



anses

# **Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes**

## **Guide méthodologique permettant d'identifier un procédé comme cancérogène**

Rapport d'expertise collective

Janvier 2023

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER





---

**Identification de travaux ou de procédés  
à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances,  
mélanges et procédés cancérigènes**

**Guide méthodologique permettant d'identifier un procédé comme cancérigène**

---

**Saisine n°2017-SA-0237 « Procédés cancérigènes »**

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**« Comité d'experts spécialisés Valeurs Sanitaires de référence »  
« Groupe de travail Procédés cancérigènes »**

**Janvier 2023**

### **Citation suggérée**

---

Anses. (2023). Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes - Guide méthodologique permettant d'identifier un procédé comme cancérogène. (saisine 2017-SA-0237). Maisons-Alfort : Anses, 63 p.

### **Mots clés**

---

travaux cancérogènes, procédés cancérogènes, méthodologie, cancérogénicité, expositions professionnelles, directive 2004/37/CE

carcinogenic tasks, carcinogenic work carcinogenic processes, methodology, carcinogenicity, occupational exposure, directive 2004/37/EC

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

Jean-François DORE – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale à l'Inserm – Compétences : oncologie, rayonnements UV

#### Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Matthew BURBANK – Pharmacien toxicologue, évaluateur non clinique à l'ANSM – Compétences : toxicologie non-clinique, oncologie – Démission du GT en décembre 2021

Mme Alice DESBIOLLES - Médecin de santé publique à l'INCA - Compétences : facteurs de risques environnementaux et professionnels des cancers – Démission du GT en avril 2022

Mme Patricia FAURE – Ingénieur en prévention des risques professionnels au service de santé au travail du Haut-Vivarais – Compétences : hygiène du travail, évaluation du risque chimique, connaissances ces procédés industriels

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Martine GOLIRO – Ingénieur conseil à la CARSAT Midi-Pyrénées – Compétences : substitution des CMR en milieu professionnel, évaluation des risques professionnels

M. Pascal GUENEL - Directeur de recherche à l'INSERM - Compétences : épidémiologie des cancers

M. Hubert MONNIER - Chercheur, responsable d'études à l'INRS Nancy – Compétences : procédés de traitement thermique de surface qui génèrent des HAP, génie des procédés

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) – Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

---

**COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2023)

---

**COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

**Président**

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

**Vice-président**

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

**Membres**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

M. Kevin HOGVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

---

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Hasnaa CHETTOU – Coordinateur d'expertises scientifiques– Anses

### **Contributions scientifiques**

Mme Dominique BRUNET – Cheffe de de l'Unité Evaluation des Valeurs de Référence et des Risques liés aux Substances Chimiques – Anses

Mme Sandrine CHARLES – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Mme Hasnaa CHETTOU – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Patricia RAHYR – Anses

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants .....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>11</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>12</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....</b>	<b>14</b>
1.1 Contexte.....	14
1.2 Objet de la saisine .....	14
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.4 Champ d'expertise de l'étude .....	16
1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	16
<b>2 Caractérisation du procédé à expertiser .....</b>	<b>17</b>
2.1 Description et définition du périmètre du procédé expertisé.....	17
2.2 Caractérisation des expositions.....	19
2.2.1 Extraction de bases de données.....	20
2.2.2 Recherche bibliographique .....	20
2.2.3 Réalisation d'auditions.....	21
<b>3 Recensement des données de cancérogénicité disponibles .....</b>	<b>22</b>
3.1 Données disponibles en France de cas de cancer en lien avec le procédé ....	22
3.2 Organismes de référence et systèmes de classification des agents et procédés cancérogènes .....	22
3.2.1 Le CIRC .....	23
3.2.2 Le Conseil de santé des Pays-Bas .....	26
3.2.3 Le National Toxicology Program (NTP) des Etats-Unis.....	29
3.3 Organismes de référence et systèmes de classification concernant uniquement les substances et mélanges cancérogènes.....	30
3.3.1 Le règlement CLP .....	31
3.3.2 Le système de classification du Japon .....	34
3.3.3 L' United States Environmental protection Agency (US EPA) .....	35
3.3.4 L' American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) .....	37
3.3.5 La commission MAK en Allemagne .....	38
<b>4 Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérogènes .....</b>	<b>40</b>
4.1 Analyse des systèmes de classification des procédés des organismes de référence .....	42



4.1.1	Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du CIRC .....	42
4.1.2	Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du NTP .....	43
4.1.3	Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du DECOS .....	44
<b>4.2</b>	<b>Analyse des systèmes de classification des substances et mélanges des organismes de référence .....</b>	<b>44</b>
<b>4.3</b>	<b>Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérigènes .....</b>	<b>47</b>
<b>4.4</b>	<b>Evaluation du caractère cancérigène .....</b>	<b>49</b>
4.4.1	Recherche bibliographique .....	49
4.4.1.1	Mots-clés .....	49
4.4.1.2	Evaluation de la qualité des études .....	49
4.4.2	Evaluation de la force probante .....	50
<b>5</b>	<b>Elaboration des conclusions et recommandations .....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>53</b>
<b>Annexe 1 : Lettre de saisine .....</b>		<b>56</b>
<b>Annexe 2 : Exemption à l'application du règlement CLP .....</b>		<b>59</b>
<b>Annexe 3 : Méthodologies des classifications définies pour certains organismes de référence .....</b>		<b>60</b>
<b>Annexe 4 : Exemples de mots clés à utiliser pour identifier des données expérimentales et épidémiologiques .....</b>		<b>62</b>
<b>Annexe 5 : Suivi des actualisations du rapport .....</b>		<b>63</b>

## Sigles et abréviations

ACCMER	:	Accompagnement de la mise en œuvre des recommandations du GT MER (Méthodologie de l'évaluation des risques)
ACGIH®	:	American conference of governmental industrial hygienists (conférence américaine des hygiénistes industriels gouvernementaux)
AFNOR	:	Association française de normalisation
ANSES	:	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AST	:	Appui scientifique et technique
BPL	:	Bonnes pratiques de laboratoire
Carsat	:	Caisses d'assurance retraite et sécurité au travail
CCPP	:	Centre de consultations de pathologies professionnelles
CES	:	Comité d'experts spécialisés
CE	:	Communauté européenne
CEE	:	Communauté économique européenne
CIRC	:	Centre international de recherche sur le cancer (ou IARC en anglais)
CLH	:	Harmonised classification and labelling (classification et étiquetage harmonisés)
CLP	:	Classification, labelling, packaging (classification, étiquetage, emballage)
CMR	:	Cancérogène, mutagène, reprotoxique
CNAM	:	Caisse nationale d'assurance maladie
COLCHIC	:	Collecte des données chimiques des caisses d'assurances retraite et de la santé au travail
CRRMP	:	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
Cramif	:	Caisse régionale d'assurance maladie d'Ile-de-France
C&L	:	Classification & labelling (classification et étiquetage)
DECOS	:	Dutch expert committee on occupational safety (comité d'experts néerlandais sur la sécurité au travail)
DFG	:	German research foundation (fondation allemande pour la recherche)
DGT	:	Direction générale du travail
DSD	:	Dangerous substance directive (directive sur les substances dangereuses)
ECHA	:	European chemicals agency (agence européenne des produits chimiques)
FAR	:	Fiche d'aide au repérage des cancérigènes
GT	:	Groupe de travail
HAP	:	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
INRS	:	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IRIS	:	Integrated risk information system (système intégré d'information sur les risques)
ISO	:	International organization for standardization (organisation internationale de normalisation)

JSOH	: Japan society for occupational health (société japonaise pour la santé au travail)
MAK	: Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (commission sénatoriale allemande pour l'étude des risques sanitaires des composés chimiques sur le lieu de travail)
NF	: Norme française
NTP	: National toxicology program (programme national de toxicologie)
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PST	: Plan santé travail
QSAR	: Quantitative structure-activity relationship (relation quantitative structure-activité)
RAHC	: Reasonably anticipated human carcinogen (« agent raisonnablement considéré comme cancérigène pour l'Homme »)
RNV3P	: Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
RoC	: Report on carcinogens (rapport sur les cancérigènes)
Scola	: Système de collecte des informations des organismes accrédités
SGH	: Système global harmonisé
SUMER	: Surveillance médicale des risques professionnels
UE	: Union européenne
USA	: United States of America (États-Unis d'Amérique)
US EPA	: United States environmental protection agency (agence de protection de l'environnement des États-Unis d'Amérique)
UVCB	: Unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matériels biologiques)
VSR	: Valeurs sanitaires de référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Intégration des lignes de preuves pour conclure à une classification selon le CIRC (traduction à partir du Préambule (CIRC 2019)) .....	26
Tableau 2 : Catégorisation élaborée par le Conseil de Santé des Pays-Bas pour conclure à la classification (traduction issue du guide de classification des composés cancérigènes (Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety 2010)) .....	29
Tableau 3 : Table de correspondance entre la classification du SGH et celles d'autres organismes (pour la cancérigénicité) (traduction issue du guide de classification GHS du gouvernement japonais de 2013 (Ministry of Economy Trade and Industry et al. 2013)) .....	35
Tableau 4 : Catégorisation élaborée par l'ACGIH® pour conclure à la classification (traduction issue de (ACGIH 2020)) .....	37
Tableau 5 : Tableau des classifications prises en compte pour évaluer la cancérigénicité des substances .....	47
Tableau 6 : Présentation des lignes de preuves conduisant aux classifications du CIRC (préambule, 2019) .....	60
Tableau 7: Méthodologie de classification du Conseil de Santé des Pays-Bas (Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety 2010) .....	61
Tableau 8 : Présentation des lignes de preuves conduisant aux classifications de l'ACGIH® (ACGIH 2020).....	61
Tableau 9 : Exemple de mots clés pour la recherche bibliographique .....	62

## Liste des figures

Figure 1 : Phases du processus de classification harmonisée européen .....	32
Figure 2 : Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérogènes .....	48

## Glossaire

Co-activité : activité simultanée de plusieurs travailleurs sur une même unité de travail ou de plusieurs entreprises sur un même site. Cela génère des risques supplémentaires en lien avec la co-existence de différentes activités, matériels et installations dans la même unité de lieu professionnel. Deux types de co-activité :

- Lors de l'intervention d'une entreprise extérieure ;
- La co-activité entre les interventions à un même poste de travail<sup>1</sup>.

