

# Produits chimiques et cancers

par Alfred MATHIS

Lycée Jean Rostand - 67000 Strasbourg

alfred.mathis@laposte.net

## RÉSUMÉ

*Cet article se propose de susciter une réflexion sur les liens qui existent ou qui peuvent exister entre les produits chimiques, naturels ou synthétiques, et les cancers. On y trouvera aussi la classification officielle des substances cancérogènes, mutagènes et tératogènes.*

## INTRODUCTION

Dans les pays dits « développés », la mortalité par cancers représente environ 20 à 25 % de l'ensemble de la mortalité. Parmi les multiples causes de la formation des cancers, on trouve les produits chimiques appelés pour cela « produits cancérogènes ».

De tels produits ont été décrits pour la première fois par un médecin anglais, Percival POTT, en 1775 à propos du cancer des testicules développé par les ramoneurs. Ceci lui a permis de mettre en relation les produits tels que la suie et les goudrons avec ce cancer.

C'est généralement au moyen d'expérimentations animales que l'on détermine si une substance est cancérogène ou non. Mais la transposition des données à l'homme n'est pas évidente. Des études épidémiologiques et des tests à court terme, par exemple sur des bactéries, complètent l'identification [1]. Le sujet est évidemment bien trop vaste pour que cet article puisse en décrire tous les aspects.

## 1. MÉCANISME SIMPLIFIÉ DE LA CANCÉROGENÈSE

### 1.1. Développement cellulaire

Le cancer correspond à un développement, d'abord local, anormal de cellules. Les cellules cancérisées ne remplissent plus leur fonction et se multiplient de façon anarchique.

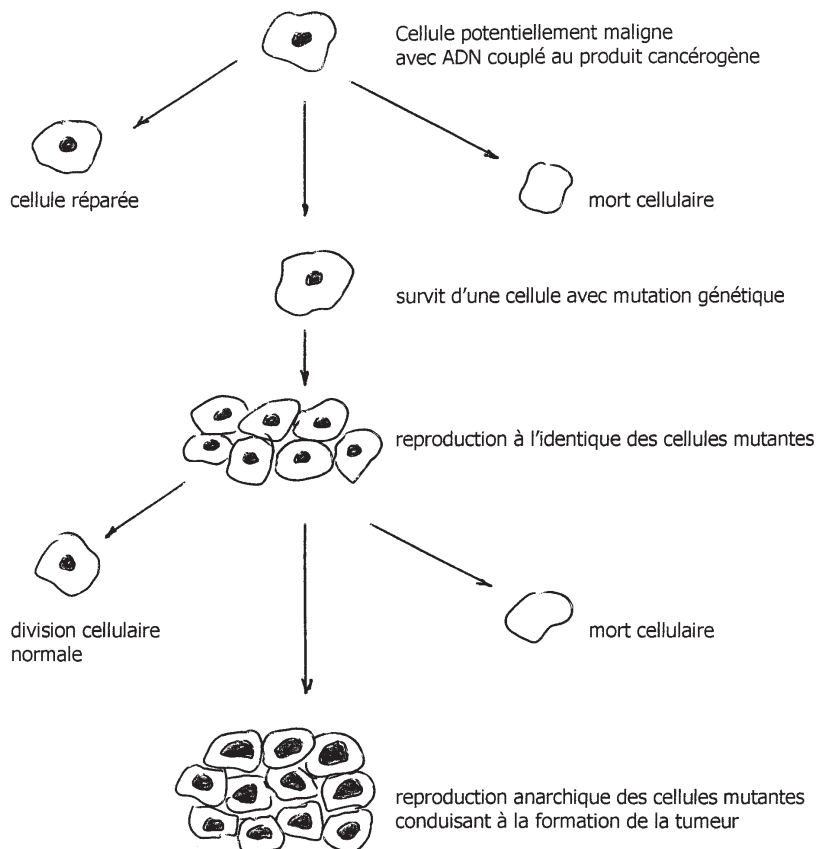
Actuellement, c'est l'hypothèse génétique qui est privilégiée. Dans cette hypothèse, l'acide désoxyribonucléique (ADN) des chromosomes du noyau cellulaire serait la cible des différents agents cancérogènes tels que des produits chimiques, des rayonnements ou des virus.

