont la colonne vertébrale des dossiers, mais le nombre d'experts compétents n'est pas suffisant pour un domaine relativement nouveau pour la Justice. Aussi, il serait, à mon avis, nécessaire de :

- ~ renforcer la formation initiale et continue des experts judiciaires qu'on peut appeler post-décisionnels (après la réalisation du dommage) ;
- ~ recommander la création d'un statut des experts pré-décisionnels (avant les prises de décisions sanitaires), indépendants ;
- ~ recommander également la création d'une Haute Autorité de l'Expertise qui aurait un rôle de contrôle de l'indépendance des experts et de l'impartialité de leurs rapports ou expertises, de même, qu'un rôle de protection des lanceurs d'alerte et de filtre et communication des alertes d'ordre sanitaire aux organismes et autorités compétents.

Il conviendrait également de promouvoir un statut pour les lobbyings ou groupes de pression auprès des décideurs, à l'instar de ce qui se fait au niveau de la Commission Européenne par les autres Etats européens qui ont créé dans leur législation ce statut, afin d'instaurer une transparence des consultations et de la préparation des décisions.

Face à l'augmentation de l'incidence des cancers, il serait nécessaire de faire avancer la législation sur la prévention, qui est essentielle, et la protection des populations exposées, pour éviter la survenue à l'avenir de ces catastrophes telles que le sang contaminé, l'hormone de croissance, les cancers professionnels comme ceux de l'amiante qui se développent à bas bruit mais surgissent un jour comme de véritables catastrophes sanitaires.

## Compte-rendu de l'audition de Martine BUNGENER

**Titre :**

Sociologue et économiste, Cermes

**Date :** 9 février 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Matthieu FINTZ, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DECID)
- ✓ Karine FIORE-TARDIEU, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Martine BUNGENER souhaite en premier lieu éclaircir ce qui est entendu par « système de santé français».

Elle explique que l'on voit bien qu'il existe une médecine préventive et une politique de prévention, aujourd'hui en France, qui tente de reconnaître la part des facteurs environnementaux dans les maladies professionnelles telles que les cancers. On ne peut pas dire que ces facteurs ne sont pas reconnus mais la question est de savoir quelle est la qualité et la suffisance de cette reconnaissance.

Maintenant, si on regarde ce qui est fait pour l'ensemble des maladies professionnelles, quelles que soient leurs causes, on constate que cette entrée a toujours été assez minimisée parce que les processus sociaux, qui amènent à la reconnaissance de ces maladies, sont des processus qui sont souvent contradictoires, discutés entre des parties qui sont toujours à la recherche de preuves.

Par ailleurs, d'un point de vue historique, on constate que cette reconnaissance est progressive mais elle exige un travail important de persuasion, de lobbying et débouche souvent sur des compromis sociaux insatisfaisants. Les facteurs environnementaux, comme d'autres sujets sanitaires, sont pris dans ce mouvement. En regardant sur le moyen terme, il y a une meilleure reconnaissance mais elle est aussi, encore et toujours, largement en retard par rapport à une certaine avancée des connaissances et à un certain nombre de suspicions ou d'hypothèses. Si on prend quelques exemples historiques, dont on n'a sans doute pas tiré assez d'enseignements, comme l'amiante, on observe bien tous les efforts entrepris pour arriver à cette reconnaissance. Si on a un regard rétrospectif, on voit qu'il s'est passé des choses, les processus industriels ont changé, des interdictions et des politiques de prévention et des réglementations ont été mises en place.

Mais, globalement, toutes ces actions sont encore insuffisantes. Nous sommes dans une société où les risques sont mouvants et nous sommes dans une quête toujours un peu en retard mais qui, poussée par les lobbyings et l'intolérance sociale croissante, parvient toutefois à avancer. Il y a donc une dynamique, les rythmes évoluent malgré certaines difficultés et lentes dues en parties aux intérêts industriels et économiques en jeu.

En conclusion, c'est le processus et la progression de la reconnaissance de ces facteurs qui sont intéressants.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Selon Martine BUNGENER, il faut différencier la question selon les catégories de médecins.

En ce qui concerne, par exemple les médecins généralistes, elle cite le rapport « Médecine générale et cancers » actuellement en finalisation au Cermes. Selon ce travail, il est évident que les médecins ont en tête la problématique de l'impact des facteurs environnementaux sur la santé et, notamment, sur les cancers professionnels. Les médecins jouent aussi un autre rôle : ils relayent l'information sur ces cancers à leurs patients à travers, par exemple, les prospectus qu'ils peuvent trouver dans leurs salles d'attente. Dans le rapport précité, le Cermes s'est intéressé à cet aspect informationnel et les enquêtes menées sur le sujet des médecins généralistes interrogés montrent que plus de 50 % des patients pouvaient avoir accès à cette information dans les cabinets médicaux. Ensuite, si on interroge les médecins sur la manière dont ils se renseignent plus finement sur l'environnement professionnel de leurs patients en consultation, et donc sur les risques qu'ils peuvent encourir, ces médecins sont beaucoup plus gênés. Ils sont sensibilisés mais expriment souvent un sentiment d'incapacité à utiliser leur savoir sur la question dans leurs pratiques. Par exemple, concernant les expositions, c'est une question très complexe à gérer pour eux. Elle est complexe car elle implique une dimension multifactorielle qui rend difficile le démêlage entre expositions professionnelles et autres expositions (tabac passif, etc.). Quant au sujet des conditions de travail, les médecins généralistes se sentent impuissants car ils n'ont pas d'action directe sur les risques liés aux conditions de travail de leurs patients. A la limite, une fois le cancer déclaré, il semble aux médecins généralistes qu'il est trop tard et qu'ils n'ont de toute façon pas pu avoir un rôle décisif dans la prévention. Les médecins du travail sont sans doute mieux placés à cet égard. En revanche, ce qui est un peu nouveau, c'est que les médecins généralistes intègrent davantage la dimension coûts/bénéfices dans leur pratique (utilité des informations, coût du traitement pour le patient, etc.).

De plus, Martine BUNGENER souligne un élément qui lui semble manquer dans le rapport INSERM, bien qu'elle ait conscience que les experts en sciences sociales n'étaient pas inclus dans l'expertise, c'est l'analyse de l'influence de la position sociale et professionnelle des médecins sur leurs représentations des risques environnementaux.

Si on prend l'exemple de l'amiante ou du chlordécone aux Antilles<sup>13</sup>, certains éléments de cette influence sautent aux yeux. Ils n'ont pourtant pas été pris en compte même si des médecins et des sociétés savantes faisaient partie de l'expertise pour ces cas précis. Les médecins reconnaissent un certain nombre de risques mais selon leur place dans la hiérarchie et leur position professionnelle, ils se sentent impuissants, ou au contraire, se sentent autorisés à être un acteur, à intervenir pour ou contre. Dans le cas du chlordécone, on assiste à ces tensions au sein du groupe des médecins : des médecins, comme le Professeur D. BELPOMME, s'impliquent puis se rétractent ; un urologue du CHU de Guadeloupe, qui était en retrait est désormais davantage engagé ; des médecins généralistes ont reconnu le risque en question, etc.

Enfin, concernant la participation des médecins et des instituts de santé au débat public sur les cancers professionnels, Martine BUNGENER répond que cette participation est de plus en plus active (Afsset, InVS, Inserm, sociétés savantes, etc.). Les arènes de débat sont beaucoup plus ouvertes et larges qu'il y a une quinzaine d'années. Il y a des prises de paroles autorisées et sollicitées qui sont plus fréquentes. Les agences sanitaires, notamment, sont entrées dans le paysage du système de santé et de soins français. Elles prennent une place de plus en plus importante, et légitime, dans les prises de décisions politiques et les positionnements vis-à-vis des risques. Il y a, de plus, une demande sociale pour cette place, et le débat touche et concerne de plus en plus d'acteurs différents.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Martine BUNGENER cite le dernier numéro de la Revue de l'Assurance Maladie « Pratiques et Organisation des Soins » dont un article sur le coût du cancer du colon en Ile-de-France, écrit par des experts de l'IRDES<sup>14</sup>. Il existe plusieurs études sur la question. Martine BUNGENER cite parmi elles l'étude de l'INCa<sup>15</sup>.

---

<sup>13</sup> MB explique au sujet du chlordécone, que son expertise n'est pas liée au produit mais résulte d'une mission menée en Martinique et en Guadeloupe sur l'intérêt et l'efficacité de la mise en place d'un ou deux registres du cancer. A cette occasion, plusieurs questions concernant le cancer ont été discutées avec les acteurs locaux de la prise en charge du cancer : type de risque, dépistage du cancer, mise en place des consultations pluridisciplinaires, etc.

<sup>14</sup> Impact des pratiques médicales sur le coût de prise en charge du cancer. Le cas du cancer du côlon en Île-de-France, 2008, n°4, Renaud T, Com-Ruelle L, Lucas-Gabrielli V

<sup>15</sup> Analyse économique des coûts du cancer en France, INCA, sous la direction de F. Amalric, 2007

Le point important, que Martine BUNGENER souhaite aborder, c'est celui de l'ambition et des objectifs de toutes ces évaluations économiques.

Les études de coûts ne sont pas des vérités révélées, il est important de le rappeler. Elles sont un construit social qui ne tient pas sans données épidémiologiques à la base. Or, ces données ne sont pas toujours solides, le rapport Inserm le souligne. Ainsi, sur un socle, qui est lui-même à questionner, les économistes vont rajouter leur propre démarche qui est aussi une démarche discutable (choix des hypothèses, choix méthodologiques, conventions de coûts, etc.). A ce propos, il est essentiel que les études explicitent clairement leurs choix méthodologiques et qu'elles effectuent une analyse de sensibilité sur leurs incertitudes et les points d'option retenus qui sont essentiels dans leur travail. Sans cela, les études fournissent à l'opinion publique, ou aux pouvoirs publics, des données incomplètes ou biaisées qui peuvent avoir d'importantes conséquences en termes de décisions politiques et sociales. Les résultats peuvent grandement varier selon les hypothèses faites (taux d'actualisation, etc.). Cela pose aussi un problème de comparabilité entre les études qui ne sont pas toujours fondées sur les mêmes conventions. Aussi, peut-on rarement mettre en balance les coûts de prévention et les coûts de traitement du fait de cette différence, plus ou moins implicite, de base de calcul.

Il est vrai toutefois que les conventions se sont beaucoup améliorées depuis les années 1970, date à laquelle Martine BUNGENER travaillait sur les premières évaluations de coûts avec Emile LEVY ; tous les économistes tâtonnaient. Dans une de leurs études<sup>16</sup>, Martine BUNGENER explique qu'ils avaient fait état des discussions autour des questions théoriques et méthodologiques, notamment sur le coût social du tabac et des cancers pulmonaires. Les discussions ont toujours lieu, aujourd'hui, sur différentes questions (prise en compte de certains types de coûts indirects comme le coût de la perte de production, choix de l'horizon temporel, choix de la méthode entre coûts/bénéfices, coûts/efficacité, etc.) mais des progrès ont été faits dans le sens d'un plus grand consensus. Certains éléments restent cependant problématiques, tels que l'intégration des coûts pour les proches des patients ou le choix du taux d'actualisation pour déprécier le futur. Leur ampleur est très variable, leur influence sur les résultats n'est pas négligeable et il n'y a pas de standardisation là-dessus entre économistes.

Tout chiffrage, conclut-elle, peut faire l'objet d'une controverse et, il est important de considérer les études de coûts au regard de leurs ambitions et de leurs objectifs et de fournir une clé de lecture claire au préalable.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Ce qui a frappé Martine BUNGENER dans le rapport Inserm dit-elle, est que l'expertise est essentiellement menée par des épidémiologistes (et peu de toxicologues) et le leitmotiv du rapport consiste à dire qu'il faut améliorer l'information.

Selon Martine BUNGENER, il y a une espèce d'illusion collective autour de l'idée que les acteurs n'agissent pas dans le bon sens parce qu'ils ne sont pas informés. Or, quand on ne veut pas s'attaquer aux comportements et à l'analyse des pratiques, on reste au niveau informationnel en disant, avec une espèce de naïveté affichée, qu'il faut d'abord améliorer l'information avant d'agir.

Au contraire, pour Martine BUNGENER, l'information a beaucoup évolué et les acteurs sont abreuves par cette information. Le problème, c'est qu'ils n'ont pas nécessairement confiance en cette information. C'est un point absolument important.

Ce qui frappe aussi dans l'expertise Inserm (mais ce n'était pas son objet), c'est que les épidémiologistes légitiment le fait qu'il faut multiplier les études pour tendre vers la certitude pour légitimer aussi l'information alors qu'il manque complètement l'aspect fondamental de la localisation comportementale des risques pour mieux les appréhender. S'inscrivent-ils dans des logiques ou des contextes de travail, de consommation, etc. ? Il y a toute une série de pratiques et de modes d'organisation qui sont impliqués dans la survenue de comportements à risque. Ainsi, si on a un objectif de prévention et de politique de santé publique, le fait de mieux connaître ou de mieux informer au sens général n'est pas tellement l'élément primordial mais il faudrait plutôt examiner et tenter de comprendre comment travaillent, au quotidien, les personnes concernées dans les industries visées et, de là, déduire comment changer certains comportements ou certaines organisations pour réduire les risques et les expositions. Il ne faut pas négliger la capacité des personnes exposées à intégrer spontanément un changement de comportement pour réduire leurs expositions. Dans le cas du chlordécone, par exemple, et de la contamination des poissons (bien que hors

---

<sup>16</sup> Le coût économique et social de la maladie, Tome 1 : Evaluer le coût de la maladie, Tome 2 : Le coût social du tabac, E.Levy, M.Bungener, G.Duménil, F.Fagnani, éditions Dunod, 1977

travail), certains chercheurs (notamment du Cermes) ont pu observer un changement de comportement du consommateur qui s'est orienté davantage vers les produits surgelés.

Martine BUNGENER conclut en disant qu'en affirmant que mieux informer sert à mieux prévenir, comme cela ressort du rapport Inserm, on occulte complètement la dimension de la compréhension des pratiques de la vie et du travail quotidiens et de leurs rôles vis-à-vis des prises de risque (ce qu'ont bien montré les travaux sur les risques de contamination par le VIH).

Les connaissances en la matière ne sont pas utilisées au mieux dans le sens de la prévention et il faut accroître la cumulativité des études relatives aux pratiques.

Le lien entre connaissances et pratiques doit être développé pour renforcer la crédibilité de l'information.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Martine BUNGENER souligne que la Commission a permis de faire un état des lieux du coût du cancer en France, comme en témoigne son rapport 2007. Toutefois, cela est insuffisant pour la raison déjà évoquée précédemment. En effet, ces types d'études sont souvent partielles, peu argumentées sur les hypothèses. Ces études sont loin d'être malhonnêtes mais les hypothèses et les choix faits ne sont pas toujours transparents et sont orientés. Cela est dommage, il faudrait renforcer l'œil critique sur la méthode utilisée.

Martine BUNGENER ajoute également que dans le domaine des cancers professionnels, et des risques sanitaires en général, l'intégration de la dimension socio-économique dans les études est essentielle. Il faut absolument comprendre quelles sont les pratiques (des médecins, des consommateurs, des producteurs, etc.) et les contraintes sous-jacentes aux enjeux. A nouveau, Martine BUNGENER plaide pour opérer le passage de la pratique à la valorisation financière, et plus généralement, l'ouverture aux autres disciplines. Cette double vision est fondamentale.

Martine BUNGEWER rajoute également que dans tous les domaines du risque, il faudrait élargir les études aux pays du Sud en prenant en compte la problématique des délocalisations et des risques industriels.

- *Question ouverte : améliorer les registres nationaux des cancers pour mieux prévenir*

Martine BUNGENER réitère la priorité qu'il faut donner lorsqu'on construit un outil de connaissance comme ces registres de maladies, à savoir être clair dans les objectifs que l'on se donne.

Selon Martine BUNGENER, il est illusoire, et très coûteux de surcroît, d'avoir pour ambition de construire des registres exhaustifs et couvrant toutes les formes de cancers et leurs causes. Il est préférable, au contraire, d'avoir des objectifs raisonnés et plus réalisables, afin de disposer de registres mieux ciblés, plus complets, avec une ouverture sur la diversité des prises en charge, avec des données de prévention, etc. Mis à part les DOM et la spécificité locale de certains types de risque, l'extrapolation d'un examen approfondi des cancers d'une région de France à une autre ne paraît pas dénuée de sens et pourrait être plus efficace.

## Compte-rendu de l'audition d'André CICOELLA

Titre :

Conseiller scientifique Inéris

Date : 26 janvier 2009

Lieu : Afsset

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

L'audition d'André CICOELLA s'appuie sur un document préparé au préalable et transmis à l'issue de l'audition (joint en annexe à ce compte-rendu). André CICOELLA a également transmis une copie d'un chapitre à paraître en Mars 2009 dans le traité de prévention aux Editions Médecine Flammarion « l'évaluation des risques environnementaux » ainsi qu'un diaporama.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

André CICOELLA souligne les variations importantes qui existent dans les diverses estimations des parts attribuables à l'environnement comme cause de cancers (de 0,5 % pour les Académies de Médecine et des Sciences en 2001 à 2/3 pour le NCI<sup>17</sup> et le NIEHS<sup>18</sup> en 2003). Ces divergences proviennent de la définition donnée à l' « environnement ».

Selon André CICOELLA, on ne peut plus, aujourd'hui, raisonner « **milieu par milieu** » comme dans les années 70 (milieu du travail, environnement général, alimentation,...). Ceci relevait d'une logique administrative et réglementaire et l'on doit plutôt passer à une logique de « population ». Pour André CICOELLA, nous sommes à l'aube du **3<sup>ème</sup> âge de la prévention** :

- ✓ **1<sup>er</sup> âge de la prévention**, avant les années 80 : approche par milieu – attendre d'avoir des certitudes chez l'homme avant de prendre des mesures – exemple de l'amiante (seule l'approche épidémiologique est prise en considération). Les VLEP sont basées sur cette démarche(exemple ACGIH),
- ✓ **2<sup>ème</sup> âge de la prévention**, années 80 : approche basée sur la démarche d'EQRS préconisée dans le rapport du NRC de l'Académie des Sciences des Etats-Unis de 1983 – prise en compte des données expérimentales et plus uniquement épidémiologiques - quantification des risques - on raisonne source par source avec possibilité d'avoir une approche multi-milieu. Cette approche est encore suivie aujourd'hui pour l'évaluation des risques liés aux ICPE.
- ✓ **3<sup>ème</sup> âge de la prévention**, aujourd'hui : construire de nouveaux outils qui permettent de prendre en compte différents facteurs de risque (alimentation, mode de vie,...) – approche par population sur l'ensemble de la durée de la vie. Cette approche permet de prendre en compte les modes d'exposition. Elle s'appuie sur les sciences dites des « omics » et au plan juridique sur le principe de précaution, devenu depuis 2005 un principe constitutionnel.

Pour revenir aux cancers, selon André CICOELLA nous sommes aujourd'hui incapables de maîtriser « **l'épidémie de cancers** ». On constate aujourd'hui une augmentation de l'incidence non explicable par le seul changement démographique ; or, ni le vieillissement, ni l'évolution démographique ne peuvent expliquer

<sup>17</sup> National Cancer Institute

<sup>18</sup> NIEHS : Institut National des Sciences et de la Santé Environnementale aux USA.

cette augmentation de l'incidence, il faut incriminer l'environnement au sens large. André CICOELLA cite les études faites sur les registres de jumeaux de P. LICHTENSTEIN (2000) en Suède, Danemark et Finlande et les dernières données publiées en France. L'Incidence du cancer en France a progressé entre 1980 et 2005 de + 93 % chez l'homme et de + 84 % chez la femme, le changement démographique n'explique que 41 % de cette augmentation chez l'homme et 29 % chez la femme. Le reste, respectivement + 52 % et + 55 %, doit être attribué à des facteurs d'environnement au sens large du mot.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Pour André CICOELLA, l'opposition environnement / gènes n'a pas lieu d'être : il faut prendre en compte les **interactions** entre les 2. André CICOELLA cite, à ce propos, l'étude effectuée aux USA, dans Long Island, sur les inégalités face aux cancers.

Concernant les **cancers du sein**, pour André CICOELLA, le rapport de l'Inserm n'apporte que peu d'indications. Selon André CICOELLA, il existe 216 substances qui induisent des tumeurs mammaires chez l'animal. Par ailleurs, il faut s'interroger sur la part des différents facteurs : mode de vie (grossesses tardives,...), le travail posté, les cestrogènes dans les cosmétiques, les médicaments,... André CICOELLA souligne l'importance des expositions lors de périodes dites « sensibles », au cours de la grossesse par exemple, après la naissance, pendant la lactation (cf. bisphénol A). André CICOELLA cite l'étude de SOFFRITI sur l'Aspartame et le risque de cancers chez le rat (2007, 1 : Environ Health Perspect. 2007 Sep ; 115(9):1293-7). Cette étude montre qu'une exposition pendant la vie fœtale augmente d'un facteur 2 le risque de lymphomes et leucémies chez des rats exposés et fait apparaître un excès de tumeurs mammaires. .

André CICOELLA revient sur la **classification des cancérogènes** en facteurs avérés ou débattus et regrette que ne soient considérés comme avérés que des cancérogènes pour lesquels des preuves chez l'homme existent. André CICOELLA souhaiterait que soient également considérés comme cancérogènes des facteurs pour lesquels il n'y a pas de preuves épidémiologiques mais seulement des preuves expérimentales chez l'animal ou *in vitro*. Si cette classification était faite à tort (risque de classer des « **cancérogènes sur animal** » non extrapolables à l'homme), l'erreur serait au profit de la santé publique. Aujourd'hui, l'erreur se fait au détriment de la santé publique (cf. amiante)

André CICOELLA regrette que ne soient pas prises en compte, dans cette expertise, les découvertes majeures sur les « **perturbations hormonales** » dont on dispose depuis les années 80-90 et qui pourraient peut-être expliquer les augmentations d'incidences des cancers du sein, de la prostate et des testicules.

André CICOELLA cite, à contrario, l'exemple du **cancer de l'estomac** où l'on voit bien qu'une action sur l'environnement (meilleure conservation par le froid en remplacement du sel et des conserves) a permis de réduire considérablement les risques de cancers (- 2 % par an depuis plusieurs décennies).

André CICOELLA cite, également, les cancers de l'œsophage dont le taux a chuté chez l'homme de 1980 à 2000 (- 40 %) ce qui montre qu'une action de réduction d'un facteur de risque est efficace sur la longue durée.

Ceci est confirmé, d'ailleurs, par une étude sur les populations de Mormons en Utah dont le mode de vie prohibe le tabac et l'alcool et, chez qui, l'incidence des cancers du poumon est divisée par 2 ; par contre pour les autres localisations tumorales et, notamment celles en forte croissance (sein, prostate...), les taux sont similaires à ceux des autres américains ce qui est en faveur de facteurs de risques autres que tabac et alcool.

D'autres explications peuvent être avancées comme le **dépistage** des tumeurs de la prostate par le dosage du PSA ; selon André CICOELLA, cette explication ne suffit toutefois pas à elle seule à expliquer l'augmentation régulière de l'incidence de ce type de cancers comme le montrent les courbes du NCI aux Etats-Unis. Il serait intéressant, d'ailleurs, de calculer la part attribuable au diagnostic dans l'augmentation de l'incidence des cancers.

De même, le vieillissement de la population ne permet pas d'expliquer l'ensemble des augmentations d'incidence de cancers ; **chez les enfants**, par exemple, en Europe la croissance annuelle des cancers au cours des 3 dernières décennies est de 1% (cf. étude Stellariova-Foucher du CIRC, 2004). L'exposition des

mères, et aussi des pères, aux pesticides pourrait expliquer cette augmentation (cf. Zahm & Ward, 1998 revue en 2007 : Infante-Rivard C, Weichenthal S., 1: J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2007 Jan-Mar;10(1-2):81-99).

André CICOLELLA cite également le formaldéhyde et le perchloréthylène, estimant pour ce dernier que sa classification CE en 3 est inadmissible car il y a des données humaines et animales qui permettent de le classer en 1. Au moins trois alternatives de remplacement existent.

En conclusion, pour André CICOLELLA, on peut estimer de façon globale la relation cancer environnement, mais il n'y a pas de réponse possible facteur par facteur à cette question. Plus vraisemblablement, on peut considérer que cette question n'a pas de sens car c'est l'interaction entre gènes et environnement qui est en cause.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

André CICOLELLA met en avant l'application **du principe de précaution**, notamment pour les substances CMR 1, 2 et 3. Il préconise de revoir la classification du perchloréthylène, de l'EGBE et du formaldéhyde.

Il faudrait modifier la classification et introduire de nouvelles catégories, 3bis par exemple, pour tenir compte de toutes les données expérimentales ; ça devrait être un des objectifs du plan cancer et du PNSE II.

André CICOLELLA préconise l'application de la **démarche de l'EQRS** chaque fois que cela est possible, notamment pour prioriser les substances.

Selon lui, il faudrait un **positionnement en France sur le niveau de risque acceptable** :  $10^{-5}$  en population générale,  $10^{-4}$  en population professionnelles (selon lui, les travailleurs sont actuellement exposés à des excès de risque entre  $10^{-1}$  et  $10^{-2}$  si l'on regarde les niveaux actuels des VLE).

Il recommande **une formation des professionnels de santé** (pas seulement des professionnels du soin) dont les ingénieurs, chimistes, architectes, urbanistes,...

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

André CICOLELLA recommande de développer les « **sciences de l'anticipation** » qui viseraient à éviter « l'impact sanitaire ». Cela implique un changement de mode de raisonnement qui conduirait à ne plus partir de la seule épidémiologie mais de se doter d'une nouvelle grille de lecture.

Pour André CICOLELLA, Reach n'apportera qu'une réponse partielle qui permettra de combler les connaissances sur les 12 000 substances actuellement utilisées, mais pas sur les co-expositions et les effets des mélanges.

André CICOLELLA recommande :

- ✓ Le développement des disciplines scientifiques de base de l'évaluation des risques : **toxicologie, expologie** (science ayant pour objet l'analyse des expositions, par exemple, quel est le mode d'exposition des femmes enceintes), **épidémiologie**.
- ✓ Le développement de **registres régionaux voire nationaux de cancers** ; de registres de jumeaux, en priorité un en région Nord-Pas de Calais, un en région Midi-Pyrénées en vue d'étudier l'impact des inégalités.
- ✓ La mise en place de **registres d'animaux domestiques**, les animaux constituant, selon lui, un bon reflet des expositions de l'enfant. De tels registres existent dans l'Etat de New-York.

Il cite, également, les pigeons comme indicateurs de la pollution urbaine mais aussi l'intérêt de surveiller les écosystèmes « suivi d'espèces sentinelles »).