Contraintes (ou nuisances) professionnelles : facteurs d'origine professionnelle susceptibles de constituer un préjudice, une gêne pour la santé ou le bien-être des travailleurs. Ces contraintes peuvent être distinguées selon leur nature. Les nuisances chimiques concernent l'exposition d'un travailleur à des substances chimiques potentiellement dangereuses. Les contraintes biologiques se rapportent à l'exposition à des agents biologiques (bactérie, virus, champignons...) susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication. Les contraintes physiques regroupent les contraintes posturales, l'exposition au bruit, les contraintes thermiques et l'exposition aux rayonnements. Les contraintes organisationnelles et relationnelles regroupent les contraintes liées aux horaires de travail, les contraintes de rythme de travail, l'autonomie et les marges d'initiative, le collectif de travail et les contacts avec le public (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

Danger : propriété d'un agent (chimique, biologique ou physique) ou situation susceptible de causer des effets néfastes à l'organisme qui y est exposé. Exemple : toxicité d'une substance émise. Situation ou possibilité pour une substance, du fait de ses caractéristiques ou propriétés intrinsèques, de provoquer des dommages aux personnes, aux biens, à l'environnement. Effet sanitaire indésirable comme le changement d'une fonction ou d'une valeur biologique, de l'aspect ou de la morphologie d'un organe, une malformation fœtale, une maladie transitoire ou définitive, une invalidité ou une incapacité, un décès (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

Exposition : mise en contact d'un agent (chimique, biologique ou physique) et d'une cible (organisme, système ou (sous-)population). Concentration ou quantité d'une substance donnée en contact avec une personne, une population ou un écosystème à une fréquence spécifique, dans un intervalle de temps donné (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

Force probante : Niveau de confiance que l'on peut accorder à un document ou une donnée (Agence du Numérique en Santé 2021). Selon le règlement CLP, la détermination de la force probante des données signifie que toutes les informations disponibles ayant une incidence sur la détermination du danger sont prises en considération conjointement.

Ligne de preuves : ensemble d'informations de même nature, intégrées pour évaluer une hypothèse (Anses 2017).

Niveau de preuves : niveau de confiance d'un corpus de données. Il caractérise la capacité d'une étude à répondre à la question posée (Haute Autorité de Santé 2013).

Polyexposition : expositions par des voies multiples (via l'inhalation, l'ingestion et/ou le contact cutané), à des contraintes multiples, qu'elles soient chimiques, biologiques, physiques, organisationnelles ou relationnelles, et ce tout au long de la carrière professionnelle. D'autres auteurs peuvent utiliser le terme de multi exposition de manière analogue. Dans le cadre de

---

<sup>1</sup> <https://www.horizonsantetravail.fr/lintervention-dentreprises-externes-des-risques-souvent-negliges/>, consulté en avril 2022.

ces travaux, un salarié exposé à de multiples contraintes (c'est-à-dire  $\geq 2$ ), qu'elles soient de mêmes natures ou non, est dit « polyexposé » (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

Relation quantitative structure-activité (QSAR) : les modèles relation structure-activité (RSA) et relation quantitative structure-activité (QSAR) - désignés collectivement par le terme (Q)SAR - sont des modèles mathématiques pouvant être utilisés pour prédire les propriétés physico-chimiques, biologiques et de devenir dans l'environnement des composés à partir des connaissances relatives à leur structure chimique (ECHA 2016).

Risque : probabilité d'apparition d'un effet néfaste dans des conditions d'exposition données (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1 Contexte

Le Code du travail définit, dans son article R4412-60, les agents chimiques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant :

- toute substance ou mélange répondant aux critères de classification dans la catégorie 1A ou 1B des substances ou mélanges CMR définis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP) ;
- toute substance, tout mélange ou tout procédé inscrit dans **un arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes**.

Actuellement, la liste figurant dans cet arrêté<sup>2</sup> est essentiellement issue de la transposition de directives européennes (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national) et comporte les procédés suivants :

- fabrication d'auramine ;
- travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille ;
- travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel ;
- procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique ;
- travaux exposant aux poussières de bois inhalables ;
- travaux exposant au formaldéhyde ;
- travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail ;
- travaux entraînant une exposition cutanée à des huiles minérales qui ont été auparavant utilisées dans des moteurs à combustion interne pour lubrifier et refroidir les pièces mobiles du moteur ;
- travaux exposant aux émissions d'échappement de moteurs Diesel.

De ce classement découle l'application par les employeurs des dispositions particulières du Code du travail applicables aux agents chimiques CMR, impliquant notamment une obligation de substitution dès que cela est techniquement possible.

## 1.2 Objet de la saisine

Compte-tenu de l'actualité réglementaire européenne concernant la révision de la directive 2004/37/CE relative à la protection des travailleurs contre les risques liés aux cancérogènes ou mutagènes, la Direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses le 17 novembre 2017 afin

---

<sup>2</sup> Il s'agit de l'arrêté du 03 mai 2021 modifiant l'arrêté du 26 octobre 2020 fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes au sens du Code du travail et abrogeant l'arrêté du 5 janvier 1993.



d'apporter un avis sur les nouveaux procédés cancérogènes pouvant relever de cet arrêté. La saisine de la DGT se décline en deux temps.

**Dans un premier temps**, l'Anses a été saisie, via un appui scientifique et technique, afin de déterminer si quatre procédés identifiés par la DGT, pour lesquels il y a une forte suspicion du caractère cancérogène (sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir) conjugué à une forte occurrence en milieu professionnel, peuvent relever de cet arrêté.

Les quatre procédés identifiés par la DGT étaient :

- les travaux exposant aux fumées de soudage ;
- les travaux exposant à la silice cristalline ;
- les travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- les travaux exposant aux cytostatiques.

Il a également été demandé à l'Anses d'indiquer, le cas échéant, s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champ de ces quatre procédés pour le premier trimestre 2018.

Les travaux menés sur ces quatre procédés ont fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique (AST) publiée le 20 avril 2018 (Anses 2018), qui indiquait, faute de pouvoir conclure dans les délais impartis, la nécessité de poursuivre/approfondir les travaux pour les travaux exposant aux fumées de soudage, aux HAP et aux cytostatiques.

L'Anses a ensuite publié ses conclusions en mars 2021 pour les travaux exposant aux cytotoxiques (Anses 2021) et en février 2022 pour les travaux exposant aux fumées de soudage (Anses 2022).

**Dans un second temps**, il a été également demandé à l'Anses :

- de proposer une méthode permettant de conclure à la classification d'un procédé cancérogène et de définir des critères de classification pour justifier de l'inclusion d'un procédé à l'arrêté ;
- d'identifier, sur la base de cette démarche et des informations jugées pertinentes, de nouveaux procédés cancérogènes pouvant relever de cet arrêté ou d'une réglementation européenne ;
- de proposer une démarche en vue de prioriser les procédés pouvant justifier d'un intérêt en vue d'une classification.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

### 1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a mis en place le groupe de travail (GT) « Procédés cancérogènes » le 29 mars 2019. L'Anses a confié au GT « Procédés cancérogènes », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise relatifs à la proposition d'une méthodologie permettant de conclure à l'identification d'un procédé cancérogène, objet du présent rapport, ont été suivis et présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 08 décembre 2022 et 19 janvier 2023.

Le rapport d'expertise collective a été validé par le CES VSR le 19 janvier 2023.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

Une consultation internationale a été réalisée en avril 2019 auprès d'institutions scientifiques de plusieurs pays (Autriche, Suisse, Etats-Unis, Islande, Allemagne, Hongrie, Pays-Bas et Finlande) afin de recueillir des informations sur l'existence de méthodologies et de critères permettant la classification de procédés.

## 1.4 Champ d'expertise de l'étude

Ces travaux, qui relèvent de la saisine 2017-SA-0237, visent à proposer une méthodologie permettant de conclure à l'identification d'un procédé cancérigène et à définir des critères pour justifier de l'inclusion d'un procédé à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes.

## 1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 2 Caractérisation du procédé à expertiser

Alors que le glossaire donne une définition des contraintes (ou nuisances) professionnelles très large, ce rapport ne couvre que les nuisances chimiques, physiques, biologiques et les facteurs organisationnels. Il ne couvre pas les contraintes relationnelles (excluant notamment les risques psychosociaux).

### 2.1 Description et définition du périmètre du procédé expertisé

Dans ce rapport, le terme “agent” désigne toute entité chimique, physique ou biologique ou toute circonstance d'exposition qu'elle soit intentionnelle ou pas.