Une autre hypothèse est basée sur la transformation des systèmes enzymatiques des cellules ce qui conduit aussi au dysfonctionnement de celles-ci.

Il est cependant admis que la transformation de la cellule saine en cellule malade se fait en trois étapes [1, 2, 3] :

- ◆ **Étape 1** : initiation par un agent cancérigène donnant naissance, de façon irréversible, à une cellule potentiellement maligne ;
- ◆ **Étape 2** : promotion au cours de laquelle la cellule potentiellement maligne va proliférer sous l'action de divers facteurs endogènes, ce qui conduit, de façon réversible, à une tumeur bénigne ;
- ◆ **Étape 3** : progression, avec prolifération cellulaire et formation, réversible, d'une tumeur maligne.

La figure 1 représente les trois étapes de transformation des cellules.



**Figure 1 :** Formation des cellules cancéreuses.

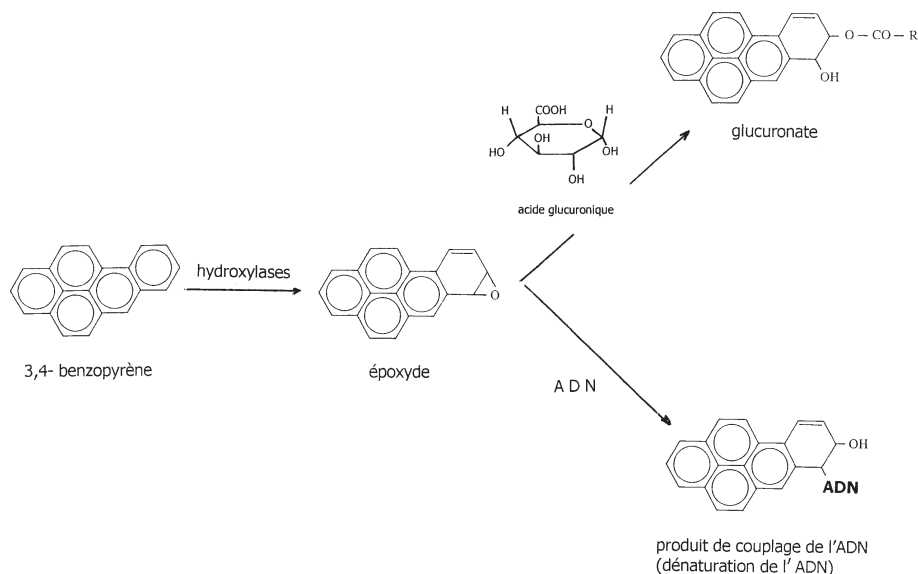
## 1.2. Exemples de réactions chimiques à l'origine de ces transformations

### 1.2.1. Action des hydrocarbures aromatiques polycondensés

Ces substances ne sont pas en soit cancérogènes mais sont transformées, par l'organisme, en produits cancérogènes. De telles substances, pouvant se trouver dans l'alimentation, ne sont d'aucune utilité par le développement de l'organisme. Comme elles sont insolubles dans l'eau, ce qui permettrait leur élimination directe par l'urine, elles sont métabolisées par l'organisme pour permettre leur élimination. Pour cela ces dérivés aromatiques polycondensés sont transformés par des enzymes en époxydes puis hydrolysés puis enfin estérifiés avec des acides aminés ou des polysaccharides ce qui les rend alors hydrosolubles et donc éliminables par les urines.

Le danger vient de la forme époxyde et de la forme hydrolysée « dihydroxy » qui peuvent former avec les molécules d'ADN des liaisons irréversibles ce qui peut ensuite conduire à un cancer.

La figure 2 montre ces différents enchaînements.



**Figure 2 :** Formation d'un cancérogène dans une cellule.

### 1.2.2. Cas des amines aromatiques

Les amines aromatiques sont toxiques, car elles conduisent à la formation de méthémoglobine incapable de transporter le dioxygène. Beaucoup de ces amines sont de plus cancérogènes.

Sous l'action du cytochrome  $P_{450}$  l'amine aromatique est transformée, en particulier dans le foie, en hydroxylamine aromatique. Cette réaction constitue aussi généralement le début du processus de détoxication des substances étrangères à l'organisme humain par transformation en substances plus hydrosolubles.