- ✓ La mise en place d'un **Institut de Veille Environnementale** correspondant à l'Institut de Veille Sanitaire. Aujourd'hui, il n'est pas possible, par exemple, d'avoir une vision d'ensemble sur l'exposition aux pesticides ; il regrette que l'OQAI n'ait pas **inclus les pesticides dans leurs mesures**.
  - ✓ D'investir les mêmes moyens que ceux consacrés à l'étude des milieux dans un **grand projet de biomonitoring**, par type de polluants et types de population ; le biomonitoring est appelé à jouer un rôle équivalent et complémentaire au dispositif développé pour mesurer la pollution des milieux.
  - ✓ L'utilisation de **systèmes d'information géographique** qui rassemblent des données de santé et d'exposition.
  - ✓ De rendre accessible les **données issues de la médecine du travail** (depuis le milieu des années 40 !), les **données des ALD** (Arrêt Longue Durée) provenant des statistiques de l'Assurance Maladie (la progression n'est liée aux changements démographiques que pour 25 % de la progression), **du PMSI** (données d'activité hospitalière).
- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

André CICOLELLA constate l'échec du plan Cancer (l'objectif de 20 % de morts en moins n'est pas atteint) ; il demande que soit inclus un volet environnement dans le nouveau plan, prenant en compte l'ensemble des substances cancérogènes et les perturbateurs endocriniens.

## Compte-rendu de l'audition de Sylvaine CORDIER

**Titre :**

Directrice de recherche Unité 625 Inserm  
Membre Conseil Scientifique de l'Afsset  
Membre du Conseil Scientifique de l'InVS

**Date :** 6 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département Méthodologie, Recherche et Relations Extérieures (MeRRE)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Puisque les facteurs environnementaux sont susceptibles d'augmenter le risque de cancers pour plusieurs localisations, ils sont plus intéressants à discuter que les localisations cancéreuses spécifiques.

Au premier rang, à mon avis, arrivent les polluants de l'air qui incluent des cancérogènes connus comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), l'amiant, le tabac passif. Il existe dans l'air d'autres cancérogènes comme les particules. En termes de risque attribuable, l'air est une des voies d'exposition extrêmement importantes : on citera l'exposition à l'air extérieur liée au trafic routier, aux pollutions industrielles, ou à l'air intérieur liée, par exemple, au chauffage.

Un facteur est un peu sous-estimé dans le rapport Inserm, ce sont les polluants de l'eau. Beaucoup de travaux ont été conduits sur les sous-produits de la chloration (désinfection) de l'eau. Ils n'ont pas été cités parce que non établis avec certitude, mais il ne faut pas les sous-estimer. Un grand nombre d'autres produits sont présents dans l'eau tels que les résidus médicamenteux alors qu'ils ne sont pas mesurés, ni étudiés, sur le plan de leur lien avec le cancer dans l'espèce humaine.

Les polluants persistants sont l'héritage du passé, mais ce qui n'est pas l'héritage du passé, ce sont les mécanismes par lesquels ils peuvent agir, en particulier la perturbation hormonale. On sort de la classification par polluants pour passer à une classification par mécanismes, ce qui est une bonne manière d'envisager la question : perturbation endocrinienne, épigénèse.

La contamination alimentaire ne concerne pas directement l'Afsset, mais c'est une voie prépondérante d'exposition aux pesticides, en plus des contaminations aériennes et par l'eau.

Les rayonnements issus de la téléphonie mobile sont peut-être moins anodins qu'on le pensait et prennent une importance toute particulière compte tenu de la présence de ces objets dans notre environnement quotidien.

Les mécanismes des liens entre travail de nuit et risque de cancer du sein passent probablement par des voies hormonales, ce qui montre que la perturbation endocrinienne se niche là où on ne l'attendait pas forcément : on parle là de perturbation de l'horloge biologique. Ce genre d'association ne peut être détecté que par l'épidémiologie, seule capable de donner lieu à des alertes sans a priori, d'où l'importance de l'exploitation des bases de données de surveillance des tendances, ou des variations géographiques, ou des variations selon les groupes de professionnels, ou les groupes de populations.

Les hypothèses générées par cette épidémiologie descriptive peuvent alors être testées, soit par des études épidémiologiques ad hoc, soit par des études toxicologiques et mécanistiques.

En France, par exemple, le cancer du sein est plus fréquent que dans les autres pays européens. Il est important de rechercher s'il s'agit d'une spécificité française en termes de caractéristiques familiales, médicales, socioculturelles, ou s'il s'agit de différences dans les expositions environnementales. C'est le genre d'observation qu'il ne faut pas négliger, et il n'existe pas en France de bureau qui s'occupe spécifiquement de ce type de surveillance : le registre des causes de décès de l'Inserm, ou les registres de cancer existent mais ces bases de données ne recueillent pas de facteurs environnementaux.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

L'exercice est complexe. Il y a une sous estimation de ces facteurs. Il convient de séparer ce qui est professionnel, qui est plus facile à estimer, de ce qui est purement environnemental.

Les cancers professionnels sont sous estimés et ceci entraîne des déficits sur le plan de la réparation.

Il y a une sous estimation du rôle de certains facteurs environnementaux, notamment les produits classés 2a et 2b, et en même temps, une surestimation d'autres compte tenu de la décroissance des niveaux d'exposition à certains polluants.

Il y a une vraisemblable potentialisation entre les différents facteurs cancérogènes qui est rarement prise en compte dans ces estimations de risque attribuable.

Il faut aussi considérer qu'il existe des groupes de population plus vulnérables pour des raisons qui peuvent être génétiques, sociales, professionnelles, etc.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

La pollution de l'air est une priorité. L'action sur le trafic routier et la pollution dans les zones industrielles est difficile mais peut donner des résultats. L'exemple des incinérateurs montre qu'elle a donné de bons résultats, même si ça demande du temps, puisqu'on a maintenant des niveaux de rejets tolérables.

Il faut mieux réglementer et surveiller les pesticides et l'eau. La surveillance plus « poussée » de l'eau est nécessaire. La fréquence des mesures est actuellement fonction de la taille des populations concernées. On devrait surveiller plus régulièrement et produire des paramètres de mesure utilisables dans des études épidémiologiques.

L'accès à certaines données est très difficile. Certaines bases de données sont riches d'informations non accessibles. C'est le cas, par exemple, de la composition des produits contenant des éthers de glycol ou des pesticides.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Pour moi, c'est plus et mieux de surveillance.

On a toujours tendance à aller vers plus de microscopique, alors qu'on doit aussi mieux surveiller les signaux envoyés par les variations dans l'incidence des pathologies.

Cela doit inclure la période d'exposition in utero. Certaines expositions in utero seraient à l'origine de cancers à l'âge adulte. Il faut se préoccuper de façon plus approfondie de cette période pour la femme et l'enfant. On doit prendre en compte toutes les périodes de la vie : de la préconception à l'âge adulte.

Il faut :

- ✓ S'intéresser plus aux interactions entre les différents facteurs : génétiques, environnementaux, etc.
  - ✓ Développer les marqueurs d'action biologique, tels que les marqueurs xéno-ostrogéniques développés par les chercheurs de Grenade (Espagne).
  - ✓ Travailler sur la validation, la signification et l'interprétation de ces bio-marqueurs.
  - ✓ Inciter à des études conjointes au niveau européen.
  - ✓ Inclure les facteurs environnementaux de cancers dans les études épidémiologiques en général.
- 
- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Etudier le rôle des expositions paternelles transmises par des modalités génétiques et épi-génétiques. Ceci est montré par certaines études, surtout chez l'animal.

## Compte-rendu de l'audition de Jean-François DORE

Titre :

Président du CES Agents Physiques à l'Afsset

Date : 3 décembre 2008

Lieu : Afsset

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

Jean-François DORE tient à féliciter les auteurs de l'expertise Inserm qui ont fait un travail remarquable.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Jean-François DORE pense que cela dépend essentiellement de la façon de définir le facteur environnemental (cf. la controverse soulevée par le rapport Circ / Académie de Médecine sur les causes attribuables de cancers en France).

Il pense que si on prend la définition donnée par les auteurs, à savoir qu'on ne prend que les agents classés 1 et 2a (hors 2b, 3 et inclassables), alors il est tout à fait d'accord avec le tableau qui résume la question dans la synthèse du communiqué de presse.

Jean-François DORE pense qu'il y a peu de facteurs cancérogènes spécifiques des localisations cancéreuses mis à part le tabac avec le cancer du poumon et l'amiante avec le mésothéliome. Les radiations ionisantes seraient en association avec plusieurs cancers, en particulier le poumon, le sein et la thyroïde.

A ce sujet, Jean-François DORE explique que l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dans le sud-ouest de la France ne peut pas s'expliquer uniquement par l'accident de Tchernobyl. En effet, il apparaît un début d'augmentation de cette incidence avant cet accident.

Les études actuelles montrent que les examens de radiodiagnostic chez les filles augmentent les risques de cancer du sein et qu'il faut diminuer ces examens. Par contre, le dépistage systématique par mammographie doit être maintenu pour les femmes de plus de 50 ans.

De même, les études montrent une relation entre cancer du sein et travail posté, avec la perturbation du cycle circadien qu'il induirait, sans que les mécanismes soient connus. Une monographie (non encore publiée) du Circ classe le travail posté en 2a. Cette relation a été bien mise en évidence par plusieurs études de qualité, dont une étude portant sur un cluster de cas de cancer du sein chez des femmes travaillant de nuit dans une station de radio australienne (alors qu'on avait incriminé auparavant les antennes radio du voisinage).

Pour les mélanomes, le rôle des radiations non ionisantes est clairement établi par plusieurs études qui montrent que 85 à 90 % des mélanomes sont favorisés par l'exposition au soleil. Le rôle de facteurs génétiques est évidemment présent.

Pour les facteurs débattus, il y a une grande variété d'agents environnementaux pouvant intervenir. Souvent, ils modulent l'expression des cancers avec d'autres facteurs notamment génétiques (l'équipement génétique permet de réagir à l'action de l'environnement). Jean-François DORE cite l'exemple des hémopathies malignes pour lesquelles trop de facteurs sont suspectés, ce qui signifie que l'on a pas encore réussi à identifier le facteur principal.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Cela dépend aussi des définitions.

Le Circ et l'Académie de Médecine ont fait un travail sur les « cancers évitables » en France. Ils ont pris le parti pris de ne considérer que les facteurs avérés. Ils concluent qu'environ 6 % de la mortalité par cancers serait due aux facteurs environnementaux. La réduction de la mortalité passerait donc surtout par une lutte contre les facteurs avérés tels que tabac, amiante. Jean-François DORE constate que le radon n'a pas été pris en compte dans leur analyse.

Les cancers de la prostate sont en augmentation. On ne connaît pas de facteurs spécifiques avérés. Cette augmentation est en lien avec le sur-dépistage par la mesure de PSA. La plupart de ces cancers restent circonscrits et n'ont pas d'évolution défavorable. Les ablations de prostate largement pratiquées créent d'autres problèmes avec les patients. Pour Jean-François DORE, le rapport risque/bénéfice est posé.

Pour les hémopathies chez l'enfant, le problème posé est important. Il y aurait un rôle modulateur joué par un virus, ou le radon. Peut-être une transmission génétique ?

Donc, il n'y a pas de réponse globale à la question, tout dépend de la définition de ces facteurs environnementaux :

- ~ Selon la définition donnée dans le document Circ et Académie de Médecine, dans laquelle la mesure des facteurs environnementaux avérés est fiable, on aboutit à 6 % des cancers.
- ~ Selon une définition beaucoup plus large de ces facteurs, la majorité des cancers aura une cause environnementale. Par exemple, avec cette hypothèse, 85 % des mélanomes auront une origine environnementale.
- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Pour Jean-François DORE, cette question pose problème. Il a travaillé pendant 40 ans sur les cancers de la peau et il considère donc qu'il a une vision biaisée de la question.

L'exposition aux UV favorise la vitamine D et on pourrait avoir tendance à favoriser cette exposition pour cela. Maintenant, on sait qu'il vaut mieux augmenter l'apport alimentaire pour cette vitamine et baisser fortement l'exposition aux rayons UV.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Il faut améliorer les études sur les expositions. C'est difficile. Le document Inserm fait des propositions intéressantes à chaque fois en ce sens.

De même, l'Afsset le fait au travers de l'APR.

L'exemple de la relation entre les lignes électriques THT (400 000 volts) qui augmenteraient l'incidence des leucémies chez l'enfant, par le biais des champs électromagnétiques basse fréquence, montre les difficultés d'étudier cette hypothèse.

Les données convergentes de la littérature montrent une augmentation des leucémies à proximité de ces lignes.

La vérification de cette hypothèse par des études épidémiologiques est très difficile car il y a peu de cas d'enfants directement exposés. Or, il faudrait montrer une relation entre cette incidence et la dose. Jean-François DORE considère qu'une étude épidémiologique au voisinage des antennes relais, ou de lignes haute-tension, ne présenterait pas beaucoup d'intérêt.

Cela peut être dû aussi à une variabilité génétique qui reste à démontrer.

#### **Propositions :**

Améliorer les connaissances sur :

- Hépatite C,
- Virus SV 40.

Pour le SV 40 : Faire des recherches du virus dans le génome de certaines tumeurs. Le SV 40 est signalé dans l'expertise collective Inserm comme cancérigène possible pour plusieurs tumeurs. D'origine simiesque, ce virus, capable de transformer *in vitro* des cellules humaines, est apparemment entré dans l'espèce humaine par la contamination de certains lots de vaccins polio produits par culture du poliovirus sur cellules rénales de singes porteurs du virus SV 40. Le SV 40 a donc pu être retrouvé chez des personnes vaccinées contre la poliomylérite avant 1963. Actuellement, le SV 40 peut être retrouvé chez des personnes nées de personnes vaccinées contre la polio après 1963, et le SV 40 apparaît comme un cancérigène probable (ou un co-cancérigène) pour certaines tumeurs.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Jean-François DORE indique avoir plus regardé les expositions environnementales, pas assez les aspects professionnels.

Or, dans ce dernier cas, on a plus tendance à prendre des mesures de précaution dès que l'on est face à des agents 2a et même 2b, ne serait-ce que pour des raisons médico-légales.

## Compte-rendu de l'audition de Jacques ESTEVE

**Titre :**

PU-PH en retraite ;  
Anciennement chercheur au Circ pendant 20 ans

---

**Date :** 28 janvier 2009

**Lieu :** Inserm

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

### Préambule

L'entretien ne suit pas forcément l'ordre des questions posées.

Avant le début d'audition, Jacques ESTEVE s'est présenté en parlant de son expérience au Circ et à l'Université Claude Bernard.

Jacques ESTEVE est un mathématicien à l'origine. Il a été Chef de Département de biostatistiques au Circ. C'est un chercheur en épidémiologie dont le domaine d'intérêt porte particulièrement sur les facteurs de risques de cancers. Il a été très impliqué dans le lancement des premiers registres de cancers en France avec l'association Francim, la DGS et l'Inserm, en tant que spécialiste de l'épidémiologie descriptive et conseiller ayant connaissance de la situation internationale. A ce propos, il pense que la France était en retard au début des années 1970, mais qu'elle a, actuellement, largement comblé ce retard et est en mesure de fournir des statistiques fiables d'incidence et de survie du cancer en enregistrant la maladie dans une population de la taille de celle des pays scandinaves qui correspond environ à 15 % de la population française. Pour l'avenir, Jacques ESTEVE pense qu'il faut continuer et renforcer la stratégie engagée en soutenant les registres de cancers au niveau local, y créant de véritables équipes de recherche en épidémiologie, et considère qu'un registre national de qualité est actuellement utopique, sauf pour les registres de cancers de l'enfant dont l'intérêt est évident pour des raisons de précision statistique et dont la faisabilité a été démontrée, les enfants malades étant inclus dans leur grande majorité dans des essais cliniques. Il y a donc possibilité d'obtenir des données exhaustives sur l'incidence et la mortalité des cancers de l'enfant au niveau national.

L'analyse des données de registres de l'association Francim est actuellement réalisée par une équipe spécialisée mise en place par Jacques ESTEVE dans le service de Biostatistique des Hospices civils de LYON qu'il a créée en 1997. Cette équipe fournit régulièrement, en collaboration avec Francim et l'InVS, des estimations nationales d'incidence, mortalité et survie du cancer en France.

Concernant l'expertise de l'Inserm, il pense que c'est un travail de qualité avec une revue de littérature de premier plan. Cependant, il pense que c'est un travail qui n'approfondit pas suffisamment les questions que se pose le lecteur potentiel sur les causes du cancer en 2010. L'expertise a surtout consisté à faire un commentaire des articles publiés sans prise de position sur les différents sujets abordés. Ce rapport sera peu utile aux non-spécialistes, mais rendra service aux épidémiologistes qui voudraient entreprendre une recherche sur cancer et environnement et souhaiteraient avoir à leur disposition une première analyse bibliographique.

*L'entretien se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues.*

### Compte rendu de l'entretien

Jacques ESTEVE pense qu'il est difficile de répondre en quoi on est en accord ou en désaccord avec l'expertise Inserm car, malgré sa richesse et sa qualité, il n'y a aucune prise de position et l'approche est

purement descriptive. En particulier, il n'est dit nulle part que l'augmentation de l'incidence du cancer est largement dominée par l'augmentation du cancer du sein et de la prostate qui contribuent à plus de 50 % des cas de cancers supplémentaires sur l'ensemble des localisations de cancer dont l'incidence augmente. En outre, le cancer de la femme arrivant en deuxième position est le cancer du poumon. Ces remarques auraient hiérarchisé les résultats et conduit à s'intéresser à la validité de l'argument qui attribue l'augmentation de l'incidence à l'environnement, entendu au sens étroit, et défini comme imposant des agressions par des agents chimiques (ou physiques) dans la vie privée ou professionnelle.

- *Croissance de l'incidence du cancer de la prostate*

Le développement des connaissances scientifiques montrent que toutes les périodes de l'existence ne sont pas identiques du point de vue du risque cancérogène. La priorité doit être mise sur l'impact de l'exposition pendant la gestation et plus largement sur les populations sensibles comme les populations immunodéprimées.

Parmi les faits intéressants et à retenir dans ce contexte, Jacques ESTEVE cite la comparaison de l'incidence observée en Suède et en Finlande d'une part (où le dépistage par PSA est utilisé), et celle observée au Danemark d'autre part (ou le PSA n'est pratiquement pas utilisé). Dans ce dernier pays, l'incidence du cancer de la prostate est la moitié de celle observée dans les deux précédents, alors que la mortalité est pratiquement la même dans les trois pays.

Il faut noter toutefois que l'incidence a augmenté aussi au Danemark, bien que dans une moindre mesure. Donc, il y a probablement d'autres facteurs de l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate pour la détermination desquels on n'a toutefois aucune piste sérieuse.

- *Croissance de l'incidence du cancer du sein*

L'augmentation de l'incidence est importante, régulière et ancienne partout dans le monde, même dans les pays à faible risque comme le Japon. Quand on compare l'incidence dans ce dernier pays à celle du Danemark, pays à haut risque où il y a eu très peu de dépistage, on constate le même type de croissance par cohorte de naissance, les courbes d'incidence de chaque génération étant parallèle et se décalant à un niveau plus élevé génération après génération.

En d'autres termes, l'accroissement du risque commence aux âges les plus jeunes et se propagent tout au long de la vie de chaque génération. En France, où un dépistage important existe, le type de croissance reste le même mais le phénomène est amplifié : les écarts d'incidence entre les générations 1920-1930 est moins importants qu'entre les générations 1930-1940. Toutefois, les données limitées sur les générations les plus jeunes (1940-1950) suggèrent que le phénomène de croissance par génération s'atténue. Si les données internationales montrent clairement une augmentation de l'incidence liée au style de vie des femmes, il est clair que le dépistage a joué un rôle important dans les pays où il est pratiqué. Aux Etats-Unis, par exemple, l'incidence du cancer *in situ* a été multipliée par 7 entre 1980 et 2000, période d'accroissement intensif du dépistage.

De toutes ces observations, une hypothèse privilégiée est que l'initiation du cancer du sein commencerait entre l'âge de la puberté et l'âge de première grossesse, elle prédisposerait à la survenue de la maladie. Plus cette période est longue et plus les chances d'initiation du cancer sont grandes. Les promoteurs joueraient ensuite un rôle important dans la survenue de la maladie.

Cette hypothèse ne pourrait se vérifier que par une longue étude de cohorte, avec un recrutement de jeunes adolescentes, qui peut durer 30-40 ans. Seule une grande institution nationale, voire européenne pourrait faire ce type d'étude.

La plupart des études faites actuellement portent sur des personnes âgées de plus de 50 ans, suivies dans le cadre de campagnes de dépistage. Les facteurs mis en évidence sont des facteurs liés à l'activité hormonale. Ce sont essentiellement des promoteurs. Les observations récentes sur la baisse d'incidence liée à l'arrêt des traitements hormonaux substitutifs confirment cette idée.

Il est peu vraisemblable que des facteurs de risque « chimique » apparus récemment dans l'environnement jouent un rôle quelconque sur l'évolution observée qui s'étale sur plus d'un demi-siècle.

- *Part de l'environnement*

Selon Jacques ESTEVE, l'hypothèse que l'augmentation de l'incidence des cancers serait due à la « pollution chimique » est fausse puisque, comme indiqué plus haut, seulement 2 localisations cancéreuses, sein et prostate, jouent un rôle important dans celle-ci et qu'il n'existe pour eux aucun facteur de l'environnement responsable de façon crédible.

La remarque faite dans « l'appel de Paris », à savoir que l'augmentation de l'incidence n'est pas liée au tabac et à l'alcool, est tout à fait correcte. En fait, la baisse de la consommation du tabac, et surtout de l'alcool chez l'homme, a conduit à la baisse très prononcée de l'incidence de tous les cancers liés à une exposition alcool-tabagique. Il faut noter, toutefois, que le niveau de risque associé à ces expositions est considérable. Par exemple, le niveau de risque relatif de cancer du larynx chez un gros fumeur, buveur modéré, est de 10 ; il est égal à 40 chez un gros buveur. Donc, si le facteur environnemental est réel, il ne peut pas être de cet ordre, sinon on « verrait » des effets d'une ampleur comparable à celle des effets du tabac et de l'alcool. Donc, prétendre que l'accroissement de l'incidence est dû à « l'environnement chimique » ou professionnel n'est pas raisonnable.

Les effets détectés pour les facteurs de l'environnement sont d'un ordre de grandeur inférieur à ceux associés au style de vie. Même en admettant un effet synergique des « multi » expositions, on n'expliquerait pas les changements observés pour le sein et la prostate. En ce qui concerne les autres localisations qui augmentent, sauf pour le poumon chez la femme et le mélanome dans les deux sexes, le niveau des expositions suspectées est généralement faible dans l'environnement général. S'il existe, l'effet serait de l'ordre des fluctuations aléatoires de l'échantillonnage. Jacques ESTEVE rappelle que l'épidémiologie aura toujours des difficultés à détecter les effets des faibles doses au sens où ces doses se définissent comme celles dont les effets sont du même ordre de grandeur que les fluctuations aléatoires de l'incidence ou de la mortalité dans les études de taille habituelle. Pour mettre en évidence un tel risque, il faut des études ayant une forte puissance, donc des grands échantillons sur une longue durée.

La plupart des études actuelles cas-témoins montrent des augmentations de niveau de risque de 1 à 1,5 % et donnent, au plus, des hypothèses de recherche. Beaucoup d'entre elles manquent de rigueur scientifique. Elles comportent des facteurs de confusion et des biais, et produisent ainsi beaucoup trop de faux positifs. A ce propos, Jacques ESTEVE cite un article récent de Paolo BOFFETTA (*Paolo Boffetta, and all. 2008*).<sup>19</sup> Pour Jacques ESTEVE, certaines méta-analyses conduisent à des modifications des valeurs mesurées dans les études originales pour leur permettre de rentrer dans le moule d'une analyse commune. Elles aboutissent à transformer des résultats négatifs initiaux en résultats positifs dans l'étude finale. C'est inquiétant ! (Voir par exemple les méta-analyses étudiant l'effet des champs magnétiques de très faibles fréquences sur les leucémies de l'enfant.)

Ces études ne peuvent pas donner de résultats crédibles. Il faut des études solides et cohérentes sur cohortes prospectives : la mesure de l'exposition doit précéder la survenue de la pathologie.

Jacques ESTEVE cite l'exemple de la recherche de l'explication de la croissance du cancer du poumon dans les années 50, où plusieurs facteurs étaient incriminés : goudronnage des routes, usine à gaz, charbon des poêles de chauffage etc. Il a fallu que Richard DOLL conduise une longue étude de cohorte et patiente plusieurs années pour que l'hypothèse du rôle du tabac, démontrée crédible dans des études cas-témoin, soit universellement acceptée comme scientifiquement démontrée.

En conclusion, dire que « l'environnement est responsable » est une sorte de slogan qui, jusqu'à présent, n'a conduit à aucune stratégie de mise en place d'étude scientifique utile, comme ce fut le cas dans l'exemple précédent.

En plus de cela, Jacques ESTEVE insiste sur les études d'exposition pour mieux connaître les niveaux et les conditions d'exposition, en particulier en milieu professionnel. Il pense que les compétences des hygiénistes qui savent bien mesurer les expositions soient mises en commun avec celles des épidémiologistes pour arriver à une meilleure appréciation du rôle des cancérigènes avérés dans la survenue du cancer.

Répondant à une question spécifique, Jacques ESTEVE pense que le Circ a raison de considérer les cancérogènes avérés sur l'animal (2A) « comme cancérogènes sur l'homme sauf démonstration du contraire » (Par exemple, par des différences de métabolisme expliquant la spécificité de l'atteinte chez l'animal.)

<sup>19</sup> Paolo Boffeta, Joseph K. McLaughlin, Carlo La Vecchia, Robert E. Tarone, Loren Lipworth, William J. Blot. False-Positive Results in Cancer Epidemiology : A Plea for Epistemological Modesty. *Commentary | JNCI* 2008,100, 988-995

- *Appréciation du risque*

Un risque relatif de 2 est évidemment important puisqu'il représente un doublement du risque par rapport à la population non exposée. Mais, pour le mettre en évidence de façon convaincante, il faut des études très rigoureuses et la plupart des études rétrospectives n'ont pas la rigueur nécessaire. Elles sont le plus souvent non interprétables en raison de l'importance des biais, des facteurs de confusion, et de l'incertitude des mesures.

Jacques ESTEVE cite l'exemple de l'étude Interphone sur le risque associé au téléphone mobile. L'absence de consensus entre les investigateurs est juste le reflet de ce type de difficulté.