Les experts considèrent comme procédés cancérogènes non seulement des procédés industriels mais également toute organisation du travail, profession, tâche professionnelle ou exposition professionnelle à des groupes d'agents chimiques, physiques ou biologiques pour lesquelles il existe des preuves suffisantes de cancérogénicité (par exemple les travaux exposant aux émissions d'échappement de moteurs Diesel). Les critères pour conclure à des niveaux de preuves suffisantes sont détaillés dans les chapitres suivants.

#### ■ Description technique du procédé expertisé

Dans cette partie, une description technique du procédé, de l'organisation, de la tâche, ou de la profession expertisé(e) est réalisée. Ce chapitre documente également l'influence des différents paramètres (pression, température, etc.) de même que les agents émis par le procédé (état physique, nature chimique et physique, concentration, etc.).

Par conséquent, cette partie nécessite, en complément des données bibliographiques, l'exploitation de ressources documentaires spécifiques pour décrire techniquement le procédé expertisé, notamment celles des « Techniques de l'Ingénieur », les normes françaises et européennes ainsi que les données issues d'instituts techniques et/ou d'auditions.

#### ■ Description de la nature des expositions résultant de la mise en œuvre du procédé

Selon le procédé expertisé, des informations sur la nature des nuisances professionnelles et les voies d'exposition chez les travailleurs sont fournies.

A titre d'exemple, selon la nature des travaux, des propriétés physico-chimiques des agents chimiques émis ou mis en œuvre ainsi que des mesures d'hygiène au travail, les travailleurs peuvent être exposés par différentes voies, notamment :

- par voie respiratoire (inhalation). La pénétration d'un agent dans l'arbre respiratoire, ses effets locaux, son absorption et ses effets systémiques éventuels (y compris cancérogènes), dépendent de ses caractéristiques physiques et chimiques ;
- par voie cutanée. Le contact avec la peau peut être à l'origine d'effets locaux (y compris cancérogènes) ; un passage transcutané et des effets systémiques (y compris cancérogènes) sont possibles ; cette absorption percutanée dépend des caractéristiques physiques et chimiques de l'agent, de l'état de la peau, du temps de contact et de ses conditions (air libre ou sous occlusion), de la température ambiante, etc. ;
- par voie digestive (ingestion), manuportée après contact de l'agent avec les mains (nues ou gantées) ou après inhalation puis déglutition.

Dans un procédé, un agent peut être présent soit de façon intentionnelle parce qu'il est nécessaire à la réalisation du procédé (matière première, produit d'entretien, etc.), soit de façon non intentionnelle parce qu'il est généré par le procédé (produit intermédiaire, produit de dégradation, de combustion, etc.).

Les travailleurs peuvent être exposés simultanément à plusieurs agents ou à des procédés de natures différentes. On parle alors de polyexposition.

En effet, l'exposition professionnelle globale d'un travailleur est la somme d'expositions par des voies multiples (via l'inhalation, l'ingestion après contact main-bouche ou ingestion de particules par déglutition d'agents préalablement inhalés et/ou via contact cutané), à des contraintes multiples (chimiques, biologiques, physiques) et ce tout au long de sa carrière professionnelle (Anses, Santé publique France, and Dares 2021).

Dans le cas de polyexposition à des nuisances de même nature comme, par exemple, un mélange de substances chimiques, les données disponibles sur la composition des mélanges et leurs caractéristiques (propriétés chimiques, nature des composés : particules, gaz, aérosols...) sont décrites. Dans le cas où la composition des émissions est complexe, les experts peuvent être amenés à considérer les données d'exposition du mélange ou de l'émission dans son ensemble.

Dans le paragraphe qui suit, sont présentés à titre d'exemple les éléments considérés pour les circonstances d'exposition professionnelles à des agents chimiques.

Deux circonstances d'exposition à des agents chimiques en milieu de travail peuvent être distinguées, à savoir l'exposition directe et l'exposition indirecte :

**a) l'exposition directe à une substance chimique intervient par :**

- son utilisation/manipulation en tant que substance seule,
- l'utilisation/manipulation de mélanges<sup>3</sup> contenant cette substance,
- l'émission de la substance (sous forme de particules en suspension dans l'air<sup>4</sup>, vapeurs<sup>5</sup>, fumées, brouillard) par une activité ou lors de la mise en œuvre d'un procédé<sup>6</sup>,
- la formation *de novo* de cette substance générée par réaction chimique de plusieurs composés, par dégradation mécanique (par exemple, libération de la substance à partir d'un article ou d'un produit lors d'une opération de sciage, ponçage, meulage, etc.), ou thermique (pyrolyse ou combustion.)

---

<sup>3</sup> L'identification des mélanges contenant la substance sera effectuée en s'appuyant sur les critères de seuils tels que définis dans le règlement (CE) n°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

<sup>4</sup> Particules en suspension dans l'air : matière fine, sous forme solide ou liquide, dispersée dans l'air (cf. norme NF EN 1540).

<sup>5</sup> Vapeur : phase gazeuse d'une substance dans un état d'équilibre ou d'équilibre instable avec la même substance à l'état liquide ou solide, au-dessous de son point d'ébullition ou de sublimation (cf. norme NF EN 1540).

<sup>6</sup> Est considéré comme un procédé non seulement un procédé industriel mais également toute organisation du travail, profession, ou tâche professionnelle concourant à l'exposition professionnelle à une nuisance (p.ex. agent chimique, physique ou biologique).

**b) l'exposition indirecte à la substance chimique :**

- **active et liée à une co-activité<sup>7</sup>** qui génère une pollution de l'environnement de travail (par exemple, un travailleur réalisant une activité de ponçage de matériaux plastiques dans l'industrie du nautisme va exposer ses collègues à proximité, qui réalisent la mise en place de joints d'étanchéité ; ou bien dans la viticulture, lorsqu'une pulvérisation de produits phytopharmaceutiques est réalisée sur une parcelle, alors même qu'à proximité des travailleurs réalisent d'autres travaux, par exemple de taille en vert ou d'épandage) ;
- **active et non liée à une co-activité**, par pollution de l'environnement de travail (par exemple, contamination du poste de travail par des activités antérieures (cas d'un ciseleur exposé au plomb sur certaines pièces et qui continue de s'exposer par la contamination de son atelier faute de nettoyage du poste de travail), ré-entrées<sup>8</sup>, dans des parcelles de cultures préalablement traitées, qui vont générer des contacts de travailleurs avec le feuillage (pour vérifier, observer, prélever, conditionner...), contamination des vêtements, des vestiaires, des zones de repos ou de prises de repas, des outils, des équipements techniques comme des équipements de protection individuelle, des plans de travail, des poignées de porte, des claviers d'ordinateur... ;
- **passive et sans lien avec les procédés de travail**. Il peut alors s'agir de la pollution de l'air intérieur des locaux professionnels, de la pollution extérieure, de la contamination de l'eau ou des aliments sur le lieu de travail (Anses 2020).

Les circonstances d'expositions directe et indirecte active, qu'elles soient liées ou non à une co-activité, sont considérées par les experts pour la caractérisation de la population exposée au procédé.

## 2.2 Caractérisation des expositions

Dans cette partie, les experts documentent les données disponibles concernant les caractéristiques des expositions professionnelles liées au procédé expertisé, ces données concernent :

- les voies d'exposition ;
- la nature des agents utilisés ou émis et leurs compositions dans le cas des mélanges ;
- les niveaux d'exposition en précisant les méthodes de mesure de l'exposition ;
- la typologie des populations exposées ;
- les paramètres pouvant influencer l'exposition : l'environnement de travail, les moyens de protection mis en œuvre...

Ces données concernant la caractérisation des expositions professionnelles sont obtenues *via* :

---

<sup>7</sup> Voir glossaire

<sup>8</sup> La ré-entrée est l'entrée d'un travailleur dans les lieux (champs, parcelle agricole, locaux fermés tels que serres...) où a été appliqué un produit phytopharmaceutique [Source : adapté à partir de l'Arrêté du 4 mai 2017 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du Code rural et de la pêche maritime disponible sous : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034603791&categorieLien=id>].

- l'exploitation de bases de données ;
- une recherche bibliographique (cf. chapitre 4) ;
- la réalisation d'auditions si nécessaire.

### 2.2.1 Extraction de bases de données

En fonction du besoin et des informations disponibles dans les différentes bases de données nationales, plusieurs sources sont consultées :

- pour caractériser la composition des émissions associées au procédé expertisé et estimer les niveaux d'exposition, les experts peuvent s'appuyer sur les données disponibles dans la base de données Colchic (COLlecte des données CHImiques des Carsat) qui regroupe l'ensemble des mesures d'exposition effectuées sur les lieux de travail par les huit laboratoires interrégionaux de chimie des Caisses d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail (CARSAT) et de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile-de-France (CRAMIF) ainsi que ceux de l'INRS. Lorsque jugée pertinente, une extraction des données disponibles dans la base de données Scola (Système de collecte des informations des organismes accrédités) pourra également être effectuée ; les données de cette base sont issues des résultats d'évaluation d'exposition professionnelle obtenus par les laboratoires accrédités pour les contrôles réglementaires dans l'air des lieux de travail ;
- pour estimer le nombre de salariés, les activités et les familles professionnelles exposés à l'échelle nationale, les experts consultent notamment les résultats des enquêtes SUMER (Surveillance Médicale des Expositions des salariés aux Risques professionnels<sup>9</sup>) ;
- pour identifier les activités associées à des agents donnés ou la nature des cancérigènes susceptibles d'être rencontrés dans une activité/poste donné(e), les experts peuvent s'appuyer sur les fiches d'aide au repérage des cancérigènes (FAR) mises à disposition sur le site de l'INRS<sup>10</sup>.