Dans les érythrocytes ou globules rouges, l'hydroxylamine aromatique est transformée en dérivé nitroso tandis que l'oxyhémoglobine est oxydée en méthémoglobine. On a d'ailleurs ici un exemple d'une réaction de « co-oxydation ».

Le dérivé nitroso peut réagir avec l'atome de soufre du groupement cystéine de l'hémoglobine pour donner un intermédiaire qui par transposition conduit à un sulfina-mide stable *in vivo* et qui est potentiellement cancérogène [5].

La figure 3 représente ces différentes transformations.

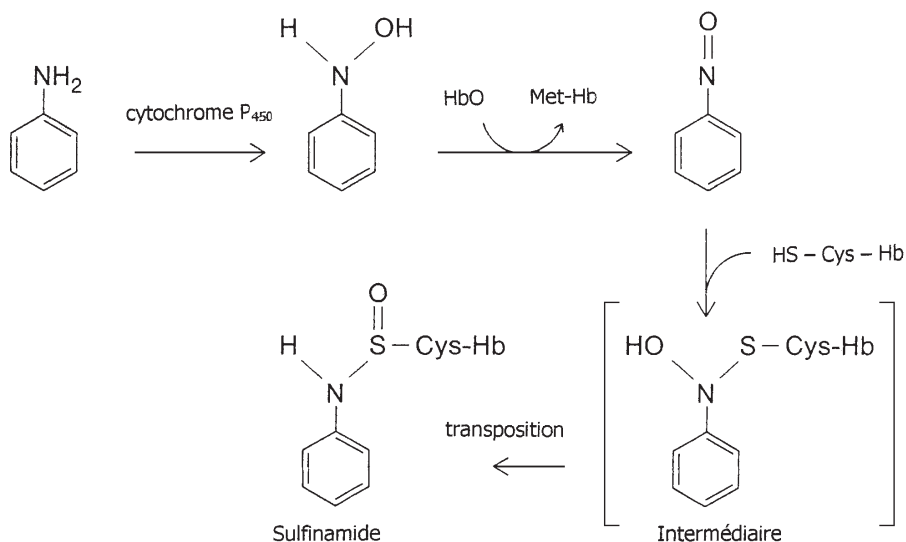


Figure 3 : Transformation des amines aromatiques.

## 2. LES COCANCÉROGÈNES

La plupart des produits cancérogènes sont très puissants et une seule exposition pourrait conduire à un cancer. Heureusement, l'organisme est souvent en contact avec peu de produit et possède des systèmes de réparation (*cf.* étape 2, § 1.1.) ce qui fait que le cancer ne se développe pas. Cependant, des effets cumulatifs sont possibles.

Actuellement, on pense que la formation d'un cancer met en jeu, outre le produit cancérogène lui même, encore appelé initiateur ou carcinogène vrai, un cocancérigène. Les cocancérigènes n'induisent pas de cancer, mais par effet synergique permettraient le développement de cancer à partir du produit initiateur.

Les produits favorisant le développement cellulaire sont des cocancérogènes. Parmi ceux-ci on peut citer, par exemple, les hormones de croissance.

L'expérimentation animale a confirmé ces hypothèses. Ainsi, on a constaté qu'après irritation de la peau d'une souris, par exemple avec de l'acide chlorhydrique, ce qui favorise le renouvellement cellulaire, l'apparition du cancer de cette peau est beaucoup plus fréquente que sur la même peau non irritée. L'acide chlorhydrique agit donc comme cocancérogène, mais n'est lui-même pas cancérogène [6].

On ne peut, à ce sujet, s'empêcher de penser aux produits cosmétiques spécialement destinés au renouvellement cellulaire ! Le tableau 1 donne quelques exemples de substances, mélanges ou situations cancérogènes naturels [7].

