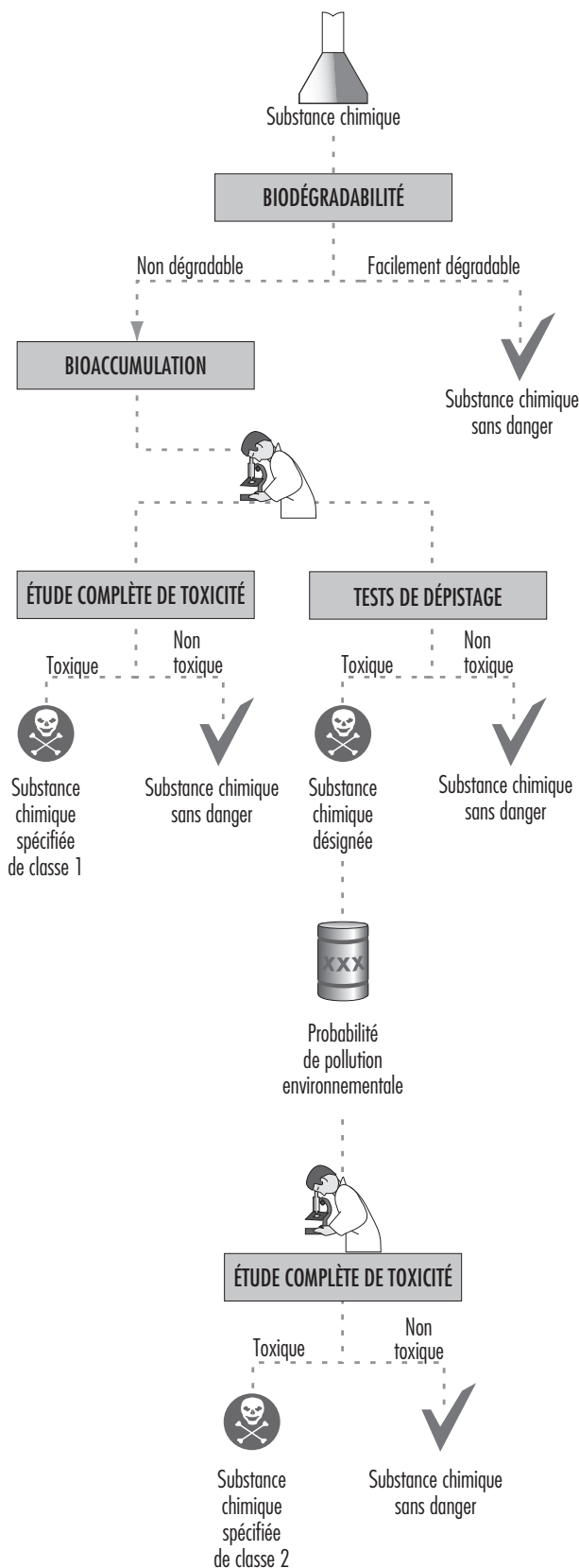


Figure 33.15 • Schéma d'expertise



(PCB) et substances apparentées sur la santé humaine. Les PCB sont connus pour 1) leur rémanence dans l'environnement (faible biodégradabilité); 2) l'augmentation de leur concentration tout au long de la chaîne alimentaire (bioaccumulation); 3) leur toxicité chronique chez l'humain. En conséquence, la loi impose l'obligation d'étudier ces trois paramètres pour tout produit chimique industriel avant sa commercialisation au Japon. Parallèlement à l'adoption de la loi, la Diète a décidé que l'Agence pour l'environnement devait surveiller le milieu ambiant pour prévenir une éventuelle pollution chimique. La loi a été ensuite modifiée par la Diète en 1986 (modification entrée en vigueur en 1987) pour l'harmoniser avec les décisions de l'OCDE sur la santé et l'environnement, avec l'abaissement des barrières tarifaires en matière de commerce et en particulier avec les directives concernant la mise en place d'une série minimale de données avant commercialisation et les lignes directrices y relatives. Cet amendement prenait en fait acte des conclusions d'une étude de l'environnement réalisée à l'époque et selon laquelle des produits ne s'accumulant pas beaucoup, peu biodégradables et toxiques à long terme, tels que le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène, étaient susceptibles de polluer l'environnement puisqu'on en avait retrouvé la trace dans la nappe phréatique du pays.

La loi classe les produits chimiques industriels en deux catégories: les produits chimiques existants et les nouveaux produits chimiques. Les premiers, répertoriés dans l'«inventaire des produits chimiques existants» (établi lors de l'adoption de la loi d'origine), sont environ au nombre de 20 000, nombre qui dépend de la dénomination qui leur a été donnée dans l'inventaire. Les produits chimiques absents de l'inventaire sont appelés nouveaux produits chimiques. Le gouvernement est chargé de l'identification du risque des produits chimiques existants, tandis que toute compagnie ou tout organisme désirant commercialiser un nouveau produit chimique au Japon est responsable de l'identification du risque pour ce produit. Deux ministères, celui de la Santé et du Bien-être (MSB) et celui du Commerce international et de l'Industrie (MCII) sont chargés de l'application de la loi, l'Agence pour l'environnement pouvant au besoin exprimer son opinion. Les substances radioactives, les toxiques spécifiés, les stimulants et les stupéfiants, réglementés par d'autres lois, ne sont pas visés.

Les études expérimentales effectuées aux termes de la loi sur le contrôle des substances chimiques

Le schéma d'investigation est représenté à la figure 33.15. Il s'agit, quant au principe, d'un système par étapes qui consiste à étudier la biodégradabilité in vitro de tous les produits chimiques (pour

Tableau 33.12 • Liste des tests prévus aux termes de la loi japonaise sur le contrôle des substances chimiques

Paramètre	Plan du test
Biodégradation	Sur 2 semaines en principe, in vitro, sur des boues activées
Bioaccumulation	Sur 8 semaines en principe, sur la carpe
Dépistage de la toxicité	
Tests de mutagénicité	
Système bactérien	Test de Ames et test sur <i>E. coli</i> , ± S9 mix
Aberrations chromosomiques	Cellules CHL, etc., ± S9 mix
Administration à doses répétées à 28 jours	Rats, 3 niveaux de dose, plus lot témoin, pour l'établissement du NOEL, plus étude de réversibilité sur 2 semaines avec la dose la plus élevée

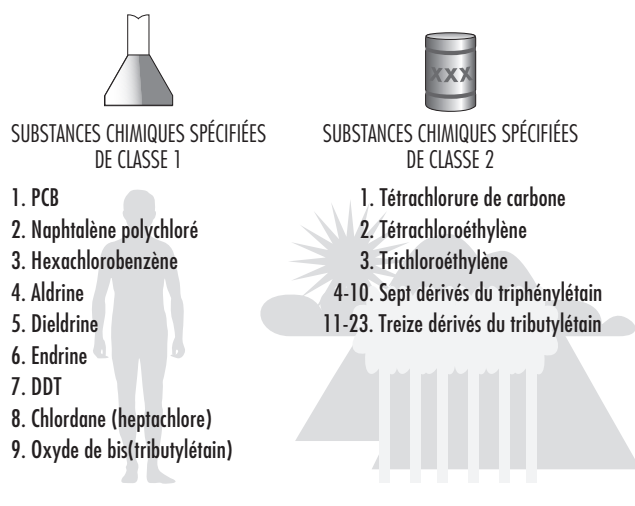
Tableau 33.13 • Caractéristiques des substances chimiques en fonction de la classe et réglementation aux termes de la loi japonaise sur le contrôle des substances chimiques

Substance chimique	Caractéristiques	Réglementation
Substances chimiques spécifiées de classe 1	Aucune biodégradabilité Forte bioaccumulation Toxicité chronique	Nécessité d'une autorisation pour la fabrication ou l'importation ¹ Restriction d'utilisation
Substances chimiques spécifiées de classe 2	Aucune biodégradabilité Aucune bioaccumulation ou accumulation faible Toxicité chronique Pollution environnementale suspectée	Déclaration sur la quantité fabriquée ou importée prévue Directive technique pour prévenir la pollution ou les effets sur la santé
Substances chimiques désignées	Aucune biodégradabilité Aucune bioaccumulation ou bioaccumulation faible Toxicité chronique suspectée	Rapport sur la fabrication ou la quantité importée Etudes expérimentales et bibliographiques

¹ En pratique, aucune autorisation.

les exceptions, voir ci-après). Si un produit chimique est rapidement biodégradable, il est considéré comme étant «sans danger». Dans le cas contraire, on doit étudier sa bioaccumulation; en cas de «forte accumulation», une étude complète de toxicité est exigée. Sur la base des résultats obtenus, le produit chimique sera classé comme «substance chimique spécifiée de classe 1» lorsque sa toxicité est confirmée, ou alors comme substance «sans danger». Les produits dont l'accumulation est faible ou nulle font l'objet d'études de toxicité, consistant en des tests de mutagenèse et en une administration de doses répétées pendant vingt-huit jours à des animaux (voir tableau 33.12). Après une évaluation complète des données de toxicité, le produit chimique est classé comme «substance chimique désignée» si les résultats mettent en évidence un risque toxique. Sinon, il est considéré comme étant

Figure 33.16 • Substances chimiques spécifiées et désignées aux termes de la loi japonaise sur le contrôle des substances chimiques



«sans danger». Lorsque d'autres résultats donnent à penser que le produit présente un risque important de pollution environnementale, des données complètes de toxicité sont exigées, à partir desquelles le produit chimique désigné est reclassé comme «substance chimique spécifiée de classe 2» si elles sont positives. Dans le cas contraire, il est considéré comme «sans danger». Le tableau 33.13 indique, outre les grandes lignes de la réglementation, les caractéristiques toxicologiques et écotoxicologiques des différentes catégories de substances: «substance chimique spécifiée de classe 1», «substance chimique spécifiée de classe 2» et «substance chimique désignée».

Au Japon, la loi n'exige pas d'effectuer une étude dans le cas d'un nouveau produit chimique dont la quantité utilisée ne dépasse pas un certain niveau (moins de 1 000 kg/companie/an et moins de 1 000 kg/an pour l'ensemble du pays). Les polymères sont examinés selon le schéma des produits de haut poids moléculaire, schéma reposant sur le principe selon lequel les risques d'absorption dans l'organisme sont faibles lorsque le produit chimique a un poids moléculaire supérieur à 1 000 et demeure stable dans l'environnement.

Résultats du classement des produits chimiques industriels (en 1996)

Au cours des vingt-six années qui ont suivi l'entrée en vigueur de la loi sur le contrôle des substances chimiques, soit de 1973 à la fin de 1996, 1 087 produits chimiques existants ont été examinés aux termes de la loi originale puis modifiée. Parmi ces produits, 9 (certains sont identifiés par leur nom générique) ont été classés comme «substance chimique spécifiée de classe 1». Parmi les autres, 36 ont d'abord été placés dans la catégorie des agents «désignés», 23 d'entre eux ont été reclassés comme «substance chimique spécifiée de classe 2» et les 13 autres sont restés «désignés». La figure 33.16 recense les noms des produits chimiques spécifiés de classe 1 et 2. Il en ressort que la plupart des produits chimiques de classe 1 sont des pesticides organochlorés, en dehors des PCB et de leurs substituts et d'un dérivé de l'étain toxique pour les algues. Une majorité de produits chimiques de classe 2 sont des algicides, à l'exception de trois solvants utilisés largement autrefois.

Pendant cette même période de 1973 à la fin 1996, 2 335 nouveaux produits chimiques ont été mis à l'étude, 221 (environ 9,5%) ont été «désignés», mais aucun n'a été rangé dans la catégorie des produits chimiques de classe 1 ou 2. Les autres produits chimiques ont été considérés comme étant «sans danger» et leur fabrication et leur importation ont été autorisées.

L'APPROCHE AMÉRICAINE DE L'ÉVALUATION DU RISQUE DES TOXIQUES POUR LA REPRODUCTION ET DES AGENTS NEUROTOXIQUES

Ellen K. Silbergeld

Les systèmes nerveux et reproducteur étant très sensibles aux effets des xénobiotiques, la neurotoxicité et la toxicité sur les fonctions de reproduction sont des domaines importants de l'évaluation du risque. De nombreux produits ont été identifiés comme étant toxiques pour ces systèmes chez l'humain (Barlow et Sullivan, 1982; OTA, 1990) ce qui n'est pas surprenant puisque de nombreux pesticides sont délibérément conçus pour perturber la

reproduction et la fonction nerveuse dans des organismes cibles, tels que les insectes, en intervenant dans la biochimie hormonale et la neurotransmission.

Il est difficile d'identifier les substances potentiellement toxiques pour ces systèmes pour trois raisons intimement liées: premièrement, ceux-ci font partie des systèmes biologiques les plus complexes chez l'humain, et on estime généralement que les modèles animaux des fonctions reproductrice et neurologique ne représentent pas de manière adéquate les événements critiques tels que la cognition ou le développement précoce embry-fœtal; deuxièmement, il n'existe pas de tests simples pour identifier les produits potentiellement toxiques pour la reproduction ou le système nerveux; troisièmement, ces systèmes renferment de multiples types cellulaires et de multiples organes, de sorte qu'il n'est pas possible d'envisager un mécanisme de toxicité unique pour en inférer une relation dose-réponse ou prévoir une relation structure-activité. On sait, de plus, que la sensibilité du système nerveux et du système reproducteur varie en fonction de l'âge, et que l'exposition peut avoir des effets plus sévères à certaines périodes critiques qu'à d'autres.

L'évaluation du risque neurotoxique

La neurotoxicité est un problème de santé publique important. Comme le montre le tableau 33.14, plusieurs accidents neurotoxiques graves se sont produits qui ont touché des milliers de travailleurs et diverses populations à l'occasion de pollutions industrielles ou de la contamination d'aliments, d'eau ou d'autres vecteurs. On sait aussi que les expositions professionnelles à des neurotoxiques tels que le plomb, le mercure, les insecticides organophosphorés et les solvants chlorés sont largement répandues à travers le monde (OTA, 1990; Johnson, 1978).

Les produits chimiques peuvent atteindre l'une des nombreuses cibles cellulaires ou biochimiques présentes dans le système nerveux central ou périphérique. Des effets toxiques s'exerçant sur d'autres organes peuvent également affecter le système nerveux, comme le montre l'exemple de l'encéphalopathie hépatique. La neurotoxicité se manifeste par des effets sur les processus d'apprentissage (incluant mémoire, faculté cognitive et performance intellectuelle), les processus somato-sensoriels (dont la sensibilité et la proprioception), la fonction motrice (équilibre, démarche, contrôle fin des mouvements, etc.), l'affect (notamment la personnalité et l'émotivité) et la fonction autonome (contrôle nerveux de la fonction endocrine et des organes internes). Les effets toxiques des produits chimiques sur le système nerveux sont plus ou moins intenses et se manifestent de façon différente selon l'âge du sujet: au cours du développement, le système nerveux central est particulièrement vulnérable en raison du processus de la différenciation cellulaire, de la migration et du contact intercellulaire qui prend place chez l'humain (OTA, 1990). De plus, les lésions cytotoxiques sur le système nerveux sont souvent irréversibles, les neurones n'étant pas remplacés après l'embryogenèse. Bien que le système nerveux central (SNC) soit relativement protégé du contact avec les produits absorbés grâce à un rempart très étanche (la barrière hémato-encéphalique, formée de cellules capillaires endothéliales qui tapissent le système vasculaire cérébral), les produits chimiques toxiques sont néanmoins susceptibles d'atteindre le SNC par trois mécanismes: les solvants et les composés lipophiles peuvent passer à travers les membranes cellulaires; certains produits peuvent se fixer aux protéines de transport endogènes qui fournissent des nutriments et des molécules biologiques au SNC; enfin, de petites molécules, si elles sont inhalées, vont être directement absorbées par le nerf olfactif et transportées au cerveau.

Les instances réglementaires américaines

Aux États-Unis, quatre organismes ont le pouvoir de réglementer les substances neurotoxiques: la FDA, l'EPA, l'OSHA et la CPSC.

L'OSHA réglemente généralement les expositions professionnelles aux produits chimiques neurotoxiques (entre autres), l'EPA ayant compétence pour les expositions professionnelles et non professionnelles aux pesticides, aux termes de la loi fédérale sur les insecticides, fongicides et rodenticides (Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA)), mais aussi pour les nouveaux produits chimiques. C'est elle qui intervient avant leur fabrication et leur commercialisation et, à ce titre, elle doit tenir compte à la fois des risques professionnels et non professionnels.

L'identification du risque

Les agents qui ont un effet nocif sur la physiologie, la biochimie ou l'intégrité structurale du système nerveux ou son fonctionnement au niveau comportemental sont considérés comme des produits présentant un risque neurotoxique (EPA, 1993). Il n'est pas facile d'établir le pouvoir neurotoxique d'un produit, en raison notamment de la complexité du système nerveux et des multiples expressions de la neurotoxicité. Certains effets peuvent paraître retardés, comme la neurotoxicité différée de certains insecticides organophosphorés. Il faut donc faire montre de prudence et de discernement lorsqu'on doit se prononcer sur un tel risque et tenir compte des conditions de l'exposition, de la dose, de la durée et du rythme.

L'identification du risque se fait généralement à partir d'études toxicologiques sur des organismes intacts, chez lesquels les fonctions comportementale, cognitive, somato-motrice et somato-sensorielle sont évaluées grâce à toute une panoplie d'outils d'investigation dont la biochimie, l'électrophysiologie et la morphologie (Tilson et Cabe, 1978; Spencer et Schaumberg, 1980). On ne saurait assez insister sur l'importance de l'observation attentive du comportement de l'organisme entier. La toxicité doit aussi être jugée à différentes étapes du développement, y compris aux premiers stades de la vie (intra-utérine et néonatale) et à celui de la sénescence. Chez l'être humain, la mise en évidence de la neurotoxicité suppose qu'on effectue une appréciation clinique grâce à des méthodes d'évaluation neurologique de la fonction motrice, du langage, des réflexes, de la fonction sensorielle, de l'électrophysiologie, de l'étude neuropsychologique et, dans certains cas, grâce à des techniques avancées d'imagerie du cerveau et d'électroencéphalographie quantitative. L'OMS a mis au point une batterie de tests neurocomportementaux, incluant des témoins de la fonction motrice, de la coordination main-œil, du temps de réaction, de la mémoire immédiate, de l'attention et de l'humeur. Cette batterie a été validée au niveau international dans le cadre d'une initiative coordonnée (Johnson, 1978).

Chez les animaux aussi, l'identification du risque doit se faire au moyen de méthodes d'observation minutieuses. L'EPA a développé une batterie d'observations fonctionnelles qui constitue une première étape à la fois pour déceler et quantifier les effets neurotoxiques majeurs patents (Moser, 1990). Ces paramètres sont inclus dans les tests de toxicité subchronique et chronique de l'OCDE. Une batterie typique porte sur les paramètres suivants: posture; démarche; mobilité; fonction d'éveil et réactivité; présence ou absence de tremblements, convulsions, larmes, horripilation, salivation, miction ou défécation excessives, stéréotypie, mouvements rotatoires ou autres comportements anormaux. Les comportements provoqués incluent la réponse à la manipulation, au pincement de la queue, ou aux claquemets; équilibre, réflexe de redressement et force d'agrippement du membre postérieur. Le tableau 33.15 dresse la liste d'un certain nombre de tests représentatifs accompagnée d'exemples de produits qu'ils permettent d'identifier.