En parallèle, des bases de données internationales peuvent être consultées pour supporter ou compléter les données nationales.

### 2.2.2 Recherche bibliographique

En plus des données identifiées précédemment, les experts consolident les connaissances en matière d'exposition par une recherche bibliographique dans les bases de données Scopus et PubMed. Lorsque les experts font le choix de s'appuyer sur des revues récentes d'organismes reconnus sans procéder à une recherche bibliographique d'articles originaux, leur choix est clairement indiqué et argumenté.

---

<sup>9</sup> [La surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels \(2016-2017\) | Dares \(travail-emploi.gouv.fr\)](https://travail-emploi.gouv.fr) ; consulté en avril 2022

<sup>10</sup> les FAR sont accessibles au lien suivant : [Fiches d'aide au repérage \(FAR\) et fiches d'aide à la substitution \(FAS\) des cancérigènes - Publications et outils - INRS, consulté en avril 2022](#)

### 2.2.3 Réalisation d'auditions

Si jugé nécessaire, des auditions peuvent être réalisées afin de pouvoir disposer d'informations sur :

- le procédé à expertiser ;
- les sources et modalités d'exposition ;
- les populations exposées et leurs expositions correspondantes.

## 3 Recensement des données de cancérogénicité disponibles

### 3.1 Données disponibles en France de cas de cancer en lien avec le procédé

Pour pouvoir disposer d'un aperçu de la problématique en France sur les types de cancers en relation avec le procédé expertisé, les experts peuvent s'appuyer sur les données disponibles dans la base de données du RNV3P (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles<sup>11</sup>) qui est un réseau de professionnels de la santé au travail qui regroupe les 28 centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP) de France (métropolitaine et outre-mer). Ce réseau a pour vocation d'enregistrer les données des consultations réalisées au sein des CCPP dans une base nationale (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, cursus laboris). Après investigation, les médecins experts des CCPP établissent le lien éventuel entre la ou les exposition(s) professionnelle(s) et la pathologie ayant motivé la consultation (cette imputabilité est enregistrée dans la base).

Il est à noter que les données extraites de cette base de données, bien qu'informatives, sont utilisées dans ces expertises afin d'illustrer des cas observés sur le terrain mais ne peuvent pas être utilisées formellement comme éléments de preuve supplémentaires d'un lien causal entre une exposition professionnelle à une nuisance et une pathologie cancéreuse.

Si nécessaire, une extraction des données de reconnaissance en maladie professionnelle hors tableaux par les comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) peut être demandée auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM).

### 3.2 Organismes de référence et systèmes de classification des agents et procédés cancérogènes

Ce chapitre fait un état des lieux des systèmes de classification et de leurs méthodologies respectives, sans jugement de la part des experts.

Les organismes de référence classant la cancérogénicité des agents listés dans ce chapitre ont été retenus par les experts car :

- leurs évaluations résultent de discussions au sein de collectifs d'experts scientifiques selon une méthodologie établie avec des critères de classification cohérents avec ceux du règlement CLP et accessible en anglais ;
- l'argumentaire en français ou en anglais des évaluations (y compris sous forme synthétique) est accessible.

---

<sup>11</sup> [RNV3P - Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles, consulté en avril 2022](#)



### 3.2.1 Le CIRC

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC ou International Agency for Research on Cancer (IARC) en anglais) est une agence de recherche sur le cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui examine la cancérogénicité de « facteurs environnementaux » (produits chimiques, mélanges complexes, expositions professionnelles, agents physiques et biologiques, et facteurs comportementaux) selon un programme de travail défini tous les 5 ans environ<sup>12</sup>.

Des groupes de travail interdisciplinaires composés d'experts scientifiques internationaux analysent les études publiées sur un agent, un procédé ou des expositions professionnelles et évaluent le degré d'indication de cancérogénicité qu'ils présentent.

Les principes, procédures et critères de classification sont décrits dans le préambule des monographies (CIRC 2019)<sup>13</sup>. A partir d'une revue systématique de la littérature (seules les données publiques sont considérées), le facteur environnemental faisant l'objet de l'expertise est caractérisé en termes physico-chimiques, de production, d'utilisation, et d'occurrence dans la population ; l'évaluation de sa cancérogénicité prend en compte les effets cancérogènes rapportés chez l'Homme, dans les études expérimentales chez l'animal, ainsi que la pertinence du mécanisme d'action. La qualité et la pertinence des études éligibles chez l'Homme et chez l'animal sont évaluées afin de déterminer la force probante. Les données mécanistiques analysées concernent la toxicocinétique et les dix caractéristiques clés des cancérogènes, tels que décrits par Smith et al. (Smith et al. 2016), cités dans le préambule des monographies du CIRC.

Le classement d'un agent dépend de la force probante des données chez l'Homme et chez l'animal et des données mécanistiques. Cette évaluation se fait par consensus des groupes de travail. Quatre niveaux de preuves détaillés ci-dessous sont définis.

Concernant les données chez l'Homme,

- **une preuve suffisante de cancérogénicité** est définie comme un lien de causalité établi entre une exposition à l'agent considéré et des cancers chez l'Homme. Sur la base du corpus de données, une association positive a été observée entre l'exposition à l'agent et le risque de cancer dans des études dans lesquelles le hasard, les biais et les facteurs de confusion ont pu être exclus avec un degré de confiance raisonnable ;
- **une preuve limitée de cancérogénicité** est définie comme une interprétation causale crédible d'une association positive entre l'exposition à l'agent considéré et un cancer, sans que le hasard, les biais et les facteurs de confusion ne puissent être exclus avec un degré de confiance raisonnable ;
- **une preuve inadéquate de cancérogénicité** est retenue si les études sont d'une qualité, d'une cohérence ou d'une précision statistique insuffisante pour permettre de tirer une conclusion sur la présence ou l'absence d'une association causale entre l'exposition et le cancer, ou si aucune donnée sur le cancer chez l'Homme n'est disponible. Cette conclusion peut être déterminée dans les cas suivants : absence de données chez l'Homme, données chez l'Homme de mauvaise qualité ou non informatives ou lorsqu'il existe des études de qualité suffisante mais que leurs résultats sont incohérents ou non conclusifs ;

<sup>12</sup> <https://monographs.iarc.who.int/fr/home>, consulté en avril 2022

<sup>13</sup> [Preamble-2019.pdf \(who.int\)](#), consulté en avril 2022

- **une preuve suggérant l'absence de cancérogénicité** est retenue si plusieurs études de haute qualité couvrant toute la gamme d'expositions pouvant être retrouvée chez l'Homme, sont mutuellement cohérentes et ne montrent pas d'association positive entre l'exposition à l'agent et les cancers étudiés quels que soient les niveaux d'exposition. Les résultats de ces études, seules ou combinées, doivent avoir des intervalles de confiance étroits avec une limite supérieure, inférieure ou proche de zéro. Les biais et facteurs de confusion ont été exclus avec une confiance raisonnable, et les études ont été considérées comme informatives. Cette conclusion est limitée aux sites de cancer, aux populations et aux stades de la vie, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation couverts par les études disponibles. La possibilité d'un très faible risque aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Concernant les données chez les animaux de laboratoire,

- **une preuve suffisante de cancérogénicité** est définie comme un lien causal établi entre une exposition à l'agent considéré et le risque de survenue d'un cancer chez l'animal de laboratoire. Cela se base sur une incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins dans (a) au moins deux espèces ou (b) au moins deux études indépendantes sur une espèce, effectuées à des périodes différentes ou dans des laboratoires différents et/ou selon des protocoles différents. Une incidence accrue de tumeurs chez les deux sexes d'une même espèce dans une étude correctement réalisée, de préférence selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) peut aussi être retenue comme une preuve suffisante de cancérogénicité. De façon exceptionnelle, une seule étude menée sur une seule espèce et un seul sexe peut être également considérée comme fournissant un niveau de preuves suffisantes si des néoplasmes malins apparaissent à un degré inhabituel en ce qui concerne l'incidence, le site, le type de tumeur, ou l'âge d'apparition ou encore lorsque des tumeurs sont constatées en grand nombre sur de multiples sites ;
- **une preuve limitée de cancérogénicité** est définie lorsque les données suggèrent un effet cancérogène mais sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive étant donné que, par exemple, (a) les éléments attestant la cancérogénicité proviennent d'une seule expérimentation ne répondant pas aux critères de preuve suffisante, (b) l'agent n'accroît que l'incidence des néoplasmes bénins ou des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain, (c) l'agent augmente la multiplicité tumorale ou diminue la latence tumorale mais n'augmente pas l'incidence tumorale, (d) la preuve de cancérogénicité est limitée à des études d'initiation-promotion, (e) la preuve de cancérogénicité est limitée à des études réalisées sur des animaux autres que ceux de laboratoire ou (f) des questions se posent encore au sujet de la pertinence de la conception, de la réalisation ou de l'interprétation des études ;
- **une preuve inadéquate de cancérogénicité** est retenue si les études ne peuvent être interprétées comme démontrant la présence ou l'absence d'un effet cancérogène en raison de limites qualitatives ou quantitatives majeures, ou de l'absence de données disponibles sur le cancer chez les animaux de laboratoire ;
- **une preuve suggérant l'absence de cancérogénicité** est retenue si des études bien conduites (par exemple sous BPL) impliquant les deux sexes d'au moins deux espèces sont disponibles montrant que, dans les limites des tests utilisés, l'agent n'est pas cancérogène. Cette conclusion est limitée aux espèces, sites tumoraux, à l'âge lors de l'exposition et aux conditions et niveaux d'exposition couverts par les études disponibles.