Nature	Origine	Classement	
		Cancérogènes	Cocancérogènes
Physique exogène	Rayonnement solaire Rayonnement cosmique	Rayons UV Rayons $\gamma$	Inconnus
Chimique exogène	Minérale	Amiante	Oxydes de fer
Biologique - chimique endogène	Micro-organismes (champignons, bactéries, algues)	Aflatoxine éthionine	Certains alcaloïdes dérivés de l'indole palytoxine
	Plantes	Safrole	Limonène
	Métabolique	Nitrosamines	Œstrogènes Acides galliques
	Virus de l'ADN	Oncogènes	Divers virus

**Tableau 1 :** Vue d'ensemble de la cancérogenèse.

### 3. QUELQUES DÉFINITIONS [8]

L'ensemble des produits **Cancérogènes**, **Mutagènes** et toxiques pour la **Reproduction** (tératogène) est souvent désigné par le sigle **CMR**.

#### 3.1. Produits cancérogènes

Ce sont des produits qui peuvent produire à court ou à long terme des cancers chez l'homme. On les classe en trois groupes selon la certitude de la cancérogenèse pour l'espèce humaine.

#### 3.2. Produits mutagènes

Ces produits ont la capacité d'altérer le patrimoine génétique en agissant sur l'ADN. En modifiant l'information génétique, il y a mutation. Des altérations sur un gène peuvent entraîner des défauts génétiques héréditaires si les cellules germinales sont concernées.

### 3.3. Produits toxiques pour la reproduction

Ces produits peuvent modifier certaines cellules au cours de leur développement embryologique. Ils peuvent donc produire des malformations chez l'embryon ou le fœtus.

## 4. CLASSIFICATION DES SUBSTANCES DE TYPE CMR [9]

### 4.1. Substances cancérogènes

#### *Catégorie 1*

Substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme. Il existe suffisamment d'études pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à une telle substance et l'apparition d'un cancer.

#### Exemples

- ◆ amiante : cancer broncho-pulmonaire ;
- ◆ silice cristalline : silicose des mineurs de fond ;
- ◆ benzène : leucémie.

#### *Catégorie 2*

Ces substances sont assimilées aux substances cancérogènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'informations pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à ces substances peut provoquer le cancer.

#### Exemples

- ◆ benzo(a)pyrène : cancers cutanés et pulmonaire ;
- ◆ composés du chrome VI : cancers bronchiques ;
- ◆ colorants à base de benzidine : cancers de la vessie.

#### *Catégorie 3*

Ce sont des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles, mais pour lesquelles il n'existe pas suffisamment d'informations pour établir l'action cancérogène.

#### Exemples

- ◆ dichlorométhane ;
- ◆ méthanal ;
- ◆ laines minérales.

### 4.2. Substances mutagènes

#### *Catégorie 1*

Pour ces substances, l'action mutagène doit être prouvée. À ce jour, on ne connaît pas de substances de ce type.

## Catégorie 2

Ce sont des substances assimilées à des substances mutagènes pour lesquelles il existe suffisamment de données pour justifier une forte présomption que l'exposition par l'homme à de telles substances peut entraîner des défauts génétiques héréditaires.

### Exemples

- ◆ acrylamide ;
- ◆ 1,3- butadiène.

## Catégorie 3

Ce sont des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles. Les informations connues, à ce jour, sont insuffisantes pour classer ces substances dans la catégorie 2.

### Exemples

- ◆ 2- aminophénol ;
- ◆ dinitrotoluènes.

## 4.3. Substances toxiques pour la reproduction

### Catégorie 1

Ces substances sont reconnues altérer la fertilité de l'espèce humaine et provoquer des effets toxiques sur le développement de la descendance.

### Exemples

- ◆ 2- bromopropane ;
- ◆ monoxyde de carbone ;
- ◆ certains composés du plomb.

### Catégorie 2

Ces substances sont assimilées à celles de la catégorie 1. Il existe suffisamment de données permettant une forte présomption quant à l'action altérante et toxique de ces substances sur la fertilité et sur la descendance.

### Exemples

- ◆ N- méthylméthanamide ;
- ◆ 2- éthoxyéthanol (éther de glycol) ;
- ◆ 2- méthoxyéthanol (éther de glycol).

### Catégorie 3

Ces substances sont préoccupantes pour la fertilité de l'espèce humaine et pour les effets toxiques sur le développement de la descendance. Les preuves actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour classer ces substances dans la catégorie 2.

Exemples

- ◆ acrylamide ;
- ◆ dinitrotoluènes ;
- ◆ nitrobenzène.