Une fois ces tests effectués, on peut procéder à des évaluations plus complexes, réservées en général aux études de mécanisme plutôt que d'identification du risque. Les méthodes *in vitro* pour l'identification du risque neurotoxique sont d'une application

Tableau 33.14 • Accidents neurotoxiques graves

Année(s)	Lieu	Substance	Observations
400 avant J.-C.	Rome	Plomb	Hippocrate découvre la toxicité du plomb dans l'industrie minière
Années 1930	Etats-Unis (sud-est)	TOCP	Composé souvent ajouté aux huiles de lubrification: contamination du «Ginger Jake», boisson alcoolisée, 20 000 à 100 000 cas, dont plus de 5 000 personnes paralysées
Années 1930	Europe	Apiol (avec TOCP)	Médicament abortif contenant du TOCP: 60 cas de neuropathie
1932	Etats-Unis (Californie)	Thallium	Vol d'orge traité par du sulfate de thallium, utilisé comme rodenticide, puis utilisation pour la confection de tortillas; hospitalisation de 13 membres d'une famille présentant des symptômes neurologiques; 6 d'entre eux décèdent
1937	Afrique du Sud	TOCP	Soixante Sud-Africains sont victimes d'une paralysie après avoir employé une huile alimentaire contaminée
1946	—	Tétraéthylplomb	Plus de 25 individus présentent des troubles neurologiques après nettoyage de réservoirs d'essence
Années 1950	Japon (Minimata)	Mercure	Ingestion de poissons et de crustacés contaminés par du mercure provenant d'une usine chimique; 121 personnes intoxiquées, 46 morts, nombreux enfants présentant de graves lésions du système nerveux
Années 1950	France	Organostanneux	Contamination du Stalinal par du triéthylétain responsable de plus de 100 morts
Années 1950	Maroc	Manganèse	Cent cinquante mineurs présentent une intoxication chronique au manganèse avec troubles neurocomportementaux sévères
Années 1950 à 1970	Etats-Unis	AETT	Composant de parfums, neurotoxique, retiré du marché en 1978; effets sur la santé humaine non connus
1956	—	Endrine	Quarante-neuf personnes tombent malades après avoir consommé des produits de boulangerie confectionnés avec de la farine contaminée par un insecticide, l'endrine; quelques cas de convulsions
1956	Turquie	HCB	Hexachlorobenzène, fongicide de graines de semences, intoxication de 3 000 à 4 000 personnes; 10% d'entre elles décèdent
1956-1977	Japon	Clioquinol	Médicament utilisé pour traiter la diarrhée des voyageurs: neuropathie ayant touché 10 000 personnes en 20 ans
1959	Maroc	TOCP	Huile alimentaire contaminée par de l'huile de moteur: environ 10 000 individus atteints
1960	Iraq	Mercure	Graines de semence traitées par du mercure fongicide et utilisées pour faire du pain; plus de 1 000 personnes atteintes
1964	Japon	Mercure	Méthylmercure: intoxication de 646 personnes
1968	Japon	PCB	Biphényles polychlorés dans un produit à base de riz: 1 665 personnes atteintes
1969	Japon	n-Hexane	Quatre-vingt-treize cas de neuropathie après exposition au n-hexane entrant dans la fabrication de sandales en vinyle
1971	Etats-Unis	Hexachlorophène	Produit utilisé pendant des années comme désinfectant en solution à 3% pour la toilette des nourrissons: toxique du système nerveux et d'autres systèmes
1971	Iraq	Mercure	Graines de semence, traitées par un composé mercuriel fongicide et utilisées pour faire du pain: plus de 5 000 cas d'intoxications sévères, 450 morts, effets non documentés sur de nombreux nourrissons exposés en période prénatale
1973	Etats-Unis (Ohio)	MIBK	Employés d'une usine textile exposés à ce solvant; plus de 80 travailleurs atteints de neuropathie, 180 présentant des atteintes moins graves
1974-1975	Etats-Unis (Hopewell, Virginie)	Chlordécone (Képone)	Employés d'une usine chimique exposés à cet insecticide; plus de 20 travailleurs présentent des problèmes neurologiques sévères, plus de 40 des troubles moins graves
1976	Etats-Unis (Texas)	Leptophos (Phosvel)	Neuf employés au moins souffrent de problèmes neurologiques sévères par suite de l'exposition lors de la fabrication
1977	Etats-Unis (Californie)	Dichloropropène (Télon II)	Vingt-quatre sujets hospitalisés après exposition au pesticide Télon II à la suite d'un accident de circulation
1979-1980	Etats-Unis (Lancaster, Texas)	BHMH (Lucel-7)	Sept employés d'une fabrique de douches en plastique présentent des troubles neurologiques après une exposition au BHMH
Années 1980	Etats-Unis	MPTP	Impureté de synthèse d'une drogue illicite provoquant des symptômes identiques à ceux de la maladie de Parkinson

Tableau 33.14 • Accidents neurotoxiques graves

Année(s)	Lieu	Substance	Observations
1981	Espagne	Huile toxique contaminée	Quelque 20 000 personnes intoxiquées par une substance toxique dans de l'huile: plus de 500 morts; de nombreuses personnes présentent une neuropathie grave
1985	Etats-Unis et Canada	Aldicarb	Plus de 1 000 personnes en Californie et dans d'autres Etats de l'ouest et en Colombie-Britannique présentent des problèmes neuromusculaires et cardiaques par suite de l'ingestion de melons contaminés par ce pesticide
1987	Canada	Acide domoïque	Ingestion de moules contaminées par de l'acide domoïque: 129 malades et 2 morts; symptômes: perte de mémoire, désorientation et convulsions

Source: OTA, 1990.

limitée, car elles ne renseignent aucunement sur les effets au niveau des fonctions complexes, telles que l'apprentissage. Par contre, elles peuvent être très utiles pour définir les cibles de la toxicité et améliorer la précision des études dose-réponse au niveau des cibles (voir OMS, 1986 et EPA, 1993 pour des observations détaillées des principes et des méthodes d'identification des neurotoxiques potentiels).

L'évaluation dose-réponse

Nous avons expliqué que la relation entre la toxicité et la dose peut être établie à partir de données humaines, quand elles existent, ou à partir d'études sur animaux. Aux Etats-Unis, on emploie en général pour les neurotoxiques une approche de type facteur d'incertitude ou de sécurité. Pour cela, on fixe un «niveau sans effet nocif observé» (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) ou le «niveau du plus faible effet nocif observé» (Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)), le résultat obtenu étant ensuite divisé par un facteur d'incertitude ou de sécurité

(généralement un multiple de 10), qui permet de tenir compte de l'imperfection des données, de la sensibilité potentielle plus élevée chez l'humain et de la variabilité de la réponse humaine en fonction de l'âge ou d'autres paramètres. Le nombre qui résulte de ce calcul est appelé dose de référence (DRf) ou concentration de référence (CRf). Pour établir le LOAEL ou le NOAEL, on se fonde en général sur l'effet produit à la dose la plus faible chez l'espèce animale et le sexe les plus sensibles. La conversion de la dose animale à l'exposition humaine est effectuée grâce à des méthodes normalisées de dosimétrie interspécies qui tiennent compte des différences de durée de vie et de durée d'exposition.

L'utilisation d'un facteur de sécurité suppose qu'il existe un seuil ou une dose au-dessous desquels aucun effet nocif ne se produit. Il peut s'avérer difficile d'établir des seuils pour des neurotoxiques spécifiques par la voie expérimentale; ces seuils sont basés sur des hypothèses relatives au mécanisme d'action qui peuvent ne pas convenir pour tous les neurotoxiques (Silbergeld, 1990).

Tableau 33.15 • Exemples de tests spécialisés pour mesurer la neurotoxicité

Fonction	Procédé	Agents responsables
Neuromusculaire		
Faiblesse	Force de préhension; endurance à la nage; suspension à une barre; fonction motrice discriminante; écartement des membres postérieurs	n-Hexane, méthylbutylcétone, carbaryle
Incoordination	Rotarod, aspect de la démarche	3-Acétépyridine, éthanol
Tremblement	Echelle d'évaluation, analyse spectrale	Chlordécone, pyréthroides de type 1, DDT
Myoclonie, spasmes	Echelle d'évaluation, analyse spectrale	DDT, pyréthroides de type 2
Sensorielle		
Audition	Conditionnement discriminant, modification de réflexe	Toluène, triméthylétain
Toxicité visuelle	Conditionnement discriminant	Méthylmercure
Toxicité somatosensorielle	Conditionnement discriminant	Acrylamide
Sensibilité à la douleur	Conditionnement discriminant; batterie d'observation fonctionnelle	Parathion
Toxicité olfactive	Conditionnement discriminant	3-Méthylindole méthylbromure
Apprentissage, mémoire		
Accoutumance	Réflexe de sursaut	Diisopropylfluorophosphate (DFP)
Conditionnement classique	Membrane nictitante, aversion du goût conditionné, évitement passif, conditionnement olfactif	Aluminium, carbaryle, triméthylétain, IDPN, triméthylétain (néonatal)
Conditionnement opérant ou instrumental	Évitement une voie, évitement deux voies, évitement de labyrinthe Y, labyrinthe d'eau Biol, labyrinthe d'eau Morris, labyrinthe de bras radial, appariement différé à l'échantillon, acquisition répétée, apprentissage de discrimination visuelle	Chlordécone, plomb (néonatal), hypervitaminose A, styrène, DFP, triméthylétain, DFP, carbaryle, plomb

Source: EPA, 1993.

L'évaluation de l'exposition

A ce stade, les sources, les voies, les doses et les temps d'exposition à un neurotoxique sont évaluées dans une population humaine, une sous-population ou même chez des individus. Cette information peut être obtenue grâce à des contrôles d'ambiance ou à partir d'échantillons humains, par des estimations basées sur des conditions normalisées d'exposition (telles que les conditions du lieu de travail et les tâches effectuées) ou encore à partir de modèles sur le devenir et la dispersion dans l'environnement (voir EPA, 1992, pour les directives générales relatives aux méthodes d'évaluation de l'exposition). Dans quelques cas limités, on peut recourir aux indicateurs biologiques pour valider les conclusions et les estimations sur l'exposition, bien que les indicateurs utilisables pour les neurotoxiques soient assez peu nombreux.

La caractérisation du risque

Pour caractériser le risque, on doit l'identifier et évaluer la relation dose-réponse et l'exposition. Pour cela, on est appelé à faire des hypothèses sur l'extrapolation des fortes doses aux faibles doses ou de l'animal à l'humain, ainsi que sur l'adéquation des hypothèses de seuil et des facteurs de sécurité.

La toxicologie de la reproduction — Les méthodes d'évaluation du risque

Les risques pour la reproduction peuvent concerner de multiples paramètres fonctionnels et cibles cellulaires chez l'humain et se traduire par des effets au niveau du sujet atteint et de sa descendance. Ces risques peuvent affecter le développement du système reproducteur chez le mâle ou la femelle, les comportements sexuels, la fonction hormonale, l'hypothalamus et l'hypophyse, les gonades et les cellules germinales, la fertilité, la gestation et la durée de la fonction de reproduction (OTA, 1985). De plus, les produits chimiques mutagènes peuvent également affecter la fonction reproductrice en lésant l'intégrité des cellules germinales (Dixon, 1985).

La nature et l'étendue des effets nocifs d'une exposition chimique sur les fonctions de reproduction dans les populations humaines sont encore très peu connues. On dispose d'assez peu d'informations sur la surveillance de paramètres tels que la fertilité de l'homme ou de la femme, l'âge de la ménopause chez la femme, ou la numération spermatique chez l'homme. Pourtant, des hommes et des femmes sont employés dans des branches où ils sont exposés à des produits présentant un danger pour la fonction de reproduction (OTA, 1985).

La présente rubrique met l'accent sur les problèmes spécifiques à l'évaluation du risque des toxiques pour la reproduction, sans revenir sur les aspects communs à l'évaluation des risques touchant à la fois le système reproducteur et le système nerveux. Comme pour les neurotoxiques, la responsabilité en matière de réglementation des produits affectant la fonction de reproduction incombe à l'EPA, l'OSHA, la FDA et le CPSC. Parmi ces organismes, seule l'EPA s'est dotée de lignes directrices permettant l'évaluation du risque pour les fonctions de reproduction. Aux Etats-Unis, l'Etat de Californie a lui aussi élaboré des méthodes pour évaluer le risque toxique sur les fonctions de reproduction, aux termes d'une loi d'Etat, la proposition 65 (Pease et coll., 1991).

Les agents toxiques pour les fonctions reproductrices, comme les neurotoxiques, peuvent affecter l'un des nombreux organes cibles ou sites moléculaires de cette fonction. Leur évaluation est complexe puisqu'il est nécessaire d'évaluer séparément et simultanément trois organismes distincts: le mâle, la femelle et la descendance (Mattison et Thomford, 1989). Alors que l'un des critères essentiels de la fonction reproductrice est la conception d'un enfant sain, la biologie de la reproduction intervient également dans la santé des organismes en développement ou matures indépen-

damment de leur implication dans la procréation. Par exemple, la perte de la fonction ovulatoire par déplétion naturelle ou ablation chirurgicale des ovaires influe sur la santé des femmes, puisqu'elle entraîne des modifications de la pression sanguine, du métabolisme lipidique et de la physiologie osseuse. Les modifications biochimiques hormonales peuvent être à l'origine d'une plus grande prédisposition au cancer.

L'identification du risque

L'identification d'un risque sur les fonctions de reproduction peut se faire à partir de données humaines ou animales. En général, les données humaines sont assez peu nombreuses, car elles ne peuvent être obtenues qu'au prix d'une surveillance astreignante pour détecter les troubles de la fonction reproductrice, tels que le spermogramme, la fréquence ovulatoire et la longueur du cycle, ou l'âge de la puberté. La détection d'un risque sur la reproduction à partir d'informations sur les taux de fertilité ou de données sur le nombre de grossesses peut être bouleversée par la suppression intentionnelle de fertilité exercée par beaucoup de couples dans le cadre des mesures de planification familiale. La surveillance minutieuse de certaines populations montre que le taux d'échec de la reproduction (avortements) peut être très élevé, lorsqu'on évalue des indicateurs biologiques de début de grossesse (Sweeney et coll., 1988).

Les protocoles d'étude faisant appel aux animaux d'expérience sont largement employés pour identifier les toxiques agissant sur la reproduction. Dans la plupart de ces études, comme celles effectuées aux Etats-Unis par la FDA et l'EPA et, au niveau international, selon les directives de l'OCDE, les effets d'agents suspects sont mis en évidence d'après: la fertilité après exposition du mâle ou de la femelle; l'observation des comportements sexuels au moment de l'accouplement; et l'examen histopathologique des gonades et des glandes sexuelles accessoires, telles que les glandes mammaires (EPA, 1994). Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction impliquent souvent l'administration du produit aux animaux sur une ou plusieurs générations afin de déceler les effets sur le processus de la reproduction dans son intégralité et d'étudier les effets sur les organes spécifiques de la reproduction. Il est recommandé de faire porter les études sur plusieurs générations, car elles permettent de détecter des effets induits par une exposition lors du développement du système reproducteur in utero. Un protocole spécial, le protocole d'évaluation de la toxicité sur la reproduction par administration continue (RACB), a été mis au point aux Etats-Unis dans le cadre du Programme national de toxicologie. Ce test fournit des données sur les modifications de l'espacement temporel des parturitions (reflétant la fonction ovulatoire) et sur le nombre et la taille des portées pendant toute la période du test. Quand le test est effectué tout au long de la vie de la femelle, il donne des informations sur les premiers troubles de reproduction. Les mesures sur le sperme peuvent être ajoutées au RACB pour déceler les modifications de la fonction reproductrice chez le mâle. Le test du dominant léthal, qui est un test spécial pour détecter la perte de pré- ou postimplantation, contribue à mettre en évidence les effets mutagènes sur la spermatogenèse.

Des tests in vitro ont également été mis au point comme tests de dépistage de la toxicité sur les fonctions de reproduction (et sur le développement) (Heindell et Chapin, 1993). Ces tests, qui sont généralement utilisés en complément des tests in vivo, fournissent davantage d'informations sur la cible et sur le mécanisme des effets observés.

Le tableau 33.16 montre les trois types de paramètres d'évaluation de la toxicité sur les fonctions de reproduction représentatifs du couple ou spécifiques de la femelle ou du mâle. Les paramètres représentatifs du couple incluent ceux qui sont étudiés sur plusieurs générations et sur l'organisme seul. Ils incluent également

Tableau 33.16 • Paramètres utilisés en toxicologie des fonctions de reproduction

	Paramètres liés au couple
Etudes multigénération	Autres paramètres de la reproduction
Taux et durée d'accouplement (temps de gestation) ¹	Taux d'ovulation
Taux de gestation ¹	Taux de fécondation
Taux de délivrance ¹	Perte avant implantation
Durée de gestation ¹	Nombre d'implantations
Taille de la portée (totale et vivante)	Perte après implantation ¹
Nombre de petits vivants et morts (taux de mortalité fœtale) ¹	Malformations et modifications internes ¹
Sexe de la progéniture	Développement structurel et fonctionnel postnatal ¹
Poids à la naissance ¹	
Poids postnatal ¹	
Survie de la progéniture ¹	
Malformations et modifications externes ¹	
Reproduction de la progéniture ¹	
	Paramètres spécifiques du mâle
Poids des organes	Testicules, épидидyme, vésicules séminales, prostate, hypophyse
Examen visuel et histopathologie	Testicules, épидидyme, vésicules séminales, prostate, hypophyse
Évaluation du sperme ¹	Numération spermatique et qualité (morphologie, motilité)
Taux hormonaux ¹	Hormone lutéinisante, FSH, testostérone, œstrogène, prolactine
Développement	Descente des testicules ¹ , séparation préputiale, production de sperme ¹ , distance ano-génitale, aspect des organes génitaux externes ¹
	Paramètres spécifiques de la femelle
Poids corporel	
Poids des organes	Ovaire, utérus, vagin, hypophyse
Examen visuel et histopathologie	Ovaire, utérus, vagin, hypophyse, oviducte, glande mammaire
Normalité du cycle œstral (menstruel) ¹	Cytologie du frottis vaginal
Taux hormonaux ¹	LH, FSH, œstrogène, progestérone, prolactine
Lactation ¹	Croissance de la progéniture
Développement	Normalité des organes génitaux externes ¹ , ouverture vaginale, cytologie du frottis vaginal, début du fonctionnement de l'œstrus (menstruation) ¹
Sénescence (ménopause) ¹	Cytologie du frottis vaginal, histologie ovarienne

¹ Paramètres pouvant être obtenus de manière relativement non invasive chez l'humain.

Source: EPA, 1994.

en général l'évaluation de la portée. A noter que la mesure de la fertilité chez les rongeurs manque généralement de sensibilité, par rapport aux mesures effectuées chez l'humain et que les effets nocifs sur la fonction reproductrice peuvent se produire à de bien

plus faibles doses que celles qui affectent la fertilité de manière significative (EPA, 1994). Les paramètres spécifiques du mâle peuvent inclure les tests du dominant léthal de même que l'évaluation histopathologique des organes et du sperme, le dosage des hormones et des marqueurs du développement sexuel. La fonctionnalité du sperme peut également être évaluée par des méthodes de fertilisation *in vitro* pour détecter les propriétés de pénétration et les aptitudes des cellules germinales; ces tests sont précieux parce qu'ils sont directement comparables aux évaluations *in vitro* conduites dans les centres de fertilité humaine, même s'ils ne fournissent pas par eux-mêmes une information dose-réponse. Les paramètres propres à la femelle incluent, en plus de l'histopathologie des organes et des dosages hormonaux, l'évaluation des suites de la reproduction, dont la lactation et la croissance de la portée.

Aux Etats-Unis, l'identification du risque se termine par une évaluation qualitative des données sur la toxicité qui permet de classer les produits chimiques selon qu'ils présentent ou non une preuve suffisante de risque (EPA, 1994). Par preuve «suffisante», on entend des données épidémiologiques fournissant des arguments convaincants de la relation causale (ou de son absence), basés sur des études cas-témoins ou de cohortes, ou des séries de cas bien étayés. Des données suffisantes sur les animaux peuvent être couplées à des données limitées chez l'humain pour confirmer l'existence d'un risque sur la reproduction: pour être suffisantes, les études expérimentales doivent en général appliquer les directives de l'EPA sur deux générations et comporter un minimum de données démontrant un effet nocif sur la fonction reproductrice dans une étude bien conduite sur une espèce appropriée. Des données humaines limitées peuvent être disponibles ou non; elles ne sont pas nécessaires aux fins de l'identification du risque. Pour exclure un risque potentiel sur la reproduction, les données animales doivent inclure un ensemble de paramètres établi à partir de plusieurs études montrant l'absence d'effet nocif sur la reproduction aux doses minimales toxiques pour l'animal (EPA, 1994).

L'évaluation dose-réponse

Comme dans le cas de l'évaluation des agents neurotoxiques, la démonstration d'effets liés à la dose constitue une partie importante de l'évaluation du risque pour les toxiques de la reproduction. Les analyses dose-réponse achoppent sur deux difficultés: la toxicocinétique complexe lors de la gestation, et l'importance de distinguer la toxicité qui affecte véritablement la reproduction de la toxicité générale sur l'organisme. Les animaux affaiblis, ou ceux présentant une toxicité non spécifique notable (une perte de poids par exemple) peuvent ne pas ovuler ou s'accoupler. Une toxicité maternelle peut affecter la viabilité de la gestation ou la possibilité de lactation. Ces effets, bien que révélateurs d'une toxicité, ne sont pas spécifiques de la reproduction (Kimmel et coll., 1986). L'évaluation de la relation dose-réponse pour un paramètre spécifique, tel que la fertilité, doit s'effectuer dans le cadre d'une étude générale de la reproduction et du développement. Les relations dose-réponse pour différents effets peuvent être individuellement significatives, mais interférer entre elles. Ainsi, des agents qui réduisent la taille de la portée peuvent ne pas avoir d'effet sur le poids de celle-ci en raison d'une faible interférence sur la nutrition intra-utérine.

L'évaluation de l'exposition

Le moment et la durée des expositions sont des facteurs qui revêtent une grande importance lorsqu'on se propose d'évaluer la toxicité sur la reproduction. Selon le processus biologique en cause, les mesures cumulatives de l'exposition peuvent ne pas être suffisamment précises. On sait que l'exposition peut avoir des conséquences variables aussi bien chez l'humain que chez l'animal

selon le stade de développement auquel elle se produit chez le mâle et chez la femelle (Gray et coll., 1988). Les conséquences d'un effet toxique au niveau de la spermatogenèse ou de l'ovulation dépendent également du moment où elles se produisent. Les effets sur la spermatogenèse peuvent être réversibles si l'exposition cesse, alors que la toxicité sur l'ovocyte n'est pas réversible puisque le nombre de cellules germinales utilisables pour l'ovulation est fixe (Mattison et Thomford, 1989).

La caractérisation du risque

Comme pour les neurotoxiques, on suppose qu'il existe de façon générale un seuil pour les toxiques de la reproduction. Cependant, l'action des agents mutagènes sur les cellules germinales peut être considérée comme une exception à cette hypothèse générale. Pour les autres paramètres, on calcule une DRf (dose de référence) ou une CRf (concentration de référence) comme pour les neurotoxiques en déterminant le NOAEL ou le LOAEL et en appliquant un facteur de sécurité. L'effet utilisé pour établir le NOAEL ou le LOAEL est le paramètre le plus sensible chez l'espèce mammifère la plus appropriée et la plus sensible (EPA, 1994). Le facteur de sécurité prend en compte les variations interspèces et intraespèce, la possibilité de définir un véritable NOAEL ainsi que la sensibilité du paramètre détecté.

La caractérisation du risque devrait également s'intéresser à des groupes spécifiques de population soumis au risque, en tenant notamment compte des différences mâle-femelle, de l'état de la gestation et de l'âge. On devra prendre en considération les sujets particulièrement sensibles, comme les femmes allaitant, celles dont le nombre d'ovocytes est réduit, les hommes à faible numération spermatique, ou encore les adolescents prépubères.

● LES APPROCHES DE L'IDENTIFICATION DU RISQUE: LE CIRC

Harri Vainio et Julian Wilbourn

Depuis 1971, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) publie, dans le cadre de son programme d'identification du risque cancérigène chez l'être humain, une série de monographies sous le titre *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme)*. A ce jour, 73 volumes ont paru ou sont sous presse et 833 agents ou circonstances d'exposition ont fait l'objet d'une étude de cancérogénicité (voir annexe).

Ces évaluations qualitatives du risque cancérigène chez l'humain correspondent à la phase d'identification dans le schéma généralement admis d'évaluation du risque qui comprend, outre l'identification du risque à proprement parler, l'évaluation de la relation dose-réponse (avec une extrapolation à des valeurs pour lesquelles on ne dispose pas de données), l'évaluation de l'exposition et la caractérisation du risque en question.