Concernant les données mécanistiques,

- **une preuve forte mécanistique** est conclue si les résultats dans plusieurs systèmes expérimentaux différents sont cohérents et que la base de données mécanistiques globale est cohérente. Cela peut aussi être soutenu par des études qui démontrent expérimentalement que la suppression de processus mécanistiques clés conduit à la suppression de la tumeur. En règle générale, un nombre substantiel d'études sur une gamme de propriétés pertinentes sont disponibles dans une ou plusieurs espèces mammifères. Les considérations de relation quantitative structure-activité (QSAR : Quantitative structure-activity relationship), les tests *in vitro* sur des cellules de mammifères (non humaines) et des expérimentations sur des espèces non mammifères peuvent apporter des preuves supplémentaires mais ne fournissent généralement pas en elles-mêmes des preuves fortes. Cependant, des résultats cohérents dans un certain nombre d'études dans différentes espèces peuvent fournir une preuve forte. La notion de preuve forte n'est pas liée à la puissance mais à la force probante et s'applique à trois sujets distincts :
  - (a) une preuve forte que l'agent appartient, sur la base de considérations mécanistiques, à une famille d'agents pour laquelle un ou plusieurs membres ont déjà été classés comme cancérigène ou cancérigène probable pour l'Homme ;
  - (b) une preuve forte que l'agent présente des caractéristiques clés d'un cancérigène :
    - (1) chez les humains exposés ;
    - (2) dans des cellules primaires ou tissus humains ;
    - (3) dans les systèmes expérimentaux.
  - (c) une preuve forte que le mécanisme d'action de la cancérigénicité chez les animaux de laboratoire n'est pas transposable à l'Homme. En règle générale, cette classification ne devrait pas s'appliquer quand il y a des preuves mécanistiques fortes que l'agent présente des caractéristiques clés d'un agent cancérigène.
- **une preuve limitée** est retenue si les preuves sont suggestives, mais que, par exemple, (a) les études couvrent une gamme étroite d'expérimentations, de paramètres pertinents et/ou d'espèces ; (b) il y a des incohérences inexplicées dans des études avec des protocoles similaires ; et/ou (c) il existe une incohérence inexplicée entre les études portant sur des paramètres différents ou des systèmes expérimentaux différents.
- **une preuve inadéquate** est retenue s'il y a (a) peu ou pas de données ; (b) des questions non résolues sur l'adéquation en terme de protocole, de conduite ou d'interprétation des études ; (c) des résultats négatifs.

Ainsi un niveau de preuve est retenu pour chaque ligne de preuves puis celles-ci sont intégrées pour classer l'agent dans une des 4 catégories suivantes, selon la méthodologie décrite dans le tableau ci-dessous :

- groupe 1 (cancérigène pour l'Homme) ;
- groupe 2A (probablement cancérigène pour l'Homme) ;
- groupe 2B (possiblement cancérigène pour l'Homme) ;
- groupe 3 (agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'Homme).

Le CIRC publie régulièrement sa revue de la cancérigénicité des agents et procédés examinés dans des monographies sur son site internet.

**Tableau 1 : Intégration des lignes de preuves pour conclure à une classification selon le CIRC (traduction à partir du Préambule (CIRC 2019))**

Types de niveau de preuve			Classification basée sur la force probante
Niveau de preuve de cancers chez l'Homme <sup>a</sup>	Niveau de preuve de cancers chez l'animal d'expérimentation	Niveau de preuve mécanistique	
Suffisant	Non nécessaire	Non nécessaire	Cancérogène pour l'Homme (groupe 1)
Limité ou inadéquat	Suffisant	Fort (b)(1) (Homme exposé)	
Limité	Suffisant	Fort (b)(2-3), limité ou inadéquat	Probablement cancérogène pour l'Homme (groupe 2A)
Inadéquat	Suffisant	Fort (b)(2) (cellules ou tissus humains)	
Limité	Moins que suffisant	Fort (b)(1-3)	
Limité ou inadéquat	Non nécessaire	Fort (a) (classe mécanistique)	
Limité	Moins que suffisant	Limité ou inadéquat	Possiblement cancérogène pour l'Homme (groupe 2B)
Inadéquat	Suffisant	Fort (b)(3), limité ou inadéquat	
Inadéquat	Moins que suffisant	Fort (b)(1-3)	
Limité	Suffisant	Fort (c) (mécanisme non pertinent pour l'Homme)	Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (groupe 3)
Inadéquat	Suffisant	Fort (c) (mécanisme non pertinent pour l'Homme) <sup>b</sup>	
Toutes autres situations non listées ci-dessus			

<sup>a</sup> : cancers chez l'Homme avec l'évaluation la plus élevée

<sup>b</sup> : La preuve forte que le mécanisme de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire n'est pas pertinent pour l'Homme doit s'appliquer spécifiquement pour les sites tumoraux appuyant la classification d'un niveau de preuve suffisant chez l'animal

(a)(b)(c) : tels que définis dans le texte concernant les preuves fortes mécanistiques

(1)(2)(3) : tels que définis dans le texte concernant les preuves fortes mécanistiques

### 3.2.2 Le Conseil de santé des Pays-Bas

Le Conseil de santé des Pays-Bas est un organisme scientifique indépendant dont la mission légale est de conseiller le gouvernement et le parlement néerlandais dans le domaine de la santé publique et de la recherche sur la santé et les soins de santé.

Le comité d'experts néerlandais sur la sécurité au travail (Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS)) est un des comités permanents du Conseil de santé des

Pays-Bas<sup>14</sup>. Le comité compte deux sous-comités dont un chargé de la classification des substances cancérigènes. Il a pour mission d'évaluer la cancérigénicité de « substances » auxquelles les travailleurs peuvent être exposés sur leurs lieux de travail selon une méthodologie définie et publiée (The Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS), the Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances, and the Subcommittee on the Classification of Substances Toxic to Reproduction 2021)<sup>15</sup>. Le terme de « substances » utilisé par le DECOS désigne des substances chimiques mono-constituantes, des mélanges, des substances complexes, tels que des UVCB<sup>16</sup>, des groupes de substances structurellement proches et des émissions<sup>17,18</sup>. Les mélanges, les substances complexes et les émissions sont évaluées par le DECOS dans leur ensemble en considérant une composition « typique ». En l'absence de données suffisantes, il est vérifié si les données à partir des constituants individuels peuvent être utilisées. Il est à noter que les médicaments, les phytosanitaires et les biocides ne sont pas considérés par le DECOS.

La méthodologie définie par le DECOS détaille, tout d'abord, la stratégie de recherche bibliographique. La recherche bibliographique est basée initialement sur des évaluations de risques réalisées par des organismes scientifiques, complétée par la recherche d'articles originaux. Sur cette base, les études identifiées sont évaluées quant à leur pertinence, leur fiabilité et leur validité. La classification proposée est basée sur la force probante quant à la relation entre l'exposition à la « substance » et les propriétés de cancérigénicité. Quatre niveaux de preuves (preuve suffisante, preuve limitée, peu ou pas de données pour supporter une association entre l'exposition à un agent et un cancer, preuve suffisante quant à l'absence de cancérigénicité) sont considérés pour les données chez l'Homme et chez l'animal. Leurs définitions sont basées notamment sur le SGH, implémentées dans le règlement CLP en Europe et sont similaires à celles élaborées par le CIRC et décrites ci-dessus. Les lignes de preuves sont ensuite intégrées pour conclure quant à la classification (Tableau 2).

Ainsi la classification est exprimée selon les catégories élaborées en Europe dans le règlement CLP, c'est-à-dire :

- catégorie 1A : le composé est connu pour être un cancérigène chez l'Homme<sup>19</sup>. Selon le DECOS, un composé est classé dans cette catégorie s'il existe une preuve suffisante à partir des données épidémiologiques concernant l'existence d'une relation causale entre l'exposition et le développement de cancer. Dans certains cas, un composé peut être classé

<sup>14</sup><https://www.healthcouncil.nl/about-us/the-council/permanent-committees/dutch-expert-committee-on-occupational-safety-decos>, consulté en avril 2022

<sup>15</sup>[Guidance for recommending classifications and health based occupational exposure limits | Other | The Health Council of the Netherlands](#), consulté en avril 2022

<sup>16</sup> UVCB correspond à l'acronyme anglais "Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials". Il s'agit de substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matériels biologiques dont le nombre de constituants est relativement élevé, et/ou dont la composition est, pour une part importante, inconnue et/ou dont la variabilité de la composition relativement élevée ou difficilement prévisible. Par conséquent, l'identification ne pouvant se limiter à la composition chimique, elle doit être complétée par d'autres informations telles que le nom, la source et le processus utilisé (ECHA 2017).