**4.4. Le classement du CIRC**

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de Lyon classe les produits cancérrogènes en quatre groupes [10] :

- ◆ **Groupe 1** : l'agent ou le mélange ou la condition d'exposition est cancérrogène pour l'homme.
- ◆ **Groupe 2A** : l'agent ou le mélange ou la condition d'exposition est probablement cancérrogène pour l'homme.
- ◆ **Groupe 2B** : l'agent ou le mélange ou la condition d'exposition est cancérrogène possible pour l'homme.
- ◆ **Groupe 3** : l'agent ou le mélange ou la condition d'exposition ne peut pas être classé du point de vue de son pouvoir cancérrogène éventuel chez l'homme.
- ◆ **Groupe 4** : l'agent ou le mélange ou la condition d'exposition n'est probablement pas cancérrogène pour l'homme.

**5. ÉTIQUETAGE DES SUBSTANCES CMR**

Selon la directive de la commission européenne, les substances de type CMR doivent être étiquetées comme l'indique le tableau 2 et à partir d'un seuil pour les mélanges qui en contiennent.

Nature de la substance	Symbole de risque	Phrase de risque	Seuil pour préparation non gazeuse (% masse)
<b>Cancérogènes</b>			
Catégorie 1	T	R 45 ou R 49	> 0,1 %
Catégorie 2	T	R 45 ou R 49	> 0,1 %
Catégorie 3	X <sub>n</sub>	R 40	> 1,0 %
<b>Mutagènes</b>			
Catégorie 1	T	R 46	> 0,1 %
Catégorie 2	T	R 46	> 0,1 %
Catégorie 3	X <sub>n</sub>	R 68	> 1,0 %
<b>Tératogènes</b>			
Catégorie 1	T	R 60 et/ou R 61	> 0,5 %
Catégorie 2	T	R 60 et/ou R 61	> 0,5 %
Catégorie 3	X <sub>n</sub>	R 62 et/ou R 63	> 5,0 %

**Tableau 2** : Étiquetage des substances de type CMR.



Le tableau 3 explicite les phrases de risque correspondant au tableau 2.

R 40	Effet cancérogène suspecté, preuves insuffisantes
R 45	Peut causer le cancer
R 46	Peut causer des altérations génétiques héréditaires
R 49	Peut causer le cancer par inhalation
R 60	Peut altérer la fertilité
R 61	Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
R 62	Risque possible d'altération de la fertilité
R 63	Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
R 68	Possibilité d'effets irréversibles

**Tableau 3 :** Phrases de risque correspondants aux produits de type CMR.

## 6. EXEMPLES DE PRODUITS GÉNOTOXIQUES [11]

Le tableau 4 (cf. page ci-après) donne pour quelques produits chimiques, dont certains courants dans nos laboratoires de travaux pratiques de chimie, des informations sur leur génotoxicité. Les valeurs moyennes d'exposition sont tirées de la référence [12].

## 7. MESURES DE PRÉVENTION

### 7.1. Généralités

Comme pour tous produits chimiques, les substances génotoxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par les trois voies classiques :

- ♦ **Voie pulmonaire par inhalation** : c'est le cas principalement pour les substances gazeuses telles que vapeur de solvant par exemple, d'aérosols ou de poussières (aflatoxines, ...).
- ♦ **Voie transcutanée** : certains produits génotoxiques, lipophiles, traversent facilement la barrière cutanée saine. Divers solvants favorisent encore cette pénétration.
- ♦ **Voie digestive par ingestion** : cette contamination devrait être exceptionnelle. Mais c'est bien pour cela qu'il est interdit de manger, de fumer ou de se maquiller (rouge à lèvres) dans les laboratoires.

Lors de la manipulation de ces produits, une bonne ventilation du laboratoire doit être assurée. Une manipulation sous une hotte, en fonctionnement, est évidemment à préférer. Les déchets contenant des produits génotoxiques doivent être récupérés et étiquetés correctement. Certains produits peuvent être transformés en dérivés non génotoxiques [11].