Le programme du CIRC a pour but de procéder — avec l'aide de groupes de travail composés d'experts internationaux — à l'examen critique et à l'évaluation des données concernant le pouvoir cancérigène d'agents (produits chimiques, groupes de produits chimiques, mélanges, facteurs physiques ou biologiques) ou de circonstances d'exposition (expositions professionnelles,

habitudes culturelles), puis de les publier. Les groupes de travail préparent des monographies sur les agents individuels ou les expositions et chaque volume est publié et diffusé le plus largement possible. Chaque monographie contient une rubrique sur les propriétés physico-chimiques de l'agent, les méthodes d'analyse, le mode de production, la quantité produite, l'utilisation, les conditions d'exposition et l'exposition humaine, et des résumés de cas isolés et d'études épidémiologiques de cancer humain. On y trouve également des résumés des tests de cancérogénèse expérimentale, une brève description des autres données biologiques importantes, telles que la toxicité et les effets génétiques, qui peuvent orienter sur le mécanisme d'action et, enfin, une évaluation globale du pouvoir cancérigène. La première partie de ce schéma général peut être adaptée lorsqu'il s'agit d'agents autres que des produits chimiques ou de mélanges de produits chimiques.

Les principes directeurs de l'évaluation des agents cancérogènes, qui ont été arrêtés par divers groupes d'experts spéciaux, figurent dans le préambule des monographies (CIRC, 1994a).

Les outils d'identification qualitative du risque (danger) cancérigène

Les données obtenues lors d'études réalisées chez des sujets exposés, lors d'expériences sur des animaux de laboratoire ou encore à l'occasion d'études sur l'exposition, le métabolisme, la toxicité et les effets génétiques chez l'humain et les animaux sont dépourvées, après quoi des corrélations sont établies.

L'étude du cancer chez l'humain

Trois types d'études épidémiologiques contribuent à l'évaluation de la cancérogénicité pour l'humain: les études de cohortes, les études cas-témoins et les études de corrélation (ou écologiques). A ces trois types d'études peut s'ajouter l'examen de cas isolés de cancer.

Les études de cohortes et les études cas-témoins associent les différentes expositions étudiées à l'apparition de cancer chez les sujets et donnent une estimation du risque relatif (rapport entre l'incidence ou la mortalité chez les personnes exposées et l'incidence ou la mortalité chez les personnes non exposées) comme principale mesure d'association.

Dans les études de corrélation, les unités d'investigation sont le plus souvent des populations entières (comme par exemple dans des secteurs géographiques particuliers) et la fréquence des cancers est associée à une mesure globale de l'exposition de la population à l'agent, au mélange ou à la circonstance d'exposition étudiés. Comme l'exposition individuelle n'est pas connue, un rapport de cause à effet est cependant moins facile à prouver à partir d'études de corrélation qu'à partir d'études de cohortes ou d'études cas-témoins. Les rapports de cas isolés se basent généralement sur un soupçon, fondé sur l'expérience clinique, de ce que la coïncidence de deux événements — à savoir une exposition particulière et la survenue d'un cancer — a été plus fréquente que ce que l'on aurait pu attendre du seul fait du hasard. Les incertitudes entourant l'interprétation des rapports de cas et des études de corrélation les rendent, sauf exception, insuffisants pour constituer la seule base permettant de conclure à un rapport causal.

Il est nécessaire de prendre en compte le rôle possible de biais et de facteurs de confusion dans l'interprétation des études épidémiologiques. Par «biais», on entend l'intervention, dans le protocole d'une étude ou son déroulement, de facteurs qui mèneraient de façon erronée à surestimer ou à sous-estimer l'association entre la maladie et un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition. Par «confusion», on entend une situation dans laquelle la relation avec la maladie apparaît plus étroite ou moins étroite qu'elle n'est réellement en raison d'une association entre le facteur causal apparent et un autre facteur associé à une augmentation ou à une diminution de l'incidence de la maladie.

Dans l'évaluation des études épidémiologiques, une association franche (à savoir un risque relatif élevé) est un meilleur indicateur de causalité qu'une association lâche, bien que l'on sache qu'un risque relatif faible n'implique pas nécessairement une absence de causalité et qu'il peut être important si la maladie est courante. Les associations répétées, dans plusieurs études de protocole identique ou utilisant différentes méthodes épidémiologiques, ou encore menées dans différents contextes d'exposition, ont plus de chance de mettre en évidence une relation de cause à effet que des observations isolées tirées d'études uniques. Si le risque de la maladie en question croît avec le degré d'exposition, on considère qu'il y a une forte indication de causalité, bien que l'absence d'une réponse proportionnelle ne prouve pas nécessairement l'absence d'une relation de causalité. La démonstration d'une diminution du risque après l'arrêt ou la diminution de l'exposition des individus ou des populations entières est également en faveur d'une interprétation de causalité des résultats.

Lorsque plusieurs études épidémiologiques fournissent peu ou pas d'indications d'une association entre une exposition et un cancer, on peut en déduire que, dans l'ensemble, elles donnent une indication d'absence de cancérogénicité. Il faut que la possibilité que le biais, la confusion ou la mauvaise classification de l'exposition ou de son effet puisse expliquer les résultats observés soit examinée et exclue avec une certitude raisonnable. Il est important de noter qu'une indication d'absence de pouvoir cancérogène obtenue de cette façon à partir de plusieurs études épidémiologiques ne peut s'appliquer qu'au(x) type(s) de cancer étudié(s) et aux niveaux de doses et aux intervalles entre la première exposition et l'observation de la maladie semblables ou inférieurs à ceux observés dans toutes les études. L'expérience avec le cancer humain montre que, dans certains cas, la période allant de la première exposition au développement d'un cancer clinique est rarement inférieure à vingt ans; les périodes de latence de beaucoup inférieures à trente ans ne peuvent pas constituer une indication d'une absence de cancérogénicité.

Les données relatives à la cancérogénicité dérivées d'études chez l'humain sont classées selon les catégories suivantes:

Indications de cancérogénicité suffisantes: une relation de cause à effet a été établie entre l'exposition à l'agent, au mélange ou aux circonstances d'exposition examinés et le cancer chez l'humain. Une relation positive a été mise en évidence entre l'exposition et la survenue de cancers dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais ou de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude.

Indications de cancérogénicité limitées: une association positive a été établie entre l'exposition à l'agent, au mélange ou aux circonstances d'exposition considérés et la survenue de cancers. Une interprétation causale de cette association est crédible, mais il n'a pas été possible d'exclure avec suffisamment de certitude que le hasard, un biais ou un facteur de confusion aient pu jouer un rôle.

Indications de cancérogénicité insuffisantes: les études réalisées ne sont pas d'une qualité, d'une concordance ou d'une puissance statistique suffisantes pour permettre de conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet, ou bien on ne dispose d'aucune donnée sur le cancer chez l'humain.

Indications d'une absence de cancérogénicité: on dispose de plusieurs études suffisantes, couvrant la totalité des niveaux d'exposition connus pour être rencontrés chez l'humain et dont les résultats, concordants, ne font pas ressortir d'association positive entre l'exposition à l'agent, au mélange ou aux circonstances d'exposition considérés et le cancer étudié — et ce, quel que soit le niveau d'exposition examiné. Une conclusion de ce type ne peut s'appliquer qu'aux localisations tumorales, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation pris en considération dans les études dont on dispose.

La faisabilité de l'évaluation du risque cancérogène présenté par un mélange, un processus, une activité professionnelle ou industrielle à partir d'études épidémiologiques dépend du moment et du lieu. L'exposition, le processus ou l'activité spécifiques considérés comme probablement responsables d'un risque excessif doivent être recherchés et l'évaluation doit en être effectuée de la manière la plus précise possible. La longue période de latence des cancers humains complique l'interprétation des études épidémiologiques. Autre difficulté: le fait que l'humain soit exposé simultanément à plusieurs produits chimiques qui, par leurs interactions, peuvent soit augmenter le risque de néoplasie, soit le diminuer.

Les études du cancer chez l'animal de laboratoire

Il y a une cinquantaine d'années environ que l'on a commencé à faire des études consistant à exposer des animaux de laboratoire (généralement souris et rats) à des cancérogènes potentiels pour donner une orientation scientifique à l'étude de la cancérogénèse chimique et pallier les inconvénients de l'utilisation exclusive des données épidémiologiques humaines. Dans les monographies du CIRC, les données relatives à la cancérogénicité pour l'animal de laboratoire sont classées selon les catégories suivantes:

Indications de cancérogénicité suffisantes: une relation de cause à effet a été établie entre l'agent ou le mélange examiné et une incidence accrue de néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins: a) chez deux espèces animales ou plus; ou b) dans le cadre de deux études distinctes ou plus, portant sur une même espèce, effectuées à des moments différents, ou dans des laboratoires différents, ou selon des protocoles différents. Exceptionnellement, une seule étude portant sur une seule espèce peut être considérée comme apportant des indications suffisantes de cancérogénicité lorsqu'une proportion inhabituelle de néoplasmes malins a été observée — tant du point de vue de leur incidence que de leur localisation, du type de tumeur ou de l'âge auquel ils apparaissent.

Indications de cancérogénicité limitées: les données dont on dispose laissent penser qu'il existe un effet cancérogène, mais elles sont limitées et ne permettent pas une évaluation définitive parce que: a) les indications de cancérogénicité se limitent à une seule expérience; ou b) des questions restent en suspens en ce qui concerne la justesse du protocole, de la conduite ou de l'interprétation de l'étude; ou c) l'agent ou le mélange considéré fait augmenter seulement l'incidence des néoplasmes bénins ou des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain, ou encore des tumeurs dont la fréquence peut être naturellement élevée chez certaines souches.

Indications de cancérogénicité insuffisantes: les études ne peuvent être interprétées comme prouvant la présence ou l'absence d'un effet cancérogène, parce qu'elles présentent d'importantes faiblesses d'ordre qualitatif ou quantitatif, ou qu'on ne dispose pas de données sur le cancer chez l'animal de laboratoire.

Indications d'une absence de cancérogénicité: on dispose d'un nombre suffisant d'études, portant sur deux espèces au moins, qui montrent que, dans les limites des expériences réalisées, l'agent ou le mélange n'est pas cancérogène. Lorsque les renseignements obtenus suggèrent une absence de cancérogénicité, cette conclusion ne peut s'appliquer qu'aux espèces, aux localisations tumorales et aux niveaux d'exposition étudiés.

Les autres données pertinentes pour une évaluation de la cancérogénicité et de ses mécanismes

Les données sur les effets biologiques chez l'humain qui sont considérées comme utiles sont résumées. Il peut s'agir de données d'ordre toxicologique, pharmacocinétique et métabolique et d'indices de liaisons avec l'ADN, de la persistance de lésions de l'ADN ou d'altérations génétiques chez les sujets exposés. Les

données toxicologiques (comme celles sur la cytotoxicité et la régénération, les liaisons aux récepteurs et les effets hormonaux et immunologiques) et celles qui concernent la pharmacocinétique et le métabolisme chez l'animal de laboratoire sont résumées lorsqu'on considère qu'elles jouent un rôle dans l'éventuel mécanisme de l'action cancérigène de l'agent. Les résultats des tests concernant les effets génétiques et apparentés sont récapitulés pour les mammifères, dont l'humain, les cellules de mammifères en culture et les systèmes cellulaires non mammaliens. Les relations structure-activité sont mentionnées lorsqu'elles présentent un intérêt particulier.

Pour l'évaluation de l'agent, du mélange ou de la circonstance d'exposition, toutes les données disponibles portant sur le mécanisme de la cancérogenèse, provenant d'études chez l'humain ou l'animal de laboratoire ou de tests tissulaires et cellulaires, sont récapitulées dans une ou plusieurs des catégories ci-après :

- indications de génotoxicité (à savoir modification de la structure du gène); par exemple, la relation structure-activité, la formation d'adduits, la mutagenèse (effet sur des gènes particuliers), la mutation chromosomique/l'aneuploïdie, etc.;
- indications de l'existence d'effets sur l'expression des gènes en cause (à savoir modifications fonctionnelles au niveau intracellulaire): par exemple, altérations de la structure ou de la quantité produite d'un proto-oncogène ou d'un gène tumoro-suppresseur, altérations de l'activation/inactivation métabolique/réparation de l'ADN, etc.;
- indications de l'existence d'effets spécifiques sur le comportement cellulaire (à savoir modifications morphologiques ou comportementales au niveau des cellules ou des tissus): par exemple, induction de mitogenèse, prolifération de cellules de compensation, préneoplasie et hyperplasie, survie de cellules précancéreuses ou cancéreuses (immortalisation, immunosuppression), effets sur le pouvoir métastatique, etc.;
- indications de l'existence d'une relation dose-durée dans les effets cancérogènes et dans les interactions entre les agents en cause: par exemple, effet précoce ou tardif déduit des études épidémiologiques; initiation, promotion, progression ou conversion maligne, définites dans les expériences de cancérogénicité chez l'animal; toxicocinétique, etc.

Ces indications ne s'excluent pas les unes les autres, et un agent peut appartenir à plusieurs d'entre elles. C'est ainsi que l'on pourrait répertorier l'action d'un agent sur l'expression de gènes spécifiques à la fois dans la première et dans la seconde catégorie, même si l'on sait de façon assez certaine que ces effets résultent d'une toxicité génétique.

Les évaluations globales

Enfin, tous les éléments d'appréciation sont examinés dans leur ensemble, afin d'arriver à une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'humain de l'agent, du mélange ou des circonstances d'exposition considérés. En outre, lorsque des données complémentaires incitent à penser que d'autres produits apparentés, pour lesquels on ne dispose pas d'indications directes de leur capacité d'induire des cancers chez l'humain ou chez l'animal de laboratoire, sont peut-être aussi cancérogènes, on ajoute au compte rendu de l'évaluation un exposé des raisons sur lesquelles se fonde cette conclusion.

L'agent, le mélange ou les circonstances d'exposition sont décrits au moyen des termes désignant l'une des trois catégories ci-après, et l'appartenance à l'un des groupes est établie. Le classement d'un agent, d'un mélange ou de circonstances d'exposition est affaire de jugement scientifique et s'appuie sur le caractère plus ou moins probant des éléments d'appréciation tirés d'études sur l'humain ou l'animal de laboratoire et d'autres informations pertinentes.

Groupe 1

L'agent (ou le mélange) est cancérogène pour l'humain. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont cancérogènes pour l'humain.

Cette catégorie n'est utilisée que lorsqu'on dispose d'indications suffisantes de cancérogénicité chez l'être humain. Exceptionnellement, un agent (mélange) peut être placé dans cette catégorie lorsque les indications de cancérogénicité pour l'humain ne sont pas tout à fait suffisantes, mais qu'il existe des indications suffisantes de sa cancérogénicité chez l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que l'agent (mélange) agit suivant un mécanisme de cancérogénicité reconnu.

Groupe 2

Cette catégorie comporte les agents, mélanges et circonstances d'exposition pour lesquels, au maximum, on a obtenu des indications de cancérogénicité chez l'humain presque suffisantes et, au minimum, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'humain, mais on détient des indications suffisantes de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire. Lesdits agents, mélanges et circonstances d'exposition sont classés soit dans le groupe 2A (probablement cancérogènes pour l'humain), soit dans le groupe 2B (peut-être cancérogènes pour l'humain) sur la base d'indications épidémiologiques et expérimentales de cancérogénicité et autres renseignements pertinents.

Groupe 2A. L'agent (ou le mélange) est probablement cancérogène pour l'humain. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont probablement cancérogènes pour l'humain. On fait appel à cette catégorie lorsqu'on dispose d'indications limitées de cancérogénicité chez l'être humain et d'indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, un agent (mélange) peut être classé dans cette catégorie lorsqu'on dispose d'indications insuffisantes de cancérogénicité pour l'humain et d'indications suffisantes de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire, et de fortes présomptions que la cancérogenèse s'effectue par un mécanisme qui fonctionne également chez l'humain. Exceptionnellement, un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition peuvent être classés dans cette catégorie si l'on ne dispose que d'indications limitées de cancérogénicité pour l'humain.

Groupe 2B. L'agent (ou le mélange) est peut-être cancérogène pour l'humain. Les circonstances d'exposition à cet agent donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérogènes pour l'humain. Cette catégorie est employée lorsqu'on dispose d'indications limitées de cancérogénicité chez l'humain et d'indications insuffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. On peut aussi y faire appel lorsqu'on dispose d'indications insuffisantes de cancérogénicité pour l'humain, mais d'indications suffisantes pour l'animal de laboratoire. Dans certains cas, on peut classer dans ce groupe un agent, un mélange ou des circonstances d'exposition pour lesquels on a des indications insuffisantes d'une action cancérogène chez l'humain, mais pour lesquels on dispose d'indications limitées de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, corroborées par d'autres données pertinentes.

Groupe 3

L'agent (ou le mélange ou les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'humain. Cette catégorie comprend essentiellement les agents, les mélanges et les circonstances d'exposition pour lesquels les indications de cancérogénicité sont insuffisantes chez l'humain et insuffisantes ou limitées chez l'animal de laboratoire.

Exceptionnellement, les agents (ou mélanges) pour lesquels les indications de cancérogénicité sont insuffisantes chez l'humain, mais suffisantes chez l'animal de laboratoire, peuvent être classés dans cette catégorie lorsqu'il existe de fortes présomptions que le

mécanisme de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire ne fonctionne pas chez l'humain.

Groupe 4

L'agent (ou le mélange) n'est probablement pas cancérogène pour l'humain. Relèvent de cette catégorie les agents et mélanges pour lesquels on dispose d'indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'humain ainsi que chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe des agents ou des mélanges pour lesquels les indications de cancérogénicité pour l'humain sont insuffisantes, mais pour lesquels on dispose d'indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, invariablement et fortement corroborées par une large gamme d'autres données pertinentes.

Les systèmes de classement existants sont encore imparfaits et ne permettent pas de rendre compte de la complexité de la biologie. Ils n'en demeurent pas moins des principes directeurs utiles qui peuvent être modifiés au fur et à mesure que nos connaissances en cancérogenèse progressent. Dans ce classement par catégorie, il est essentiel de faire confiance aux jugements scientifiques établis par les groupes d'experts.

Les résultats du programme

A ce jour on l'a vu, 73 monographies du CIRC ont été publiées ou sont sous presse et 833 agents ou circonstances d'exposition ont été étudiés quant à leur pouvoir cancérogène. Soixante-quinze agents ou expositions ont été classés comme cancérogènes pour l'humain (groupe 1), 59 comme probablement cancérogènes pour l'humain (groupe 2A), 227 comme étant peut-être cancérogènes pour l'humain (groupe 2B) et un comme n'étant probablement pas cancérogène pour l'humain (groupe 4). Pour 471 produits ou expositions, les données épidémiologiques et expérimentales disponibles ne permettent pas d'évaluer leur pouvoir cancérogène chez l'humain (groupe 3).

L'importance des données sur le mécanisme d'action

La modification du préambule, éditée pour la première fois dans le volume 54 des monographies susmentionnées, donne la possibilité de placer dans le groupe 1 un produit dont le pouvoir cancérogène n'est pas suffisamment prouvé du point de vue épidémiologique, alors qu'on dispose d'indications suffisantes de sa cancérogénicité pour l'animal de laboratoire et qu'on le soupçonne fortement d'agir chez l'humain selon un mécanisme en rapport avec la cancérogenèse. Inversement, un agent pour lequel on dispose d'indications insuffisantes de sa cancérogénicité chez l'humain et d'indications suffisantes de sa cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, associées à de fortes présomptions que le mécanisme de cancérogenèse ne joue pas chez l'humain, peut être placé dans le groupe 3 au lieu du groupe 2B — peut-être cancérogène pour l'humain — dans lequel il aurait dû normalement être rangé.

L'utilisation des informations concernant le mécanisme d'action a fait l'objet de discussions à l'occasion de trois cas récents: alors qu'on admet généralement que le rayonnement solaire est cancérogène pour l'humain (groupe 1), les études épidémiologiques sur le rôle des rayonnements UVA et UVB des lampes solaires n'apportent qu'une preuve limitée de ce pouvoir cancérogène chez l'humain. Des substitutions spéciales de paires de bases (GC@TT) ont été observées au niveau des gènes suppresseurs de tumeur p53 dans les tumeurs épithéliales à des sites exposés au soleil chez l'humain. Bien que les rayonnements UV puissent induire des transitions similaires dans certains systèmes expérimentaux et que les UVB, UVA et UVC soient cancérogènes chez l'animal de laboratoire, les données disponibles sur leur mécanisme d'action n'ont pas été considérées comme étant suffisam-

ment probantes pour permettre au groupe de travail de classer les UVB, UVA et UVC dans un groupe supérieur au groupe 2A (CIRC, 1992). Dans une étude publiée après la réunion du groupe de travail (Kress et coll., 1992), des transitions CC@TT au niveau du gène p53 ont été mises en évidence dans les tumeurs cutanées induites par les UVB chez la souris, ce qui donne à penser que les UVB devraient également être classés comme cancérogènes pour l'humain (groupe 1).

Le second cas où on a envisagé de placer un agent dans le groupe 1 en l'absence de preuve épidémiologique suffisante est celui du 4,4'-méthylène-bis(2-chloroaniline) (MOCA). Le MOCA est cancérogène chez le chien et les rongeurs et a un pouvoir génotoxique significatif. Il se lie à l'ADN par réaction avec le N-hydroxy MOCA et les adduits formés dans les tissus cibles chez l'animal ont été retrouvés également au niveau des cellules urothéliales d'un petit nombre de personnes exposées. Après de longues discussions sur la possibilité d'un reclassement, le groupe de travail a finalement décidé de ranger le produit dans le groupe 2A, probablement cancérogène pour l'humain (CIRC, 1993).