<sup>17</sup> "Emissions. Workers may be unintentionally exposed to emissions during their work. Examples are welding fumes, diesel engine exhaust, and emissions from iron and steel founding. The composition of the emissions is often complex and variable, depending on the work processes and actions. »

<sup>18</sup> "The substances can be mono-constituent chemicals, mixtures, complex substances, and emissions, and can be grouped" (The Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS), the Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances, and the Subcommittee on the Classification of Substances Toxic to Reproduction 2021).

<sup>19</sup> "The compound is known to be carcinogenic to man"

dans cette catégorie en cas de preuve limitée à partir des données épidémiologiques et de preuve suffisante à partir des données expérimentales ;

- catégorie 1B : le composé est un cancérigène présumé chez l'Homme<sup>20</sup>. Selon le DECOS, un composé est classé dans cette catégorie s'il existe une preuve suffisante suggérant que l'exposition chez l'Homme conduit à une augmentation du risque de développer un cancer. Un classement dans cette catégorie peut également être retenu si des résultats positifs sont rapportés dans au moins deux espèces animales ou dans une seule espèce à partir de deux études indépendantes ou plus ;
- catégorie 2 : le composé est un cancérigène suspecté chez l'Homme<sup>21</sup>. Selon le DECOS, un composé est classé dans cette catégorie si les données expérimentales montrent que l'exposition au composé peut induire des cancers mais que les données sont insuffisantes pour classer dans la catégorie 1B. Cette catégorie est justifiée si une seule étude positive de bonne qualité est disponible, si plusieurs études sont positives mais de qualité ne permettant pas une classification dans la catégorie 1B ou si les études ne permettent pas d'avoir une vision claire ou sont sujettes à interprétation.

Alors que les critères et les catégories de classification ne sont applicables que pour les substances dans le cadre du règlement CLP, le Conseil de santé des Pays-Bas les recommande également pour les classifications d'émissions. De plus, pour les composés classés dans les catégories 1A et 1B, le mode d'action est évalué par le sous-comité du DECOS selon 4 groupes : cancérigène génotoxique stochastique, cancérigène génotoxique non stochastique, non génotoxique ou potentiel génotoxique insuffisamment investigué.

En plus de ces catégories, le DECOS considère deux catégories supplémentaires :

- catégorie 3 : les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer les propriétés cancérigènes du composé<sup>22</sup>. Un composé est classé dans cette catégorie s'il existe insuffisamment de données de bonne qualité ;
- catégorie 4 : le composé n'est probablement pas cancérigène chez l'Homme<sup>23</sup>. Un composé est placé dans cette catégorie s'il y a des données suffisantes d'origines épidémiologique et expérimentale, qui suggèrent que la cancérigénicité n'est pas attendue chez l'Homme.

Une version préliminaire du rapport, visant à proposer une classification cancérigène est soumise à une phase de consultation publique pour donner l'opportunité aux parties prenantes de la commenter. Les rapports d'expertise finalisés sont disponibles publiquement sur le site internet du DECOS. Sur la base des recommandations finalisées du DECOS, le ministère des affaires sociales et de l'emploi des Pays-Bas peut décider de l'inclusion des composés dans la liste nationale des cancérigènes.

---

<sup>20</sup> "The compound is presumed to be carcinogenic to man"

<sup>21</sup> "The compound is suspected to be carcinogenic to man"

<sup>22</sup> "The available data are insufficient to evaluate the carcinogenic properties of the compound"

<sup>23</sup> "The compound is probably not carcinogenic to man"

**Tableau 2 : Catégorisation élaborée par le Conseil de Santé des Pays-Bas pour conclure à la classification (traduction issue du guide de classification des composés cancérigènes (Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety 2010))**

Données expérimentales <sup>a</sup>	Epidémiologie	++	+	?	-
++		1A	1A	1B	2
+		1A	2	2	4
?		1A	2	3	4
-		1A	3	3	4

<sup>a</sup> : cela implique une évaluation globale des données expérimentales, prenant en compte la pertinence ou non des tumeurs observées pour l'Homme

++ : niveau de preuve suffisant de cancérigénicité

+ : niveau de preuve limité de cancérigénicité

? : il y a peu ou pas de données pour supporter une association entre l'exposition à un agent et un cancer

- : niveau de preuve suffisante quant à l'absence de cancérigénicité

### 3.2.3 Le National Toxicology Program (NTP) des Etats-Unis

Le programme national de toxicologie (National Toxicology Program ou NTP) est un programme inter-institutionnel américain créé en 1978. Les agents considérés peuvent être des circonstances d'exposition, en sus d'agents, de substances ou de mélanges<sup>24</sup>.

La méthodologie de classification est divisée en plusieurs phases (National Toxicology Program 2015) :

- une revue de la littérature : cette revue se fait *a minima* à partir de deux bases de données. Seules les données publiées sont considérées ;
- une évaluation des données d'exposition : l'objectif de cette évaluation est de déterminer si un nombre conséquent de personnes résidant aux Etats-Unis sont exposées à l'agent d'intérêt. Les expositions potentielles considérées couvrent entre autres, l'usage et la production, l'occurrence dans l'environnement, le milieu professionnel, l'alimentation, les produits de consommation et produits médicaux ;
- une évaluation de la qualité et de l'utilité des études pour renseigner les propriétés de cancérigénicité : l'évaluation d'une étude épidémiologique est basée sur une caractérisation de l'exposition, la considération des biais potentiels et de la sensibilité de l'étude. L'évaluation d'une étude expérimentale est réalisée à partir de questions relatives au protocole de l'étude, aux conditions d'exposition, à l'évaluation de l'effet, aux facteurs confondants, aux statistiques et au report des données. De plus, la pertinence de la voie d'exposition et de l'extrapolation à l'Homme est considérée. Il est

<sup>24</sup> "agent, substance, mixture, or exposure circumstance (collectively referred to as "substance")" (National Toxicology Program 2015)

à noter que, même si elles ne contribuent pas formellement à définir la force probante, les données mécanistiques sont également évaluées par le NTP ;

- une évaluation du niveau de preuves pour chaque étude : trois niveaux de preuves sont considérés par le NTP pour les données chez l'Homme : preuves suffisantes, limitées ou inadéquates de cancérogénéité. Les définitions de ces niveaux de preuves sont similaires à celles du CIRC détaillées ci-dessus. Deux niveaux de preuves sont considérés chez l'animal : preuves suffisantes et non suffisantes. La définition d'une preuve suffisante est en cohérence avec celle du CIRC et détaillée ci-dessus. Elle est décrite par le NTP comme une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes et / ou d'une combinaison de tumeurs malignes et bénignes (1) dans plusieurs espèces ou à différents sites, ou (2) par différentes voies d'exposition, ou (3) à un niveau inhabituel par rapport à l'incidence, le site, le type de tumeurs ou l'âge lors de l'apparition ;
- une intégration du niveau de preuves en tenant compte de l'ensemble des données.

Les agents considérés peuvent donc être classés selon deux catégories :

- des « cancérogènes connus pour l'Homme<sup>25</sup> »

Cette catégorie inclut les agents pour lesquels il existe un niveau de preuves de cancérogénéité suffisant à partir des données humaines.

- des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme<sup>26</sup> ».

Cette catégorie se base sur :

- un niveau de preuve de cancérogénéité limité à partir de données humaines ou ;
- un niveau de preuve de cancérogénéité suffisant à partir des données animales, ou ;
- le fait que la substance appartienne à une classe de substances structurellement proches qui sont listées dans le rapport sur les cancérogènes, dénommé « Report on carcinogens » (RoC) ou qu'il existe des informations pertinentes et convaincantes que la substance agisse via un mécanisme d'action qui induirait probablement un cancer chez l'Homme.

Une version préliminaire de la monographie est revue par un panel d'experts du NTP lors d'une réunion publique. Le NTP publie périodiquement le RoC, la dernière mise à jour de ce rapport étant la quinzième version publiée en 2021<sup>27</sup>.

### **3.3 Organismes de référence et systèmes de classification concernant uniquement les substances et mélanges cancérogènes**

Ce chapitre fait un état des lieux des systèmes de classification et de leurs méthodologies respectives, sans jugement de la part des experts.

<sup>25</sup> "known to be a human carcinogen"

<sup>26</sup> "reasonably anticipated to be a human carcinogen"

<sup>27</sup> <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html>, consulté en avril 2022.



### 3.3.1 Le règlement CLP

Le règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (dit règlement CLP) [(CE) n° 1272/2008] est, depuis le 1<sup>er</sup> juin 2015, l'unique réglementation en vigueur dans l'Union européenne (UE) pour la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges. L'objectif de ce règlement est d'assurer la protection des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement, en identifiant les dangers qu'une substance ou un mélange de substances peut présenter du fait de ses propriétés physico-chimiques, de ses effets sur la santé et sur l'environnement.

Il représente la référence officielle, au sein de l'UE, de la mise en application du Système Général Harmonisé des Nations unies (SGH), développé au début des années 90 par l'Organisation des Nations Unies. Le SGH est un ensemble de recommandations internationales visant à l'harmonisation des systèmes de classification et d'étiquetage des produits chimiques à travers le monde. Il permet à chaque région du monde choisissant de l'appliquer, d'utiliser les mêmes critères techniques et les mêmes symboles pour qualifier les dangers d'un produit chimique. Il est régulièrement mis à jour, la dernière version datant de 2021 (version 9<sup>28</sup>)<sup>29</sup>.