### 7.2. La protection individuelle

Comme pour la manipulation de tous les produits chimiques, le port des lunettes est

Familles / Produits chimiques	Cancérogène animal	Cancérogène humain	Mutagène	VME (ppm)
<b>Hydrocarbures</b>				
Benzène	+	+	–	1
Styrène	(+)		(+)	50
<b>Dérivés halogénés</b>				
Dichlorométhane	+		+	50
Trichlorométhane	+		–	5
Trichloréthylène	(+)		+	75
Perchloroéthylène	+		+	50
<b>Dérivés oxygénés</b>				
Benzophénol	–		–	5
Méthanal	+	(+)	+	0,5
Éthanal	+		+	100
Butyrolactone	+		+	20
Aflatoxine	+	+	+	
<b>Dérivés azotés</b>				
2-aminonaphtalène	+		+	0,001
Benzidine	+	+	+	0,001
Acétamide	+	+	–	
2,4- DNPH	(+)		+	
Azobenzène	+		+	
<b>Produits minéraux</b>				
Azoture de sodium	–		+	
Composés Cr VI	+	+	–	
+ positif (+) positif mais preuves limitées – négatif				

**Tableau 4 :** Génotoxicité de quelques produits chimiques.

obligatoire. Il en est de même pour la blouse et les gants. Cependant, il faut rappeler que les gants n'assurent pas une protection complète et que certaines substances peuvent les traverser en particulier quand elles sont en solution [13]. On obtient une réduction significative d'exposition en superposant deux paires de gants.

Les produits pulvérulents doivent être manipulés avec des masques faciaux anti-poussière à usage unique.

## 8. ALIMENTATION, PRODUITS D'USAGE COURANT ET SUBSTANCE DE TYPE CMR

Les aflatoxines peuvent se trouver dans des cacahuètes ou autres graines d'arachides mal séchées suite à un mauvais stockage.

La spermine et la spermidine sont des amines présentes, en concentration relativement élevée, dans beaucoup de végétaux. Ces amines peuvent donner des nitrosamines lorsqu'elles réagissent avec des ions nitrite.

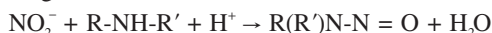
♦ Formule de la spermine :



♦ Formule de la spermidine :

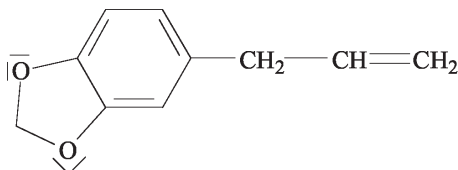


L'ion nitrite provenant du nitrite de sodium utilisé comme conservateur anti-oxydant, par exemple dans les charcuteries, peut conduire dans l'estomac à la formation de nitrosamines cancérigènes selon le bilan de réaction :



Presque tous les fruits et légumes renferment des substances cancérigènes naturelles. Faut-il s'en inquiéter ? Non, car l'homme est protégé des faibles doses de ces produits toxiques par des systèmes de réparation de l'ADN. De plus, ce système ne fait pas la différence entre les molécules toxiques synthétiques ou naturelles [14-15]. Ainsi, par exemple, le persil renferme, entre autre, du safrole qui est cancérigène avéré en expérimentation animale [16]

♦ Formule du safrole :



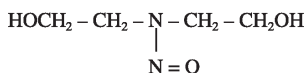
La cuisson des aliments, mais surtout leur carbonisation produit des substances mutagènes et cancérigènes telles que des benzopyrènes, des nitrosamines ou des amines aromatiques. De même, le chauffage trop intense ou trop long des huiles de friture conduit à la formation d'acroléine, de formule  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CHO}$ , suspecté d'être également cancérigène.

Les fumées de tabac contiennent un grand nombre de substances cancérigènes [17]. Parmi celles-ci on peut citer : benzène, 4- aminodiphényle, 2- aminonaphtalène, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, acrylonitrile, méthanal et hydrazine.

Les colorants des cheveux de type oxydatifs peuvent contenir, par exemple, du 2,4- diamino anisole qui possède une activité mutagène élevée. Sa structure est très proche de celle du 2,4- diaminotoluène qui est un cancérigène avéré en expérimentation animale. On estime donc que le 2,4- diaminoanisole a sans doute une potentialité cancérigène pour l'homme.