Les méta-analyses des études d'observation ne sont pas une solution pour obtenir des résultats plus convaincants. Le succès des méta-analyses des essais randomisés a conduit à accorder trop de crédit aux méta-analyses des études d'observation qui posent des problèmes de nature différente, rarement pris en compte.

Concernant la proposition de croiser les données géographiques avec les données d'incidence des registres, il craint que ce ne soit pas très fiable à cause des facteurs de confusion nombreux qui conduisent au piège de « l'erreur écologique ». Par exemple, une étude finlandaise avait montré que le cancer du sein et le cancer du col de l'utérus étaient tous deux plus fréquents dans les municipalités les plus riches. Alors que le cancer du sein survenait, en effet, chez les femmes les plus favorisées, le cancer du col survenait au contraire chez les femmes les plus défavorisées des municipalités les plus riches, d'où le résultat obtenu. De nombreux projets d'études écologiques à grande échelle ont été conduits dans les années 1980 et n'ont donné aucun résultat intéressant. Si cette approche n'est pas à négliger, elle demande probablement une sérieuse réflexion méthodologique avant de la mettre en œuvre.

Enfin, Jacques ESTEVE dit que l'épidémiologie a apporté la preuve de son efficacité dans le passé. Aujourd'hui, les questions qu'elle doit analyser sont sans doute plus complexes et, si elle va trop vite, « sans assurer ses arrières », vu le grand nombre de choses qu'on lui demande, elle dérapera dans des directions non souhaitables et donc perdra toute crédibilité scientifique.

- *Recommandations*

- \* Investir financièrement et intellectuellement pour assurer la fiabilité des registres de cancers existants. L'évaluation des équipes actuelles est nécessaire mais elle doit conduire à renforcer les plus faibles non à fermer des registres. On ne fait pas d'épidémiologie du cancer sans une épidémiologie descriptive forte.
- \* Faire des études de cohortes prospectives internationales, en particulier une grande étude sur le cancer du sein recrutant les sujets avant la puberté. Ces études seront très chères. Le financement par l'industrie n'est pas forcément mauvais et devrait être recherché toutes les fois que l'industrie a un intérêt dans le résultat. Il n'y a pas conflit d'intérêt si on a la garantie de l'indépendance des chercheurs (c'est le cas, par exemple, de l'étude des travailleurs du nucléaire) et la garantie de libre publication des résultats.
- \* Développer la multidisciplinarité en épidémiologie, c'est-à-dire développer les connaissances en mathématiques, biologie et épidémiologie. La formation médicale des chercheurs est indispensable mais n'est pas suffisante. Assurer de bonnes connexions pour être en mesure d'échanger des connaissances entre épidémiologistes, toxicologues et cliniciens.
- \* Faire des études sur l'exposition aux cancérogènes connus (Circ 1 et 2a) en milieu professionnel avec la participation des hygiénistes et des médecins de travail en améliorant leur culture épidémiologique. Faire si possible ces études en population générale.

## Compte-rendu de l'audition de Jean-Paul GAUDILLIERE

**Titre :**

Directeur de recherche Inserm (Cermes)  
Historien des sciences et de la médecine

**Date :** 6 janvier 2009

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DECID)

*L'entretien se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues*

### Sur le cadrage épidémiologique de l'expertise

Jean-Paul GAUDILLIERE précise qu'il a travaillé sur les transformations des savoirs, de la santé et de la médecine au 20<sup>e</sup> siècle, en particulier sur la recherche biomédicale, la recherche thérapeutique et, au-delà, sur la façon dont sont articulés savoirs, pratique médicale et leurs usages dans d'autres espaces sociaux qui peuvent être technologiques, industriels ou politiques. C'est un travail qui, de manière générale, démarre de la question des savoirs, de leur statut, de leur genèse et de leurs modalités d'usage. C'est comme cela qu'il a été amené à s'intéresser à un certain nombre d'objets qui sont à la croisée de « santé et environnement » et, en particulier à un certain nombre de questions comme la conduite de l'expertise, le débat public et les modalités de la gestion du risque.

Pour commencer Jean-Paul GAUDILLIERE veut réagir aux deux premières questions, celle portant sur les points de consensus dans le domaine et celle de la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs.

Réagir au sens où c'est une formulation des questions qui, à son avis, est une bonne illustration des mérites et des points faibles de cette expertise.

Jean-Paul GAUDILLIERE dit que l'expertise Inserm peut difficilement s'appeler uniquement « Cancers et environnement ». C'est plutôt une expertise qui devrait s'appeler « *Cancers et environnement : approche épidémiologique* », d'une part pour éviter des mésinterprétations ou des fausses attentes par rapport à ce qu'est son contenu et, d'autre part, parce que « *approche épidémiologique* » en sous-titre rendrait visible l'importance donnée à l'ensemble des outils, concepts et méthodes de l'épidémiologie dans la définition du problème. De ce point de vue-là, c'est une expertise qui est un remarquable travail de synthèse de ces données et de l'ensemble des travaux qui sont consacrés à l'analyse statistique des associations entre l'apparition de cancers et l'exposition à divers polluants, substances chimiques, et autres facteurs environnementaux. Quand on la regarde avec un œil qui n'est pas celui d'un épidémiologiste, cette expertise est profondément marquée par cette entrée. Cela se retrouve dans la place accordée aux dispositifs d'enquête et à leur construction, aux modèles et tests utilisés pour évaluer la signification statistique des résultats. Ce cadrage par l'épidémiologie a un certain nombre de conséquences dans la hiérarchie de ce qui est retenu non seulement comme données mais aussi comme frontières du domaine. Jean-Paul GAUDILLIERE pense que c'est un élément important à prendre en compte pour répondre à la première question sur les éléments de consensus du domaine.

Jean-Paul GAUDILLIERE mentionne deux illustrations. D'abord, la place assez limitée qui est donnée à la toxicologie et aux données d'expérimentation de laboratoire. Certes, toute interprétation des observations faites chez l'animal pose des problèmes difficiles de traduction et de transposition à ce qui se passe chez l'homme. C'est une difficulté classique de la modélisation. De ce point de vue, la toxicologie pose autant de

problèmes que l'analyse des corrélations statistiques. Ce n'est donc pas une raison pour marginaliser ce type de données. Or, c'est le cas de cette expertise. On pourrait faire l'exercice de regarder dans les 1 800 articles indiqués dans la bibliographie ce qui vient de la toxicologie, mais il y a fort à parier que la hiérarchie entre ces deux formes de preuve n'y soit très marquée. De fait, la toxicologie n'apparaît que de deux façons dans l'expertise : au début, dans le chapitre consacré à la description d'un certain nombre de mécanismes généraux d'action des polluants ou des substances chimiques, et d'autre part dans les chapitres qui parlent des mécanismes moléculaires de survenue de chacun des types de cancers discutés. A cela il faudrait ajouter, bien que ce soit de façon indirecte, le recours à la classification du CIRC qui, elle, accorde un poids important à l'expérimentation.

L'autre exemple, que Jean-Paul GAUDILLIERE trouve aussi révélateur de cette hiérarchisation, est le fait que dans les annexes, lorsqu'il est question de la discussion méthodologique sur les critères permettant de conclure de l'observation d'une corrélation à une relation de causalité, on retrouve une liste des années 1960 établie par HILL dans le contexte des discussions sur la relation entre consommation de tabac et cancers du poumon. Cela appelle deux remarques. La première est historique. Ces critères ont été sélectionnés par HILL a posteriori et n'ont qu'un rapport indirect avec la façon dont la controverse sur le tabac s'est déroulée et a été tranchée. La hiérarchie proposée n'est pas ce qui a justifié le résultat de la controverse mais le résultat même de cette clôture. La seconde remarque est plus décisive, elle renvoie au fait que cette liste de critères a beaucoup vieilli. Ne serait-ce que parce que l'épidémiologie a beaucoup évolué, notamment par le contact avec d'autres formes de savoir et la prise en compte de nouveaux enjeux. Un bon exemple de cette évolution est l'existence aux Etats-Unis d'un petit milieu d'épidémiologie dite sociale et environnementale (représenté à la Harvard School of Public Health). Celui-ci a introduit de nouvelles façons d'enquêter, insistant sur la nécessité de prendre en compte les conditions de vie, les trajectoires sociales des personnes et des communautés afin de réfléchir aux modalités d'exposition tout au long de la vie, mais aussi de travailler sur les expositions multiples liées aux lieux de vie, aux formes d'habitat et de rapport aux sites industriels ou agricoles. Ces évolutions justifierait sans doute de recourir à d'autres considérations que celles introduites par HILL, avec des critères tenant compte d'une plausibilité écologique ou environnementale.

Dernier point sur ce thème, le cadrage par l'épidémiologie a des conséquences sur la nature des points de consensus, par exemple pour dire que tel composé ou polluant a un rôle carcinogène avéré, probable mais non démontré, ou encore marginal. Jean-Paul GAUDILLIERE prend l'exemple des perturbateurs endocriniens. Introduire d'autres registres de savoirs que l'épidémiologie permettrait peut-être de dire autre chose sur leur rôle comme facteurs de cancérisation que ce qui est dit dans l'expertise.

Depuis le début des années 1990, la littérature accessible par PubMed sur les perturbateurs endocriniens représente près de 2 000 articles. La bibliographie de l'expertise en reprend une trentaine. Parmi les absents remarquables, il y a non seulement toutes les données venant de l'écologie et les écosystèmes, celles portant non seulement sur les troubles de la reproduction observés dans la faune sauvage mais aussi sur la genèse de tumeurs. Mais, sont aussi absentes les tentatives de modélisation en laboratoire des effets perturbateurs qui se sont accumulées depuis dix ans, en particulier pour mettre au point des tests permettant de classer les molécules en fonction de leurs effets de perturbation des régulations hormonales. Une des conséquences de ce choix est le peu de crédit accordé à un des changements qui a radicalement changé la nature des discussions sur les faibles doses, à savoir l'intérêt pour les expositions longues et surtout pour les fenêtres de sensibilité, en particulier les périodes critiques du développement.

Jean-Paul GAUDILLIERE veut enfin insister sur les choix de sources et d'acteurs qui vont avec ce cadrage épidémiologique. Par exemple, au niveau des publications, l'*International Journal of Cancer* est bien plus présent que *Environmental Health Perspectives*. Au-delà, la littérature dite grise est très peu présente. Non seulement celle venant des ONG (ce qu'on pourrait discuter car certaines disposent d'experts extrêmement compétents) mais aussi celle des agences. L'EPA a lancé un programme sur les perturbateurs endocriniens dès 1997. Celui-ci a produit une série importante de rapports, de bilans intermédiaires qui n'apparaissent pas dans la littérature discutée.

## Gestion et maîtrise des risques

Plutôt que définir des priorités d'action, Jean-Paul GAUDILLIERE souhaite faire quelques remarques générales sur ce que signifie gérer par le risque. Toute une littérature de sciences sociales a insisté sur le caractère historique de cette catégorie, montrant comment, au 20<sup>e</sup> siècle, toute une série de dangers ont été

retraduits en termes de risque. C'est, par exemple, le cas de la question de l'hérédité. On peut suivre comment la question de la transmission familiale et de l'accumulation au sein de groupes spécifiques d'un certain nombre de pathologies a été retraduit en termes de risque génétique après la Seconde Guerre mondiale. C'est aussi le cas du danger thérapeutique des médicaments qui est devenu un risque iatrogène. Les sciences sociales ont aussi insisté sur le fait que les modalités de construction de ces risques ont évolué autour du temps. Entre la modélisation animale de la carcinogénèse des années 1970 et les études d'ADN menées aujourd'hui, on perçoit facilement l'ampleur des déplacements.

Cette mise en risque progressive n'est pas qu'un changement technique et un progrès des connaissances, c'est aussi une transformation profonde dans la manière de définir et de prendre en charge les problèmes posés par les relations entre activité industrielle, modes de vie et santé. La politique est une politique qui, non seulement accorde une importance majeure à une expertise pensée en termes d'utilisation des statistiques et des probabilités, mais aussi à certaines formes de négociations entre acteurs sociaux. La politique du risque est une politique

*Stakeholders* qui s'appuie sur l'idée que la société est faite de porteurs d'intérêt qui vont avoir chacun un point de vue particulier sur le risque et que l'enjeu de la gestion du risque est de mettre l'ensemble de ces porteurs d'intérêt autour de la table pour arriver à un compromis et à l'optimisation de ratio calculables entre bénéfices et risques.

Un bon exemple de cette politique et de ces changements est fourni par l'amiante. Il y a eu deux grandes crises (au sens de controverses publiques et de mobilisations) de l'amiante en France : les années 1970 et les années 1990. Ces deux périodes de crises ont eu des résultats très différents, puisque celle des années 1990 a eu pour conséquence l'interdiction de l'utilisation de l'amiante, alors que la précédente était restée dans le cadre de l'usage raisonnable. Ces deux crises correspondent en fait à deux modalités de la politique du risque. Dans les années 1970, le risque est encore défini principalement dans le cadre des expositions professionnelles avec une gestion par les structures paritaires associant syndicats et patronat. Dans les années 1990, la définition du risque est devenue environnementale et la question des seuils et des relations doses/effets est totalement transformée par le débat public, par l'irruption du principe de précaution. Dans ce cas, comme dans bien d'autres – Jean-Paul GAUDILLIERE cite le cas des thérapies hormonales de la ménopause – on a évolué d'une régulation exclusivement professionnelle à une régulation qui fait aussi intervenir les consommateurs et usagers avec une expertise – souvent conflictuelle – menée dans les arènes publiques, c'est-à-dire dans la sphère juridique, dans les arènes politiques, dans les médias.

## Intégrer les sciences sociales

Jean-Paul GAUDILLIERE voudrait finalement reformuler la question « 4 » autour de la question de l'intégration des sciences sociales dans l'expertise. Qu'est-ce que cela aurait changé si cela avait été fait ? De manière assez banale, on peut dire qu'une expertise de sciences sociales aurait contribué à élargir la manière de définir les problèmes, par exemple à prendre en compte les perceptions et les attentes des personnes au-delà des seuls risques quantifiés par l'épidémiologie ou la toxicologie.

Jean-Paul GAUDILLIERE insiste toutefois sur un autre effet d'une intégration des sciences sociales : aider à réfléchir sur les modalités de production des savoirs sur « santé et environnement ». Pour illustrer cet apport, on peut revenir sur l'exemple du distilbène, cet analogue d'estrogènes utilisé dans toutes sortes d'indications médicales dont la prévention du risque de fausse-couche chez les femmes enceintes et qui s'est révélé cause de cancers et de malformations chez leurs filles. C'est une histoire intéressante en soi et aussi parce qu'elle est aux Etats-Unis un point de départ de la réflexion sur faibles doses et exposition environnementale. Il y a de ce point de vue un contraste très fort entre les « affaires » distilbène en France et aux Etats-Unis. Aux Etats-Unis la mise en évidence du lien entre prise de distilbène chez les femmes enceintes et l'apparition à la prochaine génération de filles soit de malformations, soit de cas de cancers, a été discutée à partir de 1971, soit 10 ans avant que quelque chose soit évoqué en France. Mais l'autre élément du contraste, le plus important pour notre discussion, c'est le rapport à l'environnement, le fait qu'aux Etats-Unis une liaison forte a été faite entre le distilbène agricole (comme principal adjuvant de croissance utilisé chez les bovins) et le distilbène utilisé en prescription médicale. En France, on a eu deux discussions totalement séparées : une discussion médicale et une petite discussion sur les hormones en élevage et les deux ne seront jamais associées.

Ce que peut amener une approche socio-historique, c'est de comprendre pourquoi il y a eu une telle différence entre la France et les Etats-Unis. Comment aux Etats-Unis, dans les lieux de l'expertise publique

un certain nombre d'acteurs ont établi cette liaison ? Comment le débat sur le distilbène va relancer la discussion sur la carcinogénèse à faibles doses ? Ce constat est surprenant parce qu'on aurait pu penser que l'importance de la tradition physiologique en France aurait justement pu amener des liens entre médecine humaine et médecine vétérinaire. Or, ce n'est pas ce qui se passe. Pourquoi ? Précisément parce qu'entrent en ligne de compte les modalités publiques de l'expertise. Ce qui compte, ce n'est pas tant les modalités de travail au sein du laboratoire, mais c'est le fait que cette discussion sur le distilbène a été - aux Etats-Unis - une discussion au Parlement, dans les médias, et dans les tribunaux, mobilisant d'autres acteurs et d'autres compétences que dans la configuration française et produisant – du même coup – d'autres registres de preuve.

Le rôle des sciences sociales n'est donc pas seulement d'objectiver et d'aider à comprendre les perceptions du risque mais peut aussi être de questionner la nature et les modalités de genèse des savoirs. Ne serait-ce qu'en rappelant que les savoirs sont situés, que face à un problème il existe rarement une seule « one best way » mais plusieurs registres de preuves, qu'il y a une pluralité d'acteurs compétents, qu'on a tout intérêt à préserver et à organiser les processus d'expertise de manière à préserver cette pluralité.

## Compte-rendu de l'audition de Philippe GRANDJEAN

**Titre :**

Professor - Institute of Public Health - Research Unit of Environmental Medicine - University of Southern Denmark – Odense [DAN]  
Adjunct Professor - Harvard School of Public Health - Department of Environmental Health – Boston [USA]

**Date :** 24 novembre 2008

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Elisabeth ROBERT-GNANSIA**, Chef du Département Méthodologie, Recherche et Relations Extérieures (MeRRE)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DECID)

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Quelques rares cancers sont expliqués exclusivement par des facteurs génétiques et c'est le cas, par exemple, des rétinoblastomes. Il y a cependant de plus en plus d'arguments pour dire que la plupart des cancers sont le résultat d'une interaction entre gènes et environnement.

Dans presque tous les cas de cancers, on pense que l'individu exposé à un cancérogène n'aurait pas eu le même risque de développer un cancer avec un patrimoine génétique différent. A l'inverse, on connaît des maladies génétiques qui peuvent être contrôlées par une alimentation appropriée. Ainsi, un régime sans phénylalanine dès la naissance prévient les complications de la phénylcétonurie et permet le développement normal de l'enfant. On pourrait penser aux antioxydants vis-à-vis de cancers qui se développeraient autrement à cause de la pollution de l'air.

Il y a quelques années, on entendait des épidémiologistes évaluer la part de chacun des facteurs de risque connus dans l'origine de tel ou tel cancer. Faire un tel exercice constitue une erreur et c'est sans intérêt. Ainsi, un cancer peut être le résultat de facteurs « nécessaires », combinés aux gènes, à l'alimentation et à d'autres éléments encore.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Comme je l'ai déjà dit, la contribution des facteurs environnementaux est de toute évidence importante. On connaît de nombreux facteurs de risque et si on en supprime un seul, on est susceptible d'avoir un effet préventif très significatif.

Il y a beaucoup d'inconnues : très peu de produits ont été classés 1 ou 2 par le Circ. Parmi ceux qui n'ont pas été évalués, la grande majorité serait probablement dans le groupe 3.

Mais il faut souligner que l'absence de preuve n'est pas une preuve d'absence de risque. On sous-estime la vraie contribution de l'environnement.

Sur la question de l'incertitude, nous sommes, du moins je l'espère, dans un moment de transition de la science.

Dans le passé, on étudiait le même facteur en creusant longtemps le même sillon, afin de comprendre le mécanisme d'action aussi finement que possible. Les chercheurs et universitaires sont responsables de cet

état de fait : reproduire les mêmes modalités de recherche de génération en génération est une solution de facilité.

A cela il faut ajouter une résistance de la société à accepter qu'une série d'arguments scientifiques sans preuve tangible soit suffisante : « si on n'est pas sûr, pourquoi bannir l'amiante, ou bien ne serait-il pas moins cher de garder les tuyaux en plomb ? » On trouvera toujours des scientifiques pour soutenir ce genre de raisonnement.

Il faut cependant être conscient que la science n'apportera jamais une certitude à 100 % sur le risque d'un facteur d'exposition. C'est la responsabilité des parties prenantes et des agences de régulation de dire à un moment : on en sait assez pour prendre des décisions, pour agir, pour interdire telle substance.

Le principe de précaution inscrit dans le traité européen est très utile, mais le problème est que les politiciens ont jusqu'à maintenant eu tendance à ne lui reconnaître du mérite que pour la forme. Ils l'utilisent lorsqu'ils veulent faire quelque chose qu'ils considèrent comme bon pour le public mais, dans **d'autres circonstances ou** sur d'autres sujets où ils ne l'appliquent pas, ils n'expliquent pas pourquoi. Aussi les chemins qui mènent à l'application du principe de précaution sont eux-mêmes incertains.

Et je crois que dans cette période de transition, nous attendons des signaux de la part de la Cour Européenne de Justice et des autorités de l'UE pour dire que nous en savons assez sur le plomb, l'amiante, le mercure, et qu'il convient désormais de s'intéresser aux sulfonates perfluorés (PerFluoroOctane Sulfates, PFOS), au bisphénol A et à d'autres substances sur lesquelles il y a de grandes incertitudes. Si l'Inserm ou d'autres organismes de recherche avaient abandonné l'amiante, le plomb, les PCB, etc. pour commencer à s'intéresser à ces substances qui nécessitent plus de recherche, on en saurait déjà plus aujourd'hui. C'est la responsabilité des financeurs de la recherche de choisir des projets sur les molécules dont on ne sait pas grand-chose.

Pour revenir au bisphénol A, pourquoi ne rien faire ? Les Américains n'ont d'abord pas jugé les éléments suffisants pour retirer les biberons concernés, mais les associations de consommateurs ont fait beaucoup de bruit autour des risques potentiels de ce perturbateur endocrinien. Un boycott a été organisé sur les biberons contenant du bisphénol A. Ce sont elles qui ont poussé Santé Canada (Health Canada) à bannir ces biberons. L'EFSA en Europe doit prendre des mesures, en accord avec le principe de précaution inscrit dans la constitution mais les comités de sécurité alimentaire sont réactionnaires.

Application du principe de précaution en sciences.

La science dit « cette association est significative avec  $p < 0,05$  », mais ce n'est pas directement utilisable pour le décideur. Ce qui est utile, c'est l'intervalle de confiance et, en particulier, sa borne supérieure. J'ai organisé en 2002 une conférence sur le principe de précaution et son implication pour la Santé Publique dans la Science parce que si vous dites, à l'Afsset : « Nous voulons agir sur la base de preuves incertaines. », alors vous n'avez pas besoin que la Science démontre que telle association est statistiquement significative avec la valeur  $p$ . Ce que vous voulez savoir est de combien tel facteur pourrait jouer sur le système immunitaire, par exemple. Ce n'est pas une association significative. En regardant l'intervalle de confiance, vous vous demandez : « Est-ce que cela pourrait-être un gros problème ? ». C'est dans la nature du principe de précaution de poser que l'absence de certitude ne devrait pas empêcher d'agir pour prévenir quelque chose qui peut être un problème majeur de santé environnementale. Et le « majeur » est la limite supérieure de l'intervalle de confiance.

Où mettre la limite ? Je ne pense pas que ce soit du domaine des scientifiques, mais de celui des Agences de régulation comme l'Afsset, avec les parties prenantes. En raison du degré d'incertitude, le scientifique n'est pas la bonne personne pour vous donner la réponse. Les scientifiques ne sont pas encore prêts pour cela. Ce qu'ils peuvent vous donner, c'est la prospective et vous aider à faire la balance avec les vues des parties prenantes. Il doit y avoir une communication entre vous, Agence de régulation à l'âge de la précaution, et les scientifiques. Dans la Science traditionnelle, ils croient encore aux héros de la Science, tel Galilée, disant : réPLICATION, vérIFICATION, contrôle de qualité, ce genre de choses. C'est vrai, nous devons faire cela. Mais nous ne devons pas le faire, ad nauseam. On exige de la Science qu'elle produise et fournisse sans cesse des rapports et des documentations sur des sujets pourtant déjà bien connus. C'est pourquoi la Science, aujourd'hui, a des difficultés à remplir son véritable rôle au sein de la société. Bien sûr, c'est un peu controversé ce que je dis.

- Mais vous supposez que la Science et les scientifiques pourraient être prêts pour cette tâche.

Oui, je crois que la nouvelle génération en formation le comprend beaucoup mieux parce qu'en tant que citoyens et consommateurs, ils sont nés avec toutes ces incertitudes. Ils peuvent comprendre le bisphénol A : Pourquoi n'avoit pas agi contre le bisphénol A ? Aux Etats-Unis, les Agences ont mené la revue et ont dit : « Bon, ce n'est pas prouvé que c'est vraiment très toxique » mais les consommateurs se sont renseignés ! Et toutes ces ONG ont diffusé le message que cette substance était un composé ostrogénique. Et les gens l'ont compris et se sont dits qu'ils n'iraient pas donner du bisphénol A à leurs enfants et ils l'ont donc boycotté. Et les chaînes de magasins ont dû retirer cela de leurs rayons. Mais la FDA qui était responsable de cette question disait : « Non, non, ce n'est pas nécessaire ! ». En Europe, l'EFSA ne prête pas attention à cela. Et je pense que l'EFSA doit changer et évoluer vers le principe de précaution. J'estime que pour ce qui est des contaminants, le travail est bien fait, mais pour les additifs et les matériaux destinés au contact alimentaire, c'est très réactionnaire, mais cela va changer.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Je crois que pour répondre à cette question nous avons besoin d'avoir une vue d'ensemble sur :

- ~ ce que nous connaissons à propos de la toxicité
- ~ le type d'exposition

parce que c'est par la combinaison de la connaissance de la toxicité d'une substance et de l'exposition que nous obtenons le risque. Beaucoup de travaux sont actuellement menés dans l'incertitude.

Pour vous donner un exemple, l'erionite est un minéral cancérogène que nous trouvons en Turquie et en Sicile, aussi je crois. Je pense que ce n'est pas pertinent, il n'y a pas d'exposition à l'erionite en France, à ma connaissance. La question qui se pose est : « Comment savons-nous que ces composés représentent les dangers les plus pertinents à étudier ? Comment pouvons-nous construire une base de données à partir de laquelle établir un axe de recherche sur les polluants prioritaires ? »

Ensuite, il y a des substances que le Circ n'a pas évaluées. Le second point est que ce type d'évaluation est toujours basé sur les preuves disponibles. Quid des preuves non disponibles ? Je pense que le groupe de substances débattues devrait être celui qui draine le plus d'attention mais la Science peut difficilement détecter des risques qui seraient augmentés simplement de quelques pourcents. Pourtant, cela peut mettre en jeu la vie et la mort d'un grand nombre de gens.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Je crois que la recherche environnementale a besoin de s'engager sur des voies où la recherche est à risque. Il y a eu trop de documentation passive, du genre « regarder les nitrates dans les rivières, examiner les mêmes facteurs toujours et encore ». Tout cela est nécessaire, mais je pense que ce type de recherche a été mené aux dépens d'une recherche qui prend des risques. Ce qui aurait été merveilleux de disposer de données sur le PFOS, 15 ou 20 ans auparavant, maintenant ces substances sont partout, même chez les ours polaires. Nous ne pouvons pas faire marche arrière tout simplement parce que nous n'avons pas fait de recherche à temps. Les compagnies américaines ont menti, elles ont gardé secrètes des informations. Ceci n'est qu'un facteur, car il y a aussi le fait que les scientifiques n'ont cessé de réaliser les mêmes études, encore et encore. Nous avons donc besoin d'une recherche à risque, c'est-à-dire qui explore vraiment de nouvelles hypothèses. Il y a un urgent besoin de changer la manière dont nous planifions la Science et aussi la manière dont votre Agence promeut la Science.