Troisième et dernier exemple, celui de l'oxyde d'éthylène (CIRC, 1994b). Les études épidémiologiques dont on disposait fournissaient des indications limitées de sa cancérogénicité pour l'humain, les études chez l'animal ayant apporté des indications suffisantes de son pouvoir cancérogène. Au vu des autres données pertinentes, l'oxyde d'éthylène a été classé comme cancérogène chez l'humain (groupe 1) pour les raisons suivantes: 1) il induit une augmentation sensible, persistante et dose-dépendante de la fréquence des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes périphériques, et de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse des travailleurs exposés; 2) il est associé à des tumeurs malignes du système lymphatique et hématopoïétique chez l'humain et chez l'animal de laboratoire; 3) il induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence des adduits à l'hémoglobine chez les personnes exposées et des augmentations, dose-dépendantes elles aussi, du nombre d'adduits à l'ADN et à l'hémoglobine chez les rongeurs exposés; 4) il induit des mutations géniques et des translocations héréditaires dans les cellules germinales de rongeurs exposés; et 5) c'est un mutagène et un clastogène puissant à tous les niveaux phylogéniques. Pour toutes ces raisons, l'oxyde d'éthylène a donc été classé dans la catégorie des agents cancérogènes pour l'homme (groupe 1).

Le préambule précité donne la possibilité de classer un agent dans le groupe 3 (au lieu du groupe 2B où il devrait être normalement rangé). Aucun groupe de travail ne s'est prévalu de cette possibilité lorsqu'il existait à la fois des indications suffisantes de cancérogénicité d'un agent pour l'animal de laboratoire et une forte présomption que le mécanisme d'action responsable chez l'animal ne pouvait se produire chez l'humain. Une telle possibilité aurait pu être envisagée pour le *d*-limonène si on avait eu des indications suffisantes de sa cancérogénicité chez l'animal, puisqu'on dispose de données donnant à penser que les tumeurs rénales observées chez le rat mâle apparaissent liées à la production d' α_2 -microglobuline non synthétisée.

Parmi les nombreux produits chimiques classés comme prioritaires par un groupe de travail spécial en décembre 1993, on a mis en évidence des mécanismes d'action communs supposés intrinsèques ou identifiés certaines classes de produits sur la base de leurs propriétés biologiques. Le groupe de travail a recommandé, qu'avant de procéder à l'évaluation de produits tels que les proliférateurs de peroxyosomes, les fibres, les poussières et les agents thyrostatiques dans le programme des monographies, il convenait de créer des groupes spéciaux qui seraient chargés de dresser un bilan des connaissances sur les mécanismes d'action particuliers de ces agents.

● ANNEXE: ÉVALUATIONS GLOBALES DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ POUR L'HUMAIN D'APRÈS LES VOLUMES 1-73 DES MONOGRAPHIES DU CIRC (833 AGENTS, MÉLANGES ET EXPOSITIONS)

Groupe 1: cancérogènes pour l'humain (75)

Agents et groupes d'agents

Aflatoxines, mélanges naturels [1402-68-2] (1993)
 Amiante [1332-21-4] (1987)
 4-Aminobiphényle [92-67-1] (1987)
 Arsenic [7440-38-2] et ses composés (1987)²
 Azathioprine [446-86-6] (1987)
 Benzène [71-43-2] (1987)
 Benzidine [92-87-5] (1987)
 Béryllium [7440-41-7] et ses composés (1993)³
 Bis(2-chloroéthyl)-2-naphthylamine (Chlornaphazine) [494-03-1] (1987)
 Bis(chlorométhyl)éther [542-88-1] et chlorométhyl-méthyléther [107-30-2] (qualité technique) (1987)
 Cadmium [7440-43-9] et ses composés (1993)³
 Chlorambucile [305-03-3] (1987)
 1-(2-Chloroéthyl)-3-(4-méthylcyclohexyl)-1-nitrosourée (Méthyl-CCNU; Sémustine) [13909-09-6] (1987)
 Chlorure de vinyle [75-01-4] (1987)
 Ciclosporine [79217-60-0] (1990)
 Composés du chrome [VI] (1990)³
 Composés du nickel (1990)³
 Contraceptifs oraux en association (1999)⁴
 Contraceptifs oraux séquentiels (1987)
 Cyclophosphamide [50-18-0] [6055-19-2] (1987)
 Diéthylstilbœstrol [56-53-1] (1987)
 Diméthanesulfonate de 1,4-butanediol (Busulphan; Myleran) [55-98-1] (1987)
 Erionite [66733-21-9] (1987)
 Gaz moutarde (Moutarde sulfurée) [505-60-2] (1987)
Helicobacter pylori (infection) (1994)
 Melphalane [148-82-3] (1987)
 8-Méthoxypsoralène (Méthoxsalène) [298-81-7] associé au rayonnement ultraviolet A (1987)
 MOPP (traitement associé utilisant moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisone) et autres chimiothérapies associées utilisant des agents alkylants (1987)
 2-Naphtylamine [91-59-8] (1987)
 Œstrogénothérapie de substitution (1999)
 Œstrogènes non stéroïdiens (1987)²
 Œstrogènes stéroïdiens (1987)²
Opistorchis viverrini (infestation) (1994)
 Oxyde d'éthylène [75-21-8] (1994)⁶
 Radon [10043-92-2] et ses produits de filiation (1988)

Rayonnement solaire (1992)
Schistosoma haematobium (infestation) (1994)
 Silice cristalline [14808-60-7] (inhalisée sous forme de quartz ou de cristobalite de source professionnelle) (1997)
 Talc contenant des fibres asbestiformes (1987)
 Tamoxifène [10540-29-1] (1996)⁵
 Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*p*-dioxine [1746-01-6] (1997)⁶
 Thiopépa [52-24-4] (1990)
 Tréosulfan [299-75-2] (1987)
 Virus d'Epstein-Barr (1997)
 Virus de l'hépatite B (VHB) (infection chronique) (1994)
 Virus de l'hépatite C (VHC) (infection chronique) (1994)
 Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) (infection) (1996)
 Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16) (1995)
 Virus du papillome humain de type 18 (VPH 18) (1995)
 Virus humain de la leucémie à cellules T, type I (HTLV-1) (1996)

Mélanges

Boissons alcooliques (1988)
 Brais de houille [65996-93-2] (1987)
 Fumée de tabac (1987)
 Goudrons de houille [8007-45-2] (1987)
 Huiles de schiste [68308-34-9] (1987)
 Huiles minérales, peu ou non raffinées (1987)
 Mastication de bétel avec tabac (1987)
 Mélanges analgésiques contenant de la phénacétine (1987)
 Poisson salé (façon chinoise) (1993)
 Poussières de bois (1995)
 Produits du tabac non fumé (1987)
 Suies (1987)

Expositions professionnelles

Aluminium (production) (1987)
 Auramine (fabrication) (1987)
 Brouillards d'acides inorganiques forts contenant de l'acide sulfurique (exposition professionnelle) (1992)
 Caoutchouc (industrie) (1987)
 Charbon (gaséification) (1987)
 Chaussures (fabrication et réparation) (1987)
 Coke (production) (1987)
 Ebénisterie et menuiserie (1987)
 Hématite (extraction souterraine avec exposition concomitante au radon) (1987)

¹ Lorsqu'il y a lieu, le numéro CAS (*Chemical Abstracts Registry*) figure entre crochets; l'année indiquée entre parenthèses correspond à l'année de publication de l'évaluation la plus récente (pour plus de détails, consultez la monographie pertinente (publiée en anglais seulement)).

² Cette évaluation s'applique à l'ensemble du groupe, mais pas nécessairement à chacun des agents du groupe.

³ Évalués en groupe.

⁴ On dispose également d'indications qui permettent de conclure que ces agents jouent un rôle protecteur contre les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

⁵ On dispose également d'indications qui permettent de conclure que cet agent réduit le risque de cancer du sein controlatéral.

⁶ Modification de l'évaluation globale, du groupe 2A au groupe 1, sur la base de données complémentaires relatives à l'évaluation de la cancérogénicité et à ses mécanismes.

⁷ Modification de l'évaluation globale, du groupe 2B au groupe 2A, sur la base de données complémentaires relatives à l'évaluation de la cancérogénicité et à ses mécanismes.

⁸ Modification de l'évaluation globale, du groupe 3 au groupe 2B, sur la base de données complémentaires relatives à l'évaluation de la cancérogénicité et à ses mécanismes.

⁹ Il existe certaines indications selon lesquelles le risque de cancer du côlon serait inversement proportionnel à la consommation de café; il n'a pas été possible de classer la consommation de café quant à sa cancérogénicité pour d'autres organes.

¹⁰ Données complémentaires relatives à l'évaluation de la cancérogénicité et à ses mécanismes prises en compte dans l'évaluation globale.

¹¹ Modification de l'évaluation globale, du groupe 2B au groupe 3 sur la base de données complémentaires relatives à l'évaluation de la cancérogénicité et à ses mécanismes.

Isopropanol (fabrication) (procédé aux acides forts) (1987)
 Magenta (fabrication) (1993)
 Métallurgie du fer et de l'acier (1987)
 Peintres (exposition professionnelle) (1989)

Groupe 2A: probablement cancérigènes pour l'humain (59)

Agents et groupes d'agents

Acrylamide [79-06-1] (1994)⁷
 Adriamycine [23214-92-8] (1987)⁷
 Azacitidine [320-67-2] (1990)⁷
 Benzo[*a*]anthracène [56-55-3] (1987)⁷
 Benzo[*a*]pyrène [50-32-8] (1987)⁷
 Bischloroéthyl-nitrosourée (BCNU) [154-93-8] (1987)
 Bromure de vinyle [593-60-2] (1999)⁷
 1,3-Butadiène [106-99-0] (1999)
 Captafol [2425-06-1] (1991)⁷
 Chloramphénicol [56-75-7] (1990)⁷
 1-(2-Chloroéthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourée (CCNU) [13010-47-4] (1987)⁷
p-Chloro-*o*-toluidine [95-69-2] et ses sels d'acides forts (1990)³
 Chlorozotocine [54749-90-5] (1990)⁷
 Chlorure de diméthylcarbamoyle [79-44-7] (1999)⁷
 Cisplatine [15663-27-1] (1987)⁷
Clonorchis sinensis (infestation) (1994)⁷
 Colorants à base de benzidine (1987)⁷
 Dibenzo[*a,h*]anthracène [53-70-3] (1987)⁷
 1,2-Dibromoéthane [106-93-4] (1999)⁷
 1,2-Diméthylhydrazine [540-73-8] (1999)
 Epichlorohydrine [106-89-8] (1999)⁷
N-Éthyl-*N*-nitrosourée [759-73-9] (1987)⁷
 Fluorure de vinyle [75-02-5] (1995)
 Formaldéhyde [50-00-0] (1995)
 Herpès virus du sarcome de Kaposi/herpès virus humain n°8 (1997)
 Hydrochlorure de procarbazine [366-70-1] (1987)⁷
 IQ (2-Amino-3-méthylimidazo[4,5-*f*]quinoléine) [76180-96-6] (1993)⁷
 Méthanesulfonate de méthyle [66-27-3] (1999)⁷
 5-Méthoxyypsoralène [484-20-8] (1987)⁷
 4,4'-Méthylène bis(2-chloroaniline) (MOCA) [101-14-4] (1993)⁷
N-Méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) [70-25-7] (1987)⁷
N-Méthyl-*N*-nitrosourée [684-93-5] (1987)⁷
 Moutarde azotée [51-75-2] (1987)
N-Nitrosodiméthylamine [55-18-5] (1987)⁷
N-Nitrosodiméthylamine [62-75-9] (1987)⁷
 7,8-Oxyde de styrène [96-09-3] (1994)⁷
 Phénacétine [62-44-2] (1987)
 Phosphate de tris(2,3 dibromopropyle) [126-72-7] (1999)⁷
 Rayonnements ultraviolets A (1992)⁷
 Rayonnements ultraviolets B (1992)⁷
 Rayonnements ultraviolets C (1992)⁷
 Stéroïdes androgéniques (anabolisants) (1987)
 Sulfate de diéthyle [64-67-5] (1999)
 Sulfate de diméthyle [77-78-1] (1999)⁷
 Tétrachloroéthylène [127-18-4] (1995)
 Toluènes α -chlorés (benzotrichlorure [98-07-7], chlorure de benzal [98-87-3], chlorure de benzyle [100-44-7]) et chlorure de benzoyle [98-88-4] (expositions mixtes) (1999)
 Trichloroéthylène [79-01-6] (1995)
 1,2,3-Trichloropropane [96-18-4] (1995)

Virus du papillome humain de type 31 (1995)
 Virus du papillome humain de type 33 (1995)

Mélanges

Biphényles polychlorés [1336-36-3] (1987)
 Créosotes [8001-58-9] (1987)
 Gaz d'échappement de moteur diesel (1989)
 Insecticides non arsenicaux (expositions professionnelles lors de la pulvérisation et de l'application) (1991)
 Maté chaud (1991)

Expositions professionnelles et autres

Coiffeurs (exposition professionnelle) (1993)
 Lampes et tables à bronzer (utilisation) (1992)
 Raffinage du pétrole (exposition professionnelle) (1989)
 Verrerie d'art, verre creux et verre moulé (fabrication) (1993)

Groupe 2B: peut-être cancérigènes pour l'humain (227)

Agents et groupes d'agents

A- α -C (2-Amino-9H-pyrido[2,3-*b*]indole) [26148-68-5] (1987)
 Acétaldéhyde [75-07-0] (1999)
 Acétamide [60-35-5] (1999)
 Acétate de médroxyprogestérone [71-58-9] (1987)
 Acétate de méthylazoxyméthanol [592-62-1] (1987)
 Acétate de vinyle [108-05-4] (1995)
 Acide caféique [331-39-5] (1993)
 Acide chlrendique [115-28-6] (1990)
 Acide nitrilotriacétique [139-13-9] et ses sels (1999)³
 Acrylate d'éthyle [140-88-5] (1999)
 Acrylonitrile [107-13-1] (1999)
 AF-2 [2-(2-Furyl)-3 (5-nitro-2-furyl)acrylamide] [3688-53-7] (1987)
 Aflatoxine M1 [6795-23-9] (1993)
p-Aminoazobenzène [60-09-3] (1987)
o-Aminoazotoluène [97-56-3] (1987)
 2-Amino-5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole [712-68-5] (1987)
 Amitrole [61-82-5] (1987)
o-Anisidine [90-04-0] (1999)
 Aramite® [140-57-8] (1987)
 Auramine [492-80-8] (qualité technique) (1987)
 Azasérine [115-02-6] (1987)
 Aziridine [151-56-4] (1999)
 Benzo[*b*]fluoranthène [205-99-2] (1987)
 Benzo[*j*]fluoranthène [205-82-3] (1987)
 Benzo[*k*]fluoranthène [207-08-9] (1987)
 Benzofuranne [271-89-6] (1995)
 Bléomycines [11056-06-7] (1987)⁸
 Bleu direct CI-15 [2429-74-5] (1993)
 Bleu dispersé 1 [2475-45-8] (1990)
 Bleu HC 1 [2784-94-3] (1993)
 Bleu Trypan [72-57-1] (1987)
 Bromate de potassium [7758-01-2] (1999)
 Bromodichlorométhane [75-27-4] (1999)
 Butyl hydroxyanisole (BHA) [25013-16-5] (1987)
 β -Butyrolactone [3068-88-0] (1999)
 Catéchol [120-80-9] (1999)
 Chlordane [57-74-9] (1991)
 Chlordécone (Képone) [143-50-0] (1987)
 Chlorhydrate de phénazopyridine [136-40-3] (1987)
 Chlorhydrate de phénoxybenzamine [63-92-3] (1987)
p-Chloroaniline [106-47-8] (1993)
 Chloroforme [67-66-3] (1999)

- 1-Chloro-2-méthylpropène [513-37-1] (1995)
 4-Chloro-*o*-phénylènediamine [95-83-0] (1987)
 Chloroprène [126-99-8] (1999)
 Cobalt [7440-48-4] et ses composés (1991)³
 Complexe fer-dextran [9004-66-4] (1987)
 Composés de méthylmercure (1993)³
 Contraceptifs, uniquement progestatifs (1999)
p-Crésidine [120-71-8] (1987)
 Cycasine [14901-08-7] (1987)
 Dacarbazine [4342-03-4] (1987)
 Dantrone (Chrysazine; 1,8-Dihydroxyanthraquinone) [117-10-2] (1990)
 Daunomycine [20830-81-3] (1987)
 DDT [*p,p'*-DDT, 50-29-3] (1991)
N,N'-Diacétylbenzidine [613-35-4] (1987)
 2,4-Diaminoanisole [615-05-4] (1987)
 4,4'-Diaminodiphényléther [101-80-4] (1987)
 2,4-Diaminotoluène [95-80-7] (1987)
 Dibenzo[*a,h*]acridine [226-36-8] (1987)
 Dibenzo[*a,j*]acridine [224-42-0] (1987)
 7H-Dibenzo[*c,g*]carbazole [194-59-2] (1987)
 Dibenzo[*a,e*]pyrène [192-65-4] (1987)
 Dibenzo[*a,h*]pyrène [189-64-0] (1987)
 Dibenzo[*a,i*]pyrène [189-55-9] (1987)
 Dibenzo[*a,l*]pyrène [191-30-0] (1987)
 1,2-Dibromo-3-chloropropane [96-12-8] (1999)
p-Dichlorobenzène [106-46-7] (1999)¹⁰
 3,3'-Dichlorobenzidine [91-94-1] (1987)
 3,3'-Dichloro-4,4'-diaminodiphényléther [28434-86-8] (1987)
 1,2-Dichloroéthane [107-06-2] (1999)
 Dichlorométhane (Chlorure de méthylène) [75-09-2] (1999)
 1,3-Dichloropropène [542-75-6] (qualité technique) (1999)
 Dichlorvos [62-73-7] (1991)
 1,2-Diéthylhydrazine [1615-80-1] (1999)
 Diglycidylrésorcinnoléther [101-90-6] (1999)
 Dihydrosafrol [94-58-6] (1987)
 Diisocyanates de toluène [26471-62-5] (1999)
 3,3'-Diméthoxybenzidine (*o*-Dianisidine) [119-90-4] (1987)
p-Diméthylaminoazobenzène [60-11-7] (1987)
trans-2[(Diméthylamino)méthylimino]5-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyle]-1,3,4-oxadiazole [25962-77-0] (1987)
 2,6-Diméthylaniline (2,6-Xylidine) [87-62-7] (1993)
 3,3'-Diméthylbenzidine (*o*-Toluidine) [119-93-7] (1987)
 1,1-Diméthylhydrazine [57-14-7] (1999)
 3,7-Dinitrofluoranthène [105735-71-5] (1996)
 3,9-Dinitrofluoranthène [22506-53-2] (1996)
 1,6-Dinitropyrène [42397-64-8] (1989)
 1,8-Dinitropyrène [42397-65-9] (1989)
 2,4-Dinitrotoluène [121-14-2] (1996)
 2,6-Dinitrotoluène [606-20-2] (1996)
 1,4-Dioxane [123-91-1] (1999)
 1,2-Epoxybutane [106-88-7] (1999)⁸
 Ethylèthiourée [96-45-7] (1987)
 Fibres céramiques (1988)
 2-(2-Formylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)thiazole [3570-75-0] (1987)
 Fougère arborescente (1987)
 Furanne [110-00-9] (1995)
 Glu-P-1 (2-Amino-6-méthyl-dipyrido[1,2-*a:3'*,2'-*d*]imidazole) [67730-11-4] (1987)
 Glu-P-2 (2-Aminodipyrido[1,2-*a:3'*,2'-*d*]imidazole) [67730-10-3] (1987)
 Glycidaldéhyde [765-34-4] (1999)
 Griséofulvine [126-07-8] (1987)
 Heptachlore [76-44-8] (1991)
 Herbicides chlorophénoxy (1987)
 Hexachlorobenzène [118-74-1] (1987)
 Hexachlorocyclohexanes (1987)
 Hexachloroéthane [67-72-1] (1999)
 Hexaméthylphosphoramide [680-31-9] (1999)
 Hydrazine [302-01-2] (1999)
 Indeno[1,2,3-*cd*]pyrène [193-39-5] (1987)
 Isoprène [78-79-5] (1999)
 Laine de laitier (1988)
 Laine de roche (1988)
 Laine de verre (1988)
 Lasiocarpine [303-34-4] (1987)
 Magenta [632-99-5] (contenant du Rouge basique CI-9) (1993)
 MeA- α -C (2-Amino-3-méthyl-9H-pyrido[2,3-*b*]indole) [68006-83-7] (1987)
 MeIQ (2-Amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-*f*]quinoléine) [77094-11-2] (1993)
 MeIQx (2-Amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline) [77500-04-0] (1993)
 Merphalane [531-76-0] (1987)
 Méthanesulfonate d'éthyle [62-50-0] (1987)
 2-Méthylaziridine (Propylèneimine) [75-55-8] (1999)
 5-Méthylchrysène [3697-24-3] (1987)
 4,4'-Méthylène-bis(2-méthylaniline) [838-88-0] (1987)
 4,4'-Méthylènedianiline [101-77-9] (1987)
 2-Méthyl-1-nitroanthraquinone [129-15-7] (pureté non connue) (1987)
N-Méthyl-*N*-nitrosouréthane [615-53-2] (1987)
 Méthylthiouracile [56-04-2] (1987)
 Méttronidazole [443-48-1] (1987)
 Mirex [2385-85-5] (1987)
 Mitomycine C [50-07-7] (1987)
 Monocrotaline [315-22-0] (1987)
 5-(Morpholinométhyl)-3-[(5-nitrofurfurylidène)amino]-2-oxazolidinone [3795-88-8] (1987)
 Moutarde d'uracile [66-75-1] (1987)
 Nafénopine [3771-19-5] (1987)
 Nickel (métal) [7440-02-0] (1990)
 Niridazole [61-57-4] (1987)
 5-Nitroacénaphthène [602-87-9] (1987)
 2-Nitroanisole [91-23-6] (1996)
 Nitrobenzène [98-95-3] (1996)
 6-Nitrochrysène [7496-02-8] (1989)
 Nitrofène [1836-75-5] (qualité technique) (1987)
 2-Nitrofluorène [607-57-8] (1989)
 1-[(5-Nitrofurfurylidène)amino]-2-imidazolidinone [555-84-0] (1987)
N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acétamide [531-82-8] (1987)
 2-Nitropropane [79-46-9] (1999)
 1-Nitropyrène [5522-43-0] (1989)
 4-Nitropyrène [57835-92-4] (1989)
N-Nitrosodi-*n*-butylamine [924-16-3] (1987)
N-Nitrosodiéthanolamine [1116-54-7] (1987)
N-Nitrosodi-*n*-propylamine [621-64-7] (1987)
 3-(*N*-Nitrosométhylamino)propionitrile [60153-49-3] (1987)
 4-(*N*-Nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) [64091-91-4] (1987)
N-Nitrosométhyléthylamine [10595-95-6] (1987)
N-Nitrosométhylvinylamine [4549-40-0] (1987)
N-Nitrosomorpholine [59-89-2] (1987)
N'-Nitrososornicotine [16543-55-8] (1987)
N-Nitrosopipéridine [100-75-4] (1987)
N-Nitrosopyrrolidine [930-55-2] (1987)
N-Nitrososarcosine [13256-22-9] (1987)