Dans certains shampoings et dans diverses crèmes de soin, on a constaté la présence

de N-nitrosoéthanolamine de formule :



C'est un produit cancérogène qui ne fait pas partie de la formulation du produit. Il se forme par la suite par réaction entre la diéthanolamine  $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$  et des ions nitrite utilisés comme agent anticorrosion du conditionnement métallique primaire de ces produits.

## CONCLUSION

Malgré tous les progrès réalisés quant à l'analyse des origines des effets cancéro-gènes des différents produits chimiques il reste, pour le moment, difficile, compte tenu des multiples facteurs intervenants, de trouver une relation de cause à effet dans beaucoup de cas. Il y a à cela plusieurs raisons :

- ◆ chez l'homme, il y a un temps de latence, parfois de quelques décennies, entre l'action du cancérogène et la manifestation de la maladie ;
- ◆ des substances non cancérogènes peuvent favoriser ou au contraire inhiber ou du moins réduire l'action cancérogène. Parmi ces dernières on peut citer les vitamines A, C et E qui agissent comme anti-oxydant ou anti radicaux ;
- ◆ les possibilités de réparation par l'organisme des désordres génétiques et qui sont très différentes selon les personnes.

Cela n'est évidemment pas une raison pour ne pas « se méfier » de certaines substances dans nos laboratoires de chimie. Voilà à nouveau le doigt pointé sur le dichlorométhane, utilisé, par exemple, comme solvant d'extraction. Ce solvant peut, sans aucune difficulté, être remplacé soit par le cyclohexane soit par le 1,1,1- trichloroéthane. Ces deux solvants présentent beaucoup moins de risques que le dichlorométhane.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Des tests simples et rapides pour détecter les cancérogènes. *La Recherche*, 1975, n° 64, p. 974.
- [2] PICOT A. et CASTEGNARO M. Sécurité et prévention : II - Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes. *L'Actualité Chimique*, 1989, n° 1, p. 12.
- [3] PICOT A. et GRENOUILLET Ph. *La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie*. Edition Tec et Doc, 1989, p. 44.
- [4] VAVRUCH I. Krebserrengende chemische Stoffe. *Chemie für Labor und Biotechnologie*, 1981, 32/3, p. 103.
- [5] NEUMANN H. G. Chemikalien und Krebs. *Chemie in unserer Zeit*, 1991, 25/2, p. 102.

- [6] STRUBELT O. *Gifte in unserer Umwelt*. Deutsche Verlags Anstalt, 1989.
- [7] HECKER E. Naturelles Solitärkarzinogene und Kokarzinogene. *Chemie für Labor und Biotechnologie*, 1987, 38/4, p. 166.
- [8] *Le laboratoire de chimie, risques et prévention*. CRPD Franche-Comté (édition 1999).
- [9] *Produits chimiques cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction*. INRS note documentaire ND 2168 - 187 - 02 (édition 2002).
- [10] PICOT A., ZERBIB J.-Cl. et CASTEGNARO M. Sécurité et prévention. *L'Actualité Chimique*, 1993, n° 4, p. 44.
- [11] *Manipulation des substances génotoxiques en laboratoire*. INRS document CD 769 (1984).
- [12] *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques*. INRS note documentaire ND 2098 (1999).
- [13] MATHIS A. Les gants contre les risques chimiques. *Bull. Un. Prof. Phys. Chim.*, février 2005, vol. 99, n° 871, p. 241-246.
- [14] LICHTENBERGER R. Produits « chimiques » et produits naturels. *L'Actualité Chimique*, 1997, n° 5, p. 24.
- [15] AMES B. N. et GOLD L. S. Misconceptions on Pollution and the Causes of Cancer. *L'Actualité Chimique*, 1991, n° 6, p. 391.
- [16] SCHMIDKUNZ H. Das gesunde Gemüse, Obst und die guten Kräuter. *Praxis der Naturwissenschaften Chemie*, 2004, 53/4, p. 2.
- [17] HUMBERT - HABART M. et KOKEL B. Tabac et cancers : acquis et perspectives. *L'Actualité Chimique*, 1991, n° 6, p. 403.



**Alfred MATHIS**  
 Professeur de physique-chimie  
 Lycée Jean Rostand  
 Strasbourg (Bas-Rhin)