- *Pour continuer sur la recherche, j'ai l'impression d'un fossé entre les études sur l'animal et la manière dont des extrapolations peuvent être faites. Quel type d'actions pourrait conduire à réduire ce fossé ?*

Je crois qu'une meilleure compréhension pourrait être faite des deux côtés parce qu'il faut bien accepter que vous n'obteniez jamais la réponse finale de la science, et il faut prendre vous-mêmes le risque de dire que nous ne connaissons pas **tout** à propos de tel pesticide, **mais** nous pensons qu'il est ostrogénique. Une façon de le dire à l'industrie des pesticides serait : « Si vous pensez que ce n'est pas ostrogénique, alors le poids de la preuve vous revient ».

- Toujours dans le domaine de la recherche, il y a de manière croissante des controverses à propos des conflits d'intérêts, question qui engage plus largement l'autonomie de la recherche, en particulier dans le champ de la santé environnementale. Quel type d'action pourrait permettre de régler cette question ?

Je crois que la première étape est la transparence. Nous devons déclarer les intérêts que nous avons, quels qu'ils soient, incluant aussi ceux de notre famille. Disant cela, il y a aussi quelque chose qui se passe dans la Science qui est un mouvement vers la qualification des bases de données comme étant des produits scientifiques. Aux Etats-Unis, les NIH requièrent que les personnes recevant des financements doivent publier leurs données originales au public et bien sûr, il y a un risque dans cela qui est qu'une industrie peut reprendre les données et dire que la valeur p est en-dessous de 0.05. Cela s'est passé avec l'industrie du tabac qui est un exemple fameux. D'un autre côté cela permet aussi aux Agences et aux ONG de faire leurs propres analyses.

Mais, je crois que la plus grande transparence est une garantie contre cela. Les protocoles devraient être disponibles. Ou, pour les *peer review*, on peut aussi avoir la publication du papier revu et de la revue des pairs, les auteurs sachant qui a critiqué leur travail, les deux côtés se connaissant l'un et l'autre. Quand le papier est publié, la *peer review* est aussi publiée. Cela est très important dans la santé environnementale parce que de cette façon nous pouvons mieux contrôler les conflits d'intérêt. Si j'ai un conflit d'intérêt et que je sais que mon nom peut être rendu public au regard du papier que je suis en train de critiquer, je serai très très prudent. En fait la revue demandera à ce que je déclare ce conflit. Donc, je crois qu'une plus grande transparence concernant à la fois les intérêts financiers personnels et le type de recherche, le type de protocole, serait vraiment très utile.

- Vous mentionnez dans un papier qu'une grande part de l'exposition au travail se déroule dans les pays en développement, qui sont aussi caractérisés par des systèmes de surveillance précaires, quel type d'action pourrait être entrepris pour réduire ce fossé entre pays développés et pays en développement ?

Je suis allé en Inde pour des questions de santé au travail. Le gouvernement indien était engagé et recherchait des conseils pour protéger les travailleurs. Je crois une nouvelle fois que la transparence est la clé. Nous devons réaliser que lorsque nous bannissons quelque chose que les industries partent produire dans les pays en développement et que nous continuons à acheter le produit, c'est une question d'éthique. C'est comme si nous avions deux standards : un standard pour nos propres travailleurs et un autre pour les pays en développement.

Il y a quelques mois, j'ai été engagé dans un procès où des compagnies de téléphonie mobile avaient publié sur leurs sites web qu'elles supportaient un agenda durable et une globalisation respectueuse avec un management responsable. Elles produisaient ces nouveaux gadgets pour les 3G et les téléphones UMTS au Bangladesh, et lorsque l'on a visité le site, on s'est rendu compte des conditions de travail déplorables. Les enfants faisaient le travail, certains d'entre eux mourraient lorsqu'ils tombaient dans les bains d'acide. Nous avons fait un gros brouhaha là-dessus.

Il est difficile d'imaginer comment des Agences peuvent résoudre ce type de problème, mais je crois qu'un mouvement de responsabilité et d'ouverture peut avoir une chance d'améliorer les choses. Et nous le devons...

- Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.

En ces temps où il y a des recherches économiques, sur le changement climatique, sur les injustices sociales et beaucoup de problèmes de société, et qu'en même temps nous voulons contrôler les pesticides et les produits chimiques... est-ce possible ?

Ma réponse est que je me souviens, lorsque j'étais enfant dans les années 1950, du manque de richesse à cette époque et quand je la compare avec la richesse d'aujourd'hui, je crois que nous ne devrions pas utiliser cette richesse du monde d'une mauvaise manière et nous devrions comprendre qu'il y a un choix à faire. En fait, nous pouvons faire tout cela et, dans la pire des perspectives, nous devons prendre en compte le fait que les générations futures ne nous pardonneront pas si nous ne le faisons pas. Oui, nous avons besoin de réguler les produits chimiques dans l'environnement et je crois que nous pouvons le faire tout en combattant les injustices sociales. Nous le pouvons si nous rendons ces produits et ces risques transparents, d'une manière qui soit éthiquement juste et scientifiquement justifiée.

- *Sur cette question des inégalités, on voit que le cancer est lié à de multiples facteurs, génétiques, environnementaux, sociaux. Qu'est-ce qui pourrait aider à comprendre les déterminants du cancer de manière plus holistique ?*

Je crois que cette question est tellement complexe et si importante que ce n'est pas à nous de la faire comprendre. Ce que nous pourrions faire est de se reposer sur un public éduqué afin de faire comprendre et exprimer les préférences en général, et il nous revient, en tant que chercheurs et Agences, de clarifier les choix possibles. Dans une société démocratique, nous devrions être en mesure de trouver les moyens pour cela. Je ne crois pas aux solutions simples, les solutions simples sont toujours erronées. Le mieux que nous puissions faire est de travailler dans la transparence, être convaincus que nous sommes tous responsables, mettre tout sur la table, fournir des opinions et des jugements honnêtes et respecter les choix démocratiques. Le changement climatique, les évolutions intervenant dans la Science, nous vivons dans une époque passionnante et fascinante. Il y a des choses en jeu.

## Compte-rendu de l'audition de Gérard KECK

**Titre :**

Toxicologue - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

**Date :** 18 février 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

Gérard KECK souligne la qualité du rapport de l'Inserm qui, selon lui, se lit assez bien même s'il est dense. Selon lui, le choix des facteurs étudiés et, notamment la distinction entre environnement subi et environnement choisi, devrait être mieux explicité.

Gérard KECK a souhaité exposer quelques idées qui lui semblent importantes avant de répondre spécifiquement au questionnaire.

Gérard KECK estime que le rôle des œstrogènes d'origine médicamenteuse dans les cancers des testicules et ovaires n'est pas suffisamment pris en compte. Or, le rôle des facteurs hormonaux endogènes et exogènes dans l'incidence des cancers est important à discuter.

- ✓ Il souhaiterait que le dogme (qui date de 30 ans) d'une absence de dose seuil pour les effets cancérogènes soit mieux discuté, de même que les différences d'approche sur la notion de cancérogènes complets ou non (cf. benzo[a]pyrène).
- ✓ Il regrette que les interactions rayonnements / produits chimiques ne soient pas mieux mises en perspectives. De même, il pense qu'il aurait fallu traiter les mécanismes de défense pour les rayonnements, comme pour les produits chimiques.
- ✓ Concernant le démarche d'évaluation des risques sanitaires, Gérard KECK estime nécessaire le choix d'un niveau de risque acceptable ( $10^{-6}$  ?) et sa signification en termes d'impact en santé publique. Que veut dire x cancers virtuels ? Une augmentation de risque statistique a-t-elle une signification pour un cancérologue ? Gérard KECK pense qu'il y a une dérive sur le sens de ces chiffres :  $10^{-6}$  ;  $10^{-5}$  ;  $10^{-4}$  ; etc.
- ✓ Gérard KECK estime que l'animal, peut dans certains cas, constituer un modèle prédictif de cancer chez l'homme, par exemple le lymphome chez le chien. Or, on observe une augmentation de l'incidence de lymphomes canins, de même que chez l'homme. Il souligne l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire. Il cite également les poissons comme indicateurs de milieux pollués (PCB, hydrocarbures,...) et qui peuvent jouer le rôle de sentinelles vis-à-vis de certains cancers.
- ✓ Gérard KECK cite les cancers hormonodépendants, qu'ils soient aussi bien dus à des hormones d'origine naturelle qu'artificielle. Le rejet de médicaments dans l'eau peut conduire à une exposition à des xénoœstrogènes. Il pense qu'il faut une discussion sur ces cancers, en liaison avec les perturbateurs endocriniens, qui manque dans l'expertise. Cela doit être une préoccupation des Agences Sanitaires.
- ✓ Gérard KECK cite le cancer du sein en lien avec une exposition aux PCB / dioxines due à des produits de consommation pollués. Les études publiées aux USA, dans la région des grands lacs, conduisent à des risques relatifs non nuls même s'ils restent faibles. Or, ceci

n'est pas traité dans le rapport de l'Inserm. La consommation de denrées animales contaminées pourrait être à l'origine de cancers ou de diabète. Ceci est compliqué par le fait qu'une surconsommation de produits animaux peut elle-même conduire à des déséquilibres, indépendamment de leur contamination. L'influence de l'alimentation est donc à prendre également en compte. Ceci n'est pas non plus évoqué dans la discussion du rapport.

- ✓ Selon Gérard KECK, les HAP (benzo[a]pyrènes,...) ne sont pas suffisamment abordés dans ce rapport or, ils constituent un facteur de risque aussi bien en environnement général que professionnel.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Gérard KECK pense qu'il n'y a pas de réponse très argumentée à cette question.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Selon Gérard KECK, il est difficile de répondre à cette question. Tous les facteurs de risque n'ont pas été mis en évidence (il manque les résidus de médicaments, par exemple). Il est donc difficile de se positionner entre les valeurs énoncées par l'Académie de Médecine (0,5 %) et d'autres estimations qui vont jusqu'à 80 % (cf. Artac). Gérard KECK est d'accord avec l'estimation indiquée par l'Afsset de 20 % si on inclut les facteurs subis. Gérard KECK rappelle également l'existence d'agents vitaux susceptibles d'induire des cancers.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Gérard KECK indique ne pas avoir d'avis particulier. Il cite, toutefois, la problématique de l'impact des médicaments sur l'environnement : les risques de cancers liés à l'hormonothérapie. Il cite, également, l'impact discuté des pesticides.

Gérard KECK souligne l'intérêt qu'il y aurait à développer des biomarqueurs d'exposition, notamment chez les travailleurs, comme instruments de surveillance ainsi que des biomarqueurs d'effets (exemple : échange des chromatides sœurs, prélèvements sanguins en lien avec une exposition, ...). Il faudrait lister tous les tests existants, choisir les plus pertinents et les appliquer au monde du travail.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Gérard KECK souligne le problème de l'exposition aux mélanges (effet additif, synergiques, antagonistes), l'intérêt de mieux comprendre les aspects mécanistiques, les interactions entre facteurs environnementaux et gènes, l'extrapolation animal / homme, l'étude des polymorphismes.

Gérard KECK pense utile la constitution de cohortes exposées à des facteurs environnementaux connus (lymphomes et liens avec des taux endogènes de polluants persistants comme les dioxines et les PCB).

Il pense qu'il faut développer le travail avec le CSTB pour identifier les constructions contenant des matériaux pouvant relarguer des agents potentiellement cancérogènes.

Il pense qu'on doit mieux utiliser les données disponibles pour affiner les VTR existantes, pour lesquelles il n'y a pas de consensus, et déterminer des VTR pour d'autres substances telles les HAP pour lesquelles il y a un manque.

## Compte-rendu de l'audition de Jacques LAMBROSO

**Titre :**

Chef de Service des Etudes Médicales-EDF

**Date :** 13 janvier 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Joëlle LE MOAL**, Expert rapporteur (InVS)
- ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

Jacques LAMBROSO tient d'abord à féliciter les auteurs du rapport qui constitue selon lui un ouvrage de référence. Il pense qu'il n'y a pas de discordance profonde entre ce rapport et celui du Circ.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Selon Jacques LAMBROSO, les points de consensus sont :

- ~ Le cancer bronchique et le tabac actif et passif ;
- ~ Le cancer de la plèvre et l'amiante ;
- ~ Le cancer bronchique et les radiations ionisantes, démontré par le travail sur les populations japonaises irradiées ;
- ~ Les hémopathies malignes, en général, et les radiations ionisantes.
- ~ Le cancer du sein et les radiations ionisantes, les travaux de HOWE montrent une relation linéaire et une augmentation du risque de 60 % du risque ;
- ~ Le cancer du sein et les œstrogènes.

Il n'y a pas de consensus sur d'autres relations.

Exemples : Les cancers de la prostate et de la thyroïde.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Jacques LAMBROSO pense, qu'excepté le tabac et les rayonnements ionisants, il n'y a pas beaucoup de facteurs avérés. Certains media (Cf. Le Parisien du 19/12) annoncent de façon trop légère la démonstration du lien entre l'environnement et l'augmentation de l'incidence du cancer.

Selon lui, il y a augmentation de l'incidence de certains cancers et diminution, ou stabilité, pour d'autres.

Il y a 2 cancers « vedettes » en augmentation dont on ne connaît pas les causes :

- ~ Cancer du testicule, préoccupant par sa fréquence, et pour lequel il n'y a pas d'effet dépistage ;
- ~ Les lymphomes ganglionnaires non hodgkiniens qui sont au 8<sup>ème</sup> rang mondial.

On ne connaît pas les facteurs environnementaux à l'origine de certains cancers. Il y a certainement des facteurs génétiques. Des études montrent que l'incidence des cancers est parfois la même entre américains et japonais pour certains cancers et, parfois, elle est différente pour d'autres.

Il y a un problème méthodologique dans l'épidémiologie environnementale qui est évoqué par le Circ. En particulier, les variables d'exposition utilisées sont discutables d'une part, et les études cas témoins apportent peu de chose. Il faut être sûr que les nouvelles études épidémiologiques apportent quelque chose avant de les faire.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Jacques LAMBROSO répond en 4 points :

- ~ La prévention s'impose pour les agents de la classe 1 avec une évaluation des expositions.
- ~ Pour la précaution, il faut développer l'acquisition des connaissances avant tout, c'est-à-dire faire des recherches ciblées et de meilleure qualité. Pour cela, on a besoin de crédits. Il faut travailler sur les expositions et définir des groupes de personnes par classe d'exposition.
- ~ L'information et la communication sont très importantes. Les gens sont de plus en plus exigeants et inquiets. Il faut améliorer l'information et sa qualité. Dans ce sens, il faut améliorer la formation des journalistes. Il faut développer l'éducation et la formation dès le lycée.
- ~ Mesures réglementaires : certains experts préconisent de baisser les niveaux d'exposition quand on ne sait pas bien si tel produit est dangereux ou pas. Ce n'est pas tenable intellectuellement et sur le plan économique.

*Exemples :*

- *La transposition de la directive CE sur les travailleurs exposés aux agents physiques donne des VLEP aux champs magnétiques statiques qui ne permettent pas de réaliser des IRM.*
- *La valeur limite d'exposition aux champs électromagnétiques est de 0.4 µTesla pour certains pays. Les épidémiologistes ont choisi une métrique arbitraire qui n'est pas basée sur des données biologiques. Or, utiliser des moyennes géométriques ou des médianes sans tenir compte des pics d'exposition pose problème. Les VLE doivent être pertinentes.*

En résumé, il faut évaluer correctement les expositions.

Ainsi pour répondre à la question sur la relation entre les leucémies d'enfants et les champs électromagnétiques, il faut d'abord savoir qui est exposé et à quelle dose.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

A cette question, Jacques LAMBROSO pense que :

- ~ D'abord connaître les expositions. C'est l'essentiel.
- ~ Travailler plus sur les cancers en progression.
- ~ Améliorer les études épidémiologiques. Privilégier les études sur cohortes.
- ~ Mettre en place des registres de cancers de bonne qualité avec des données pertinentes et fiables. C'est une priorité absolue.
- ~ Travailler sur les mécanismes d'extrapolation des fortes doses aux faibles doses. Pour les RI, l'intervalle actuel est trop grand (entre 3 et 100 mSv) car les mécanismes de défense de l'organisme ne sont pas identiques à 10mSv et à 100msv ; ce ne sont pas les mêmes gènes qui sont sollicités, ni la même signalisation cellulaire. Enfin d'un côté ce sont des mécanismes de réparation de l'ADN qui sont mis en jeu et de l'autre il s'agit pour l'essentiel de l'apoptose.
- ~ L'extrapolation linéaire des mécanismes de défense qui interviennent est possible, mais pas sûre. La radiobiologie peut apporter beaucoup sur la connaissance de ces mécanismes. De plus, c'est important dans le cadre de la radioprotection.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

- \* Plus grande place à la biosurveillance des expositions environnementales.
  - \* Utiliser le Biomonitoring des effets et des susceptibilités quand on connaît la toxicité des produits.  
*Exemple : la mesure du Pb, As, et solvants au poste de travail est à remplacer par des mesures sur des prélèvements chez les ouvriers exposés.*

## Compte-rendu de l'audition de Pierre LEBAILLY

### Titre :

Maitre de Conférence en Santé Publique – Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer (Grecan) – Centre François Baclesse - spécialisé dans les cancers en milieu agricole.  
Membre du Comité d'Orientation et de Prospective scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (COP'ORP).

---

Date : 2 février 2009

Lieu : Afsset

---

### Membres de l'Afsset présents :

- ✓ **Gérard LASFARGUES**, Chef du Département d'Expertises en Santé Environnement et Travail (DESET)
  - ✓ **Christophe ROUSSELLE**, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
  - ✓ **Mohammed LOUNIS**, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- 

### **Préambule**

Pierre LEBAILLY s'est appuyé, pour son audition, sur une présentation Powerpoint dont il a ensuite laissé une copie à l'Afsset.

Pierre LEBAILLY ne s'est pas attaché à répondre dans l'ordre des questions proposées mais a préféré faire ressortir quelques points importants développés ci-après.

### **Notion de facteurs avérés / facteurs choisis**

Pierre LEBAILLY remet en question cette notion estimant, par exemple, que les fumeurs ne sont pas complètement libres de leurs pratiques (certaines professions entraînent plus de stress ou/et à des niveaux de revenu plus faibles et donc exposent plus à des conduites addictives ; on peut aussi suggérer le rôle de la nicotine dans la dépendance). Une approche sociologique de cette notion facteur subi / facteur choisi serait, au contraire, intéressante.

### **Principaux constats issus de l'expertise Inserm**

Pierre LEBAILLY a élaboré un tableau reprenant les principales conclusions de l'expertise Inserm pour chaque chapitre, a mis en regard des commentaires ou propositions d'actions et a souligné celles qui lui paraissent importantes.

Selon Pierre LEBAILLY, le principal constat à faire ressortir est le **manque de connaissance des facteurs de risques de la quasi-totalité des cancers fréquents** (exemple : cancer du sein).

En particulier, il souligne l'importance de développer des marqueurs autres que des marqueurs de génotoxicité utilisables en population ; il constate en effet l'absence de **marqueurs d'effets précoces validés** et quantifiables ; il cite l'exemple des perturbateurs endocriniens.

De même il souligne les manques concernant les **évaluations aux faibles doses**, les effets des **mélanges**, la **mesure de métabolites biologiquement actifs**,... La toxicologie préventive basée sur l'EQRS est importante. A ce propos, Pierre LEBAILLY regrette que dans la commission en charge de l'évaluation des pesticides au niveau du Ministère de l'Agriculture, les compétences en épidémiologie ne soient pas plus présentes.

Selon Pierre LEBAILLY, des « **guerres de disciplines** » sont à l'origine, en France, du retard dans la connaissance des liens entre environnement et cancer qui se traduit par une place négligeable de la France en termes de publications de niveau international dans ce domaine. Il juge important de se poser la question de la part que la France souhaite avoir au niveau international dans l'expertise dans ce domaine.

Concernant les **cancers du poumon**, Pierre LEBAILLY souligne le manque de données sur les **sous-types histopathologiques** dans les registres de cancers.

**L'épidémiologie moléculaire** développée depuis plusieurs années au niveau international est insuffisamment utilisée en France.

Pierre LEBAILLY souhaiterait qu'après la mise sur le marché de produits phytosanitaires, **un suivi épidémiologique et/ou une surveillance des salariés exposés** (dosage de métabolites, suivi de l'imprégnation) puissent être demandés aux industriels, comme le prévoit d'ailleurs la directive ; cela permettrait entre autre de vérifier que les méthodes d'analyses proposées dans les dossiers soient effectivement utilisables sur le terrain.

Concernant les **mésothéliomes**, selon Pierre LEBAILLY, le problème en milieu professionnel n'est pas réglé puisque plus de 75 % des chantiers sont en infraction (niveaux d'ambiance > VLEP), comme cela a été présenté, lors des Etats Généraux de la Prévention en Basse-Normandie, en mars 2007.

Concernant les **hémopathies**, Pierre LEBAILLY souligne le manque de fiabilité des données d'exposition aux pesticides ; il soutient la demande, exprimée dans l'expertise, de la mise en place d'un **géocodage historisé**. Par exemple, le parcours des lignes à haute tension, des sites pollués et autres facteurs suspectés pourrait être demandé par les tutelles aux industriels concernés. Ces données devraient ensuite être mises à disposition (sous appel d'offres thématiques) des chercheurs et des experts ; ceci permettrait de modéliser la distance entre une population cible et un agent.

Concernant les **cancers du sein**, Pierre LEBAILLY propose que soit réalisée une **biothèque** lors du dépistage de ces cancers, comme cela est d'ailleurs fait en Amérique du Nord, en Corée du Sud ou au Danemark. Cette biothèque pourrait être mise à disposition de la communauté scientifique ; elle permettrait de pouvoir faire des cohortes de personnes en bonne santé pour un coût limité (en absence de dépistage positif). Il recommande de travailler sur les **facteurs de risque** de ce type de cancer, de même pour les cancers de la prostate, de l'ovaire et colorectal.

Concernant les **cancers de l'ovaire**, Pierre LEBAILLY regrette l'absence, à sa connaissance, d'études en cours en France sur l'étiologie de ces cancers.

## Organisation de la veille sanitaire

Pierre LEBAILLY constate que la veille sanitaire s'est organisée en France en réponse à des crises (Sida, Tchernobyl, sang contaminé...).

Il constate que, par exemple, la canicule de 2003 avait mis en évidence le besoin de mettre en place une **certification électronique des décès**, ce qui aujourd'hui n'est pas encore effectif.

Il souligne l'importance de renforcer le **caractère préventif des politiques de santé**. Il s'interroge sur les évolutions attendues dans les administrations : Est ce que les ARS auront la veille sanitaire en charge ? Est ce que les CIRE seront rattachées aux ARS ?

Il regrette la persistance des **inégalités face aux facteurs de risques professionnels** (cf. mortalité variable en fonction des catégories socioprofessionnelles).

## Mise en place de registres nationaux de cancers

Actuellement en France métropolitaine, 7.7 millions de personnes sont couvertes par des registres (environ 15 % de la population) alors que dans la plupart des pays de la CE, ce taux dépasse 50 %, voire atteint 100 % dans certains pays d'Europe du Nord, notamment.

Pierre LEBAILLY souligne l'intérêt de développer des registres nationaux de cancer ; la dimension nationale des registres est motivée par :

- ✓ l'estimation de l'incidence des cancers en France s'appuie actuellement sur des **données d'incidence et de mortalité estimées** en faisant l'hypothèse que la survie dans les départements couverts est représentative de la survie nationale ;
- ✓ **l'hétérogénéité de la léalité par cancer en fonction des régions** ; la survie dans les départements qui sont couverts par des registres n'est donc pas représentative de celle des autres départements ;
- ✓ l'existence d'un **gradient de surmortalité chez les hommes dans le Nord** de la France, souvent attribué à une surconsommation de tabac et d'alcool ; or, cette différence existe aussi pour le cancer de la prostate pour lequel alcool et tabac ont une influence négligeable (30 à 49 % de surmortalité), cette surmortalité existe ; cette différence mériterait d'être explicitée : Est-elle due à une prise en charge différente des expositions différentes ??? En absence de registre de cancer, cette question ne peut être résolue.
- ✓ la recherche sur l'étiologie des cancers pourrait s'appuyer utilement sur des registres nationaux pour **suivre les évolutions de l'incidence, survie et prévalence des cancers**, et profiter aux cohortes E3N, Gazel, Agrican,...
- ✓ des réponses à de nouvelles questions sur le lien éventuel entre un agent et un type de cancers pourraient être apportées plus rapidement.

Pierre LEBAILLY regrette le fait que la réglementation actuelle ne permette pas de croiser les données figurant dans les registres de cancers et les registres agricoles, ou dans les fichiers EDF. Pierre LEBAILLY souhaiterait que l'on puisse croiser des données de recensement et des données de santé. Pour cause de respect de la confidentialité des données, on n'a pas le droit en France d'exploiter des fichiers contenant des données anonymisées mais intégrant un n° de sécurité sociale.

## Développement de l'épidémiologie moléculaire

Pierre LEBAILLY regrette le retard accumulé par la France au niveau international concernant l'épidémiologie moléculaire. Il souligne le manque de données françaises sur des biomarqueurs (tests de micronoyaux, aberrations chromosomiques,...).

Ce retard peut, en partie s'expliquer, par le manque de « culture biothèque » de la France. Or, l'épidémiologie « classique » n'arrivera pas seule à répondre aux questions complexes actuelles (exemple, lien entre cytostatiques et personnel soignant) : niveaux d'exposition faibles, pathologies peu fréquentes, multi-exposition,...

Pierre LEBAILLY recommande que des mesures de prévention soient prises dès que l'on détecte des **biomarqueurs d'effets** chez l'homme, comme des aberrations chromosomiques, des adduits à l'ADN,...