Noir de carbone [1333-86-4] (1996)
 Ochratoxine A [303-47-9] (1993)
 Orangé huileux SS [2646-17-5] (1987)
 Oxazépam [604-75-1] (1996)
N-Oxyde de moutarde azotée [126-85-2] (1987)
 Oxyde de propylène [75-56-9] (1994)
 Palygorskite (attapulgite) [12174-11-7] (fibres longues > 5 µm) (1997)
 Panfuran-S [794-93-4] (contenant de la dihydroxyméthyl-furatrizine) (1987)
 Phénobarbital [50-06-6] (1987)
 Phénylglycidyléther [122-60-1] (1999)
o-Phénylphénate de sodium [132-27-4] (1999)
 Phénytoïne [57-41-0] (1996)
 PhIP (2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-*b*]pyridine) [105650-23-5] (1993)
 Phtalate de di(2-éthylhexyle) [117-81-7] (1987)
 Plomb [7439-92-1] et dérivés inorganiques du plomb (1987)³
 Polychlorophénols et leurs sels de sodium (expositions mixtes) (1999)
 Ponceau MX [3761-53-3] (1987)
 Ponceau 3R [3564-09-8] (1987)
 Progestatifs (1987)
 1,3-Propanesultone [1120-71-4] (1999)
 β-Propiolactone [57-57-8] (1999)
 Propylthiouracile [51-52-5] (1987)
 Rouge acide CI-114 [6459-94-5] (1993)
 Rouge basique CI-9 [569-61-9] (1993)
 Rouge citrins 2 [6358-53-8] (1987)
 Safrôle [94-59-7] (1987)
Schistosoma japonicum (infestation) (1994)
 Stérigmatocystine [10048-13-2] (1987)
 Streptozotocine [18883-66-4] (1987)
 Styrène [100-42-5] (1994)⁸
 Sulfallate [95-06-7] (1987)
 Sulfate de diisopropyle [2973-10-6] (1999)
 Tétrachloroisophthalonitrile (Chlorothalonil) [1897-45-6] (1999)
 Tétrachlorure de carbone [56-23-5] (1999)
 Tétrafluoroéthylène [116-14-3] (1999)
 Tétranitrométhane [509-14-8] (1996)
 Thérapie œstrogéno-progestative de substitution (1999)
 Thioacétamide [62-55-5] (1987)
 4,4'-Thiodianiline [139-65-1] (1987)
 Thiourée [62-56-6] (1987)
o-Toluidine [95-53-4] (1987)
 Toxines dérivées du *Fusarium moniliforme* (1993)
 Trichlorométhine (Chlorhydrate de trimustine) [817-09-4] (1990)
 Trioxyde d'antimoine [1309-64-4] (1989)
 Trp-P-1 (3-Amino-1,4-diméthyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole) [62450-06-0] (1987)
 Trp-P-2 (3-Amino-1-méthyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole) [62450-07-1] (1987)
 Uréthane [51-79-6] (1987)
 4-Vinylcyclohexène [100-40-3] (1994)
 4-Vinylcyclohexène diépoxyde [106-87-6] (1994)
 Violet de benzyle 4B [1694-09-3] (1987)
 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 2 (infection) (1996)
 Virus du papillome humain (VPH) autres que les types 16, 18, 31 et 33 (1995)

Mélanges

Biphényles polybromés [Firemaster BP-6, 59536-65-1] (1987)

Bitumes [8052-42-4], extraits, raffinés à la vapeur et raffinés à l'air (1987)
 Café (vessie urinaire) (1991)⁹
 Carburants diesel marins (1989)⁸
 Carrageenan [9000-07-1] dégradé (1987)
 Essence (1989)⁸
 Fuel résiduel (lourd) (1989)
 Fumées de soudage (1990)
 Gaz d'échappement de moteur, essence (1989)
 Légumes au vinaigre (condiment asiatique traditionnel) (1993)
 Paraffines chlorées dont la longueur moyenne de la chaîne carbonée est de C12 et le taux moyen de chloration de 60% environ (1990)
 Toxaphène (camphènes polychlorés) [8001-35-2] (1987)

Expositions professionnelles

Charpenterie et menuiserie (1987)
 Industrie textile (fabrication) (exposition professionnelle) (1990)
 Nettoyage à sec (exposition professionnelle) (1995)
 Procédés d'impression (exposition professionnelle) (1996)

Groupe 3: inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'humain (471)

Agents et groupes d'agents

Acétate de benzyle [140-11-4] (1999)
 Acide acrylique [79-10-7] (1999)
p-Acide aminobenzoïque (4-Acide aminobenzoïque) [150-13-0] (1987)
 Acide 11-aminoundécanoïque [2432-99-7] (1987)
 Acide anthranilique [118-92-3] (1987)
 Acide chlorhydrique [7647-01-0] (1992)
 Acide dichloroacétique [79-43-6] (1995)
 Acide *cis*-9,10-époxystyréarique [2443-39-2] (1999)
N-Acide nitrosofolique [29291-35-8] (1987)
 Acide parasorbique [10048-32-5] (1987)
 Acide pénicillique [90-65-3] (1987)
 Acide polyacrylique [9003-01-4] (1987)
 Acide shikimique [138-59-0] (1987)
 Acide tannique [1401-55-4] et tanins (1987)
 Acide trichloroacétique [76-03-9] (1995)
 Acroléine [107-02-8] (1995)
 Acrylate de *n*-butyle [141-32-2] (1999)
 Acrylate de 2-éthylhexyle [103-11-7] (1994)
 Acrylate de méthyle [96-33-3] (1999)
 Actinomycine D [50-76-0] (1987)
 Agaritine [2757-90-6] (1987)
 Aldicarb [116-06-3] (1991)
 Aldrine [309-00-2] (1987)
 Amarante [915-67-3] (1987)
 5-Aminoacénaphène [4657-93-6] (1987)
 2-Aminoanthraquinone [117-79-3] (1987)
 1-Amino-2-méthylanthraquinone [82-28-0] (1987)
 2-Amino-4-nitrophénol [99-57-0] (1993)
 2-Amino-5-nitrophénol [121-88-0] (1993)
 4-Amino-2-nitrophénol [119-34-6] (1987)
 2-Amino-5-nitrothiazole [121-66-4] (1987)
 Ampicilline [69-53-4] (1990)
 Anesthésiques volatils (1987)
 Angélicine [523-50-2] et exposition aux rayonnements ultraviolets A (1987)
 Anhydride succinique [108-30-5] (1987)
 Aniline [62-53-3] (1987)
p-Anisidine [104-94-9] (1987)

- Anthanthrène [191-26-4] (1987)
 Anthracène [120-12-7] (1987)
 Anthranilate de cinnamyle [87-29-6] (1987)
 Apholate [52-46-0] (1987)
 Atrazine [1912-24-9] (1999)¹¹
 Aurothioglucose [12192-57-3] (1987)
 2-(1-Aziridiny)éthanol [1072-52-2] (1987)
 Aziridylbenzoquinone [800-24-8] (1987)
 Azobenzène [103-33-3] (1987)
 Benzo[*a*]acridine [225-11-6] (1987)
 Benzo[*c*]acridine [225-51-4] (1987)
 Benzo[*ghi*]fluoranthène [203-12-3] (1987)
 Benzo[*a*]fluorène [238-84-6] (1987)
 Benzo[*b*]fluorène [243-17-4] (1987)
 Benzo[*c*]fluorène [205-12-9] (1987)
 Benzo[*ghi*]pérylène [191-24-2] (1987)
 Benzo[*c*]phénanthrène [195-19-7] (1987)
 Benzo[*e*]pyrène [192-97-2] (1987)
 1,4-Benzoquinone-dioxine [105-11-3] (1999)
 Bis(2-chloro-1-méthyléthyl)éther [108-60-1] (1999)
 Bis(2-chloroéthyl)éther [111-44-4] (1999)
 1,2-Bis-(chlorométhoxy)éthane [13483-18-6] (1999)
 1,4-Bis-(chlorométhoxyméthyl)benzène [56894-91-8] (1999)
 Bis-(2,3-époxypropyl)éther [2386-90-5] (1999)
 Bisulfites (1992)
 Bleu brillant FCF (sel disodique) [3844-45-9] (1987)
 Bleu Evans [314-13-6] (1987)
 Bleu HC 2 [33229-34-4] (1993)
 Bleu VRS [129-17-9] (1987)
 Bromochloroacétonitrile [83463-62-1] (1999)
 Bromoéthane [74-96-4] (1999)
 Bromoforme [75-25-2] (1999)
 Bromure de méthyle [74-83-9] (1999)
 Brun Soudan RR [6416-57-5] (1987)
 Butoxyde de pipéronyle [51-03-6] (1987)
 γ -Butyrolactone [96-48-0] (1999)
 Caféine [58-08-2] (1991)
 Cantharidine [56-25-7] (1987)
 Captan [133-06-2] (1987)
 Carbamate de méthyle [598-55-0] (1987)
 Carbaryle [63-25-2] (1987)
 Carbazole [86-74-8] (1999)
 3-Carbéthoxypsoralène [20073-24-9] (1987)
 Carmoisine [3567-69-9] (1987)
 Carrageenan naturel [9000-07-1] (1987)
 Chloral [75-87-6] (1995)
 Chlordiméform [6164-98-3] (1987)
 Chlorhydrate de pronétalol [51-02-5] (1987)
 Chlorhydrate de semicarbazide [563-41-7] (1987)
 Chlorite de sodium [7758-19-2] (1991)
 Chloroacétonitrile [107-14-2] (1999)
 Chlorodibromométhane [124-48-1] (1999)
 Chlorodifluorométhane [75-45-6] (1999)
 Chloroéthane [75-00-3] (1999)
 Chlorofluorométhane [593-70-4] (1999)
 3-Chloro-2-méthylpropylène [563-47-3] (1995)
 Chloronitrobenzènes (mélange d'isomères) [88-73-3; 121-73-3; 100-00-5] (1996)
 4-Chloro-*m*-phénylènediamine [5131-60-2] (1987)
 Chloropropham [101-21-3] (1987)
 Chloroquine [54-05-7] (1987)
 2-Chloro-1,1,1-trifluoroéthane [75-88-7] (1999)
 Chlorure d'acriflavinium [8018-07-3] (1987)
 Chlorure d'allyle [107-05-1] (1999)
 Chlorure de méthyle [74-87-3] (1999)
 Chlorure de vinylidène [75-35-4] (1999)
 Cholestérol [57-88-5] (1987)
 Chrome métallique [7440-47-3] (1990)
 Chrysène [218-01-9] (1987)
 Chrysoïdine [532-82-1] (1987)
 Cimétidine [51481-61-9] (1990)
 Citrate de clomiphène [50-41-9] (1987)
 Citrinine [518-75-2] (1987)
 Clofibrate [637-07-0] (1996)
 Complexe fer-dextrine [9004-51-7] (1987)
 Complexe-fer-sorbitol-acide citrique [1338-16-5] (1987)
 Composés du chrome III (1990)
 Composés organiques du plomb [75-74-1], [78-00-2] (1987)
 Copolymères acrylonitrile-butadiène-styrène (1987)
 Copolymères chlorure de vinyle-acétate de vinyle [9003-22-9] (1987)
 Copolymères chlorure de vinylidène-chlorure de vinyle [9011-06-7] (1987)
 Copolymères styrène-acrylonitrile [9003-54-7] (1987)
 Copolymères styrène-1,3-butadiène [9003-55-8] (1987)
 Coronène [191-07-1] (1987)
 Coumarine [91-64-5] (1987)
m-Crésidine [102-50-1] (1987)
 Crotonaldéhyde [4170-30-3] (1995)
 Cyclamates [cyclamate de sodium, 139-05-9] (1999)
 Cyclochlorotine [12663-46-6] (1987)
 Cyclohexanone [108-94-1] (1999)
 Cyclopenta[*cd*]pyrène [27208-37-3] (1987)
 Dapsone [80-08-0] (1987)
 Deltaméthrine [52918-63-5] (1991)
 Diacétylaminoazotoluène [83-63-6] (1987)
 Diallate [2303-16-4] (1987)
 1,5-Diaminonaphtalène [2243-62-1] (1987)
 1,2-Diamino-4-nitrobenzène [99-56-9] (1987)
 1,4-Diamino-2-nitrobenzène [5307-14-2] (1993)
 2,5-Diaminotoluène [95-70-5] (1987)
 Diazépam [439-14-5] (1996)
 Diazométhane [334-88-3] (1987)
 Dibenzo[*a,c*]anthracène [215-58-7] (1987)
 Dibenzo[*a,j*]anthracène [224-41-9] (1987)
 Dibenzo-*p*-dioxine (1997)
 Dibenzo-*p*-dioxines polychlorées (autres que 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine) (1997)
 Dibenzo[*a,e*]fluoranthène [5385-75-1] (1987)
 Dibenzofuranes polychlorés (1997)
 Dibenzo[*h,rst*]pentaphène [192-47-2] (1987)
 Dibromoacétonitrile [3252-43-5] (1999)
 Dichlorhydrate de mannostine [551-74-6] (1987)
 Dichloroacétonitrile [3018-12-0] (1999)
 Dichloroacétylène [7572-29-4] (1999)
 1,2-Dichlorobenzène [95-50-1] (1999)
 1,3-Dichlorobenzène [541-73-1] (1999)
 4,4'-Dichlorobenzilate d'éthyle (Chlorobenzilate) [510-15-6] (1987)
trans-1,4-Dichloro-2-butène [110-57-6] (1999)
 2,6-Dichloro-*p*-phénylènediamine [609-20-1] (1987)
 1,2-Dichloropropane [78-87-5] (1999)
 Dicofof [115-32-2] (1987)
 Dieldrine [60-57-1] (1987)
 Diéthylthiocarbamate de sélénium [5456-28-0] (1987)
 Diéthylthiocarbamate de sodium [148-18-5] (1987)
 Diéthylthiocarbamate de tellure [20941-65-5] (1987)
 Di(2-éthylhexyle)adipate [103-23-1] (1987)
 Diglycidyléther du bisphénol A (Araldite®) [1675-54-3] (1999)
 Dihydroxyméthylfurazine [794-93-4] (1987)
 Diméthoxane [828-00-2] (1987)

- 3,3'-Diméthoxybenzidine-4,4'-diisocyanate [91-93-0] (1987)
p-Diméthylaminoazobenzènediazosulfonate de sodium [140-56-7] (1987)
 4,4'-Diméthylangélicine [22975-76-4] et exposition aux rayonnements ultraviolets A (1987)
 4,5'-Diméthylangélicine [4063-41-6] et exposition aux rayonnements ultraviolets A (1987)
N,N-Diméthylaniline [121-69-7] (1993)
 Diméthylthiocarbamate de sélénium [144-34-3] (1987)
 Diméthylformamide [68-12-2] (1999)
 1,4-Diméthylphénanthrène [22349-59-3] (1987)
 1,3-Dinitropyrene [75321-20-9] (1989)
 Dinitrosopentaméthylènetétramine [101-25-7] (1987)
 3,5-Dinitrotoluène [618-85-9] (1996)
 Dioxyde de soufre [7446-09-5] (1992)
 Dioxyde de titane [13463-67-7] (1989)
 2,4'-Diphényldiamine [492-17-1] (1987)
 Disulfiram [97-77-8] (1987)
 Dithranol [1143-38-0] (1987)
 Doxéfazépam [40762-15-0] (1996)
 Droloxifène [82413-20-5] (1996)
 Dulcine [150-69-6] (1987)
 Eau potable chlorée (1991)
 Eclairage fluorescent (1992)
 Endrine [72-20-8] (1987)
 Eosine [15086-94-9] (1987)
 Epithioéthane [420-12-2] (1987)
 3,4-Epoxy-6-méthylcyclohexylméthyl-3,4-époxy-6-méthylcyclohexane carboxylate [141-37-7] (1999)
 Estazolam [29975-16-4] (1996)
 Ethionamide [536-33-4] (1987)
 Ethylène [74-85-1] (1994)
 Eugénol [97-53-0] (1987)
 Fenvalérate [51630-58-1] (1991)
 Ferbam [14484-64-1] (1987)
 Fibres acryliques (1987)
 Fibres modacryliques (1987)
 Fibrilles de *p*-aramide [24938-64-5] (1997)
 Filaments de verre (1988)
 Fluométuron [2164-17-2] (1987)
 Fluoranthène [206-44-0] (1987)
 Fluorène [86-73-7] (1987)
 5-Fluorouracile [51-21-8] (1987)
 Fluorure de vinylidène [75-38-7] (1999)
 Fluorures (inorganiques, utilisés dans l'eau potable) (1987)
 Furazolidone [67-45-8] (1987)
 Furfural [98-01-1] (1995)
 Furosémid (Frusémid) [54-31-9] (1990)
 Gemfibrozil [25812-30-0] (1996)
 Gyromitrine [16568-02-8] (1987)
 Hématite [1317-60-8] (1987)
 Hexachlorobutadiène [87-68-3] (1999)
 Hexachlorophène [70-30-4] (1987)
 Huiles isopropyliques (1999)
 Hydralazine [86-54-4] (1987)
 Hydrate de chloral [302-17-0] (1995)
 Hydrazide de l'acide isonicotinique (Isoniazide) [54-85-3] (1987)
 Hydrazide maléique [123-33-1] (1987)
 Hydrochlorothiazide [58-93-5] (1990)
 Hydroquinone [123-31-9] (1999)
 4-Hydroxyazobenzène [1689-82-3] (1987)
 8-Hydroxyquinoléine [148-24-3] (1987)
 8-Hydroxyquinoléine de cuivre [10380-28-6] (1987)
 Hydroxysenkirkine [26782-43-4] (1987)
 Hydroxytoluène butylé (BHT) [128-37-0] (1987)
 Hypochlorites (1991)
 Iodure de méthyle [74-88-4] (1999)
 Isatidine [15503-86-3] (1987)
 Isocyanate d'allyle [57-06-7] (1999)
 Isophosphamide [3778-73-2] (1987)
 Isopropanol [67-63-0] (1999)
 Isosafrol [120-58-1] (1987)
 Isothiocyanate d'allyle [57-06-7] (1999)
 Isovalérate d'allyle [2835-39-4] (1999)
 Jacobine [6870-67-3] (1987)
 Jaune AB [85-84-7] (1987)
 Jaune dispersé 3 [2832-40-8] (1990)
 Jaune HC 4 [59820-43-8] (1993)
 Jaune OB [131-79-3] (1987)
 Jaune Sunset FCF [2783-94-0] (1987)
 Jaune Vat 4 [128-66-5] (1990)
 Kaempférol [520-18-3] (1987)
d-Limonène [5989-27-5] (1999)¹⁰
 Lutéoskyrine [21884-44-6] (1987)
 Malathion [121-75-5] (1987)
 Malonaldéhyde [542-78-9] (1999)
 Manèbe [12427-38-2] (1987)
 Medphalane [13045-94-8] (1987)
 Mélamine [108-78-1] (1999)¹⁰
 6-Mercaptopurine [50-44-2] (1987)
 Mercure [7439-97-6] et composés du mercure inorganique (1993)
 Mésylate d'hycanthone [23255-93-8] (1987)
 Métabisulfites (1992)
 Méthacrylate de méthyle [80-62-6] (1994)
 Méthotrexate [59-05-2] (1987)
 Méthoxychlore [72-43-5] (1987)
 5-Méthylangélicine [73459-03-7] et exposition aux rayonnements ultraviolets A (1987)
 Méthyl-*tert*-butyléther [1634-04-4] (1999)
 1-Méthylchrysène [3351-28-8] (1987)
 2-Méthylchrysène [3351-32-4] (1987)
 3-Méthylchrysène [3351-31-3] (1987)
 4-Méthylchrysène [3351-30-2] (1987)
 6-Méthylchrysène [1705-85-7] (1987)
N-Méthyl-*N*,4-dinitrosoaniline [99-80-9] (1987)
 4,4'-Méthylènebis (*N,N*-diméthylaniline) [101-61-1] (1987)
 4,4'-Méthylènediphényl diisocyanate [101-68-8] (1999)
 2-Méthylfluoranthène [33543-31-6] (1987)
 3-Méthylfluoranthène [1706-01-0] (1987)
 Méthylglyoxal [78-98-8] (1991)
N-Méthylolacrylamide [90456-67-0] (1994)
 Méthylparathion [298-00-0] (1987)
 1-Méthylphénanthrène [832-69-9] (1987)
 7-Méthylpirido[3,4-*c*]psoralène [85878-63-3] (1987)
 Monuron [150-68-5] (1991)
 Morpholine [110-91-8] (1999)
 Mousses de polyuréthane [9009-54-5] (1987)
 Moutarde d'œstradiol [22966-79-6] (1987)
 Musc ambrette [83-66-9] (1996)
 Musc xylène [81-15-2] (1996)
 1,5-Naphtalène diisocyanate [3173-72-6] (1999)
 1-Naphtylamine [134-32-7] (1987)
 1-Naphtylthiourée (ANTU) [86-88-4] (1987)
 Nithiazide [139-94-6] (1987)
 5-Nitro-*o*-anisidine [99-59-2] (1987)
 9-Nitroanthracène [602-60-8] (1987)
 7-Nitrobenzo[*a*]anthracène [20268-51-3] (1989)
 6-Nitrobenzo[*a*]pyrène [63041-90-7] (1989)
 4-Nitrobiphényle [92-93-3] (1987)
 3-Nitrofluoranthène [892-21-7] (1987)