Il est à noter que, conformément à son article 1, le règlement CLP n'est pas applicable, entre autres, dans les cas suivants (voir annexe 2 pour l'exhaustivité de cet article):

- les substances et mélanges radioactifs relevant du champ d'application de la directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants ;
- les intermédiaires non isolés ;
- les substances et mélanges destinés à la recherche et au développement scientifiques ;
- les substances et mélanges sous les formes suivantes, à l'état fini, destinés à l'utilisateur final: médicaments, médicaments vétérinaires, produits cosmétiques, dispositifs médicaux qui sont invasifs ou utilisés en contact physique direct avec le corps humain, denrées alimentaires ou aliments pour animaux.

Comme le SGH, il ne couvre pas les procédés tels que définis dans cette expertise.

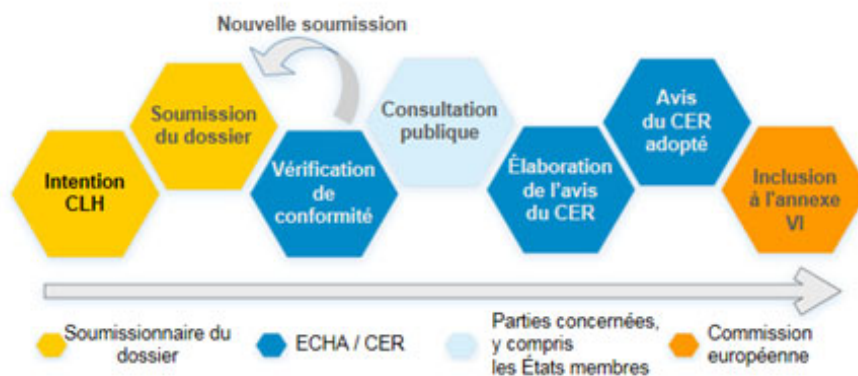
La mise en œuvre du règlement CLP relève de la compétence de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) qui délivre un avis sur une proposition de classification harmonisée, réalisée par un Etat membre ou un industriel, à la Commission Européenne. Tous les documents sont disponibles de façon publique sur le site internet de l'ECHA<sup>30</sup>. Afin d'être appliquée de façon harmonisée en Europe par tous les fabricants, importateurs et utilisateurs

<sup>28</sup> <https://unece.org/transport/standards/transport/dangerous-goods/ghs-rev9-2021>, consulté en avril 2022

<sup>29</sup> Les critères du règlement CLP sont mis à jour de façon moins régulière

<sup>30</sup> [https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/dte\\_receiptFrom/-/dte\\_receiptTo/-/prc\\_public\\_status/Opinion+Adopted/dte\\_withdrawnFrom/-/dte\\_withdrawnTo/-/sbm\\_expected\\_submissionFrom/-/sbm\\_expected\\_submissionTo/-/dte\\_finalise\\_deadlineFrom/-/dte\\_finalise\\_deadlineTo/-/haz\\_additional\\_hazard/-/lec\\_submitter/-/dte\\_assessmentFrom/-/dte\\_assessmentTo/-/prc\\_regulatory\\_programme/-/](https://echa.europa.eu/fr/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/dte_receiptFrom/-/dte_receiptTo/-/prc_public_status/Opinion+Adopted/dte_withdrawnFrom/-/dte_withdrawnTo/-/sbm_expected_submissionFrom/-/sbm_expected_submissionTo/-/dte_finalise_deadlineFrom/-/dte_finalise_deadlineTo/-/haz_additional_hazard/-/lec_submitter/-/dte_assessmentFrom/-/dte_assessmentTo/-/prc_regulatory_programme/-/), consulté en avril 2022

en aval de la substance considérée, la classification doit être incluse dans l'Annexe VI du règlement CLP par la Commission Européenne<sup>31</sup>.



CLH: *Harmonised classification and labelling*

CER : *Comité d'évaluation des risques (ou RAC pour Risk assessment committee)*

**Figure 1 : Phases du processus de classification harmonisée européen**

En plus de la classification harmonisée, l'obligation de notification en vertu du règlement CLP requiert que les fabricants et les importateurs soumettent des informations sur la classification et l'étiquetage des substances qu'ils mettent sur le marché dans l'inventaire C&L<sup>32</sup> de l'ECHA. Les substances évaluées pour leur potentiel cancérigène peuvent être classées dans un des groupes suivants :

- catégorie 1A réunissant les substances dont le potentiel cancérigène chez l'Homme est avéré. La classification dans cette catégorie s'appuie sur des données humaines ;
- catégorie 1B réunissant les substances dont le potentiel cancérigène chez l'Homme est supposé. La classification dans cette catégorie s'appuie largement sur des données animales. Néanmoins, un jugement scientifique peut décider au cas par cas d'assimiler une substance à un cancérigène supposé pour l'être humain s'il existe des indications fournies à la fois par des études humaines et des études animales ;
- catégorie 2 réunissant les substances suspectées d'être cancérigènes chez l'Homme. La classification d'une substance dans la catégorie 2 repose sur des résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B, et tient en compte de la force probante des données et d'autres considérations. Elle peut se fonder sur des indications provenant d'études sur la cancérigénicité, réalisées sur des êtres humains ou sur des animaux.

La classification d'un cancérigène repose sur des données obtenues par des études fiables et acceptables. Les évaluations s'appuient sur les données existantes, sur des études publiées ayant fait l'objet d'un examen par des pairs et sur d'autres données pouvant être acceptées.

<sup>31</sup> <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp>, consulté en avril 2022

<sup>32</sup> [Base de données de l'inventaire C&L - ECHA \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp), consulté en janvier 2023

La classification d'une substance comme cancérogène s'effectue en deux opérations connexes : une évaluation de la force probante des données et l'examen de toutes les autres informations utiles.

L'évaluation de la force probante des données implique le recensement des tumeurs révélées par les études humaines et animales, ainsi que l'établissement de leur degré de signification statistique. L'accumulation de preuves suffisantes chez l'Homme établit le lien de causalité entre l'exposition humaine et l'apparition de cancers, tandis qu'un nombre suffisant de résultats positifs sur des animaux fait apparaître un lien de causalité entre l'action de la substance et l'incidence accrue des tumeurs. Une association entre l'exposition humaine et le risque de cancer constitue une indication, mais ne suffit pas à établir une relation de causalité. Une autre indication est fournie par les études animales, lorsque leurs résultats donnent à penser qu'il existe un effet cancérogène, mais cette indication n'est pas suffisante. Les expressions « preuves suffisantes » et « indication » s'entendent au sens où elles ont été définies par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (voir section 3.2.1). Il est à noter que le terme « indication » selon le règlement CLP correspondrait au terme « preuve limitée » selon le CIRC. Néanmoins, même si la définition globale est cohérente entre le règlement CLP et le CIRC, quelques différences mineures sont observées dans les critères. En ce sens, une indication de cancérogénicité selon le règlement CLP est définie comme suit : *« les données suggèrent un effet cancérogène mais sont trop limitées pour permettre une évaluation définitive, étant donné que, par exemple (a) les éléments attestant la cancérogénicité proviennent d'une seule expérimentation; (b) des questions se posent encore au sujet de la pertinence de la conception, de la réalisation ou de l'interprétation des études; (c) l'agent n'accroît que l'incidence des néoplasmes bénins ou que des lésions dont le potentiel néoplasique est incertain; ou (d) les éléments attestant la cancérogénicité proviennent uniquement d'études qui démontrent seulement une activité promotrice dans un nombre restreint de tissus ou d'organes ».*

Outre la détermination de la force probante des données, plusieurs autres facteurs influençant la probabilité globale qu'une substance présente un effet cancérogène chez l'Homme sont pris en compte :

- a) le type de tumeur et l'incidence de base ;
- b) les effets sur des sites multiples ;
- c) l'évolution des lésions vers la malignité ;
- d) la réduction de la latence tumorale ;
- e) les effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux ;
- f) les effets touchant une seule espèce ou plusieurs ;
- g) l'existence d'une analogie de structure avec une ou plusieurs substances dont la cancérogénicité est bien attestée ;
- h) les voies d'exposition ;
- i) la comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux d'essai et les êtres humains ;
- j) la possibilité d'une toxicité excessive aux doses d'essai qui peut conduire à une interprétation erronée des résultats ;
- k) le mode d'action et sa pertinence pour l'Homme, par exemple la cytotoxicité avec stimulation de prolifération, la mitogénèse, l'immunosuppression et la mutagénicité.

Ces facteurs peuvent accroître ou réduire les raisons de craindre un effet cancérogène chez l'Homme. Le poids relatif attribué à chaque facteur dépend de la quantité et de la cohérence des résultats qui se rapportent à chacun d'eux.

### 3.3.2 Le système de classification du Japon

Le gouvernement japonais<sup>33</sup> établit des classifications pour des substances chimiques dont les catégories (avec pour la cancérogénicité, les catégories 1A, 1B et 2) et les critères correspondent à ceux définis par le SGH (Ministry of Economy Trade and Industry et al. 2013).

Néanmoins, selon le guide du gouvernement japonais, lorsqu'il existe des classements élaborés par le CIRC, par l'ancien système de classification européenne (DSD<sup>34</sup>), par le JSOH (Japan Society for Occupational Health), par l'US-EPA (différentes versions considérées), le NTP ou l'ACGIH®, ceux-ci sont directement extrapolés en classification selon le SGH d'après une table d'équivalence et selon un ordre de priorité (classifications selon le CIRC et la DSD considérées en priorité), sans analyse complémentaire. Quand cela n'est pas le cas, les données sont expertisées par un groupe d'experts selon les principes généraux définis dans le SGH.