## Risque de cancers en milieu agricole ?

Pierre LEBAILLY est d'accord avec les conclusions de l'expertise Inserm. Il rappelle qu'aux USA, l'étude AHS (Agricultural Health Study) a été lancée par le NCI/NIH/EPA dans les années 80, alors qu'en France il a fallu attendre les années 90, et encore il s'agissait d'études coordonnées par des chercheurs universitaires et pas une institution.

Ce retard est à mettre sur le compte d'un **manque d'outils et de l'insuffisance du nombre d'épidémiologistes** répartis sur l'ensemble du territoire français.

Pierre LEBAILLY souligne également le manque de « **transdisciplinarité** » dans les équipes en France ; il ne suffit pas de réunir ensemble des scientifiques de formations diverses mais encourager la formation à la discipline de l'autre de manière à avoir une approche intégrée.

Pierre LEBAILLY prend l'exemple de la mesure des expositions, sur la base de questionnaires par exemple, où un regard d'hygiénistes, d'ergonomes et une confrontation avec le terrain peut permettre d'améliorer la qualité des questionnaires.

Pierre LEBAILLY cite l'exemple des colloques organisées par l'Afsset, dans le cadre des APR, qui permettent justement de réunir des chercheurs de compétences diverses.

## Pesticides et cancers

Pierre LEBAILLY recommande de sortir du réglementaire pour aller vers la surveillance. Il regrette **l'absence d'historique** de l'homologation et de l'usage des pesticides en France.

Lors du 1<sup>er</sup> recensement agricole en 1955, figuraient des questions sur l'usage des pesticides ; ces questions ont disparu depuis : Pourquoi ?

Pierre LEBAILLY regrette le manque de moyens consacrés à l'historisation des connaissances.

Concernant **les registres de produits employés** par les agriculteurs : Qui collige ces informations ? A quoi servent-elles ? Pierre LEBAILLY regrette que ces données ne soient pas centralisées et exploitées. Un rapprochement MSA / INRS pourrait être utilement envisagé à ce propos.

Selon Pierre LEBAILLY, les études cas-témoins ne permettent de répondre qu'à certaines questions sur les facteurs de risque professionnels en milieu agricole ; pour aller plus loin, il faut mettre en place **des études de cohortes prospectives de grande taille qui permettent d'étudier plusieurs pathologies simultanément et avec une meilleure puissance statistique tout en évitant un des biais majeurs des études cas-témoins (biais de mémoire)**.

Concernant les expositions aux pesticides en population générale, il faudrait connaître les niveaux d'exposition (fréquence d'emploi au domicile, taux d'imprégnation,...) avant de faire des études sur la santé, comme cela est fait aux USA (cf. site Internet des CDC : plan d'échantillonnage, concentrations aliments par aliments...) ; transparence que l'on n'a pas en France.

Enfin, Pierre LEBAILLY recommande d'auditionner Annie TURSZ de l'Inserm-Paris sur les aspects de transdisciplinarité.

Je rajouterais la possibilité d'auditionner, si ce n'est pas déjà fait, le Professeur Chris WILD, nouveau Directeur du Circ qui est, en plus, très sensibilisé à l'épidémiologie moléculaire.

## Compte-rendu de l'audition de Stéphane LUCHINI

**Titre :**

Economiste

Inserm / Greqam (Groupement de Recherche en Economie Quantitative) d'Aix- Marseille

---

**Date :** 13 mars 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

---

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Karine FIORE-TARDIEU**, Chargée de Projets Socio-économiques – Unité « Reach » (ARChE)
  - ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)
  - ✓ **Annie SASCO** (Inserm), Expert rapporteur du GT « Cancers & Environnement » (*par téléphone*)
- 

*L'entretien se déroule sans suivre l'ordre des questions prévues*

Stéphane LUCHINI met en évidence le grand nombre et la précision des recommandations émises dans le rapport, chacune d'elle traitant d'un aspect spécifique des relations environnement-cancer. Ces recommandations peuvent s'avérer décisives pour le décideur public mais il s'étonne que celles-ci soient très peu hiérarchisées. Or, vu le nombre important de ces recommandations, il eût été souhaitable d'avoir au moins une idée de l'efficacité des mesures envisagées. Ne pas prendre position revient à éluder la question du choix collectif alors même que ce choix devrait être éclairé par des informations objectives pour éviter autant que faire se peut les décisions arbitraires.

On pourrait attendre, par exemple, plus d'informations sur la hiérarchisation de ces recommandations basée sur des évaluations de risque et de vulnérabilité quantitative (exemple, en termes de modification des survies, l'âge de la variation, la morbidité, ...). Sans ces informations, il est difficile d'établir des politiques publiques vraiment efficaces. De plus, la mise en œuvre de politiques publiques adaptées a un coût (direct, s'il s'agit par exemple de créer de nouveaux organismes ou services de contrôle, mais aussi potentiellement indirect s'il s'agit de réguler des activités économiques existantes ou même futures). Il est donc nécessaire d'avoir une évaluation des bénéfices attendus par chacune de ces recommandations. En résumé, diminuer les risques a un coût et s'affranchir de la contrainte budgétaire ne résout pas la question de la mise en œuvre par le décideur de politiques publiques basées sur les recommandations proposées. Or, une analyse, même sommaire des bénéfices attendus, ne peut se faire sans un appui solide sur l'information scientifique fournie par les épidémiologistes.

A titre d'exemple, une analyse maintenant classique en économie de la santé consiste à classer les recommandations en termes de ratio coût-efficacité. Il s'agit de calculer pour chacune des recommandations le ratio entre le coût et le nombre d'années de vie ajustées par la qualité de vie sauvees (QALY pour reprendre la terminologie anglo-saxonne). Le terme « ajustées par la qualité de vie » signifie, par exemple, que l'on ne survit pas de la même façon en fonction du type de cancer. Il s'agit donc d'ajuster les années de survie à la qualité de vie (on parle dans la littérature, notamment anglo-saxonne d'analyse coût/utilité).

C'est un premier type d'analyse. Il convient cependant de souligner que raisonner sur la base d'un ratio coût-efficacité impose de raisonner à budget public constant pour la santé. Les bénéfices des interventions de santé étant mesurées en termes « d'années de vie gagnées » ne peuvent pas être comparés au coût d'opportunité des fonds publics, qui lui est mesuré en euros, (par exemple, investir dans une politique de retour à l'emploi). Il est donc possible de comparer des interventions sanitaires entre elles (puisque leur « unité de compte » est identique, par exemple, les années de vie) mais on doit raisonner à budget constant et, surtout, on ne peut pas les comparer à d'autres interventions publiques qui n'ont pas trait à la santé. Pour

pouvoir envisager une analyse plus complète et plus réaliste, l'économiste applique une analyse dite analyse coût-bénéfice dans laquelle les bénéfices sont évalués monétairement et ne consistent pas seulement à compter les années de vie gagnées. Il faut noter cependant que pour ces deux types d'analyse (coûts-efficacité et coût-bénéfice), il n'est pas possible de désolidariser l'analyse économique de l'analyse épidémiologique puisque la première repose sur les évaluations d'impacts (généralement mesurés sur la base de fonction dose-réponse) de la seconde.

Stéphane LUCHINI aborde ensuite la question de l'efficacité pour montrer, ensuite, comment la mesure de l'efficacité n'est pas antinomique avec la question de la mesure des inégalités.

On pourrait penser que dès lors qu'il s'agit d'évaluer « monétairement » des bénéfices, les considérations éthiques, notamment en termes d'inégalités, sont exclues. Ce n'est en fait pas le cas.

Revenons sur la question de l'évaluation monétaire des bénéfices. Plus que la notion de monétarisation (le choix du « numéraire » euro, ou d'un autre numéraire, comme le niveau de santé n'a pas vraiment d'importance pour l'analyse), il faut retenir la notion de « bénéfice ». Par bénéfice, l'économiste entend généralement une mesure de l'amélioration du bien-être de la population (quel est, par exemple, l'amélioration du bien être de la population si l'on diminue de moitié le risque de cancer du pancréas ?). Une politique publique est mise en œuvre si elle génère une amélioration du bien-être de la population (où de certains de ses membres) suffisante pour couvrir les coûts de sa mise en œuvre (qui sont eux-aussi évidemment payés par la population par la taxation directe ou indirecte). On parle en économie lorsque l'on évalue les bénéfices de l'*efficacité* d'une politique publique. Il est d'usage de se concentrer sur les aspects tenant de l'*efficacité* d'une politique publique en laissant de côté les aspects de redistribution, généralement en supposant que le système de taxes est plus à même de redistribuer de façon optimale. Or, il est possible de tenir compte dans l'analyse des bénéfices des aspects de redistribution, notamment en se basant sur les préférences de la population (ou plus précisément sur la base d'un échantillon représentatif de la population), en utilisant l'approche dite du revenu équivalent. Brièvement, il s'agit de prendre en compte les préférences de la population en termes de santé et revenu pour pouvoir examiner les impacts en termes d'inégalités d'une intervention sanitaire (par exemple, en mettant plus de poids sur les individus très malades et avec peu de revenu).

Stéphane LUCHINI revient sur la question de la monétarisation et de son contenu « idéologique ».

Comme expliqué précédemment, l'analyse coût-bénéfice se base classiquement sur une monétarisation des bénéfices attendus d'une intervention sanitaire, alors qu'il est plutôt d'usage en santé publique de mesurer les bénéfices par le nombre d'années de vie gagnées ajustées par la qualité. Ici l'unité monétaire est « l'année de vie », plutôt que l'euro, mais il s'agit tout autant d'une évaluation. Utiliser les euros pour mesurer les bénéfices est simplement plus pratique puisque ils permettent de les comparer aux coûts où à d'autres interventions publiques qui sont elles aussi évaluées en euros. En soit, le fait que l'on « monétarise » une intervention publique n'a rien d'idéologique ; il s'agit d'évaluer avec le plus de précision possible, et c'est ça qui peut choquer. Pourtant, ne pas prendre position sur ce terrain revient de fait à laisser plus de place à l'arbitraire dans la décision collective, alors même que les outils pourraient permettre d'objectiver certains aspects de la décision.

Stéphane LUCHINI discute ensuite de la relation entre les données épidémiologiques, les études d'impact et l'évaluation.

Le pas à franchir entre données épidémiologiques, étude d'impacts et évaluation, est souvent difficile à faire et la difficulté sur la hiérarchisation des recommandations vient bien de là. Classer des recommandations sur la base de l'analyse économique suppose de mettre en relation les fonctions doses/réponse et l'évaluation des préférences. Est-ce qu'on peut travailler sur des risques ? La réponse est oui.

Evidemment se pose la question de la méthode. Par exemple, on peut comparer mesures de prévention et mesures de traitement à travers les préférences des gens (exemple du cancer colorectal en France). L'équipe Greqam-IDEP-Inserm l'a fait à partir de données du baromètre santé/cancer. Il serait possible, en premier, de travailler sur les cancers sans les facteurs environnementaux mais en évaluant des variations de risque différentes. Il s'agirait d'évaluer des mesures monétaires de variations de risque pour chacun des

types de cancer. En pratique, il s'agit de demander aux gens des consentements à payer sur des variations de risque. Les consentements à payer sont mesurés en population générale ou en patients en fonction de ce que l'on cherche. C'est ce qu'on appelle une évaluation contingente construite à partir de scénarios hypothétiques adaptés. Sur la base des évaluations monétaires pour différentes variations de risques des cancers discutés dans le rapport, il serait éventuellement possible de construire des intervalles de confiance raisonnable à partir des intervalles délivrés par l'analyse épidémiologique.

A titre d'exemple, c'est ce qui a été fait pour l'étude de la pollution de l'air réalisée au Greqam. On présente aux gens des variations de risque sur les effets sanitaires à long terme de la pollution de l'air. Ces variations de risque sont construites sur la base de fonctions doses/réponses et correspondent à différentes variations des facteurs environnementaux (ici la qualité de l'air). Dans l'étude, on présentait des variations de risque aux gens correspondant à différentes conséquences (décès, morbidité). Le scénario hypothétique utilisé était un déménagement : si vous déménagez dans une ville où règnent les mêmes conditions ou dans une ville avec les mêmes caractéristiques si ce n'est un coût de la vie plus élevé avec une pollution de l'air diminuée de 50 %. Est-ce que les gens accepteraient une augmentation du coût de la vie tous les mois pour vivre dans une ville moins polluée ? On présente toutes les informations objectives de ce qui arriverait dans la ville moins polluée, notamment les gains d'espérance de vie, sur la base des études publiées. Ceci permet d'obtenir une évaluation des préférences ; en pratique, des consentements à payer qui dépendent des revenus des gens, des variations de risque et de la composition de la famille.

Une analyse simplifiée pourrait s'appuyer sur une évaluation davantage décontextualisée. Il s'agirait de calculer les années de vie gagnées, espérées, générées, par les recommandations, quitte à donner des intervalles et ensuite, disposer d'une valeur monétaire pour une année de vie gagnée. On pourrait ainsi comparer les priorités de santé sur cette base. En procédant de la sorte, on simplifie énormément le problème et la décision prise pourrait être non représentative des préférences de la population en matière de santé.

Stéphane LUCHINI conclut sur la nécessité de deux avancées :

- 1) Il est nécessaire d'aller plus loin dans l'analyse d'impact du point de vue épidémiologique et sanitaire, quitte à fournir des informations quantitatives avec des intervalles de confiance pour tenir compte des incertitudes. Ce serait un premier pas vers une hiérarchisation des recommandations.
- 2) Ensuite, si le point de vue est que le bien-être collectif soit amélioré, alors il faut s'interroger sur les recommandations qui sont le plus à même d'améliorer le bien-être de la population. On ne peut répondre à cette question sur la seule base des données épidémiologiques ou des a priori du décideur public (ou de l'administrateur de santé publique le cas échéant). Le « contrat » établi entre un élu et ses concitoyens étant très incomplet, surtout quand on parle de santé, il est tout à fait possible de le « compléter » en demandant à la population (en pratique, un échantillon représentatif) ses préférences en matière de santé ou de risques de santé. Cela suppose évidemment des moyens pour mettre en œuvre des enquêtes qui sont toutefois de coût nettement inférieur à des enquêtes de type cohorte. Cette dimension du problème est par trop souvent évacuée alors même que des méthodes sont disponibles (cf. ce qui a été discuté précédemment). Répondre à ces questions demande un investissement important et de qualité. Or, ce n'est pas toujours ce que l'on constate en France alors que nos voisins européens se sont plus nettement engagés dans cette direction.

Pour résumer, il manque donc dans ce rapport Inserm une hiérarchisation des recommandations. Des priorités doivent être établies d'un point de vue épidémiologique, même si elles sont incertaines. Des conjectures pourraient être faites sur la base de scénarios possibles, par exemple. Cela aurait au moins le mérite de mettre en évidence les sujets où il faudrait intensifier la recherche. D'une manière générale, on s'attendrait à avoir plus d'informations quantitatives, et peut-être encore plus dans la partie communiqué de presse. Mon avis personnel est que ce n'est pas en cachant les chiffres qu'on va rendre la société plus intelligente. Même si les chiffres peuvent être manipulés, au moins ils sont publics et peuvent de fait entrer dans le débat public.

Comme je l'ai rappelé précédemment, sans hiérarchisation, il peut y avoir un problème d'appropriation de ce type d'étude par les décideurs, même si les questions portant sur l'environnement sont maintenant plus largement discutées. En conséquence, ce rapport de l'Inserm très complet pourrait rester lettre morte. Ne pas poser la question de l'évaluation des priorités pour proposer une hiérarchisation, même incomplète, reviendra de toute façon à résoudre la question de manière arbitraire, ce qui, d'après Stéphane LUCHINI, n'est pas plus acceptable que de tenter d'y répondre.

## Compte-rendu de l'audition de Michel MARIC

### Titre :

Chercheur universitaire,  
Economiste,  
Maître de conférences à l'Université de Reims,  
Chercheur associé au Centre d'Économie de la Sorbonne – Matisse – Université Paris 1

Date : 5 février 2009

Lieu : Afsset

### Membres de l'Afsset présents :

- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DECID)
- ✓ **Karine FIORE-TARDIEU**, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)

- *Selon vous, quels peuvent être le(s) regard(s) et les contributions des économistes sur la question de la relation entre environnement et cancer ?*

Selon Michel MARIC, on peut prendre comme point de départ la réflexion sur les indicateurs de bien-être, puisque finalement la prise en compte des questions environnementales, notamment en économie, n'est pas si récente que cela. Il y a eu, en effet, toute une critique dans les années 1970 qui s'était développée sur la mesure de la croissance, avant même que l'on parle, comme aujourd'hui, de « PIB vert » ou d'indicateur multidimensionnel de bien-être. Ou que l'on prenne en considération un certain nombre d'aspects hors marché (qualité de vie, santé, bien-être au travail) qui paraissent encore assez ambitieux (on peut se reporter aux travaux de la *Commission sur la Mesure de la Performance Économique et du Progrès Social* : <http://www.stiglitz-sen-fitoussi.fr>). Ces questions avaient déjà été posées, pour la plupart, il y a trente ou quarante ans autour du débat sur les instruments de mesure et notamment avec les critiques relatives au PIB selon lesquelles le PIB n'était pas un indicateur du « Bonheur Intérieur Brut ». Dans ce contexte, la croissance – au sens de hausse de la production de richesses – n'était déjà pas forcément considérée comme positive. Michel MARIC note que ces critiques renvoyaient déjà à nos modes de consommation et de production. Cette croissance était critiquée car si la répartition des richesses s'accompagne d'inégalités fortes, de pollution, d'accidents du travail etc., d'éléments que Michel MARIC qualifie de « destructeurs » de la qualité de vie, elle n'est pas désirable. Dans ce cas, il était défendu qu'il était alors préférable de moins produire pour sauvegarder la qualité de vie. A partir de cette critique, Michel MARIC propose d'élargir la question sous l'angle des maladies professionnelles ou des cancers professionnels, avec comme voie d'ouverture la question de l'organisation et des conditions de travail. Selon lui, cette critique est de nouveau d'actualité car, avec la mondialisation, on peut d'un côté faire valoir des avantages en termes de concurrence par exemple mais, de l'autre, si on produit dans les pays en développement en faisant, entre autres, travailler les enfants ou du moins travailler des personnes dans des conditions sanitaires dégradées, la question du bien-être se (re)pose.

Concrètement, pour repositionner la question dans ce contexte, Michel MARIC explique que l'on peut d'emblée relier la question environnementale et celle de la santé au stade même où on définit les principales politiques économiques et sociales (politique industrielle, politique du logement, plan de relance actuel, Grenelle de l'environnement, etc.) qui présentent aujourd'hui de fortes préoccupations à ce sujet. Toutefois, ces préoccupations ont un coût, un poids politique et donc des conséquences sociales et sociétales qui ne sont pas à négliger. Un des regards des économistes peut donc être celui-ci : les cancers professionnels peuvent être considérés comme des externalités négatives qui permettent, entre autres indicateurs, d'apprécier le niveau de bien-être des travailleurs dans un pays et de là, de moduler notre appréciation de la production de richesses en fonction d'une dimension plus qualitative.

- Quels enseignements tirez-vous sur ce sujet de votre expérience personnelle en économie de la santé, par exemple à travers votre participation à la Commission Economie du cancer ?

Michel MARIC explique que les politiques actuelles d'intervention de lutte contre le cancer et en particulier au sein de la Commission Economie du Cancer à laquelle il a participé s'articulent autour de plusieurs questions fondamentales et difficiles. Ce qui ressortait des discussions, dit-il, était la difficulté du sujet des cancers en général, et des cancers professionnels, en particulier. La question du coût en premier lieu (coût de la prévention, coût du dépistage) qui se heurte à des incertitudes importantes quant à l'évaluation, la méthodologie et les biais possibles de la mesure ; les moyens et ressources à mettre en œuvre pour la prise en charge de ces politiques préventives ensuite, pas toujours disponibles ou mal affectées ; enfin, le champ très vaste des cancers qui exige une connaissance fine des phénomènes, connaissance parfois parcellaire. Concernant le coût plus précisément, Michel MARIC explique que le manque de données est important, mais il souligne que cela relève d'un choix politique : il manque des données parce qu'il y a un manque de demande sociale sur ces données. Il faut que les pouvoirs publics expriment des priorités pour évaluer le coût des cancers professionnels pour que les données soient recherchées, collectées et analysées. Il faut se donner les moyens de les acquérir.

A titre personnel, Michel MARIC ajoute que la prévention relève d'un état d'esprit, d'une approche de la santé particulière, d'un choix de société. C'est un domaine ingrat puisque les coûts sont immédiats mais les effets parfois incertains et en tout cas de long terme. Mettre en œuvre des politiques préventives répond donc à une approche spécifique de la santé que l'on veut ou non adopter et implique des enjeux importants puisqu'il faut accepter d'en payer le prix immédiatement. Le principe de précaution relève à plusieurs égards de la même approche et des mêmes enjeux.

- Y a-t-il une reconnaissance dans le corps médical et les instituts de santé en général de cette part attribuable à l'environnement ?

Pour Michel MARIC, il est nécessaire de relier la question de la part attribuable à la question épineuse de l'indemnisation qui, historiquement, est un véritable enjeu car elle touche aux frontières et aux limites de la protection sociale.

Michel MARIC propose de faire un petit détour historique sur l'évolution de la loi en la matière, détour qui permet de mieux saisir les enjeux contemporains. Quand la loi sur les accidents de travail de 1898 a été négociée, l'objectif était aussi d'évacuer un projet de loi d'indemnisation de maladies professionnelles qui datait de juin 1888, soit dix ans avant. Les pouvoirs publics avaient déjà, à ce moment-là, des préoccupations économiques : l'essor industriel ne devait pas être freiné, la croissance et l'innovation étaient prometteuses, etc. Michel MARIC cite, par exemple, l'enthousiasme suscité par les colorants synthétiques comme l'aniline, qui donnera en partie leurs noms à de grandes entreprises telles que BASF ou AGFA. Pourtant, dès les années 1920, des études montraient le lien entre l'aniline et le cancer de la vessie. Au même titre, il cite l'étiologie des cancers liés aux rayons X qui ont fait l'objet d'attention dès 1905, entre autres aux Etats-Unis. En 1919, fut votée la loi sur les maladies professionnelles avec l'idée, à l'époque, qu'aucun ouvrier ne pouvait se lancer dans une procédure longue et coûteuse, surtout s'il était malade, pour faire reconnaître sa maladie professionnelle. A partir des années 1930, Michel MARIC explique que l'on prend conscience des incertitudes relatives aux effets des expositions professionnelles et l'écart entre connaissances scientifiques et enjeux économiques amène à la construction du premier tableau des maladies professionnelles (TMP) de 1931. On sait depuis que les TMP sont produits de manière très irrégulière et sont controversés (le dernier date de 2007 et fait l'objet d'un recours actuellement au conseil d'Etat). Il y a donc toujours, aujourd'hui, une certaine invisibilité sociale des cancers professionnels, ajoute-t-il, et quand on compare le nombre de TMP avec le nombre de cancérogènes utilisés sur le lieu de travail, on constate encore cet écart entre science et loi. Enfin, la loi de 1993, sur l'expertise individuelle conduite par les comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), d'inspiration communautaire est largement débattue depuis quinze ans pour les raisons suivantes : les causes extra-professionnelles des maladies (telles que le tabagisme) qui posent la question du caractère multifactoriel des pathologies, la non reconnaissance des poly-expositions aux cancérogènes, les délais d'instruction (trop longs) des dossiers. A ce sujet, Michel MARIC cite une étude du Giscop93 sur ces délais qui est en cours d'exploitation et qui montre qu'entre 2002 et 2007, sur 65 dossiers traités, 43 victimes sont décédées soit au cours de la procédure soit dans les mois qui suivent la notification. Michel MARIC pose donc la question de la réalité du recours possible. De tous ces éléments, aucun ne figure dans les TMP actuels.

Pour revenir à la question de départ, Michel MARIC ajoute qu'aujourd'hui de plus en plus de cas sont reconnus mais incontestablement ils restent modestes comparés au nombre de pathologies réelles. Ce constat pose la question des limites de la protection sociale. Il ouvre une voie vers l'indemnisation mais le système actuel de protection sociale n'est pas forcément le plus efficace sur ce type d'approche, en termes de justice sociale (droits universels généraux voire généreux), car il est imbriqué dans des préoccupations économiques. Pour être un peu plus optimiste, Michel MARIC avance qu'il y aurait une possibilité de poser aussi la question du financement de ces maladies au niveau supranational, puisque la question ne se pose évidemment pas uniquement pour le système français, et pourquoi pas faire peser ce poids, là aussi, sur les industries elles-mêmes – par extension du principe de « pollueur-payeur » tel qu'il apparaît en matière de protection de l'environnement.

- *Que pensez-vous des mesures de prévention actuelles ? Le corps médical et les instituts de santé participent-ils aux prises de décision/débats relatifs aux mesures de prévention à prendre en milieu professionnel ?*

Pour Michel MARIC, les mesures de prévention sont encore à développer. Si des recommandations sont à faire, elles pourraient aller dans le sens d'une implication systématique du corps médical et des instituts de santé dans le monde industriel, par exemple dans le cadre de contrôles au sein des entreprises en matière de conditions de travail (à l'image de ce que fait l'Anact aujourd'hui). L'ambition sanitaire pourrait être élargie aux conditions de travail. Il serait sans doute souhaitable d'avoir un renforcement du réseau des médecins du travail et une redéfinition du périmètre de leurs missions et même de leur formation sur les maladies professionnelles. Michel MARIC explique que l'on pourrait explorer la possibilité qu'ils bénéficient d'une sorte de « droit d'entrée » dans les entreprises pour effectuer un « contrôle technique de l'appareil de production » et examiner le travailleur à son poste, en conditions réelles de travail, lors, par exemple, des visites médicales annuelles. Dans tous les cas, dit-il, il est indéniable que l'amélioration de l'information des médecins sur les maladies et expositions professionnelles est un élément important, le volume du rapport Inserm en témoigne. Les médecins généralistes doivent sans doute aussi être impliqués, de par leur suivi et leur proximité des patients, dans ce processus de diffusion de l'information. Ils peuvent, en effet, aider à l'identification de la source du cancer et ensuite à sa reconnaissance.

- *Vous êtes économiste. Comment peut-on, à votre avis, mettre en balance les coûts de prévention des maladies professionnelles et les coûts de traitement de ces maladies ? (implications pour le système de santé, la sécurité sociale, etc.). Que disent les études sur ce sujet ?*

Selon Michel MARIC, en France, la prévention a une part très faible globalement dans le système de santé. Comme dit précédemment, développer la prévention suppose aussi d'augmenter la sensibilité de tous (patients, médecins, etc.) par un renforcement de l'information.