- Nitrofural (Nitrofurazone) [59-87-0] (1990)
 Nitrofurantoïne [67-20-9] (1990)
 1-Nitronaphtalène [86-57-7] (1989)
 2-Nitronaphtalène [581-89-5] (1989)
 3-Nitropérylène [20589-63-3] (1989)
 2-Nitropyryène [789-07-1] (1989)
N'-Nitrosoanabasine [37620-20-5] (1987)
N-Nitrosoanatabine [71267-22-6] (1987)
N-Nitrosodiphénylamine [86-30-6] (1987)
p-Nitrosodiphénylamine [156-10-5] (1987)
N-Nitrosoguvacine [55557-01-2] (1987)
N-Nitrosoguvacoline [55557-02-3] (1987)
N-Nitrosohydroxyproline [30310-80-6] (1987)
 3-(*N*-Nitrosométhylamino)propionaldéhyde [85502-23-4] (1987)
 4-(*N*-Nitrosométhylamino)-4-(3-pyridyl)-1-butanol (NNA) [64091-90-3] (1987)
N-Nitrosoproline [7519-36-0] (1987)
 Nitrotoluènes (mélange d'isomères) [88-72-2; 99-08-1; 99-99-0] (1996)
 5-Nitro-*o*-toluidine [99-55-8] (1990)
 Nitrovine [804-36-4] (1987)
 Nylon 6 [25038-54-4] (1987)
 Oléate de glycidyle [5431-33-4] (1987)
Opisthorchis felineus (infection) (1994)
 Orangé acide CI-3 [6373-74-6] (1993)
 Orangé d'acridine [494-38-2] (1987)
 Orangé G [1936-15-8] (1987)
 Orangé I [523-44-4] (1987)
 Oxyde de décabromodiphényle [1163-19-5] (1999)
 Oxyde de fer saccharique [8047-67-4] (1987)
 Oxyde de tris(1-aziridinyl)phosphine [545-55-1] (1987)
 Oxyde de tris(2-méthyl-1-aziridinyl)phosphine [57-39-6] (1987)
 Oxyde ferrique (III) [1309-37-1] (1987)
 Oxyphenbutazone [129-20-4] (1987)
 Palygorskite (attapulgite) [12174-11-7] (fibres courtes, < 5 µm) (1997)
 Paracétamol (Acétaminophène) [103-90-2] (1999)
 Parathion [56-38-2] (1987)
 Patuline [149-29-1] (1987)
 Pentachloroéthane [76-01-7] (1999)
 Perméthrine [52645-53-1] (1991)
 Peroxyde de benzoyle [94-36-0] (1999)
 Peroxyde de lauroyle [105-74-8] (1999)
 Peroxyde d'hydrogène [7722-84-1] (1999)
 Pérylène [198-55-0] (1987)
 Pétasiténine [60102-37-6] (1987)
 Phénanthrène [85-01-8] (1987)
 Phénicarbazide [103-03-7] (1987)
 Phénol [108-95-2] (1999)
 Phénylbutazone [50-33-9] (1987)
m-Phénylènediamine [108-45-2] (1987)
p-Phénylènediamine [106-50-3] (1987)
N-Phényl-2-naphtylamine [135-88-6] (1987)
o-Phénylphénol [90-43-7] (1999)
 Phosphate de tris(2-chloréthyle) [115-96-8] (1999)
 Phosphite acide de diméthyle [868-85-9] (1999)
 Phtalate de butylbenzyle [85-68-7] (1999)
 Picloram [1918-02-1] (1991)
 Pirido [3,4-*c*]psoralène [85878-62-2] (1987)
 Poly(acétate de vinyle) [9003-20-7] (1987)
 Poly(alcool vinylique) [9002-89-5] (1987)
 Polychloroprène [9010-98-4] (1987)
 Poly(chlorure de vinyle) [9002-86-2] (1987)
 Polyéthène [9002-88-4] (1987)
 Poly(méthacrylate de méthyle) [9011-14-7] (1987)
 Polyméthylène polyphényle isocyanate [9016-87-9] (1987)
 Polypropylène [9003-07-0] (1987)
 Polystyrène [9003-53-6] (1987)
 Polytétrafluoroéthylène [9002-84-0] (1987)
 Polyvinylpyrrolidone [9003-39-8] (1999)
 Ponceau SX [4548-53-2] (1987)
 Potassium bis(2-hydroxyéthyle)dithiocarbamate [23746-34-1] (1987)
 Poussières de charbon (1997)
 Prazépam [2955-38-6] (1996)
 Prednimustine [29069-24-7] (1990)
 Prednisone [53-03-2] (1987)
 Propham [122-42-9] (1987)
n-Propyle carbamate [627-12-3] (1987)
 Propylène [115-07-1] (1994)
 Ptaquiloside [87625-62-5] (1987)
 Pyrène [129-00-0] (1987)
 Pyriméthamine [58-14-0] (1987)
 Quercétine [117-39-5] (1999)
p-Quinone [106-51-4] (1999)
 Quintozène (Pentachloronitrobenzène) [82-68-8] (1987)
 Réserpine [50-55-5] (1987)
 Résorcinol [108-46-3] (1999)
 Rétrorsine [480-54-6] (1987)
 Rhodamine B [81-88-9] (1987)
 Rhodamine 6G [989-38-8] (1987)
 Riddelliine [23246-96-0] (1987)
 Rifampicine [13292-46-1] (1987)
 Ripazépam [26308-28-1] (1996)
 Rouge D et C 9 [5160-02-1] (1993)
 Rouge de méthyle [493-52-7] (1987)
 Rouge écarlate [85-83-6] (1987)
 Rouge HC 3 [2871-01-4] (1993)
 Rouge pigment CI-3 [2425-85-6] (1993)
 Rouge Soudan 7B [6368-72-5] (1987)
 Rugulosine [23537-16-8] (1987)
 Saccharine [81-07-2] et ses sels (1999)¹¹
Schistosoma mansoni (infection) (1994)
 Sélénium [7782-49-2] et composés du sélénium (1987)
 Sels de proflavine (1987)
 Sels de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (1999)
 Sénéciphylline [480-81-9] (1987)
 Senkirkine [2318-18-5] (1987)
 Sépiolite [15501-74-3] (1997)
 Silice amorphe [7631-86-9] (1997)
 Simazine [122-34-9] (1999)
 Soudan I [842-07-9] (1987)
 Soudan II [3118-97-6] (1987)
 Soudan III [85-86-9] (1987)
 Spirolactone [52-01-7] (1987)
 Stéarate de glycidyle [7460-84-6] (1987)
 Sulfafurazole (Sulfisoxazole) [127-69-5] (1987)
 Sulfaméthoxazole [723-46-6] (1987)
 Sulfate de phénelzine [156-51-4] (1987)
 Sulfate de vinblastine [143-67-9] (1987)
 Sulfate de vincristine [2068-78-2] (1987)
 Sulfites (1992)
 Sulfure de bis(1-aziridinyl)morpholinophosphine [2168-68-5] (1987)
 Symphytine [22571-95-5] (1987)
 Talc [14807-96-6] sans fibres asbestiformes (1987)
 Témazépam [846-50-4] (1996)
 2,2',5,5'-Tétrachlorobenzidine [15721-02-5] (1987)
 1,1,1,2-Tétrachloroéthane [630-20-6] (1999)
 1,1,2,2-Tétrachloroéthane [79-34-5] (1999)

Tétrachlorvinphos [22248-79-9] (1987)
 Théobromine [83-67-0] (1991)
 Théophylline [58-55-9] (1991)
 Thiouracile [141-90-2] (1987)
 Thiram [137-26-8] (1991)
 Toluène [108-88-3] (1999)
 Torémifène [89778-26-7] (1996)
 Toxines dérivées du *Fusarium graminearum*, du *F. culmorum* et du *F. crookwellense* (1993)
 Toxines dérivées du *Fusarium sporotrichioides* (1993)
 Trichlorfon [52-68-6] (1987)
 Trichloroacétonitrile [545-06-2] (1999)
 1,1,1-Trichloroéthane [71-55-6] (1999)
 1,1,2-Trichloroéthane [79-00-5] (1999)
 Triéthylène glycol diglycidyléther [1954-28-5] (1999)
 Trifluraline [1582-09-8] (1991)
 4,4',6-Triméthylangélicine [90370-29-9] et exposition aux rayonnements ultraviolets A (1987)
 2,4,5-Triméthylaniline [137-17-7] (1987)
 2,4,6-Triméthylaniline [88-05-1] (1987)
 4,5',8-Triméthylpsoralène [3902-71-4] (1987)
 2,4,6-Trinitrotoluène [118-96-7] (1996)
 Triphénylène [217-59-4] (1987)
 Tris(aziridinyl)-*p*-benzoquinone (Triaziqune) [68-76-8] (1987)
 2,4,6-Tris(1-aziridinyl)-*s*-triazine [51-18-3] (1987)
 1,2,3-Tris(chlorométhoxy)propane [38571-73-2] (1999)
 Trisulfure d'antimoine [1345-04-6] (1989)
 Vert Guinée B [4680-78-8] (1987)
 Vert intense FCF [2353-45-9] (1987)
 Vert lumière SF [5141-20-8] (1987)
N-Vinyl-2-pyrrolidone [88-12-0] (1999)
 Vinytoluène [25013-15-4] (1994)
 Virus de l'hépatite D (1994)
 Virus humain de la leucémie à cellules T, type II (1996)
 Wollastonite [13983-17-0] (1997)
 Xylène [1330-20-7] (1999)
 2,4-Xylidine [95-68-1] (1987)
 2,5-Xylidine [95-78-3] (1987)
 Zectrane [315-18-4] (1987)
 Zéolites [1318-02-1] autres que ériomite (clinoptilolite, phillipsite, mordenite, zéolite non fibreux japonais, zéolites synthétiques) (1997)
 Zinèbe [12122-67-7] (1987)
 Ziram [137-30-4] (1991)

Mélanges

Bitumes [8052-42-4] raffinés à la vapeur ou à l'air, résidus du crackage (1987)
 Carburants diesel, distillat (léger) (1989)
 Carburacteur (1989)
 Encres d'imprimerie (1996)
 Fuels, distillat (léger) (1989)
 Huiles minérales, hautement raffinées (1987)
 Mastication de bétel sans tabac (1987)
 Maté (1991)
 Pétrole brut [8002-05-9] (1989)
 Solvants de pétrole (1989)
 Terpènes polychlorés (Strobane®) [8001-50-1] (1987)
 Thé (1991)

Circonstances d'exposition

Articles en cuir (fabrication) (1987)
 Bois d'œuvre et bois de sciage (industries) (y compris exploitation du bois) (1987)
 Colorants capillaires (usage personnel) (1993)

Papier et de pâte à papier (fabrication) (1987)
 Peinture (fabrication) (exposition professionnelle) (1989)
 Tannage et traitement du cuir (1987)
 Verre ordinaire et verres spéciaux (fabrication) (1993)

Groupe 4: Probablement non cancérigène pour l'humain (1)

Caprolactame [105-60-2] (1998)

L'ÉVALUATION DU RISQUE CANCÉROGÈNE: AUTRES APPROCHES

Cees A. van der Heijden

Les principes et les méthodes employés pour évaluer le risque que présentent les produits chimiques non cancérigènes sont semblables dans les différentes parties du monde, mais il est frappant de constater combien ces approches sont disparates dans le cas des agents chimiques cancérigènes. D'un pays à l'autre, on constate des différences marquées et, dans un même pays, les organismes de réglementation, les comités et les scientifiques spécialisés dans l'évaluation du risque appliquent ou recommandent d'appliquer des démarches différentes. L'évaluation du risque pour les substances non cancérigènes est une pratique relativement bien établie et assez cohérente, notamment parce que — contrairement à ce qui se passe dans le cas des agents cancérigènes — on l'applique depuis longtemps et parce qu'on connaît bien leur toxicité; de plus, les méthodes utilisées et les informations qu'on en tire font la quasi-unanimité chez les scientifiques et dans l'opinion publique et leur inspirent confiance.

Pour pallier les incertitudes dont souffrent les données toxicologiques sur les agents non cancérigènes (obtenues essentiellement à partir d'expériences animales) et permettre leur application à grande échelle à des populations humaines hétérogènes, on a introduit des facteurs de sécurité (appelés aussi coefficients de sécurité). On a ensuite fixé — grâce à cette méthode du facteur de sécurité ou d'incertitude — des valeurs limites recommandées ou obligatoires qui assurent à l'être humain une exposition dépourvue de danger et qui correspondaient en général à une fraction de la dose d'exposition chez l'animal ne comportant aucun effet nocif observable (NOAEL) ou de la plus faible dose (ou première dose) induisant un effet nocif observable (LOAEL). On estimait que tant que l'exposition humaine n'excédait pas ces limites recommandées, les substances chimiques dangereuses ne pouvaient avoir d'effets nocifs. On applique toujours la même technique, sous une forme plus affinée, pour évaluer le risque toxique de nombreux produits chimiques.

De la fin des années soixante au début des années soixante-dix, les organismes réglementaires, aux États-Unis tout d'abord, ont été confrontés à un problème de plus en plus préoccupant que de nombreux scientifiques estimaient ne pouvoir résoudre grâce à l'approche basée sur un facteur de sécurité. Ils allaient même jusqu'à penser que cette technique était inadaptée, pour ne pas dire dangereuse. En effet, il existe des produits chimiques qui, dans des conditions bien précises, font augmenter le risque de cancer chez l'humain ou l'animal. Pour des raisons pratiques, ces substances ont été rattachées aux cancérigènes. De nos jours encore, la définition des produits cancérigènes fait l'objet de débats et de controverses et les avis divergent quant à la façon de les identifier et de les classer; il en est de même pour les mécanismes d'induction du cancer par les produits chimiques.

Tableau 33.17 • Comparaison des processus d'extrapolation aux faibles doses

	EPA (Etats-Unis) actuel	Danemark	CEE	Royaume-Uni	Pays-Bas	Norvège
Cancérogène génotoxique	Processus multiétapes linéarisés utilisant le modèle le plus approprié	MLE à partir des modèles 1- et 2-étapes avec estimation du meilleur résultat	Aucune procédure spécifiée	Aucun modèle, expertise scientifique et jugement à partir de toutes les données valables	Modèle linéaire utilisant la DT ₅₀ (méthode Peto) ou «Méthode néerlandaise simple» en l'absence de DT ₅₀	Aucune procédure spécifiée
Cancérogène non génotoxique	Idem	Modèle biologique de Thorslund ou modèle multiétapes ou modèle de Mantel-Bryan, basé sur l'origine tumorale et la relation dose-réponse	Utilisation du NOAEL et de facteurs de sécurité	Utilisation du NOEL et de facteurs de sécurité pour déterminer la dose journalière admissible	Utilisation du NOEL et de facteurs de sécurité pour déterminer la dose journalière admissible	

Ce débat avait débuté bien avant, lorsque les scientifiques ont découvert dans les années quarante que les cancérogènes chimiques déterminent des lésions par un mécanisme biologique d'un genre totalement différent des autres formes de toxicité. Partant des principes de la biologie des cancers induits par les rayonnements, ces scientifiques ont avancé l'hypothèse de l'existence d'un «non-seuil» applicable à la fois aux rayonnements et aux agents chimiques cancérogènes. Pour eux, toute exposition à un agent cancérogène augmente la probabilité (le risque) de développer un cancer, dès lors que le produit atteint sa cible biologique critique, le matériel génétique en particulier, et interagit avec elle.

Parallèlement à ce débat scientifique sur les seuils, on a vu le public se préoccuper chaque jour un peu plus du risque chimique cancérogène et vouloir sans délai se protéger des diverses pathologies rassemblées sous le terme de cancer. Le cancer, avec son caractère insidieux, sa longue période de latence et sa tendance à augmenter dans la population, était considéré par le grand public et par les politiciens comme une affaire sérieuse qui méritait la plus grande attention. Les instances réglementaires se trouvaient donc confrontées à une situation où un grand nombre de personnes, parfois la presque totalité d'une population, étaient ou pouvaient être exposées à des concentrations relativement faibles de substances chimiques (dans les produits de consommation, les médicaments, sur le lieu de travail ou encore dans l'air, l'eau, la nourriture et le sol) dont on avait établi le pouvoir cancérogène chez l'humain ou chez l'animal de laboratoire après des expositions à des concentrations relativement élevées.

Ces responsables de la réglementation devaient donc faire face à deux questions fondamentales auxquelles on ne pouvait répondre de manière satisfaisante compte tenu des connaissances scientifiques de l'époque:

1. Quel est le risque pour la santé humaine de produits chimiques dans une zone d'exposition inférieure à celle qui permet d'établir directement un risque de cancer?
2. Que peut-on dire du risque de cancer chez l'humain lorsque ce risque n'a été établi que chez l'animal de laboratoire?

Les autorités réglementaires ont admis qu'il était nécessaire de pouvoir s'appuyer sur des hypothèses établies parfois sur des bases scientifiques, mais souvent aussi en l'absence de preuve expérimentale. Dans un but de cohérence, des définitions et une série d'hypothèses ont donc été élaborées en vue d'une application à l'ensemble des produits cancérogènes.

La cancérogenèse: un processus à étapes multiples

De nombreux arguments tendent à prouver que la cancérogenèse chimique est un processus à étapes multiples sous la dépendance

de lésions génétiques et épigénétiques. Cette théorie est avalisée par bien des membres de la communauté scientifique à travers le monde (Barrett, 1993). On a pris l'habitude de distinguer trois étapes dans le processus de cancérogenèse chimique: l'initiation, la promotion et la progression, mais on ne connaît pas le nombre exact des modifications génétiques impliquées dans ce processus.

L'initiation suppose l'induction d'une modification cellulaire irréversible; pour les cancérogènes génotoxiques, cette modification est toujours assimilée à un événement mutationnel. Theodor Boveri, dont bien des hypothèses et des prédictions se sont révélées exactes par la suite, soupçonnait déjà en 1914 que la mutagenèse était un mécanisme de la cancérogenèse. Du fait que la plus petite quantité d'un cancérogène modifiant l'ADN peut provoquer des mutations irréversibles et autorépliquatives, on estime qu'il n'existe aucun seuil. La promotion est le processus par lequel une cellule initiée se développe (formation d'un clone) grâce à une série de divisions et forme des lésions (pré)néoplasiques. De nombreux débats ont lieu pour savoir si les cellules initiées subissent d'autres modifications génétiques au cours de cette phase de transition.

Enfin, lors de l'étape de progression, l'«immortalité» est atteinte et des tumeurs malignes peuvent se développer en induisant une angiogenèse et en échappant aux systèmes de contrôle de l'hôte. Cette étape est caractérisée par une croissance invasive et fréquemment par une propagation métastatique de la tumeur. La progression s'accompagne d'autres modifications génétiques du fait de l'instabilité des cellules en prolifération et de la sélection.

On distingue donc trois mécanismes généraux par lesquels une substance peut influencer ce processus cancérogène multiétapes. Un produit chimique peut induire une lésion génétique déterminante, promouvoir ou faciliter l'expansion clonale d'une cellule initiée ou encore stimuler la progression vers la malignité par des modifications somatiques ou génétiques.

Le processus d'évaluation du risque

On peut dire du *risque* qu'il s'agit de la fréquence de survenue, prévue ou réelle, d'un effet nocif pour l'humain ou l'environnement, par suite de l'exposition à un danger. L'évaluation du risque est une méthode d'organisation systématique de l'information scientifique avec ses incertitudes pour décrire et qualifier les risques que des substances, des processus, des actions ou des événements dangereux présentent pour la santé. Elle nécessite une évaluation des informations pertinentes et la sélection de modèles permettant d'en tirer des conclusions. De plus, elle requiert la prise en considération des incertitudes, tout en gardant à l'esprit qu'une interprétation différente des données disponibles

reste plausible du point de vue scientifique. La terminologie utilisée actuellement pour l'évaluation du risque a été proposée en 1984 par l'Académie nationale des sciences des Etats-Unis (NAS). L'évaluation qualitative du risque est devenue la caractérisation ou l'identification du danger, et l'évaluation quantitative du risque a été scindée en trois: relation dose-réponse, évaluation de l'exposition et caractérisation du risque.

Dans la rubrique suivante, nous abordons ces différents aspects en nous fondant sur nos connaissances actuelles du processus de cancérogenèse (chimique). Il apparaîtra clairement que la principale incertitude pour évaluer un risque cancérogène concerne la relation dose-réponse aux faibles concentrations telles qu'on les rencontre lors d'une exposition environnementale.

L'identification du danger

Ce processus consiste à rechercher les produits susceptibles de provoquer un cancer chez l'humain ou, si l'on veut, à déterminer leurs propriétés génotoxiques intrinsèques. Les agents cancérogènes sont classés sur la base de leurs propriétés et d'informations d'origine diverse et notamment:

- des données épidémiologiques (par exemple, chlorure de vinyle, arsenic, amiante);
- des données de cancérogenèse animale;
- de leur activité génotoxique/de formation d'adduits à l'ADN;
- des mécanismes d'action;
- de leur pharmacocinétique;
- de la relation structure-activité.

Pour identifier un danger, il faut classer les produits chimiques en groupes en se basant sur leur caractère cancérogène chez l'animal, ou sur des données épidémiologiques dans l'espèce humaine lorsqu'elles sont disponibles. Les méthodes de classification des agents chimiques cancérogènes les plus connues sont celles du CIRC (1987), de l'Union européenne (1991) et de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) (1986). Le tableau 33.17 résume les critères utilisés pour le classement (en particulier les méthodes d'extrapolation aux faibles doses).