Concernant l'évaluation du coût de la prévention et des cancers, plusieurs études existent. A l'INCa, Michel MARIC explique qu'une étude a été conduite sur le sujet. En rapprochant les données sur le nombre de décès, le nombre d'années de vie perdues, le coût des soins, le coût en termes de production perdue, de revenu perdu et globalement sur la dépense sociale (coût de toute nature, pour le patient, pour ses proches, etc.), et en additionnant tous les coûts de prévention, dépistage et recherche, la Commission était arrivée à un coût qui avoisine un milliard d'euros (Analyse économique des coûts du cancer en France, INCa, sous la direction de F. Amalric, 2007). La Commission constatait, de plus, un rapport de 1 à 10 entre coût des traitements et coût de la prévention. Sans doute cet écart est plus élevé pour les cancers professionnels car on sait, avance-t-il, que pour ces derniers les dépenses de prévention représentent environ 5 % des dépenses. On peut aussi citer le rapport Diricq qui estime le coût des maladies professionnelles (dont les cancers) entre 500 millions à un milliard d'euros (Rapport Diricq, les coûts des accidents du travail, 2008). Ce rapport a eu un impact politique significatif puisqu'il a amené les pouvoirs publics à reverser à la branche maladie 300 millions d'euros financés par la branche AT-MP de la Sécurité Sociale. Enfin, il existe aussi des études microéconomiques qui analysent l'intérêt pour l'entreprise elle-même, approche originale et pertinente, sous l'angle de la rationalité des entreprises et de la rentabilité de leurs investissements de prévention.

Michel MARIC explique qu'à long terme il est globalement plus rentable pour les entreprises d'investir en prévention des maladies professionnelles plutôt que de les subir et à les prendre en charge. Michel MARIC

souligne que ce type d'études présente une entrée dans la problématique qui est sans doute à explorer. De la même manière, le coût de l'amélioration des conditions de travail (coût humain, coûts indirects, coût social) est une autre voie à explorer. Par exemple, pour Michel MARIC, il serait intéressant d'élargir les études sur les TMS (troubles musculo-squelettiques) et d'examiner le lien entre pénibilité du travail et productivité. Là aussi, Michel MARIC explique qu'il n'est pas évident qu'il soit plus onéreux de « prévenir que de guérir ». Du point de vue strict de la rationalité économique, il y a des enjeux ici qui méritent qu'on s'y attarde.

En conclusion, Michel MARIC ajoute que, même si les études existantes ne sont pas toujours complètes et nécessiteraient encore d'être affinées, l'analyse économique est active depuis une vingtaine d'années maintenant sur le sujet des cancers professionnels et que des résultats peuvent être exploités.

- *L'information sur cette problématique est-elle, à votre avis, suffisante ?*

Michel MARIC avance deux points importants concernant l'information.

Premièrement, il est nécessaire de sensibiliser les entreprises au sujet. En effet, comme mentionné précédemment, à la suite du rapport Diricq et du versement à la branche maladie de 300 millions d'euros financés par la branche AT-MP, le Medef avait protesté. Pour Michel MARIC, cette réaction est tout à fait révélatrice de la nécessité d'informer les entreprises et les acteurs sociaux sur les cancers et maladies professionnelles et, en particulier, sur les coûts (traitement, etc.) qui représentent une charge importante pour les chefs d'entreprises. Le problème est que, pour informer correctement les entreprises, il faut pouvoir bien évaluer les conséquences sanitaires de leur activité, ce qui est difficile (problèmes de données et d'incertitudes déjà évoqués) et représente un vrai enjeu pour les économistes, les experts et les pouvoirs publics.

Deuxièmement, explique-t-il, il est important de développer une approche par secteur d'activité. Par exemple, il y a un problème majeur chez les ascensoristes, suite aux nombreux accidents mortels constatés sur les lieux de travail (et d'habitation) et ils ont été condamnés par la Commission Européenne eu égard à l'organisation de la profession elle-même (amende d'un milliard d'euros). La prévention et l'amélioration des conditions de travail représentent un enjeu important pour certains secteurs d'activité et des priorités doivent être aussi données dans ce domaine. Par exemple, la loi de Robien 2003 « urbanisme et habitat », a lourdement pesé sur la profession d'ascensoriste en termes de propreté, d'hygiène et de sécurité (quelques dizaines d'entreprises sur la région IDF) ; elle est de plus en plus désertée aujourd'hui. Ainsi, au-delà de la face visible de l'iceberg qui apparaît dans la presse en termes d'accidents mortels, il y a aussi un travail à faire sur les conditions de travail. Au niveau informationnel, la volonté d'approcher le phénomène de manière globale se fait peut-être au détriment aussi d'une approche plus ciblée et d'une répartition plus équitable par secteur professionnel.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus.*

La dernière question que Michel MARIC souhaite aborder, déjà mentionnée précédemment, concerne la question, à la source, de l'organisation du travail et des conditions de travail. Concernant notamment l'intensification du travail, même si les enquêtes montrent que l'intensification s'est réduite depuis plusieurs années, il y a sans doute, avance-t-il, une amélioration à apporter dans ce champ. Légiférer n'est peut-être pas nécessaire mais il y a une demande sociale, un vrai besoin d'approfondir la question. Plus d'un siècle après la loi de 1898, il est sans doute nécessaire de faire un point et de remettre les interrogations en débat au niveau français voire européen. Il y a aujourd'hui émergence d'un regard sévère sur la responsabilité des employeurs et en particulier la responsabilité pénale des entreprises. Or, il y a une sorte d'« impunité », de vide juridique de ce côté-là, et, si nécessaire, les moyens de pression sur les entreprises qui semblent parfois réticentes à s'impliquer, doivent être renforcés. Au-delà de l'importance de l'information, soulevée dans la question précédente, il y a donc aussi un vrai enjeu en termes de responsabilisation des entreprises.

## Compte-rendu de l'audition de Daniel MARZIN

**Titre :**

Toxicologue  
Président du Comité des phytosanitaires à l'Afssa

**Date :** 15 décembre 2008

**Lieu :** Afsset

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ Jean-Nicolas ORMSBY, Adjoint au Chef de Département – Pôle « Risques Sanitaires » (DESET)
- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

Le Professeur Daniel MARZIN n'ayant pas reçu préalablement à l'audition le questionnaire de l'Agence fait librement part de ses commentaires sur le contenu de l'expertise Inserm. En fin d'audition, les questions ont été balayées pour s'assurer que les différents termes ont été abordés.

Il est indiqué à Daniel MARZIN que l'audition est enregistrée et qu'un compte-rendu lui sera adressé de manière à ce qu'il puisse compléter et corriger ses propos.

### Remarques générales sur l'expertise Inserm

Daniel MARZIN souligne la qualité du travail réalisé et considère que le document produit constitue un bon état des lieux et un document de référence en la matière. A ce titre, une **traduction en anglais** serait souhaitable. Il regrette l'absence d'un **index alphabétique**.

Sur le fond, le choix des types de cancers étudiés ne lui semble pas suffisamment justifié dans le document. Certes, il est indiqué que le choix des localisations tumorales se base sur un premier travail d'expertise réalisé en 2005 listant les types de cancer dont l'incidence est en nette augmentation. Toutefois, après avoir comparé les cancers concernés par ce critère dans l'expertise de 2005 et ceux figurant dans l'expertise de 2008, Daniel MARZIN remarque que les cancers suivants ne sont pas traités :

- ✓ Cancer colo-rectal,
- ✓ Cancer du foie,
- ✓ Cancer du rein,
- ✓ Cancer de la vessie,
- ✓ Cancer du pancréas,
- ✓ Cancer de la peau.

Or, des données sur une implication environnementale existent pour ces cancers qui auraient donc logiquement leur place dans le nouveau rapport.

A l'inverse, d'autres localisations comme le cancer de l'ovaire ou des testicules qui sont traités ici ne figuraient pas dans les tumeurs recensées en 2005.

Les raisons du choix des types de tumeurs traités par l'Inserm, dans sa nouvelle expertise, devrait donc être mieux documenté.

## Concernant le lien entre pesticides et cancers

Daniel MARZIN regrette la **généralisation du terme « pesticides »** dans le document ; parmi les pesticides, il existe différentes familles de substances chimiques, certaines cancérogènes d'autres non, et donc le terme « pesticides » ne devrait pas être associé systématiquement avec le risque de cancer.

Daniel MARZIN rappelle le **délai** entre l'exposition à un pesticide cancérogène et la survenue d'un cancer (de quelques années à quelques dizaines d'années), ce qui signifie que les cancers actuels résultent d'expositions anciennes remontant aux années 1950 à 1980 environ. Or, les pesticides présents sur le marché à cette époque ne le sont plus forcément aujourd'hui. Il conviendrait donc d'être plus nuancé dans les conclusions et ne pas faire croire à tort que rien n'a été fait depuis.

Daniel MARZIN indique que la **réglementation actuelle** sur les produits phytosanitaires conduit à évaluer les risques sanitaires liés à l'utilisation de ce type de produits et ceux pour lesquels un risque inacceptable, en particulier cancérogène, a été identifié qui ont été retirés du marché. Daniel MARZIN cite les retraits du marché de l'arsenic, du DDT, du Captofol,... Cette nouvelle réglementation a conduit à un « saut quantique » dans la prise en compte des risques liés aux phytosanitaires, notamment par l'interdiction des CMR 1 et 2. A titre d'exemple, il est fait état dans le rapport Inserm de près de 900 substances pesticides or, actuellement, il y a moins de 400 matières actives encore présentes sur le marché, les plus toxiques en ayant été retirées (exemple des organophosphorés dont un seul représentant de cette famille chimique resta aujourd'hui commercialisé). Ces substances sont référencées sur la base Agritox (<http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>). Il est indiqué, également dans l'expertise Inserm, que le risque lié aux pesticides est sous-estimé du fait du manque de données toxicologiques ce qui, selon Daniel MARZIN, est désormais faux pour les phytosanitaires actuellement sur le marché. Selon lui, l'impact de cette nouvelle réglementation sera une diminution importante du risque de cancers liés à ces produits.

Le seul risque qui pourrait rester aujourd'hui en lien avec l'usage de produits phytosanitaires serait à relier à un **mauvais usage des produits au plan de la sécurité des applicateurs**.

En termes de recommandations sur ce sujet, Daniel MARZIN souhaite que des actions soient menées auprès des agriculteurs de manière à ce qu'ils appréhendent mieux la notion de danger et de risque, qu'ils soient formés dans les lycées agricoles aux risques chimiques, à l'usage des équipements de protection individuelle, aux bonnes pratiques agricoles, à une meilleure lecture des étiquettes.

Daniel MARZIN cite la démarche de l'**«agriculture raisonnée»**, parfois avancée, comme solution pour limiter l'usage de produits phytosanitaires. Il s'agit de mettre en place un système d'alerte permettant d'anticiper la survenue d'épidémies sur des cultures. Des recommandations sur la nature et la fréquence des produits à appliquer sont alors être émises de manière à éviter les traitements non systématiques. Cependant, pour être totalement applicable, cette approche nécessiterait un renforcement des Directions Régionales des produits végétaux qui ne disposent, semble-t-il pas d'un effectif suffisant.

Daniel MARZIN note que les agriculteurs ont déjà l'obligation de tenir des registres de tous les pesticides utilisés.

Daniel MARZIN souligne les bénéfices apportés par les pesticides même d'un point de vue de santé publique. Il cite l'augmentation des mycotoxines parallèlement à la baisse de l'utilisation de fongicides qui peut être responsable de problèmes de santé dont, par exemple, des cancers de l'œsophage dus aux fumonisines.

## Concernant le lien entre pesticides domestiques et cancers

Selon Daniel MARZIN, le terme « pesticides domestiques » ne devrait plus être utilisé ; sont visés, ici, des « biocides » pour lesquels existe une réglementation spécifique.

Daniel MARZIN s'étonne, d'ailleurs, que des substances interdites dans les produits phytosanitaires à usage agricole soient encore autorisées pour d'autres usages (biocides, médicaments vétérinaires, médicaments à usage humain,...). Daniel MARZIN cite l'exemple du Lindane toujours utilisé dans des traitements anti-poux ou du fipronil. Or, les informations concernant les usages multiples des substances font défaut. Il serait utile de croiser les données détenues dans chacune des agences d'évaluation.

## Commentaires sur des parties spécifiques du rapport

Daniel MARZIN reproche, qu'à plusieurs reprises dans le rapport, les pesticides soient cités de manière trop généraliste, sans préciser les substances réellement incriminées et, surtout, sans dissocier celles encore sur le marché de celles réglementées.

*page 12 : Les pesticides sont cités comme altérant les jonctions communicantes au niveau cellulaire. Or, les pesticides concernés, par exemple Dieldrine ou DDT, ne sont plus sur le marché.*

*page 26 : De même que précédemment, les pesticides organochlorés incriminés pour leur liaison aux récepteurs des œstrogènes, sont aujourd'hui interdits.*

*page 55 : L'association pesticides et dioxines ne visent, en fait, que certains pesticides.*

Daniel MARZIN apprécie le choix du mode de présentation séparant les facteurs reconnus des facteurs suspectés.

Daniel MARZIN souligne la qualité du chapitre sur pesticides et hémopathies malignes, selon lui, très bien documenté et pondéré, de même que le chapitre sur pesticides et tumeurs cérébrales ou cancer du sein. Concernant le cancer du sein, Daniel MARZIN regrette que l'influence des traitements substitutifs de la ménopause, de l'alcool ou des contraceptifs ne soit pas plus détaillée.

*page 297 : Daniel MARZIN regrette le raccourci entre les seuls pesticides et risque de leucémie de l'enfant sachant que des produits anti-poux contenant du lindane pourraient aussi être à l'origine de ces pathologies.*

*page 704 : Daniel MARZIN s'étonne que soit reprise une citation de l'EPA de 1998 indiquant que les rongeurs constituent un bon modèle pour étudier les cancers de la thyroïde, ce qui a, depuis, été contredit.*

*page 725 : Daniel MARZIN s'étonne qu'il n'y ai rien dans l'expertise sur le lien entre cancers de la peau et U-V.*

*page 763 : Daniel MARZIN n'est pas d'accord avec la dernière « puce » qui mentionne les problèmes méthodologiques lors du dosage des pesticides dans différents milieux. Selon lui, pour tous les pesticides présents sur le marché et ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la directive européenne sur les produits phytosanitaires, des méthodes de dosage dans l'air, l'eau, différents types de sols, les aliments,... sont forcément décrites dans le dossier. Le problème serait plutôt la diminution du nombre de laboratoires publics capables de réaliser ces dosages.*

Concernant la **problématique des interactions** entre molécules s'il s'agit d'un mélange de pesticides qui est mis sur le marché sous forme d'une préparation, alors la préparation fait l'objet d'une évaluation en tant que telle. Par contre, si le mélange est préparé extemporanément alors les interactions entre les molécules n'auront pas été évaluées.

*page 795 : Il est fait état de plus de 900 matières actives pesticides alors que d'après Daniel MARZIN, aujourd'hui sur le marché, subsistent moins de 400 substances actives. Par ailleurs, les co-formulant cités dans le même paragraphe ne constituent généralement pas, selon lui, un problème ; ce sont des substances bien connues pour lesquelles il existe des données toxicologiques (coupes pétrolières sans HAP, silice, émulsionnants polyoxyéthylénés,...). Par ailleurs, tout changement de formulation doit conduire à solliciter une nouvelle autorisation de mise sur le marché.*

*page 796 : Concernant les modèles d'exposition et l'absence de données disponibles pour connaître les niveaux réels d'exposition des populations agricoles dont il est fait état dans l'expertise, Daniel MARZIN n'est pas d'accord avec cette remarque. Selon lui, les modèles actuels utilisés incluent des données d'exposition acquises sur le terrain dans des conditions « normales » d'utilisation des produits.*

Concernant la législation actuelle sur les produits phytosanitaires, Daniel MARZIN pense qu'elle est adaptée mais que c'est son application qui devrait être mieux contrôlée, notamment, les contrôles analytiques.

Daniel MARZIN pense qu'il faudrait mieux informer et former les travailleurs manipulant des produits phytosanitaires.

Daniel MARZIN regrette que le soutien des pouvoirs publics à la toxicologie (expérimentale, analytique, clinique, épidémiologiques, écotoxicologique, ...), annoncé dans le PNSE 1, ne se soit pas traduit en termes d'actions (attribution de bourses de thèse et post-doctorales, par exemple).

Il ajoute, parmi les recommandations, de :

- ✓ renforcer les contrôles analytiques,
- ✓ mieux informer et former les utilisateurs.

Enfin, Daniel MARZIN suggère que Monsieur Rémi MAXIMILIEN soit auditionné, en particulier sur la problématique des nanoparticules.

## Compte-rendu de l'audition de Thierry MERCIER

### Titre :

Directeur Adjoint de la Direction du Végétal et de l'Environnement (DiVE) à l'Afssa.  
Vice-Président du Comité d'Orientation et de Prospective scientifique de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (COP'ORP).

Date : 6 janvier 2009

Lieu : Conférence téléphonique

### Membres de l'AFSSET présents :

- ✓ Philippe JUVIN, Chef du Département d'Appui Réglementation Chimie UE (ARChE)
- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)

### **Préambule**

Thierry MERCIER souligne la qualité du rapport ; il s'agit d'un document bien documenté qui permet de bénéficier d'un état des lieux de qualité, utilisable comme document en vue d'émettre des recommandations auprès des gestionnaires.

Certains choix ont été fait pour conduire cette expertise qu'il conviendrait de bien expliciter dans l'avis : les restrictions quant aux types de tumeurs considérés (choix des localisations) en fonction des facteurs environnementaux (subis ou non subis, par exemple, tabagisme passif versus fumeurs,...). A ce propos, il confirme la pertinence d'inclure, dans les facteurs subis, les expositions aux pesticides via les aliments, en raison du manque d'information pour les consommateurs sur la présence, ou non, de pesticides dans les denrées alimentaires.

Thierry MERCIER regrette l'absence de résumé dans ce rapport ; le dossier de presse et, en particulier, l'annexe 3 qui différencie les facteurs avérés des facteurs débattus est en ce sens très informatif.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Thierry MERCIER est globalement d'accord avec la classification des facteurs débattus et avérés. Il trouve logique que cette classification se base sur le classement du Circ des agents cancérogènes. En effet, même si d'autres classements existent (par exemple, US-EPA), il faut partir de données scientifiques initiales cohérentes et consensuelles et, en cela, les données du Circ sont légitimes.

Concernant les **pesticides**, le fait de globaliser l'ensemble des substances sous le terme « pesticides » ne gêne pas spécialement Thierry MERCIER car des interrogations existent sur de nombreuses substances issues de familles chimiques différentes (organochlorés, triazoles, phenoxy, dithiocarbamates, ...). Il est par conséquent difficile de faire une distinction.

Il serait effectivement souhaitable de **préciser ceux qui sont actuellement sur le marché de ceux qui ne le sont plus**, non pas qu'il faille négliger ces derniers, mais les mesures de gestion éventuelles sont dans ce cas différentes. Par exemple, les organochlorés, chlordécone, aldrine, dieldrine sont aujourd'hui à considérer comme contaminants et non comme substances actives.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Thierry MERCIER estime que cette question n'appelle pas une réponse simple et unique selon le type d'agent.

**Pour un cancérogène avéré**, par exemple, on pourra observer une augmentation des cancers chez des individus chez lesquels un polymorphisme génétique est présent qui les rend plus sensibles à l'apparition de tumeurs. Pour autant, même chez les individus moins susceptibles, en cas d'exposition forte, on pourra avoir un développement tumoral.

**Pour un facteur débattu**, la réponse est plus complexe et nécessite un réel débat sur la part des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques dans le développement tumoral. Pour ce type de facteur, s'il existe dans la population des individus plus susceptibles du fait, par exemple, d'un polymorphisme génétique, cette population vulnérable devrait être identifiée de manière à la protéger des expositions.

Les facteurs environnementaux doivent être pris en compte dans le développement des cancers, pour autant que l'on puisse disposer de **données d'exposition fiables**. Or, aujourd'hui, les données d'exposition réelle de la population sont insuffisantes. Il faudrait notamment connaître la chronologie des expositions. De même, les **mécanismes d'actions** restent mal connus.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Thierry MERCIER rappelle qu'un certain nombre d'actions sont déjà conduites ou en projet :

- ✓ Réglementation CMR / travailleurs : dans le nouveau règlement de mise sur le marché des pesticides
    - non autorisation pour les C1 - C2, sauf exposition négligeable,
    - et Substitution pour les C3 - R3.
  - ✓ Dans un cadre plus général, la question du traitement des **C3** se pose : faut-il attendre une confirmation épidémiologique du lien de causalité ? ou se baser sur le mécanisme d'action ? sur les expositions ? Concernant les agents débattus, dans le cas d'une exposition subie et significative, Thierry MERCIER serait favorable à une démarche de substitution lorsqu'elle est réalisable (alternative identifiée et évaluée, avec analyse économique disponible). Cette démarche doit toutefois être progressive.
  - ✓ Directive d'utilisation durable des pesticides.
  - ✓ Formation des agriculteurs (à l'utilisation des pulvérisateurs, par exemple).
- 
- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

Thierry MERCIER estime que les données disponibles, actuellement, sur les substances chimiques actives individuellement sont suffisantes. Par contre, il convient d'avoir plus de données sur les **formulant**s et de conduire des recherches sur les effets des **mélanges**.

Concernant **l'exposition**, il existe un déficit de connaissances sur les expositions et, plus particulièrement, les expositions multiples ce qui amène souvent à faire des estimations que l'on croit conservatrice. Il conviendrait de mieux documenter ces expositions, soit sur une base déclarative, soit par une biosurveillance (ceci implique des moyens importants). Il faut plutôt s'attacher, dans ce cadre, à la qualité des données qu'à la quantité. Cette remarque vaut, notamment, pour les études épidémiologiques dont la conception et les objectifs devraient être améliorés.

Thierry MERCIER recommande, également, que les **mécanismes explicatifs** aidant à une extrapolation des données animales à l'homme soient étudiés, substances par substances, et substances en mélange et ce, en essayant de mimer les conditions d'exposition.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Thierry MERCIER revient sur le cancer des testicules, type de cancer dont l'augmentation est importante sans lien de causalité établi. Le lien entre cancer des testicules et pesticides doit être creusé. Néanmoins, selon lui, les pesticides ne constituent pas les seuls agents qui pourraient être à l'origine de l'augmentation de l'incidence des cancers. L'environnement chimique dans lequel nous évoluons doit être considéré dans son intégralité. Il serait intéressant de mieux documenter cette exposition dès le plus jeune âge, par exemple, en investiguant les substances présentes au niveau du cordon ombilical et les expositions de l'enfant.

## Compte-rendu de l'audition de Marjorie OBADIA

Titre :

Vice-Procureur au Tribunal de Grande Instance de Paris

Date : 3 février 2009

Lieu : Afsset

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Karine FIORE-TARDIEU, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)

- *En tant que Vice-Procureur, comment votre action s'insère-t-elle dans la problématique des maladies professionnelles ?*

Marjorie OBADIA commence par expliciter le rôle du Procureur de la République en procédure pénale. Elle explique que le Procureur et le Vice-Procureur sont des magistrats pénalistes, compétents pour rechercher et poursuivre des infractions pénales, définies comme telles par la loi ou le règlement. Le Procureur de la République reçoit toutes les plaintes, rapports, procès verbaux, dénonciations d'autorités ou de services administratifs, et autres, et agissant comme une « gare de triage », il oriente les procédures et doit *in fine* décider si une suite doit être donnée à leur égard ou non. Il s'agit donc de responsabilité pénale, d'action publique mise en œuvre au nom de l'intérêt général et de la société, en vue d'une réprobation sociale, c'est-à-dire une peine prononcée par un tribunal (ou une mesure alternative à cette peine). En parallèle, les victimes peuvent, dans certaines conditions, se porter parties civiles et venir faire valoir leur préjudice auprès du Juge d'Instruction, puis, plus tard, auprès du Tribunal Correctionnel afin de solliciter réparation de leur préjudice, mais ceci relève de la responsabilité civile.

Marjorie OBADIA souligne que l'action du Procureur est avant tout répressive et qu'il est en charge de la preuve des infractions pénales dans leurs éléments constitutifs (éléments matériels et éléments dit « intentionnel » ou « faute » qui peut être une faute d'imprudence ou de négligence). Par rapport au sujet, qui est relatif à la dangerosité de telle ou telle substance, de tel matériau présent dans l'environnement, le rôle du Procureur est d'abord de se demander quel phénomène est dénoncé exactement. Quelle est sa nature et ses spécificités, quelle lecture faire du phénomène dénoncé (par une victime ou une tierce personne). Sur quels éléments s'adosser en termes réglementaires pour le traiter (principe de précaution, réglementations existantes, etc.) et quelles sont les sanctions prévues et plus particulièrement les sanctions pénales. A partir de ces questions préalables, le Procureur dispose d'une certaine marge de manœuvre et va se demander :

- 1) si ce qui lui est dénoncé est susceptible d'avoir une définition pénale et donc s'il est compétent pour y donner suite ;
- 2) quels sont les moyens disponibles pour donner suite.

Quand le Procureur décide d'agir, il intervient en amont et en aval du travail du Juge d'Instruction. En amont, il engage une enquête dite « préliminaire » mais il peut confier d'emblée l'affaire à un Juge d'Instruction si elle s'avère complexe. En aval, après l'information judiciaire, le Procureur fait le bilan et l'analyse du dossier (réquisitoire définitif) et décide s'il s'oriente vers des réquisitions de non-lieu ou de renvoi devant un Tribunal Correctionnel. Dans ce second cas, le Procureur se trouve l'audience, tient le rôle de l'accusation, a la charge de la preuve et requiert le cas échéant la peine, qu'en bout de « chaîne pénale » il sera chargé de veiller à la bonne exécution.

Pour le cas particulier des maladies professionnelles, ce contentieux pénal apparaît au travers de plaintes simples ou avec constitution de partie civile, de procès-verbaux (cf. de l'Inspection du Travail) ou de rapports ou dénonciations faits par des organismes ou service administratifs. Ce contentieux pénal apparaît sous

diverses infractions pénales (blessures ou homicides involontaires, mise en danger de la vie d'autrui, non assistance à personnes en danger).

- *Comment le Pôle de Santé Publique dans lequel vous intervenez intègre-t-il les facteurs environnementaux ?*

Marjorie OBADIA fait référence à une de ses récentes participations à un colloque qui a donné lieu à une publication dans la *Revue de Droit Sanitaire et Social*, hors série 2008, sur « le droit pénal de la santé ». Cet article s'intitule « l'expérience d'un pôle de santé publique » dans lequel elle explique la constitution, le fonctionnement et les méthodes de travail du pôle.

Marjorie OBADIA précise qu'il existe deux pôles de santé publique en France (Paris et Marseille). Ils sont compétents uniquement en matière pénale et sont des juridictions interrégionales spécialisées. C'est-à-dire, qu'ils ont pour vocation, avec une compétence facultative (commun accord entre Juges d'Instruction et Procureurs compétents) de se saisir de dossiers particulièrement complexes du fait qu'ils sont relatifs à l'atteinte à la personne (blessures involontaires, homicides involontaires, mise en danger) ou à l'animal (exemple de la mortalité des abeilles pour laquelle le Gaucho a été incriminé), à des produits de santé publique, produits alimentaires, soit des produits et substances qui sont réglementés en raison de leur dangerosité (article 706-2 du code de procédure pénale). Marjorie OBADIA explique que c'est derrière cette dernière définition (produits ou substances réglementées en raison d'une potentielle dangerosité) large, qu'entre en ligne de compte la dimension environnementale. On peut donner de multiples exemples de produits : des précurseurs chimiques à l'amiante, en passant par les rayonnements ionisants. Le texte fondant le pôle de santé a été créé par la loi KOUCHNER de mars 2002. Il s'agissait de regrouper les compétences (magistrats pénalistes, experts et techniciens, services d'enquête spécialisée, assistants spécialisés venus en détachement auprès des magistrats en qualité de « conseillers »), comme cela avait été fait en matière financière, pour traiter des dossiers de santé publique.

- *Dans le rapport Inserm, les risques avérés sont différenciés des risques débattus. Existe-t-il une telle hiérarchie en procédures pénales ?*

Pour Marjorie OBADIA, cette différence est fondamentale car la procédure pénale s'appuie sur le lien de causalité scientifique entre un phénomène décrit et ses effets. Avant de chercher une éventuelle faute, il faut s'attacher aux faits, à leur enchaînement et leur causalité, et il faut rechercher s'il existe scientifiquement un préjudice réel et existant, c'est-à-dire des effets connus, voire reconnus scientifiquement. Le champ d'application de l'action publique est lié à des qualifications pénales qui sont strictes dans leur définition. Par exemple, dans le cas d'un préjudice corporel, il faut qu'il soit constaté, sur la base d'une ITT (incapacité totale de travail) et un lien de causalité doit pouvoir être établi sur le plan juridique entre :

- 1) le préjudice en question, au sens médico-légal ;
- 2) un phénomène qui a porté préjudice à la victime (matériau, substance) ;
- 3) et, surtout, une faute qui peut être qualifiée juridiquement sur la base d'une causalité directe ou indirecte mais en tout cas certaine. Les qualifications sont multiples. Il s'agit le plus souvent, parmi les dossiers suivis au sein du pôle de santé publique, d'un « comportement fautif lié à l'existence d'une réglementation » ou, du moins, une « inattention ou imprudence fautive ».

Pour répondre à la question posée, Marjorie OBADIA précise donc qu'il doit y avoir un phénomène avéré pour donner suite à une plainte, c'est-à-dire basé sur un lien de causalité scientifique, comme elle le dit dans son article précité :

« Avant toute chose, la réflexion doit se porter sur la certitude du lien de causalité. A cet égard, la « méthode » que nous employons au pôle de santé parisien consiste à se poser la question préalable du lien de causalité scientifique, pour nos dossiers à dimension scientifique qui concerne des phénomènes collectifs. Ce lien de causalité scientifique, quand il existe, doit se situer entre un phénomène reconnu comme potentiellement pathogène, une exposition réelle à ce risque et le développement d'une pathologie, reconnue scientifiquement comme pouvant découler du phénomène initial. La preuve scientifique s'appuie sur l'épidémiologie (qui doit démontrer un lien bio-statistique significatif) et la biologie (qui doit décrire un mécanisme physiopathologique, reconnu par la communauté scientifique internationale) ».

Par exemple, les dossiers du Gaucho (Qu'en est-il de la sur-mortalité des abeilles, en France et dans le monde ?), de la myofasciite à macrophages et du « syndrome de la guerre du Golfe » (sous des définitions et des illustrations très diverses, est-ce une pathologie reconnue ou reconnaissable ?) sont des dossiers complexes car il est très difficile de déterminer ce lien de causalité scientifique.

Le lien de causalité juridique se fonde sur un lien de causalité scientifique déterminé sur appui des études existantes et/ou sur appui d'experts. Si les études existantes sont suffisantes et le risque reconnu du point de vue des connaissances scientifiques et des pouvoirs publics, le Procureur ne refait pas l'expertise. Par exemple pour le cas de l'amiante, le tableau des maladies professionnelles reconnaît ses dangers potentiels depuis les années 1950. Le Procureur se fonde donc en premier lieu sur ce tableau pour « reconnaître » l'existence et la spécificité de ces préjudices corporels. Ensuite, l'amiante a été elle-même réglementée par les pouvoirs publics historiquement dans les années 1970 (décret de 1977) puis interdite. A partir de ces acquis-là, lorsque viennent des salariés se plaignant d'avoir été exposés à ce matériau par le passé et d'avoir une maladie reconnue par le Tass (Tribunal des Affaires Sociales), le travail de l'expertise « scientifique » n'est plus à faire, sauf l'expertise médicale individuelle pour chaque victime, partie civile au dossier. La tâche du Procureur est ailleurs et correspond à la détermination des conditions d'apparition de ces dommages (pour l'amiante, les conditions de travail, très précisément, les protections ou plutôt l'absence de protection des salariés) pour rechercher le cas échéant la faute, ici de l'employeur, au moment des faits.

En revanche, Marjorie OBADIA explique que, pour des dossiers plus complexes où des incertitudes scientifiques existent quant au lien de causalité, la Justice fait appel à des experts spécialisés.

- *Comment l'expertise s'organise-t-elle alors en support de la procédure ?*

En matière de procédure pénale, Marjorie OBADIA explique que le Procureur suit une double démarche expertale :

- une démarche classique, qu'elle qualifie d'« individuelle », au travers des victimes (leur préjudice corporel [ITT, etc.] : sa description, son origine, son lien de causalité avec le phénomène fautif ou supposé tel). Dans ce cas, il s'agit d'une expertise médicale.
- une démarche d'expertise scientifique, qualifiée de « collective », pour soutenir la procédure pénale. Deux questions fondamentales se posent : Quels experts mobiliser ? Comment garantir leur impartialité et leur indépendance ? Dans certains dossiers, le choix des experts est crucial. Par exemple, dans le dossier de l'hormone de croissance, le débat a tourné autour des interrogations quant à la pertinence, l'exhaustivité, l'impartialité et la qualité des experts nommés par le Juge d'Instruction et sur la venue d'autres experts cités à l'audience. La qualité de l'expertise scientifique est d'autant plus importante que le Procureur a une démarche à rebours. Il a, en effet, pour mission de trouver une faute qui a été commise par le passé. Il faut donc établir avec précision l'état des connaissances, voire l'état de la science, au moment des faits, l'avancée de la science, de la réglementation, et comme le droit pénal doit se placer au côté de celui qui commet la faute, il faut démontrer le degré de connaissance de la personne incriminée, lors des faits.

Au niveau organisationnel, l'expertise scientifique au pôle de santé publique est fondamentale, s'appuie beaucoup sur les assistants spécialisés. Actuellement, Marjorie OBADIA précise que le pôle de santé publique dispose d'un vétérinaire inspecteur de santé publique, de deux pharmaciens inspecteurs et de deux médecins inspecteurs de santé publique. En appui de la procédure, ces assistants spécialisés cherchent les sources bibliographiques et rapports scientifiques écrits sur les différents sujets traités, provenant entre autres d'agences comme l'Afsset ; ils produisent des notes technico-scientifiques sur les procédures qui leur sont soumises ou plus généralement sur des « sujets » susceptibles d'intéresser la justice pénale (exemples : de nouvelles substances qui posent question, de nouveaux phénomènes tels la téléphonie mobile, par exemple, ou de nouvelles techniques thérapeutiques) ; ils établissent une veille documentaire. Concernant plus particulièrement les risques débattus, sources de grandes incertitudes, les Juges d'Instruction ont pu parfois créer un collège scientifique multidisciplinaire d'experts (judiciaires ou non inscrits sur les listes des experts judiciaires), ayant pour mission de faire le point sur une problématique particulière (exemple : le dossier du Gaucho). L'expertise est fondamentale en matière judiciaire, et son caractère « contradictoire » (débattu par chaque partie) est aussi important que sa qualité intrinsèque et que la capacité des experts à être « audible » par la Justice. En matière de santé et en particulier de santé environnementale, les magistrats du pôle ont pris l'habitude de travailler avec certains experts, de savoir leur poser les bonnes questions car la mission et son libellé sont fondamentales. Marjorie OBADIA insiste à nouveau sur le fait que le Procureur n'a pas une démarche de précaution ou une démarche préventive, mais une démarche répressive qui nécessite donc un risque avéré pour établir la responsabilité pénale.

- *A ce sujet, est-ce que vous avez des recommandations à faire quant à une meilleure efficacité de l'organisation de cette expertise ? Pourriez-vous par exemple saisir des agences sanitaires, comme l'Afsset, sur certains sujets ?*

Marjorie OBADIA rappelle qu'il existe un débat aujourd'hui sur l'expertise judiciaire, sur ses méthodes de travail et son organisation.

Selon elle, les méthodes de travail et notamment l'organisation de l'expertise scientifique en support des procédures peuvent encore être améliorées. A cet égard, elle explique que le Procureur peut, bien sûr, interroger les Agences Sanitaires compétentes s'il sait qu'elles ont travaillé et publié sur un sujet qui l'intéresse, mais il n'y a aucune interaction directe entre la justice pénale et le travail propre aux Agences Sanitaires, à proprement parlé.

Premièrement, l'autorité judiciaire ne peut pas s'immiscer dans l'action administrative, ni dans l'expertise initiée par les pouvoirs publics. L'autorité judiciaire a qualité pour solliciter, voire requérir ou se faire remettre tout document, étude, rapport qui seraient utiles à l'enquête mais si elle « saisit » des services d'enquête de police judiciaire ou des « experts judiciaires » ou techniciens qu'elle requiert, elle ne peut « saisir » comme collaborateur de justice une Agence Sanitaire.

Deuxièmement, les pouvoirs publics (dont les Ministères de tutelles de l'Afsset font partie) peuvent, en principe, être mis en cause dans la procédure pénale justement pour des défaillances ou lacunes dans le principe de précaution et son application. Il faut savoir qu'en matière de responsabilité pénale, toute la chaîne des responsabilités jusqu'aux décideurs publics peut être remontée. Il est donc inimaginable que les Agences soient juridiquement désignées en leur qualité pour une expertise judiciaire. Mais la justice utilise leurs travaux (publics) pour alimenter ses enquêtes et, si cela l'intéresse, elle ira chercher (voir « saisir ») tous documents ou note ou études internes qui lui paraissent utiles et qui sont détenus par les Agences, le cas échéant. Cela dit, on peut tout à fait concevoir la possibilité, par exemple par le biais des assistants spécialisés, de faire appel à l'Afsset pour regrouper des données sur des situations similaires au dossier instruit ou pour savoir où en sont les études en cours, si d'autres études sont prévues, etc. Aujourd'hui, le Parquet de Paris travaille en collaboration avec l'Afssa, l'Afssaps, l'IRSN et l'InVS. Par exemple, sur les plaintes récemment reçues concernant la téléphonie mobile, il est envisageable que le Procureur commence son enquête en faisant appel aux instances d'expertise existantes et notamment à l'Afsset pour ses études menées sur le sujet. Marjorie OBADIA rappelle que le Procureur n'instruit pas des dossiers globaux tels que « le dossier de l'amiante » mais des dossiers personnels et spécifiques tels que « le dossier spécifique aux personnes exposées à l'amiante sur le site de Jussieu (ou autres) ». A l'inverse, Marjorie OBADIA précise qu'une plainte isolée peut, par la suite, déclencher des enquêtes plus approfondies et à échelle plus large pour examiner l'étendue possible du risque à la population générale. Dans ce cas, les juridictions pénales peuvent aussi se tourner vers les Agences Sanitaires pour investiguer. Des efforts restent à faire en la matière mais il est certain qu'il serait souhaitable de rendre davantage compréhensibles les procédures et de renforcer les relations entre Agences Sanitaires et instances pénales. A titre indicatif, Marjorie OBADIA cite l'article 40 du code pénal qui stipule que toute autorité constituée doit informer et signaler toute infraction pénale aux juridictions pénales.

- *Comment le « risque » est-il défini en tant qu'infraction pénale au Pôle de Santé Publique ?*

Marjorie OBADIA explique qu'il existe plusieurs qualifications juridiques pour désigner le risque en tant qu'infraction pénale. Parmi elles, elle cite :

- La « mise en danger délibérée d'autrui » - Le terme « délibéré » est à comprendre non pas dans le sens d' « intentionnel » mais dans le sens d' « en connaissance de cause » (par rapport à la réglementation, aux connaissances sur les risques possibles, etc.)
- la « faute par imprudence » - Délit de blessures et homicides involontaires.
- La « tromperie » sur les qualités substantielles ou les risques inhérents à des marchandises ou des prestations de service, ou la publicité mensongère (pratique déloyale et trompeuse).
- la « contrefaçon » de marques ou de brevet, etc.

Le procureur doit piocher dans toutes les sources juridiques (infractions spécifiques : code de l'environnement, code rural, code du travail, etc.) et réglementaires qu'il a à sa disposition pour traiter un dossier.

- *Y-a-t-il aujourd’hui, dans les dossiers que vous traitez, des facteurs environnementaux qui posent problème ?*

Marjorie OBADIA explique qu'il y a, notamment pour l'heure, un débat sur deux dossiers (outre l'amiante) :

- la dioxine et le lien de causalité avec les cancers.
- les rayonnements ionisants avec les dossiers des accidents des centres de radiothérapie de l'hôpital d'Epinal et du CHU de Toulouse-Rangueil (radiochirurgie stéréotaxique). A cet égard, Marjorie OBADIA cite deux rapports fondamentaux dans le dossier d'Epinal : les rapports de l'Igas et de l'IRSN. Ces rapports ont marqué le point de départ de la procédure judiciaire sur le plan pénal, notamment par le rapport complémentaire de l'Igas, adressé au Procureur, relevant des infractions pénales au titre de l'article 40 du code de procédure pénale, à partir duquel les juridictions pénales ont ensuite été saisies.

## Compte-rendu de l'audition de Sylvia RICHARDSON

Titre :

Professeur au Collège Impérial de Londres – Département « Epidémiologie et Santé Publique »

Date : 22 décembre 2008

Lieu : Afsset

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Jean-Nicolas ORMSBY, Adjoint au Chef de Département – Pôle « Risques Sanitaires » (DESET)
- ✓ Mohammed LOUNIS, Chef de Projets Scientifiques – Unité « Toxicologie » (DESET)

- Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)

**Poumons** : l'incidence est en légère diminution chez les hommes et en augmentation chez les femmes ; le rôle du tabagisme actif et passif est établi ; il existe, par ailleurs, de nombreux facteurs d'origine professionnelle (cf. p.5 du rapport) ; il convient d'ajouter à cette liste le rôle des fumées de diesel dont il faudrait diminuer fortement l'exposition.

En ce qui concerne la pollution atmosphérique, les études sont difficiles à mener à cause des facteurs concomitants. Les effets sont moins clairement reconnus mais semblent montrer une association dans différentes populations. Il est nécessaire de poursuivre les travaux sur les fibres de substitution à l'amiante. Le rôle des pesticides est à évaluer.

**Mésothéliome** : Le risque attribuable à l'amiante n'explique pas tout ; il existe d'autres facteurs de risque mais mal connus.

**Thyroïde** : L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde est constatée dans de nombreux pays, mais le dépistage et l'imagerie sont effectués plus précocement. L'incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes ce qui traduit le côté hormono-dépendant de ces cancers.

Il existe peu de facteurs consensuels (hormis les rayonnements ionisants) en plus de ceux évidents comme les rayonnements ionisants.

Cependant, on note l'influence de l'âge chez la femme et de l'éthnie. Il pourrait exister un risque iatrogène de cancer par suite de traitement par l'administration d'iode.

Recommandation sur la supplémentation iodée des aliments me semble beaucoup trop précoce par rapport aux connaissances.

**Sein** : C'est le plus fréquent des cancers chez la femme et dont l'incidence commence à décroître. L'influence du risque hormonal, reproductif et du facteur génétique est bien connue. Ici, on peut suspecter une interaction gène/environnement. Les facteurs environnementaux à mentionner : les perturbateurs endocriniens (pesticides, PCB, certains plastifiants).

L'influence du travail de nuit, qui semble un facteur cancérogène par les perturbations hormonales et pas uniquement pour le cancer du sein, nécessite qu'on poursuive les recherches sur ce thème.

Les autres composés chimiques (HAP, solvants etc.) : leurs effets sont connus chez l'animal et suspectés chez la femme.

Les pesticides : grande suspicion

**Hémopathies :** L'augmentation de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) fait penser qu'il peut y avoir une origine environnementale ; il faut distinguer les LNH myéloïdes des LNH lymphoïdes. L'influence du benzène, des radiations ionisantes, de certaines infections virales et des chimiothérapies est connue. L'influence des pesticides est discutée chez l'adulte, les enfants et les professionnels. Pour celle des champs électromagnétiques, je suis incompétente et ne peux me prononcer.

**Tumeurs cérébrales :** Peu de consensus, sauf en ce qui concerne l'influence des radiations ionisantes in utero. Il est difficile de faire la part des choses entre augmentation réelle d'incidence et effet des meilleures techniques de diagnostic. Risques professionnels, chez certains agriculteurs et autres professionnels, à cause de certains agents tels que les métaux lourds, pesticides, mais rien n'est clairement établi.

**Ovaires :** Incidence en diminution. Le rôle des facteurs hormonaux et de la vie reproductive sont suspectés. L'incidence en diminution est peut-être liée à l'augmentation de l'utilisation de la pilule.

**Testicules :** Peu de choses sont connues. En comparant différentes cohortes, on note qu'il existe des fenêtres d'exposition sensibles avec une augmentation de l'incidence chez les hommes de 35-40 ans.

**Prostate :** C'est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde avec une grande diversité géographique : certains pays dépistent mieux que d'autres. Retenir l'existence d'un facteur ethnique et l'histoire familiale. L'étiologie est mal connue avec une suspicion d'effets des pesticides, PCB, perturbateurs endocriniens. Les interactions gène/environnement sont suspectées. Cela étant, la mortalité liée à cette catégorie de cancer diminue tandis que l'augmentation du dépistage augmente l'incidence.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

L'expertise n'a pas réussi à établir le risque attribuable en raison, en partie, du manque de données d'exposition. Il faudrait un travail de synthèse supplémentaire pour trier les observations, cela dans un petit groupe d'experts, et produire, à l'instar des travaux de DOLL et PETO, un document de référence. D'après eux, les facteurs environnementaux pèsent pour environ 10 % parmi l'ensemble des facteurs des cancers.

Il est néanmoins à noter que la décomposition présentée par DOLL et PETO est additive et ne tient pas compte de l'effet de combinaison de facteurs de risques et d'interactions avec les susceptibilités génétiques, combinaisons dans lesquelles la part environnementale peut être potentialisée.

Il s'agit d'examiner les expositions combinées et de faire des recherches méthodologiques sur comment prendre en compte les incertitudes liées à un tel exercice. Il faut bâtir des modèles avec différentes hypothèses et identifier quelles substances prendre en compte dans les études. Il faut privilégier les études sur l'interaction « gènes/environnement » et « gènes/comportements ». En fait, il faut définir une méthode pour établir les combinaisons pertinentes et développer des modèles qui puissent donner des fourchettes quantitatives des incertitudes sur les risques attribuables en se fondant sur des mesures des expositions conjointes.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Pas d'observation – aucune idée.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

En vrac :

- ~ Meilleure connaissance des expositions relativement fréquentes des populations, en particulier pour les cancérogènes avérés et probables.

Essayer de réfléchir « comment établir une stratégie de mesures d'exposition » et « comment la penser pour estimer des risques attribuables ». Ne pas procéder substance par substance mais intégrer la modélisation des risques conjoints dès le départ.

- ~ Pesticides : La réponse sera donnée par des recherches fondamentales et pas par l'épidémiologie : telles que les réponses cellulaires, mécanismes bio etc., chercher des marqueurs spécifiques. Il faudrait augmenter les études sur les populations exposées en faisant des mesures biologiques et toxicologiques sur de petits échantillons pour avoir des gradients d'exposition. Il faudrait aussi valider la construction d'indicateurs de type écologique qui combinerait des données d'emplois et d'utilisation des pesticides, des données de la chaîne alimentaire.
- ~ Travail de nuit : Les retombées sont importantes (fraction de population concernée, différents types de cancer) ainsi que les possibilités de prévention.
- ~ Les groupes professionnels exposés à de plus hautes doses sont un terrain d'étude privilégié pour mettre en évidence des facteurs de risque de l'environnement général, car les études épidémiologiques en population générale ne peuvent rendre de résultats sur des expositions à très faibles doses. Il faut donc continuer à mettre l'accent sur des études de population exposée professionnellement pour augmenter les connaissances sur les risques environnementaux.
- ~ Place de la modélisation biomathématique et bio-statistique.
  - *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Rappel des propositions déjà faites :

Il me semble une priorité d'engager des réflexions globales sur le thème de l'intégration de la modélisation mathématique et statistique pour l'évaluation des risques attribuables à l'environnement. A mon avis, ce n'est pas en étudiant de manière épidémiologique de grandes populations que des progrès seront faits, notamment, en raison des erreurs de mesure d'exposition individuelle et de la difficulté de prendre en compte des facteurs de confusion.

Par contre, c'est en combinant

- a) des mesures d'expositions conjointes de population à un ensemble de facteurs de risque,
- b) les connaissances épidémiologiques sur des populations plus fortement exposées,
- c) des connaissances mécanistiques et biologiques,
- d) des modèles adaptés à prendre en compte différents types d'incertitude, que l'on arrivera à commencer à évaluer de manière réaliste l'effet de l'environnement sur l'incidence des cancers.

## Compte-rendu de l'audition de François SICHEL

Titre :  
Toxicologue

Date : 22 décembre 2008  
Lieu : Conférence téléphonique

Membres de l'Afsset présents :

- ✓ **Gérard LASFARGUES**, Chef du Département d'Expertises en Santé Environnement et Travail (DESET)
- ✓ **Philippe JUVIN**, Chef du Département d'Appui Réglementation Chimie UE (ARChE)
- ✓ **Christophe ROUSSELLE**, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)

### Préambule

François SICHEL souhaite indiquer que ses thématiques actuelles de recherche portent sur la recherche des facteurs étiologiques des cancers de l'œsophage et sur les mécanismes d'action d'agents cancérogènes (alcool, mycotoxines, particules fines).

Il est indiqué à François SICHEL que l'audition est enregistrée et qu'un compte-rendu lui sera adressé de manière à ce qu'il puisse compléter et corriger ses propos.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

François SICHEL souligne la qualité de l'expertise Inserm et ne souhaite rien rajouter concernant les données épidémiologiques sur lesquelles s'appuie cette expertise.

✓ Cancer du poumon

François SICHEL rappelle les facteurs faisant consensus : tabac, amiante, radon... et souligne l'impact croissant d'autres facteurs comme les particules de faible poids moléculaire.

François SICHEL indique l'absence de consensus sur l'impact du benzène. Les études montrant un risque accru étant réalisée au milieu professionnel, les co-expositions à d'autres substances peuvent constituer un biais. Parmi les autres facteurs ne faisant pas consensus, François SICHEL cite les mycotoxines (aflatoxines B1 pneumotoxiques mais pour lesquelles une relation causale n'a pas été prouvée).

✓ Cancers hématologiques

François SICHEL rappelle les facteurs faisant consensus : benzène, dioxines, ...

✓ Cancers des voies ORL et de l'œsophage

François SICHEL rappelle les facteurs faisant consensus : tabac, alcool/tabac, expositions professionnelles pour les cancers ORL.

✓ Cancers du colon

François SICHEL rappelle les facteurs faisant consensus : alimentation riche en graisses, PCB/dioxines.

✓ Cancers liés aux pesticides

François SICHEL souligne le lien assez fort entre certaines tumeurs, dont les tumeurs cérébrales, et des pesticides (organophosphorés, par exemple) mis en avant par les données

épidémiologiques. Pour autant, les mécanismes d'action ne sont pas forcément bien connus. Concernant les cancers des testicules et de la prostate, François SICHEL indique moins connaître les mécanismes de cancérogenèse de ces tumeurs.

Il souligne l'évolution des molécules, et donc de l'exposition aux pesticides au cours du temps, ce qui limite la portée des études épidémiologiques pour prévenir le développement de ces cancers. Les pesticides sont, selon François SICHEL, des facteurs de risques à prioriser en termes d'action et de recherches.

- *Quelle est la place des facteurs environnementaux par rapport aux autres facteurs de risque de cancer ?*

Sont exclus des facteurs environnementaux : le tabac, l'alcool et l'alimentation.

François SICHEL souligne la difficulté de répondre à cette question du fait des interactions, notamment avec les facteurs alimentaires. La réponse de François SICHEL portera donc plutôt sur la place des facteurs environnementaux par rapport aux facteurs génétiques.

Selon lui, la part de l'environnement est majeure, comme peuvent en témoigner les études sur les populations migrantes soumises à un nouvel environnement. La génétique joue le rôle de facteurs de **prédisposition** (exemple, le cancer du sein) ou de **susceptibilité** aux cancers. Les facteurs de susceptibilité jouent plutôt un rôle à la marge et leur impact sanitaire est sans doute faible à modéré. Ils n'ont pas d'effet propre en dehors de l'exposition aux facteurs étiologiques (exemple des polymorphismes du CYP1A1/exposition au tabac/risque de cancer pulmonaire).

Selon François SICHEL, le tabac, l'alcool et les autres facteurs de risque alimentaires – facteurs sur lesquels il est plus facile d'agir - jouent un rôle prépondérant. Les autres facteurs environnementaux jouent un rôle important mais plus faible (métaux lourds, particules fines, pesticides,...). Ainsi l'efficacité des mesures de gestion prises est variable : concernant l'essence sans plomb, les mesures sont efficaces ; concernant les particules, elles le sont moins ; et concernant les pesticides, il faudra attendre avant de pouvoir en évaluer l'impact en termes de santé.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

François SICHEL cite (sans ordre de priorité) concernant les contaminants aériens :

- ~ Particules PM 2,5 : important de diminuer l'exposition même si difficulté de contrôler les sources (combustion, chauffage) – impact sur cancers et maladies cardio-respiratoires ;
- ~ Polluants domestiques : formaldéhyde, benzène, mycotoxines,...
- ~ Métaux : action de recherche à conduire (air ambiant, alimentation, eau) ;
- ~ Polluants organiques persistants.
- ~ Pesticides : **limitation voire interdiction pour ceux qui sont persistants** et rationalisation de l'utilisation des autres ; François SICHEL souligne les limites des études épidémiologiques du fait de la rotation de l'utilisation des pesticides et donc de la difficulté de mesurer leur impact sur le long terme. François SICHEL préconise une utilisation contrôlée par des taxes.