La classification des agents cancérogènes soulève un problème important, dont les conséquences sont parfois déterminantes pour la réglementation: celui de la distinction entre les mécanismes d'action génotoxiques et non génotoxiques. L'hypothèse par défaut de l'EPA aux Etats-Unis est qu'il n'existe pas de seuil pour les substances ayant une activité cancérogène chez les animaux de laboratoire (ou du moins l'existence d'un seuil ne peut être démontrée): quelle que soit l'exposition, le risque est toujours présent. Cette position correspond à ce que l'on a pris l'habitude d'appeler l'hypothèse de non-seuil ou d'absence de seuil pour les composés génotoxiques (produisant des lésions de l'ADN). L'Union européenne et bon nombre de ses Etats membres, comme le Danemark, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, font une distinction entre les cancérogènes génotoxiques et ceux qu'on soupçonne de produire des tumeurs par des mécanismes non génotoxiques. Pour les agents cancérogènes génotoxiques, les procédures d'évaluation quantitative dose-réponse supposent également l'absence de seuil, bien que les procédures diffèrent de celles utilisées par l'EPA. Pour les substances non génotoxiques, on suppose qu'il existe un seuil, et les procédures dose-réponse utilisées en supposent l'existence. Pour ces substances, comme pour les produits non cancérogènes, l'évaluation du risque est généralement effectuée en appliquant un facteur de sécurité.

Il est utile de rappeler que les procédures d'évaluation du risque ont été développées dans un contexte et un cadre différents. Celles du CIRC n'ont pas été proposées dans un but réglementaire, bien qu'on s'en soit servi pour établir des lignes directrices à visée réglementaire. La procédure de l'EPA a été conçue comme une base de décision pour élaborer une évaluation quantitative du

risque, alors que celle de l'Union européenne est utilisée actuellement aux fins de l'étiquetage des produits chimiques (symbole classe de risque et phrase décrivant le risque). Moolenaar a publié (Moolenaar, 1994) une synthèse bibliographique de toutes les méthodes employées par huit agences gouvernementales et deux organismes indépendants souvent cités: le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et la Conférence américaine des hygiénistes gouvernementaux du travail (ACGIH).

Les procédures de classification ne prennent généralement pas en compte l'ensemble des éléments négatifs disponibles. Depuis quelques années, on commence à mieux comprendre le mécanisme d'action des cancérogènes. On sait maintenant que certains de ces mécanismes sont spécifiques à des espèces particulières et ne se retrouvent pas chez l'être humain. Il faut citer ici deux exemples pour illustrer le propos. Premièrement, des études récentes sur le pouvoir cancérogène des particules de carburant diesel ont montré que le rat développe des tumeurs pulmonaires en réponse à l'accumulation de ces particules dans les poumons, alors qu'on n'a jamais observé de cancer pulmonaire chez les mineurs de charbon ayant une charge importante à ce niveau. Deuxièmement, les tumeurs rénales observées chez le rat mâle ne sont pas considérées comme pertinentes du fait qu'elles résultent de l'accumulation rénale de l' α -2 microglobuline, protéine qui n'existe pas dans l'espèce humaine (Borghoff, Short et Swenberg, 1990). D'autres exemples de ce type peuvent être mentionnés: perturbations de la fonction thyroïdienne ou de la prolifération des peroxysomes chez les rongeurs, ou anomalies de la mitose au niveau hépatique chez la souris.

Ces notions permettent une interprétation plus perspicace des études de cancérogenèse. On doit encourager les recherches conduisant à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la cancérogenèse, car elles permettront d'améliorer la classification des produits et d'ajouter une catégorie où pourront être classés les produits chimiques non cancérogènes pour l'humain.

L'évaluation de l'exposition

Dans l'évaluation de l'exposition, on considère souvent que l'évaluation du risque est le facteur le moins incertain pour deux raisons: parce qu'il est possible dans certains cas de contrôler les expositions et parce qu'il existe des modèles d'exposition assez bien validés. Ce n'est vrai qu'en partie puisque la plupart des évaluations d'exposition ne tirent pas suffisamment parti de l'ensemble des informations disponibles. Il reste donc encore beaucoup à faire pour améliorer l'évaluation de l'exposition, qu'elle

Tableau 33.18 • Modèles fréquemment cités pour caractériser le risque cancérogène

Modèles probabilistes	Modèles mécanistiques	
	Modèles par atteintes	Modèles biologiques
Logit	Modèle monoatteinte	Modèles temps/tumeur (MVK) ¹
Probit	Modèle atteintes multiples	Cohen et Ellwein
Mantel-Bryan	Weibull (Pike) ¹	
Weibull	Modèle étapes multiples (Armitage-Doll) ¹	
Modèle Gamma atteintes multiples	Modèle multiétapes linéarisé	

¹ MVK = Moolgavkar-Venzon-Knudson.

soit externe ou interne. Dans le cas des agents cancérigènes, en particulier, l'établissement des relations dose-réponse à partir des concentrations atteintes au niveau des cibles tissulaires plutôt qu'à partir des niveaux d'exposition extérieure devrait conduire à une meilleure prévision du risque, bien qu'on soit alors appelé à faire de nombreuses hypothèses par défaut. Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie permettant de déterminer la concentration des métabolites réactifs au niveau des tissus cibles revêtent à cet égard un très grand intérêt.

La caractérisation du risque

Les approches actuelles

La dose ou le niveau d'exposition responsable d'un effet dans une étude chez l'animal et la dose susceptible de produire un effet semblable dans l'espèce humaine sont des paramètres essentiels à la caractérisation du risque. Ces paramètres incluent à la fois l'évaluation de la relation dose-réponse depuis les doses élevées jusqu'aux faibles doses et l'extrapolation interspécies. L'extrapolation pose un problème de logique: les données sont extrapolées de plusieurs ordres de grandeur au-dessous des taux d'exposition expérimentaux au moyen de modèles empiriques qui ne reflètent pas les mécanismes sous-jacents de la cancérogenèse. Cette manière de procéder enfreint donc un principe de base lors de l'application d'un modèle empirique, selon lequel on ne doit pas extrapoler en dehors de la gamme des données observées. Par conséquent, cette extrapolation empirique entraîne un degré d'incertitude important, tant du point de vue statistique que du point de vue biologique. Actuellement, aucun modèle mathématique n'est reconnu comme étant le plus adapté à l'extrapolation aux faibles doses en cancérogenèse. Les modèles mathématiques utilisés pour définir la relation existant entre la dose externe administrée, le temps et la survenue d'une tumeur sont basés sur des hypothèses probabilistes ou mécanistiques, parfois sur les deux. On trouve au tableau 33.18 une liste des modèles les plus fréquemment cités (Kramer et coll., 1995).

Ces modèles dose-réponse sont en général appliqués à des études de cancérogenèse effectuées selon un protocole standard comportant un nombre limité de doses expérimentales. Au lieu d'établir la courbe dose-réponse complète, une étude du pouvoir cancérogène est en général limitée à trois (ou deux) doses relativement fortes, la dose la plus élevée correspondant à la dose maximale admissible. L'utilisation de fortes doses permet de surmonter la faible sensibilité statistique (10 à 15% au-dessus du bruit de fond) inhérente à de telles études, due (notamment pour des raisons pratiques) au nombre relativement restreint d'animaux utilisés. Etant donné l'absence de résultats dans la zone des faibles doses (ils ne sont pas déterminés expérimentalement), il est nécessaire d'extrapoler au-delà de la gamme d'observation. Pour la plupart des résultats, les modèles mentionnés ci-dessus conviennent tous bien à la gamme des doses étudiées, en raison du nombre limité de doses et d'animaux. Néanmoins, dans la zone des faibles doses, ces modèles divergent de plusieurs ordres de grandeur, ce qui introduit une marge importante d'incertitude dans l'estimation du risque pour de tels niveaux d'exposition.

La forme réelle de la courbe dose-réponse dans la gamme des faibles doses ne pouvant être obtenue expérimentalement, il est indispensable de connaître le mécanisme de la cancérogenèse si l'on veut pouvoir choisir à bon escient le modèle qui convient le mieux. Kramer et coll. (1995) et Park et Hawkins (1993) ont effectué des synthèses bibliographiques détaillées sur les divers aspects des modèles d'extrapolation mathématiques.

Les autres approches

À côté des modèles mathématiques utilisés de nos jours, plusieurs autres approches ont été proposées récemment.

Les modèles biologiques

Actuellement, les modèles biologiques tels que le modèle de Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK) sont très prometteurs, mais ils ne sont pas encore suffisamment évolués pour une utilisation en routine et nécessitent des informations spécifiques que ne peuvent fournir les études expérimentales. Des études très poussées (sur 4 000 rats) comme celles réalisées avec les N-nitrosoalkylamines donnent une idée de la dimension des travaux nécessaires au recueil de ces informations. Cependant, ces études ne permettent toujours pas une extrapolation aux faibles doses. Tant que ces modèles ne seront pas plus élaborés, ils ne pourront être utilisés que pour des applications ponctuelles.

L'approche du facteur d'évaluation

L'utilisation de modèles mathématiques pour extrapoler en dessous de la gamme des doses expérimentales est en fait l'équivalent d'une approche par facteur de sécurité, avec un facteur d'incertitude important et mal défini. L'alternative la plus simple serait d'appliquer un facteur d'évaluation au «niveau sans effet observé» ou au «plus faible niveau testé». Le niveau utilisé pour ce facteur d'évaluation devrait être déterminé cas par cas en considérant la nature du produit chimique et la population exposée.

La dose de référence

Cette approche, basée sur un modèle mathématique adapté aux données expérimentales à l'intérieur de la gamme d'observation, est employé pour estimer ou interpoler une dose correspondant à un niveau donné d'effet, tel que 1%, 5% ou 10% d'augmentation d'incidence tumorale (DE₀₁, DE₀₅, DE₁₀). Une augmentation de 10% correspondant au plus petit changement pouvant être déterminé statistiquement dans une étude expérimentale standard, la DE₁₀ convient donc bien aux données de cancérogenèse. Le fait d'utiliser une dose de référence qui se trouve à l'intérieur de la gamme d'observation expérimentale évite les problèmes que peut poser l'extrapolation de la dose. La dose de référence ou sa limite de confiance inférieure reflètent les doses auxquelles surviennent des changements d'incidence tumorale et sont totalement indépendantes du modèle mathématique utilisé. On peut employer la dose de référence comme mesure du potentiel tumoral dans l'évaluation du risque et, en l'associant à des facteurs d'évaluation appropriés, s'en servir pour fixer des niveaux admissibles pour une exposition humaine.

Le seuil de réglementation

Krewski et coll. (1990) ont effectué une synthèse bibliographique des études sur le seuil de réglementation pour les produits chimiques cancérogènes. Ils ont constaté, à partir des résultats de 585 expériences sur le potentiel cancérogène, que la dose correspondant au niveau de risque 10⁻⁶ a une distribution approximativement log-normale autour d'une médiane de 70 à 90 ng/kg/jour. Toute exposition à des doses supérieures doit donc être considérée comme inacceptable. Cette dose est obtenue par extrapolation linéaire à partir de la DT₅₀ (dose toxique pour 50% des animaux traités) et se trouve dans les limites d'un facteur de cinq à dix par rapport au résultat que donne le modèle multiétapes linéarisé. Cependant, les valeurs de la TD₅₀ sont reliées à la dose maximale admissible, ce qui jette un doute sur la validité de la mesure. En dépit de cela, la DT₅₀ est souvent très proche ou même à l'intérieur de la gamme des données expérimentales.

Avant de pouvoir envisager l'utilisation d'un tel seuil de réglementation, il serait nécessaire de tenir davantage compte des données biologiques, analytiques et mathématiques et de disposer d'une base de données beaucoup plus fournie. Des recherches complémentaires sur le pouvoir de divers agents cancérogènes permettront d'apporter un meilleur éclairage dans ce domaine.

Les objectifs et l'avenir de l'évaluation du risque cancérigène

Si l'on considère les espoirs qui ont été à l'origine de la réglementation sur les produits cancérigènes (de l'environnement), essentiellement une réduction sensible du nombre de cancers, les résultats sont plutôt décevants. Au fil des ans, on s'est aperçu que le nombre des cas de cancers attribués à des cancérigènes réglementés était étonnamment faible. Malgré les efforts de réglementation entrepris dans les années soixante-dix, aucune réduction notable du taux de mortalité par cancer d'origine environnementale n'a pu être obtenue, même si l'on s'en tient aux évaluations les plus modérées. Les procédures de l'EPA sont conçues de telle façon que les extrapolations aux faibles doses sont réalisées de la même manière pour tous les produits chimiques quel que soit leur mécanisme cancérigène. Cette approche se démarque nettement de celle des autres agences gouvernementales. Comme nous l'avons mentionné, l'Union européenne et plusieurs gouvernements européens — l'Allemagne, le Danemark, la France, l'Italie, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suède, et la Suisse — font une distinction entre les cancérigènes qui sont génotoxiques et ceux qui ne le sont pas et envisagent l'évaluation du risque différemment dans l'un et l'autre cas. En général, les cancérigènes non génotoxiques sont traités comme des toxiques à seuil. Des seuils

sans effet sont définis et des facteurs de sécurité sont appliqués pour assurer une grande marge de sécurité. Déterminer si un produit chimique doit être considéré ou non comme génotoxique doit faire l'objet d'un débat scientifique et requiert le jugement éclairé des experts.

La question fondamentale à laquelle il appartient de répondre est la suivante: quelle est la cause du cancer chez l'humain et quel est le rôle des cancérigènes environnementaux? Les facteurs héréditaires du cancer humain sont beaucoup plus importants qu'on ne le prévoyait initialement. Si l'on veut faire de réels progrès dans l'évaluation du risque cancérigène, il importe de mieux comprendre et les causes et les mécanismes du cancer. La recherche sur le cancer entre dans un champ d'investigation passionnant. La biologie moléculaire peut modifier radicalement nos conceptions sur les cancérigènes environnementaux, ainsi que la manière d'en assurer le contrôle et la prévention dans le milieu de travail comme dans l'environnement général. Il faut évaluer le risque cancérigène en étudiant les mécanismes d'action, qui sont des concepts totalement nouveaux, en particulier le mécanisme des cancers héréditaires et l'interaction des cancérigènes sur ce processus. Cette notion devra être prise en compte dans l'évaluation du risque des cancérigènes.

Références bibliographiques

- Andersen, K.E. et Maibach, H.I., 1985: «Contact allergy predictive tests on guinea pigs», chap. 14, dans *Current Problems in Dermatology* (Bâle, Karger).
- Ashby, J. et Tennant, R.W., 1991: «Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the US NTP», *Mutation Research*, vol. 257, n° 3, pp. 229-306.
- Barlow, S. et Sullivan, F., 1982: *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals* (Londres, Academic Press).
- Barrett, J.C., 1993: «Mechanisms of action of known human carcinogens», dans H. Vainio, P.N. Magee, D.B. McGregor et A.J. McMichael (directeurs de publication): *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (Lyon, CIRC).
- Berlin, A., Dean, J., Draper, M.H., Smith, E.M.B. et Spreafico, F., 1987: *Immunotoxicology* (Dordrecht, Martinus Nijhoff).
- Bernstein, M.E., 1984: «Agents affecting the male reproductive system: Effects of structure on activity», *Drug Metabolism Reviews*, vol. 15, pp. 941-996.
- Beutler, E., 1992: «The molecular biology of G6PD variants and other red cell defects», *Annual Review of Medicine*, vol. 43, pp. 47-59.
- Borghoff, S., Short, B. et Swenberg, J., 1990: «Biochemical mechanisms and pathobiology of α -2-globulin nephropathy», *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 30, p. 349.
- Burchell, B., Nebert, D.W., Nelson, D.R., Bock, K.W., Iyanagi, T., Jansen, P.L.M., Lancet, D., Mulder, G.J., Chowdhury, J.R., Siest, G., Tephly, T.R. et Mackenzie, P.I., 1991: «The UPD-glucuronosyltransferase gene superfamily: Suggested nomenclature based on evolutionary divergence», *DNA and Cell Biology*, vol. 10, pp. 487-494.
- Burleson, G., Munson, A. et Dean, J., 1995: *Modern Methods in Immunotoxicology* (New York, Wiley).
- Capecchi, M., 1994: «Targeted gene replacement», *Scientific American*, vol. 270, pp. 52-59.
- Carney, E.W., 1994: «An integrated perspective on the developmental toxicity of ethylene glycol», *Reproductive Toxicology*, vol. 8, pp. 99-113.
- Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 1992: «Solar and ultraviolet radiation», *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and their Supplements*, vol. 55 (Lyon).
- . 1993: «Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants: Some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines», *ibid.*, vol. 57.
- . 1994a: *Preamble* (Lyon).
- . 1994b: «Some industrial chemicals», *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and their Supplements*, *op. cit.*, vol. 60.
- Dean, J.L., Luster, M.I., Munson, A.E. et Kimber, I., 1994: *Immunotoxicology and Immunopharmacology* (New York, Raven Press).
- Descotes, J., 1986: *Immunotoxicology of Drugs and Chemicals* (Amsterdam, Elsevier).
- Devary, Y., Rosette, C., DiDonato, J.A. et Karin, M., 1993: «NF κ B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal», *Science*, vol. 261, pp. 1442-1445.
- Dixon, R.L., 1985: *Reproductive Toxicology* (New York, Raven Press).
- Duffus, J.H., 1993: «Glossary for chemists of terms used in toxicology», *Pure and Applied Chemistry*, vol. 65, pp. 2003-2122.
- Elsenhans, B., Schuemann, K. et Forth, W., 1991: «Toxic metals: Interactions with essential metals», dans I.R. Rowland (directeur de publication): *Nutrition, Toxicity and Cancer* (Boca Raton, Floride, CRC Press).
- Environmental Protection Agency (EPA), 1992: «Guidelines for exposure assessment», *Federal Register*, vol. 57, pp. 22888-22938.
- . 1993: «Principles of neurotoxicity risk assessment», *ibid.*, vol. 58, pp. 41556-41598.
- . 1994: *Guidelines for Reproductive Toxicity Assessment* (Washington, DC, EPA, Office of Research and Development).
- Fergusson, J.E., 1990: «The heavy elements», chap. 15, dans: *Chemistry, Environmental Impact and Health Effects* (Oxford, Pergamon).
- Gehring, P.J., Watanabe, P.G. et Blau, G.E., 1976: «Pharmacokinetic studies in evaluation of the toxicological and environmental hazard of chemicals», *New Concepts in Safety Evaluation*, (partie 1, chap. 8), pp. 195-270.
- Goldstein, J.A. et de Morais, S.M.F., 1994: «Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily», *Pharmacogenetics*, vol. 4, pp. 285-299.
- Gonzalez, F.J., 1992: «Human cytochromes P450: Problems and prospects», *Trends in Pharmacology Science*, vol. 13, pp. 346-352.
- Gonzalez, F.J., Crespi, C.L. et Gelboin, H.V., 1991: «DNA-expressed human cytochrome P450s: A new age of molecular toxicology and human risk assessment», *Mutation Research*, vol. 247, n° 1, pp. 113-127.
- Gonzalez, F.J. et Nebert, D.W., 1990: «Evolution of the P450 gene superfamily: Animal-plant 'warfare', molecular drive, and human genetic differences in drug oxidation», *Trends in Genetics*, vol. 6, pp. 182-186.
- Grant, D.M., 1993: «Molecular genetics of the N-acetyltransferases», *Pharmacogenetics*, vol. 3, pp. 45-50.
- Gray, L.E., Ostby, J., Sigmon, R., Ferrel, J., Linder, R., Cooper, R., Goldman, J. et Laskey, J., 1988: «The development of a protocol to assess reproductive effects of toxicants in the rat», *Reproductive Toxicology*, vol. 2, pp. 281-287.
- Guengerich, F.P., 1989: «Polymorphism of cytochrome P450 in humans», *Trends in Pharmacology Science*, vol. 10, pp. 107-109.
- . 1993: «Cytochrome P450 enzymes», *American Scientist*, vol. 81, pp. 440-447.
- Hansch, C. et Leo, A., 1979: *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* (New York, Wiley).
- Hansch, C. et Zhang, L., 1993: «Quantitative structure-activity relationships of cytochrome P450», *Drug Metabolism Reviews*, vol. 25, pp. 1-48.
- Heindell, J.J. et Chapin, R.E., 1993: *Methods in Toxicology: Male and Female Reproductive Toxicology*, vol. 1 et 2 (San Diego, Californie, Academic Press).
- Johanson, G. et Naslund, P.H., 1988: «Spreadsheet programming — A new approach in physiologically based modeling of solvent toxicokinetics», *Toxicology Letters*, vol. 41, pp. 115-127.
- Johnson, B.L., 1978: *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations* (New York, Wiley).