Pour les métaux, POP et pesticides, la demi-vie chez l'homme étant longue, il faut les considérer de manière prioritaire en termes de risques, même si aujourd'hui les outils pour décrypter les mécanismes d'action de leur toxicité ne sont pas disponibles. Le principe de précaution est ici justifié en raison de l'activité à faible dose sur une longue durée de ces polluants, même si François SICHEL souligne ne pas être un adepte de ce principe. Ces substances sont des pro-cancérogènes vraisemblables.

En résumé, il faut prendre en compte les persistants, rationaliser les utilisations et développer le suivi.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

François SICHEL ne se prononce pas sur les études épidémiologiques pour lesquelles il ne s'estime pas compétent.

Concernant la recherche en toxicologie, François SICHEL indique **3 objectifs** :

- ✓ Comprendre les mécanismes d'action des différents toxiques pour avoir des arguments en vue de prioriser les actions (plausibilité d'effets chez l'homme par exemple) ;
- ✓ Comprendre la part respective des différents facteurs en cause lors d'exposition à des mélanges complexes.
- ✓ Etudier les interactions entre toxiques.

**8 axes de recherche** lui semblent donc importants à considérer :

- Etude des interactions de polluants **ayant une même source** :
  - ~ PM 10 / PM 2,5 : la phase matricielle est à base de métaux dont des métaux de transition à effet propre cancérogène ;
  - ~ COV / HAP et dioxines / PCB : effets génotoxiques – pro-inflammatoires - immunotoxiques ou autres.
- Etude des interactions de polluants **ayant une source différente** :
  - ~ Tabac et pollution aérienne  
François SICHEL cite les études épidémiologiques qui mettent en avant un risque plus faible de cancers du poumon en milieu rural souvent expliqué par un plus faible tabagisme. François SICHEL s'interroge sur l'impact positif que pourrait avoir une meilleure qualité de l'air. Selon lui, la plus faible consommation de tabac pourrait ne pas expliquer à elle seule l'intégralité de cette baisse.
  - ~ Effets conjugués : alcool/benzène ; alcool/dioxine ; polluants aériens/tabac,...
- Etude de l'impact des facteurs de susceptibilité génétique :  
Selon François SICHEL, cet axe est intéressant en termes de recherche, notamment pour l'Afsset, mais il est moins prioritaire. Selon lui, le polymorphisme lié au CYPP450, au GST, aux systèmes de réparation de l'ADN sont des facteurs de risques limités. Au-delà de l'intérêt cognitif, il s'agit de s'interroger sur l'impact pratique. Quelles peuvent être, en effet, les conséquences pratiques de telles découvertes (une fois identifiés des facteurs de risques et des individus qui les portent), si on ne peut pas les soustraire à l'agent causal, quel est le bénéfice sanitaire pour ces personnes ?) ; Ceci peut poser des problèmes d'éthique sauf éventuellement en milieu professionnel où un contrôle des expositions est possible.
- Développement de test *in vitro* performants pour évaluer le potentiel mutagène ou génotoxique ou cancérogène :  
François SICHEL recommande de travailler sur **des cellules humaines normales** et pas sur des lignées animales souvent cancéreuses comme c'est le cas, aujourd'hui, pour la majorité des tests développés. Ces tests donnent souvent de faux positifs qui sont attribuables pour partie aux concentrations élevées et aux facteurs de réponse anormales des lignées cellulaires. Il conviendrait donc que les tests développés soient plus représentatifs de ce qui se passe chez l'homme. François SICHEL souligne la multiplicité de preuves qui montrent que les cancers dérivent souvent de populations cellulaires particulières, comme les cellules souches cancéreuses, et recommande donc également de développer des tests à partir de **cellules souches** - quand elles sont disponibles.  
Les tests « traditionnels » développés en génotoxicologie (Ames, MLA,...) utilisent des gènes rapporteurs dont les mutations sont facilement décelables (exemple : mutations histidine, thymidine kinases,...) alors qu'il conviendrait de développer **des tests sur les gènes réellement mutés lors de cancers**, de manière à ce que les tests *in vitro* reflètent mieux ce qui se passe chez l'homme.
- Développement de tests *in vitro* pour évaluer le potentiel cancérogène non génotoxique :

Hormis le test SHE, il n'existe pas de test pour évaluer ce potentiel. Il conviendrait de développer des tests *in vitro* d'immunotoxicité (lien cancer/immunotoxicité) et des tests pour évaluer le **potentiel pro-inflammatoire, perturbateur endocrinien** (tests de pré-screening pour la priorisation des composés, tests d'affinité sur les récepteurs humains, ...)

- Etudier les mécanismes d'action des cancers :  
Par exemple, pour les métaux et les PM 2,5, étudier la génotoxicité, les interactions avec des processus de réparation de l'ADN, les effets pro-inflammatoires,...
- Recherche de biomarqueurs d'effets biologiques :  
François SICHEL regrette le développement, parfois « à tort et à travers », de biomarqueurs sous prétexte d'une faisabilité technique sans réfléchir à la pertinence de ces biomarqueurs. Le développement de biomarqueurs doit s'appuyer sur une connaissance du mécanisme d'action de la substance. François SICHEL cite l'exemple de la translocation 14-18 dans les lymphomes qui est présente à bas niveau chez les sujets sains. La mise en évidence de cette translocation pourrait permettre de relier un risque de développement de lymphomes et une exposition à certains pesticides.
- Mieux organiser la recherche en toxicologie :  
La recherche en toxicologie apparaît comme éclatée. L'Afsset pourrait, selon François SICHEL, jouer un rôle de structuration de la recherche via, par exemple, la formation d'un réseau de toxicologues par thématique, en particulier sur la toxicité pulmonaire.

## Compte-rendu de l'audition d'Olivier SIGAUT

### Titre :

Economiste/Consultant  
Membre de l'Unité Spirit (Université de Bordeaux)  
Enseignant en Gestion de l'Environnement (Ministère de l'Agriculture)

Date : 2 mars 2009

Lieu : Afsset

### Membres de l'Afsset présents :

- ✓ Christophe ROUSSELLE, Chef de l'Unité « Toxicologie » (DESET)
- ✓ Karine FIORE-TARDIEU, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)
- ✓ Matthieu FINTZ, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)

### **Préambule**

Olivier SIGAUT rappelle d'abord les confusions fréquentes entre prévention et principe de précaution.

Dans le cas de la prévention, on accepte le risque en cherchant à simplement le probabiliser afin de le prévenir.

Avec le principe de précaution, selon Jean-Pierre DUPUY, on change de paradigme, on accepte la notion d'incertitude et la situation de non savoir pour l'homme de ce que va engendrer l'évolution technique. Dans ce cas se pose, selon Hans JONAS, la question de l'éthique et du statut de la science. Le principe de précaution nous questionne sur les limites à ne pas dépasser dans l'évolution technique de nos sociétés, et, selon Olivier SIGAUT, il s'avère important de noter que l'économie ne propose pas de modèle satisfaisant pour trancher ce type de questions ; il faut surtout se référer à l'éthique et à la morale.

Olivier SIGAUT regrette la tendance à consulter les économistes en aval dans le processus de décision afin de calculer un risque acceptable pour la société. Avec cette approche, on oublie le caractère normatif des sciences économiques qui reposent sur des principes subjectifs en termes de construction d'outils d'évaluation mais, aussi, le fait que les sciences de la nature s'inscrivent elles-mêmes dans des choix politiques et idéologiques que l'on a trop tendance à occulter, ce qui implique une autoréflexivité de la part de ces disciplines.

D'autre part, selon Olivier SIGAUT, les économistes devraient proposer leurs contributions en amont des choix techniques et scientifiques afin de mesurer réellement les coûts sociaux et environnementaux que peuvent entraîner un certain nombre de décisions dans le domaine des politiques publiques de santé.

Il soutient, aussi, le principe d'une régulation internationale dans la mesure où l'on observe une tendance au déplacement de certains risques vers la périphérie du monde occidental (externalisation des pollutions). L'étude des rapports entre cancers et environnement devrait donc être élargie au système-monde, en analysant les interactions entre les différentes régions géographiques, en particulier dans les relations Nord/Sud (condition d'extraction de certaines matières premières à destination de l'occident comme l'uranium).

A propos du rapport Inserm, Olivier SIGAUT regrette l'absence de prise de position sur la prévention et l'éducation à la santé. Or, selon lui, il est important de faire attention à l'intrusion dans la filière éducative de certains grands groupes industriels et de différents lobbies. Il faut noter par exemple que le développement durable constitue, aujourd'hui, une opportunité pour certaine entreprise afin de dissimuler les conséquences négatives de leurs activités sur l'environnement et la santé. Une bonne formation des plus jeunes permettrait de limiter les risques dans le domaine de l'utilisation de certaines substances chimiques dangereuses pour la santé à long terme (par exemple dans le monde domestique).

D'autre part, Olivier SIGAUT souligne l'importance de développer une culture scientifique et de la démocratiser afin de permettre de rendre des citoyens pleinement informés des risques auxquels ils seront amenés à être confrontés dans l'avenir.

Il faut noter que pour les technologies dites de la convergence (NBIC : nanotechnologies, biotechnologies, sciences de l'information et sciences cognitives), les progrès sont tellement rapides que les citoyens ont les plus grandes difficultés à se tenir informés des enjeux dans le domaine de la santé (en particulier pour les nanotechnologies). Se priver de ce type de politique de formation, c'est laisser la place libre aux rumeurs de toutes sortes, permettre la progression de l'irrationalisme et autoriser le discrédit de la science.

- *Quels sont les points de consensus dans le domaine (associations entre localisations cancéreuses et facteurs environnementaux)*

Olivier SIGAUT rappelle, d'un point de vue historique, la mise en évidence du cancer du scrotum chez les charbonniers de Paris.

Le cancer du poumon est bien traité dans le rapport Inserm, mais la question des cancers dus aux radiations est un peu traitée à la cavalière.

Il manque une perspective historique sur les politiques publiques dans le rapport Inserm ce qui fait supposer un travail de lobbying en amont.

Olivier SIGAUT attribue les retards de notre système de santé vis-à-vis de la prévention à la cohabitation d'une médecine étatique et d'une médecine libérale soumise aux lobbies de l'industrie pharmaceutique et chimique, ces derniers ayant la fâcheuse tendance à limiter la portée des différentes politiques publiques de prévention voire de précaution.

- *Quels facteurs de risque doivent être priorisés dans les recommandations quant aux mesures à prendre en termes de gestion et de maîtrise du risque : prévention, précaution, mesures réglementaire, accès aux données sur les niveaux d'exposition réglementés (VLEP, VTR, etc.)*

Olivier SIGAUT donne l'exemple du Ministère de l'Agriculture et du retard en matière de prévention chez les viticulteurs, en particulier, en dépit d'un rapport de la MSA sur les maladies professionnelles.

Olivier SIGAUT regrette le retard que l'on peut constater sur le recensement des cancers chez les agriculteurs (absence d'étude de cohorte).

On peut expliquer ce retard par le lobbying des industries chimiques et de l'agrobusiness, notamment au niveau de la formation des agriculteurs et la mauvaise connaissance par ces derniers des risques encourus. Cette situation rappelle étrangement celle de l'amiante il y a quelques années.

Olivier SIGAUT mentionne aussi les conséquences sanitaires liées au traitement des déchets en France (enfouissement versus incinération) et regrette l'insuffisance des contrôles.

- *A quels thèmes de recherche doit-on préférentiellement affecter des financements prioritaires*

L'analyse coût/avantage utilisée en économie est à écarter dans la mesure où elle repose sur une approche, a posteriori, du cycle d'innovation et de production et qu'elle ne prend pas en compte les différents aspects éthiques et politiques des problématiques environnementales et sanitaires. L'analyse coût/avantage (ou coût/bénéfice) s'inscrit dans une certaine perspective quantitative de l'économie, elle-même produite par un certain nombre de conceptions politiques qui, il faut le noter, se trouvent aujourd'hui extrêmement décriées (le libéralisme économique et le tout marché). D'autre part, on peut observer que, d'une manière paradoxale, les dégâts faits à la santé font monter le PIB. Tout ceci pose le problème du choix d'indicateurs pertinents en matière de développement économique. Il faudrait remplacer cette approche par de l'anthropologie économique, de l'éthique économique ou encore de la bio-économie (R.PASSET, G.ROGEN).

Olivier SIGAUT mentionne aussi les problèmes liés aux brevets basés sur le vivant et à leurs conséquences à venir pour la santé et l'environnement.

- *Proposez une question qui vous permette de donner votre avis sur un sujet ne figurant pas ci-dessus, et répondez-y.*

Olivier SIGAUT souligne l'importance de développer l'éducation et la médiation scientifique qui pourraient s'appuyer sur l'économie de l'information et de l'éducation. Il souligne également l'importance d'une réflexion avancée sur la transdisciplinarité, la pluridisciplinarité et l'interdisciplinarité.

D'autre part, une approche de type holistique, en termes d'écologie humaine, est à développer.

La création d'un observatoire de la prévention serait souhaitable sur la base d'une participation large d'anthropologues, de sociologues, de politistes, d'artistes et d'économistes.

## Compte-rendu de l'audition de Jean-Jacques ZAMBROWSKI

**Titre :**

Professeur  
Economiste de la santé  
Médecin à l'Hôpital Bichat, Paris

**Date :** 17 février 2009

**Lieu :** Conférence téléphonique

**Membres de l'Afsset présents :**

- ✓ **Matthieu FINTZ**, Chef de Projets Sciences Sociales – Unité « Risques et Société » (DeCID)
- ✓ **Karine FIORE-TARDIEU**, Chargée de Projets Socio-Economiques – Unité « Reach » (ARChE)

- *Selon vous, quels peuvent être le(s) regard(s) et les contributions des économistes de la santé sur la question de la relation entre environnement et cancer ?*

Selon Jean-Jacques ZAMBROWSKI, le regard des économistes de la santé sur cette question s'inscrit dans le cadre général des choix que la société est amenée à faire pour organiser les politiques de santé. Il ne s'agit pas de dépenser « moins » dans le domaine de la santé mais de dépenser « mieux », c'est-à-dire à bon escient. Cela ne correspond pas seulement à une bonne allocation des ressources financières mais aussi à une bonne allocation des ressources humaines, matérielles, etc., et à ne pas se contenter, comme on l'a trop fait, explique-t-il, de traiter la maladie une fois qu'elle est avérée mais, bien plus intelligemment, d'adopter une démarche préventive. Il faut considérer cette démarche préventive au sens le plus large, c'est-à-dire une démarche d'identification des facteurs de risques, de prévention, de dépistage, d'éducation, etc., qui permettrait au nombre de cancers à traiter d'être idéalement réduit à l'inéluctable. Certains cancers ont une composante génétique, d'autres sont liés à des facteurs d'origine virale. Ceux-là font partie de la part « inéluctable » des cancers. En revanche, Jean-Jacques ZAMBROWSKI explique que les cancers dus à des facteurs environnementaux (au travail et hors travail) peuvent être réduits. Il faut, pour cela, savoir les identifier. Si on veut bien comprendre l'économie pour ce qu'elle est, c'est-à-dire autre chose qu'une simple comptabilité a posteriori, les économistes peuvent avoir comme regard celui d'aider les décideurs à choisir les politiques et stratégies de santé publique préventives (investissements, mesures, textes, etc.), éducatives, de détection systématique et, finalement, de traitement, qui sont les plus profitables pour les individus pris un par un et pour la collectivité prise dans son ensemble. L'économiste joue le rôle d'un intégrateur de la connaissance et d'un préparateur de la décision. Il a ainsi un rôle de pondération entre ce que les scientifiques et les épidémiologistes avancent comme facteurs favorisant de cancers et, le poids et le réalisme des contraintes budgétaires et des ressources disponibles à allouer à ce type de cause. L'économiste permet donc de hiérarchiser les priorités en matière de politique de santé publique. Il ne choisit pas à la place des décideurs mais les éclaire. Jean-Jacques ZAMBROWSKI résume sa pensée en soulignant que le métier de l'économiste consiste à aller au bout de ces pondérations, tâche qu'il ne peut demander aux scientifiques. Il s'agit d'un rôle de « traducteur dans le concret », d'intermédiaire qui consiste à replacer les vérités scientifiques dans le cadre des autres contraintes (délais, objectifs, ressources). Une fois les risques identifiés, il bâtit les scénarios correspondant aux différentes stratégies appropriées de lutte contre ces risques et leurs évolutions.

Enfin, au niveau technique, pour hiérarchiser et proposer des mesures appropriées, Jean-Jacques ZAMBROWSKI ajoute que l'économiste peut utiliser l'analyse coûts/bénéfices, la méthode la plus courante, mais aussi l'analyse coût/efficacité, l'analyse multicritères, etc. Selon lui, le choix de la méthode dépend de l'objectif visé. Toutefois, la grande difficulté des modèles économiques standards, explique-t-il, c'est de donner l'essentiel en valorisation financière. Or, si cette valorisation est indispensable pour les décisionnaires de l'assurance maladie et, en particulier, pour les responsables gouvernementaux qui doivent assurer l'équilibre à court terme de l'assurance maladie, il existe des indicateurs sociaux qualitatifs de santé

publique qui sont tout aussi importants à prendre en compte, comme l'espérance de vie. La méthode à employer dépend donc du but poursuivi et de la durée sur laquelle on raisonne. Utiliser des méthodes de valorisation financière est nécessaire mais pas suffisant car réducteur.

- *Le système de santé français reconnaît-il la part des facteurs environnementaux dans les cancers et plus généralement dans les maladies professionnelles ?*

Jean-Jacques ZAMBROWSKI répond par la négative. Selon lui, de considérables progrès ont été faits, du fait du travail des lobbies, de la poussée de certains syndicats de travailleurs, de la reconnaissance par les épidémiologistes de ces facteurs, etc., mais ils sont encore insuffisants. La France est en avance sur un certain nombre de sujets sur le domaine par rapport à d'autres pays (avance due au travail des différentes organisations comme l'Afsset, par exemple). Le cas de l'amiante a permis de mettre en avant la problématique des cancers professionnels et ainsi à certains métiers de s'organiser autour de cette cause (BTP, par exemple, avec la mise en place de CHST). Dans ces métiers, la prise de conscience partagée entre employeurs, employés et inspecteurs du travail a permis de mettre en place une gestion de ces risques.

En revanche, de nombreux progrès restent à faire, notamment dans la prise de conscience des risques relatifs à d'autres métiers ou au sein des petites entreprises. Ces lacunes viennent principalement du défaut d'information, d'éducation des travailleurs, de formation des employeurs, des difficultés de mise en œuvre des mesures de prévention / précaution (lourdeur, coûts, complexité) et des incertitudes scientifiques. En particulier, les incertitudes autour de la part attribuable à l'environnement dans les cancers professionnels, représentent des enjeux économiques qui ne peuvent être écartés du débat.

Jean-Jacques ZAMBROWSKI conclut qu'il existe donc encore un important espace d'action dans le domaine de la reconnaissance des facteurs environnementaux dans les cancers professionnels.

- *Que pensez-vous des mesures de prévention actuelles ? Le corps médical et les instituts de santé participent-ils aux prises de décision/débats relatifs aux mesures de prévention à prendre en milieu professionnel ?*

Jean-Jacques ZAMBROWSKI a déjà évoqué à la fois les progrès et l'insuffisance des mesures actuelles de prévention. Selon lui, notre connaissance des facteurs de risque commence à devenir substantielle même si de nombreuses incertitudes persistent. Qui s'intéressaient jusqu'à récemment, demande-t-il, à la question des maladies professionnelles ? Les spécialistes, les médecins, les chercheurs scientifiques d'un côté et les organisations professionnelles et syndicats de salariés de l'autre. Il s'agissait finalement de peu de gens, d'un huit clos au sein duquel, jusqu'à la médiatisation de l'affaire de l'amiante, se posait ce type de question. Aujourd'hui, le corps médical et les instituts de santé participent à la prévention sur une chaîne allant de l'identification des risques environnementaux au contrôle des mesures de gestion et à l'application des sanctions/incitations appropriées.

Toutefois, selon Jean-Jacques ZAMBROWSKI, cette chaîne reste encore trop étirée, un peu longue et « se fait en pointillés ». Jean-Jacques ZAMBROWSKI reconnaît à nouveau les immenses efforts qui sont faits par les différentes agences et entités de santé mais une marge de progression demeure, par exemple chez les médecins, pour favoriser une identification plus précise et systématique des doses et des seuils, comme cela a été fait pour la dosimétrie de la radioactivité des manipulateurs des rayons X.

Par ailleurs, Jean-Jacques ZAMBROWSKI ajoute que la démarche de prévention devient une démarche prégnante même dans les pays autres que les pays développés.

- *Comment peut-on mettre en balance les coûts de prévention des maladies professionnelles et les coûts de traitement de ces maladies ? (implications pour le système de santé, la sécurité sociale, etc.). Que disent les études sur ce sujet ?*

Les études sont essentiellement des études de coûts / bénéfices et coûts / efficacité. La grande difficulté de ces études est d'apprécier les coûts globaux de prévention et plus encore des coûts globaux de traitement.

Tout dépend :

- 1) du point de vue de la personne / entité qui supporte les coûts (sécurité sociale ? Etat ? patient ?) ;
- 2) du type de coût que l'on prend en compte (coûts directs ? indirects ? coûts pour les proches ? coûts de la perte de production ?).

De plus, il existe des coûts cachés et des coûts non financiers (temps de formation sur la prévention au travail, temps des proches auprès des malades, etc.) qui sont difficiles à mesurer et à comparer entre eux. Jean-Jacques ZAMBROWSKI cite l'exemple du projet actuel de créer une indemnité particulière pour les salariés et travailleurs indépendants qui se consacraient à l'accompagnement d'une personne en fin de vie : comment évaluer ce temps monétaire ? Comment évaluer cette indemnité ? Par rapport à quel coût ?

Il est donc compliqué, selon lui, de mettre en balance ces coûts. Ce sont des indicateurs utiles pour guider les choix politiques mais en même temps les objectifs de ces évaluations ne sont pas les mêmes : une attitude de prévention ne peut pas se résumer à l'idée d'économiser de l'argent sur des soins. Même si on montrait qu'il n'y a pas de différence de coûts entre prévention et traitement, il y a quand même une différence (non négligeable) dans le sens où dans le second cas les personnes sont malades alors qu'ils ne le sont pas dans le premier. Pour Jean-Jacques ZAMBROWSKI, il s'agit encore et toujours d'un choix de société : Quel idéal poursuit-elle ? Comment entend-elle approcher la définition de la santé ? Etc. Par exemple, la définition de la santé par l'OMS (« La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité »<sup>20</sup>) exprime bien que la santé ne se limite pas à ne pas être malade. Jean-Jacques ZAMBROWSKI défend une médecine humaniste, c'est-à-dire une médecine ayant l'homme pour finalité.

En outre, il ajoute que le coût des traitements est particulièrement complexe à évaluer pour l'économiste de la santé. Pour l'essentiel, les évaluations se fondent sur deux types de sources de données :

- 1) sur les coûts indiqués dans les catalogues de médicaments (prix payés par les hôpitaux qui sont, par ailleurs, des prix négociés) ;
- 2) sur les tarifs pratiqués pour les séjours hospitaliers (issus de la T2A<sup>21</sup>, des hospitalisations de jour, de la nomenclature générale des actes professionnels et de la classification commune des actes médicaux).

Il y a peu de communication publique sur d'autres données. Or, d'une part, ces coûts ne reflètent pas forcément les coûts réels et d'autre part, les tarifs ne sont pas des coûts. Dans la plupart des cas, l'économiste devra donc, par défaut, considérer des prix comme des coûts et il y aura distorsion.

- *L'information sur cette problématique est-elle, à votre avis, suffisante ? (travailleurs, médecins du travail, médecins généralistes).*

Selon Jean-Jacques ZAMBROWSKI, l'information est louablement en progrès mais largement insuffisante. La question des facteurs environnementaux dans les cancers professionnels est une « vérité qui gêne ». On constate globalement un défaut d'information de l'ensemble des parties prenantes.

La médecine du travail est devenue un véritable acteur mais ne l'est pas encore assez ; Jean-Jacques ZAMBROWSKI cite, en exemple, le succès que se font certains d'éviter la visite médicale annuelle...Les efforts de sensibilisation et de formation ne sont donc pas achevés. Il faudrait aider les médecins du travail à disposer d'outils pour convaincre les directions des entreprises de leur donner les moyens d'être mieux entendus, les convaincre des avantages économiques (et non-économiques) qu'elles tireraient à suivre davantage une logique de prévention, comme elles ont compris les bénéfices d'entreprendre une démarche qualité pour leurs produits.

Enfin, les médecins généralistes, mais aussi les pharmaciens, ont aussi un rôle à jouer dans la prévention et plus globalement l'ensemble des professionnels de santé. Il doit y avoir un « continuum dans les attitudes de prévention », de l'école, aux professionnels de santé, en passant par l'Etat et la vie quotidienne des citoyens.

---

<sup>20</sup> Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, n° 2, p. 100) et entré en vigueur le 7 avril 1948.

<sup>21</sup> Tarification à l'activité

- *Quelles priorités dans la recherche proposeriez-vous ?*

Jean-Jacques ZAMBROWSKI avance les priorités suivantes :

- 1) Faire l'inventaire aussi exhaustif que possible des données disponibles, en France comme à l'étranger, notamment en termes de données épidémiologiques et de paramètres de santé, et les organiser en base de données mise à jour de manière permanente, à la disposition des instances publiques et des chercheurs.
- 2) Dégager, dans les choix budgétaires, les moyens propres à conduire en France des travaux épidémiologiques fiables, d'échelle suffisante, ainsi que des études visant à établir le bien fondé clinique, mais aussi économique, des mesures de prévention, éducation, protection, dépistage, etc.

En conclusion, Jean-Jacques ZAMBROWSKI propose que les priorités de recherche et axes de progrès aillent dans ce sens. De cette manière, « nous pourrions passer de l'assurance maladie à l'assurance santé ».3

# ))) afsset • )))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc

94701 Maisons-Alfort Cedex

Tél. +33 1 56 29 19 30

afsset@afsset.fr

**www.afsset.fr**

**ISBN 978-2-11-098511-8**