- Jones, J.C., Ward, J.M., Mohr, U. et Hunt, R.D., 1990: *Hemopoietic System, ILSI Monograph* (Berlin, Springer Verlag).
- Kalow, W., 1962: *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs* (Philadelphia, W.B. Saunders).
- , 1992: *Pharmacogenetics of Drug Metabolism* (New York, Pergamon).
- Kammüller, M.E., Bloksma, N. et Seinen, W., 1989: *Autoimmunity and Toxicology. Immune Dysregulation Induced by Drugs and Chemicals* (Amsterdam, Elsevier Sciences).
- Kawajiri, K., Watanabe, J. et Hayashi, S.I., 1994: «Genetic polymorphism of P450 and human cancer», dans M.C. Lechner (directeur de publication): *Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology* (Paris, John Libbey Eurotext).
- Kehrer, J.P., 1993: «Free radicals as mediators of tissue injury and diseases», *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 23, n° 1, pp. 21-48.
- Kellerman, G.R., Shaw, R. et Luyten-Kellerman, M., 1973: «Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma», *New England Journal of Medicine*, vol. 289, pp. 934-937.
- Khera, K.S., 1991: «Chemically induced alterations maternal homeostasis and histology of conceptus: Their etiologic significance in rat fetal anomalies», *Teratology*, vol. 44, pp. 259-297.
- Kimmel, C.A., Kimmel, G.L. et Franks, V., 1986: «Interagency Regulatory Liaison Group workshop on reproductive toxicity risk assessment», *Environmental Health Perspectives*, vol. 66, avril, pp. 193-221.
- Klaassen, C.D., Amdur, M.O. et Doull, J. (directeurs de publication), 1991: *Casarett and Doull's Toxicology* (New York, Pergamon Press).
- Kramer, H.J., Jansen, E.H.J.M., Zeilmaker, M.J., van Kranen H.J. et Kroese, E.D., 1995: «Quantitative methods in toxicology for human dose-response assessments», *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) Report 659101004*.
- Kress, S., Sutter, C., Strickland, P.T., Mukhtar, H., Schweizer, J. et Schwarz, M., 1992: «Carcinogen-specific mutational pattern in the p53 gene in ultraviolet B radiation-induced squamous cell carcinomas of mouse skin», *Cancer Research*, vol. 52, pp. 6400-6403.
- Krewski, D., Gaylor, D. et Szyzkowicz, M., 1990: «A model-free approach to low-dose extrapolation», *Environmental Health Perspectives*, vol. 90, janv. pp. 270-285.
- Lawton, M.P., Crestell, T., Elfarra, A.A., Hodgson, E., Ozols, J., Philpot, R.M., Rettie, A.E., Williams, D.E., Cashman, J.R., Dolphin, C.T., Hines, R.N., Kimura, T., Phillips, I.R., Poulsen, L.L., Shephare, E.A. et Ziegler, D.M., 1994: «A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities», *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 308, pp. 254-257.
- Lewalter, J. et Korallus, U., 1985: «Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring», *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol. 56, pp. 179-196.
- Majno, G. et Joris, I., 1995: «Apoptosis, oncosis, and necrosis: An overview of cell death», *American Journal of Pathology*, vol. 146, pp. 3-15.
- Mattison, D.R. et Thomford, P.J., 1989: «The mechanism of action of reproductive toxicants», *Toxicologic Pathology*, vol. 17, pp. 364-376.
- Meyer, U.A., 1994: «Polymorphisms of cytochrome P450 CYP2D6 as a risk factor in carcinogenesis», dans *Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, op. cit.
- Moolenaar, R.J., 1994: «Default assumptions in carcinogen risk assessment used by regulatory agencies», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 20, pp. 135-141.
- Moser, V.C., 1990: «Screening approaches to neurotoxicity: A functional observational battery», *Journal of American College of Toxicology*, vol. 1, pp. 85-93.
- National Research Council (NRC), 1983: *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process* (Washington, DC, NAS Press).
- , 1989: *Biological Markers in Reproductive Toxicity* (Washington, DC, NAS Press).
- , 1992: *Biological Markers in Immunotoxicology*, Subcommittee on Toxicology (Washington, DC, NAS Press).
- Nebert, D.W., 1988: «Genes encoding drug-metabolizing enzymes: Possible role in human disease», dans A.D. Woodhead, M.A. Bender et R.C. Leonard (directeurs de publication): *Phenotypic Variation in Populations* (New York, Plenum Publishing).
- , 1994: «Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription», *Biochemistry and Pharmacology*, vol. 47, pp. 25-37.
- Nebert, D.W., Adesnik, M., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Gonzalez, F.J., Guengerich, F.P., Gunsalus, I.C., Johnson, E.F., Kemper, B., Levin, W., Phillips, I.R., Sato, R. et Waterman, M.R., 1987: «The P450 gene superfamily: Recommended nomenclature», *DNA and Cell Biology*, vol. 6, pp. 1-11.
- Nebert, D.W. et McKinnon, R.A., 1994: «Cytochrome P450: Evolution and functional diversity», *Progress in Liver Disease*, vol. 12, pp. 63-97.
- Nebert, D.W. et Nelson, D.R., 1991: «P450 gene nomenclature based on evolution», dans M.R. Waterman et E.F. Johnson (directeurs de publication): *Methods of Enzymology. Cytochrome P450* (Orlando, Florida, Academic Press).
- Nebert, D.W., Nelson, D.R., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Feyereisen, R., Fujii-Kuriyama, Y., Gonzalez, F.J., Guengerich, F.P., Gunsalus, I.C., Johnson, E.F., Loper, J.C., Sato, R., Waterman, M.R. et Waxman, D.J., 1991: «The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature», *DNA and Cell Biology*, vol. 10, pp. 1-14.
- Nebert, D.W., Petersen, D.D. et Puga, A., 1991: «Human AH locus polymorphism and cancer: Inducibility of CYP1A1 and other genes by combustion products and dioxin», *Pharmacogenetics*, vol. 1, n° 2, pp. 68-78.
- Nebert, D.W., Puga, A. et Vasilou, V., 1993: «Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction», *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 685, juin, pp. 624-640.
- Nebert, D.W. et Weber, W.W., 1990: «Pharmacogenetics», dans W.B. Pratt et P.W. Taylor (directeurs de publication): *Principles of Drug Action. The Basis of Pharmacology* (New York, Churchill-Livingstone).
- Nelson, D.R., Kamataki, T., Waxman, D.J., Guengerich, F.P., Estabrook, R.W., Feyereisen, R., Gonzalez, F.J., Coon, M.J., Gunsalus, I.C., Gotoh, O., Nebert, D.W. et Okuda, K., 1993: «The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature», *DNA and Cell Biology*, vol. 12, pp. 1-51.
- Nicholson, D.W., All, A., Thornberry, N.A., Vaillancourt, J.P., Ding, C.K., Gallant, M., Gareau, Y., Griffin, P.R., Labelle, M., Lazebnik, Y.A., Munday, N.A., Raju, S.M., Smulson, M.E., Yamin, T.T., Yu, V.L. et Miller, D.K., 1995: «Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis», *Nature*, vol. 376, pp. 37-43.
- Nolan, R.J., Stott, W.T. et Watanabe, P.G., 1995: «Toxicologic data in chemical safety evaluation», chap. 2, dans L.J. Cralley, L.V. Cralley et J.S. Bus (directeurs de publication): *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* (New York, John Wiley).
- Nordberg, G.F., 1976: *Effect and Dose-Response Relationships of Toxic Metals* (Amsterdam, Elsevier).
- Office of Technology Assessment (OTA), 1985: *Reproductive Hazards in the Workplace*, document n° OTA-BA-266 (Washington, DC, Government Printing Office).
- , 1990: *Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System*, document n° OTA-BA-436 (Washington, DC, Government Printing Office).
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), 1993: *US EPA/EC Joint Project on the Evaluation of (Quantitative) Structure Activity Relationships* (Paris).
- Organisation mondiale de la santé (OMS), 1980: *Exposition aux métaux lourds: limites recommandées d'exposition professionnelle à visée sanitaire*, Série de rapports techniques, n° 647 (Genève).
- , 1986: *Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated With Exposure to Chemicals*, Environmental Health Criteria No. 60 (Genève).
- , 1987: *Directives pour la qualité de l'air en Europe*, Série européenne, n° 23 (Copenhague, Bureau régional de l'Europe).
- , 1989: *Glossary of Terms on Chemical Safety for Use in IPCS Publications* (Genève).
- Park, C.N. et Hawkins, N.C., 1993: «Technology review: An overview of cancer risk assessment», *Toxicological Methods*, vol. 3, pp. 63-86.
- Pease, W., Vandenberg, J. et Hooper, W.K., 1991: «Comparing alternative approaches to establishing regulatory levels for reproductive toxicants: DBCP as a case study», *Environment Health Perspectives*, vol. 91, pp. 141-155.
- Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC), 1991: *Principles and Methods for the Assessment of Nephrotoxicity Associated With Exposure to Chemicals*, Environmental Health Criteria No. 119 (Genève, OMS).
- , 1996: *Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated With Exposure to Chemicals*, *ibid.*, No. 180 (Genève, OMS).
- Prpić-Majić, D., Telišman, S. et Kezić, S., 1984: «In vitro study on lead and alcohol interaction and the inhibition of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 10, n° 4, pp. 235-238.
- Reitz, R.H., Nolan, R.J. et Schumaker, A.M., 1987: «Development of multispecies, multiroute pharmacokinetic models for methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane», *Pharmacokinetics and Risk Assessment. Drinking Water and Health* (Washington, DC, National Academy Press).
- Roitt, I., Brostoff, J. et Male, D., 1989: *Immunology* (London, Gower Medical Publishing).
- Sato, A., 1991: «The effect of environmental factors on the pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours», *Annals of Occupational Hygiene*, vol. 35, n° 5, pp. 525-541.
- Silbergeld, E.K., 1990: «Developing formal risk assessment methods for neurotoxicants: An evaluation of the state of the art», dans B.L. Johnson, W.K. Anger, A. Durao et C. Xintaras (directeurs de publication): *Advances in Neurobehavioral Toxicology* (Chelsea, Michigan, Lewis).
- Spencer, P.S. et Schaumberg, H.H., 1980: *Experimental and Clinical Neurotoxicology* (Baltimore, Williams and Wilkins).
- Sweeney, A.M., Meyer, M.R., Aarons, J.H., Mills, J.L. et LaPorte, R.E., 1988: «Evaluation of methods for the prospective identification of early fetal losses in environmental epidemiology studies», *American Journal of Epidemiology*, vol. 127, n° 4, pp. 843-850.
- Taylor, B.A., Heiniger, H.J. et Meier, H., 1973: «Genetic analysis of resistance to cadmium-induced testicular damage in mice», *Proceedings for the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 143, pp. 629-633.
- Telišman, S., 1995: «Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and

chronic diseases in man», *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, vol. 46, n° 4, pp. 459-476.

Telišman, S., Pinent, A. et Prpić-Majić, D., 1993: «Lead interference in zinc metabolism and the lead and zinc interaction in humans as a possible explanation of apparent individual susceptibility to lead», dans R.J. Allan et J.O. Nriagu (directeurs de publication): *Heavy Metals in the Environment* (Edimbourg, CEP Consultants).

Telišman, S., Prpić-Majić, D. et Kezić, S., 1984: «In vivo study on lead and alcohol interaction and the inhibition of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man», *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, vol. 10, n° 4, pp. 239-244.

Tilson, H.A. et Cabe, P.A., 1978: «Strategies for the assessment of neurobehavioral consequences of environmental factors», *Environmental Health Perspectives*, vol. 26, oct., pp. 287-299.

Trump, B.F. et Arstila, A.U., 1971: «Cell injury and cell death», dans M.F. LaVia et Hill, R.B., Jr. (directeurs de publication): *Principles of Pathobiology* (New York, Oxford University Press).

Trump, B.F. et Berezsky, I.K., 1992: «The role of cytosolic Ca²⁺ in cell injury, necrosis and apoptosis», *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 4, pp. 227-232.

—, 1995: «Calcium-mediated cell injury and cell death», *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, vol. 9, pp. 219-228.

Trump, B.F., Berezsky, I.K. et Osornio-Vargas, A., 1981: «Cell death and the disease process. The role of cell calcium», dans I.D. Bowen et R.A. Lockshin (directeurs de publication): *Cell Death in Biology and Pathology* (Londres, Chapman and Hall).

Vos, J.G., Younes, M. et Smith, E., 1995: *Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals: Recommendations for Prevention Published on Behalf of the World Health Organization Regional Office for Europe* (Boca Raton, Floride, CRC Press).

Weber, W.W., 1987: *The Acetylator Genes and Drug Response* (New York, Oxford University Press).

Wyllie, A.H., Kerr, J.F.R. et Currie, A.R., 1980: «Cell death: The significance of apoptosis», *International Review of Cytology*, vol. 68, pp. 251-306.

Références complémentaires

Albert, R.E., 1994: «Carcinogen risk assessment in the US Environmental Protection Agency», *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 24, n° 1, pp. 75-85.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. et Watson, J.D., 1988: *Molecular Biology of the Cell* (New York, Garland Publishing).

Ariens, E.J., 1964: *Molecular Pharmacology*, vol. 1 (New York, Academic Press).

Ariens, E.J., Mutschler, E. et Simonis, A.M., 1978: *Allgemeine Toxikologie* (Stuttgart, Georg Thieme Verlag).

Ashby, J. et Tennant, R.W., 1994: «Prediction of rodent carcinogenicity for 44 chemicals: Results», *Mutagenesis*, vol. 9, pp. 7-15.

Ashford, N.A., Spadafor, C.J., Hattis, D.B. et Caldart, C.C., 1990: *Monitoring the Worker for Exposure and Disease* (Baltimore, Johns Hopkins University Press).

Balabuhă, N.S. et Fradkin, G.E., 1958: *Năkopenie radioaktivnih elementov v organizme I ih vivedenie* (Moscou, Medgiz).

Balls, M., Bridges, J. et Southee, J., 1991: *Animals and Alternatives in Toxicology Present Status and Future Prospects* (Nottingham, Royaume-Uni, The Fund for Replacement of Animals in Medical Experiments).

Barrett, J.C., 1993: «Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessments», *Environmental Health Perspectives*, vol. 100, avril, pp. 9-20.

Bloom, A.D., 1981: *Guidelines for Reproductive Studies in Exposed Human Populations* (White Plains, New York, March of Dimes Foundation).

Boyhous, A., 1974: *Breathing* (New York, Grune and Stratton).

Brandau, R. et Lippold, B.H., 1982: *Dermal and Transdermal Absorption* (Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft).

Brusick, D.J., 1994: *Methods for Genetic Risk Assessment* (Boca Raton, Floride, Lewis Publishers).

Burrell, R., 1993: «Human immune toxicity», *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 14, pp. 1-81.

Castell, J.V. et Gómez-Lechón, M.J., 1992: *In Vitro Alternatives to Animal Pharmacotoxicology* (Madrid, Farmaindustria).

Chapman, G., 1967: *Body Fluids and their Functions* (Londres, Edward Arnold).

Cralley, L.J., Cralley L.V. et Bus, J.S. (directeurs de publication), 1978: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* (New York, Wiley).

Commission internationale de protection contre les radiations (CIPR), 1965: *Principles of Environmental Monitoring Related to the Handling of Radioactive Materials. Report of Committee IV of The International Commission on Radiological Protection* (Oxford, Pergamon).

Dayan, A.D., Hertel, R.F., Heselstine, E., Kazantzis, G., Smith, E.M. et Van der Venne, M.T., 1990: *Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology* (New York, Plenum Press).

Djurić, D., 1987: «Molecular-cellular aspects of occupational exposure to toxic chemicals», dans *Part 1 Toxicokinetics* (Genève, OMS).

Duffus, J.H., 1980: *Environmental Toxicology* (Londres, Edward Arnold).

ECOTOC, 1986: *Structure-Activity Relationship in Toxicology and Ecotoxicology*, monographie n° 8 (Bruxelles).

Forth, W., Henschler, D. et Rummel, W., 1983: *Pharmakologie und Toxikologie* (Mannheim, Bibliographische Institut).

Frazier, J.M., 1990: *Scientific Criteria for Validation of In Vitro Toxicity Tests*, OECD Environmental Monograph No. 36 (Paris, OCDE).

—, 1992: *In Vitro Toxicity — Applications to Safety Evaluation* (New York, Marcel Dekker).

Gad, S.C., 1994: *In Vitro Toxicology* (New York, Raven Press).

Gadaskina, I.D., 1970: «Zhiroraya tkan I yadi», dans N.V. Lazarev (directeur de publication): *Aktualnie Vaprosi promishlenoi toksikologii* (Leningrad, Ministry of Health RSFSR).

Gaylor, D.W., 1983: «The use of safety factors for controlling risk», *Journal of Toxicology and Environmental Health*, vol. 11, pp. 329-336.

Gibson, G.G., Hubbard, R. et Parke, D.V., 1983: *Immunotoxicology* (Londres, Academic Press).

Goldberg, A.M., 1983-1995: *Alternatives in Toxicology*, vol. 1-12 (New York, Mary Ann Liebert).

Grandjean, P., 1992: «Individual susceptibility to toxicity», *Toxicology Letters*, vol. 64-65, pp. 43-51.

Hanke, J. et Piotrowski, J.K., 1984: *Biochemyczne podstawy toksikologii* (Varsovie, PZWL).

Hatch, T. et Gross, P., 1954: *Pulmonary Deposition and Retention of Inhaled Aerosols* (New York, Academic Press).

Hayes, A.W., 1988: *Principles and Methods of Toxicology*, 2^e édition (New York, Raven Press).

Health Council of the Netherlands, Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances, 1994: «Risk assessment of carcinogenic chemicals in The Netherlands», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 19, pp. 14-30.

Holland, W.C., Klein, R.L. et Briggs, A.H., 1967: *Molekulare Pharmakologie*.

Huff, J.E., 1993: «Chemicals and cancer in humans: First evidence in experimental animals», *Environmental Health Perspectives*, vol. 100, avril, pp. 201-210.

Klaassen, C.D. et Eaton, D.L., 1991: «Principles of toxicology», chap. 2, dans C.D. Klaassen, M.O.

Amdur et J. Doull (directeurs de publication): *Casarett and Doull's Toxicology* (New York, Pergamon Press).

Kosover, E.M., 1962: *Molecular Biochemistry* (New York, McGraw-Hill).

Kundiev, Y.I., 1975: *Vsavanie pesticidov cherez kozsu I profilaktika otravlenii* (Kiev, Zdorovia).

Kustov, V.V., Tiunov, L.A. et Vasiljev, J.A., 1975: *Komvinovanie deistvie promishlenih yadov* (Moscou, Medicina).

Lauwerys, R., 1982: *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles* (Paris, Masson).

Li, A.P. et Heflich, R.H., 1991: *Genetic Toxicology* (Boca Raton, Floride, CRC Press).

Loewy, A.G. et Siekewitz, P., 1969: *Cell Structure and Functions* (New York, Holt, Reinhart and Winston).

Loomis, T.A., 1976: *Essentials of Toxicology* (Philadelphie, Lea and Febiger).

Mendelsohn, M.L. et Albertini, R.J., 1990: *Mutation and the Environment, Parts A-E* (New York, Wiley Liss).

Mettzler, D.E., 1977: *Biochemistry* (New York, Academic Press).

Miller, K., Turk, J.L. et Nicklin, S., 1992: *Principles and Practice of Immunotoxicology* (Oxford, Blackwells Scientific).

Ministry of International Trade and Industry, 1981: *Handbook of Existing Chemical Substances* (Tokyo, Chemical Daily Press).

—, 1987: *Application for Approval of Chemicals by Chemical Substances Control Law* [en japonais et en anglais] (Tokyo, Kagaku Kogyo Nippo Press).

Moller, H., Vainio, H. et Heselstine, E., 1994: «Quantitative estimation and prediction of risk at the International Agency for Research on Cancer», *Cancer Research*, vol. 54, pp. 3625-3627.

Montagna, W., 1956: *The Structure and Function of Skin* (New York, Academic Press).

Moolenaar, R.J., 1994: «Carcinogen risk assessment: International comparison», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 20, pp. 302-336.

National Research Council (NRC), 1987: «Biological markers in environmental health research. Committee on Biological Markers», *Environmental Health Perspectives*, vol. 74, oct., pp. 3-9.

—, 1989: *Biological Markers in Reproductive Toxicity* (Washington, DC, NAS Press).

Neuman, W.G. et Neuman, M., 1958: *The Chemical Dynamic of Bone Minerals* (Chicago, The University of Chicago Press).

Newcombe, D.S., Rose, N.R. et Bloom, J.C., 1992: *Clinical Immunotoxicology* (New York, Raven Press).

Organisation mondiale de la santé (OMS), 1975: *Methods Used in USSR for Establishing Safe Levels of Toxic Substances* (Genève).

—, 1978: *Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Part 1*, Environmental Health Criteria No. 6 (Genève).

—, 1981: *Combined Exposure to Chemicals, Interim Document No. 11* (Copenhague, Bureau régional de l'Europe).

—, 1986: *Principles of Toxicokinetic Studies*, Environmental Health Criteria No. 57 (Genève).

—, 1994: *Evaluation des risques des produits chimiques pour la santé: calcul de valeurs guides pour l'établissement de limites d'exposition recommandées sur une base médicale, ibid.*, No. 170 (Genève).

Pacheco, H., 1973: *La pharmacologie moléculaire* (Paris, Presses Universitaires).

Piotrowski, J.K., 1971: *The Application of Metabolic and Excretory Kinetics to Problems of Industrial Toxicology* (Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare).

—, 1983: «Biochemical interactions of heavy metals: Methalothionein», dans *Health Effects of Combined Exposure to Chemicals* (Copenhague, Bureau régional de l'Europe de l'OMS).

- «Proceedings of the Arnold O. Beckman/IFCC European Conference of environmental toxicology. Biomarkers of chemical exposure. Munich, Germany, 16-18 June 1993», 1994: *Clinical Chemistry*, vol. 40, juillet, pp. 1359-1475.
- Russell, W.M.S. et Burch, R.L., 1959: *The Principles of Humane Experimental Technique* (Londres, Methuen and Co.) [réimpression en 1993 par la Universities Federation for Animal Welfare].
- Rycroft, R.J.G., Menné, T., Frosch, P.J. et Benezra, C., 1992: *Textbook of Contact Dermatitis* (Berlin, Springer-Verlag).
- Schubert, J., 1951: «Estimating radioelements in exposed individuals», *Nucleonics*, vol. 8, pp. 13-28.
- Shelby, M.D. et Zeiger, E., 1990: «Activity of human carcinogens in the Salmonella and rodent bone-marrow cytogenetics tests», *Mutation Research*, vol. 234, pp. 257-261.
- Stone, R., 1995: «A molecular approach to cancer risk», *Science*, vol. 268, pp. 356-357.
- Teisinger, J., 1984: *Expositionstest in der Industrietoxikologie* (Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit).
- US Congress, 1990: *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace*, document n° OTA-BA-455 (Washington, DC, US Government Printing Office).
- VEB, 1981: *Kleine Enzyklopaedie: Leben* (Leipzig, VEB Bibliographische Institut).
- Weil, E., 1975: *Eléments de toxicologie industrielle* (Paris, Masson).
- Yofrey, J.M. et Courtice, F.C., 1956: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue* (Cambridge, Harvard University Press).
- Zakutinskiy, D.I., 1959: *Voprosi toksikologii radioaktivnih veshchestv* (Moscou, Medgiz).
- Zurlo, J., Rudacille, D. et Goldberg, A.M., 1993: *Animals and Alternatives in Testing: History, Science and Ethics* (New York, Mary Ann Liebert).