Les classifications, ainsi qu'un résumé des conclusions en anglais, sont disponibles publiquement sur leur site internet<sup>35</sup>.

---

<sup>33</sup> Ministry of Economy, Trade and Industry; Ministry of Health, Labour and Welfare; Ministry of the Environment, Consumer Affairs Agency, Government of Japan Fire and Disaster Management Agency; Ministry of Foreign Affairs of Japan; Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries; Ministry of Land, Infrastructure and Transport and Tourism. 2013

<sup>34</sup> DSD (Dangerous Substance Directive) : Directive sur les substances dangereuses ou directive 67/548/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Cette directive a été abrogée par le règlement CLP. Il est à noter qu'aucune référence au règlement CLP n'est indiquée dans le guide.

<sup>35</sup> [https://www.nite.go.jp/en/chem/chrip/chrip\\_search/srhInput](https://www.nite.go.jp/en/chem/chrip/chrip_search/srhInput), consulté en avril 2022. A noter que le rapport dans sa totalité est accessible uniquement en japonais.

**Tableau 3 : Table de correspondance entre la classification du SGH et celles d'autres organismes (pour la cancérigénicité) (traduction issue du guide de classification GHS du gouvernement japonais de 2013 (Ministry of Economy Trade and Industry et al. 2013))**

SGH	CIRC	JSOH	ACGIH®	EPA 1986 <sup>36</sup>	EPA 1996 <sup>37</sup>	EPA 2005 <sup>38</sup>	NTP <sup>39</sup>	EU (DSD)
1A	1	1	A1	A	K/L	CaH	K	1
1B	2A	2A	A2	B1, B2		L	R	2
2	2B	2B	A3	C	CBD	S		3
Classification impossible	3		A4	D		I		
Non cancérigène	4		A5	E	NL	NL		

### 3.3.3 L' United States Environmental protection Agency (US EPA)

L'agence américaine de protection de l'environnement (United States Environmental protection Agency ou US EPA) est une agence rattachée au gouvernement américain. Le processus de développement de l'évaluation « IRIS » (Integrated Risk Information System) vise à évaluer les propriétés cancérigènes d'agents chimiques. Les lignes directrices de l'US EPA sur le cancer ont été adoptées en 1986, puis révisées en 1999 et enfin en 2005 (U.S. Environmental Protection Agency 2005). Cinq catégories sont définies selon la dernière révision de 2005 :

- Cancérigène pour l'Homme<sup>40</sup> ;

Cette catégorie indique un niveau de preuve de cancérigénicité fort chez l'Homme.

<sup>36</sup> Abbreviations in the 1986 Guideline:

A: Human carcinogen

B1: Probably human carcinogen (Limited human evidence of carcinogenicity in human)

B2: Probably human carcinogen (sufficient animal evidence, but inadequate human evidence for carcinogenicity)

C: Possible human carcinogen (human data are inadequate and animal data demonstrate limited evidence of carcinogenicity)

D: Not classifiable as to human carcinogenicity

E: Evidence of Non-carcinogenicity for human

<sup>37</sup> Abbreviations in the 1996 Guideline (tentative) are as follows:

K: Known human carcinogens

L: Likely to produce cancer in humans

CBD: Cannot be determined

NL: Not likely to be carcinogenic in humans

<sup>38</sup> Abbreviations in the 2005 Guideline are as follows:

CaH: Carcinogenic to humans

L: Likely to be carcinogenic to humans

S: Suggestive evidence of carcinogenic potential

I: Inadequate information to assess carcinogenic potential

NL: Not likely to be carcinogenic to humans

<sup>39</sup> Abbreviations:

K: "known to be a human carcinogen"

R: reasonably anticipated to be a human carcinogen"

<sup>40</sup> « carcinogenic to humans »

Exceptionnellement, cette catégorie peut s'appliquer pour un niveau de preuve moins fort chez l'Homme mais renforcé par d'autres lignes de preuves provenant des données chez l'animal et mécanistiques.

- Cancérigène probable pour l'Homme<sup>41</sup> ;

Cette catégorie est appropriée si le poids des preuves est adéquat pour démontrer un potentiel cancérigène chez l'Homme mais qu'il n'est pas suffisant pour classer comme « cancérigène pour l'Homme ». Cette catégorie peut couvrir un large spectre de combinaison de données, incluant, par exemple, une association plausible entre une exposition humaine et un risque de cancer ; des données positives chez l'animal dans plus d'une espèce, sexe, souche, site ou route d'exposition ; l'apparition de tumeurs à un fort degré de malignité ou d'apparition précoce ; des tumeurs rares ; une étude de cancérigénicité positive renforcée par d'autres lignes de preuves.

- Données suggérant un potentiel cancérigène<sup>42</sup> ;

Cette catégorie est appropriée si une préoccupation d'effets cancérigènes chez l'Homme est soulevée mais que les données ne sont pas suffisantes pour conclure à une classification plus forte. Différents niveaux de préoccupations sont considérés, allant de l'existence d'une seule étude de cancérigénicité positive à la présence d'un seul résultat positif parmi une base de données incluant des résultats négatifs dans d'autres espèces. Sont prises en exemples, les augmentations faibles (voire non statistiquement significatives) d'incidence de tumeurs, les augmentations de tumeurs avec un bruit de fond élevé, des résultats positifs dans des études présentant des limites méthodologiques.

- Données inadéquates pour une évaluation du potentiel cancérigène<sup>43</sup> ;

Cette catégorie est appropriée si les données disponibles sont inadéquates pour conclure à une autre classification. Cette classification inclut des données peu ou non pertinentes, des preuves contradictoires de qualité similaire pour un même sexe et une même espèce, et enfin, des résultats négatifs qui ne sont pas suffisamment robustes pour conclure à une classification comme « probablement non cancérigène pour l'Homme ».

- Probablement non cancérigène pour l'Homme<sup>44</sup>.

Cette catégorie est appropriée si les données disponibles sont suffisamment robustes pour conclure qu'il n'y a pas de préoccupation d'un danger pour l'Homme. Dans certains cas, il peut y avoir des données positives chez l'animal mais une preuve forte et cohérente que le mode d'action sous-jacent n'est pas pertinent pour l'Homme. Dans les autres cas, cette classification s'appuie sur une preuve convaincante, à la fois chez l'Homme et l'animal, que l'agent n'est pas cancérigène.

Les rapports d'expertise sont disponibles publiquement sur le site internet de l'US-EPA<sup>45</sup>.

---

<sup>41</sup> « likely to be carcinogenic to humans »

<sup>42</sup> « suggested evidence of carcinogenic potential »

<sup>43</sup> « inadequate information to assess carcinogenic potential »

<sup>44</sup> « not likely to be carcinogenic to humans »

<sup>45</sup> [Integrated Risk Information System | US EPA](#)

### 3.3.4 L' American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®)

La conférence américaine des hygiénistes industriels gouvernementaux (American Conference of Governmental Industrial Hygienists ou ACGIH®) est une société savante sans but lucratif dont les membres sont des hygiénistes industriels ou d'autres professionnels de la santé et de la sécurité au travail qui se consacrent à la promotion de la santé et de la sécurité au travail. C'est dans ce contexte que l'ACGIH® évalue le potentiel cancérigène intrinsèque de divers agents chimiques selon une méthodologie définie (ACGIH 2020).

Cinq catégories sont ainsi définies en fonction des niveaux de preuves chez l'Homme, l'animal et des données mécanistiques :

- A1 : cancérigène confirmé pour l'Homme<sup>46</sup> ;
- A2 : cancérigène présumé chez l'Homme<sup>47</sup> ;
- A3 : cancérigène confirmé pour les animaux avec pertinence inconnue vis-à-vis de l'Homme<sup>48</sup> ;
- A4 : non classable comme agent cancérigène pour l'Homme<sup>49</sup> ;
- A5 : présumé non cancérigène pour l'Homme<sup>50</sup>.

Les lignes de preuves permettant de conclure à chaque catégorie de classification sont listées dans le tableau ci-dessous. Les documentations scientifiques sont disponibles en accès payant sur le site internet<sup>51</sup>.

**Tableau 4 : Catégorisation élaborée par l'ACGIH® pour conclure à la classification (traduction issue de (ACGIH 2020))**

Niveau de preuve des données humaines épidémiologiques	Niveau de preuve chez les animaux de laboratoire	Niveau de preuve mécanistique (données in vitro et in vivo)	Catégorie de cancérigénicité
Niveau de preuve positif fort	Non nécessaire	Non nécessaire	A1
Niveau de preuve limité de cancérigénicité dans les études épidémiologiques	Faible ou absence de preuve	Faible ou absence de preuve	A2
Niveau de preuve inadéquat ou absence de données disponibles	Fort niveau de preuve chez l'animal ; ADME et réponse physiologique chez l'animal retrouvé chez l'Homme	Fort niveau de preuve mécanistique	

<sup>46</sup> « confirmed human carcinogen »

<sup>47</sup> « suspected human carcinogen »

<sup>48</sup> « confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans »

<sup>49</sup> « not classifiable as a human carcinogen »

<sup>50</sup> « not suspected as a human carcinogen »

<sup>51</sup> <https://portal.acgih.org/s/store#/store/browse/cat/a0s4W00000g02f8QAA/tiles>, consulté en janvier 2023

Absence de preuve	Cancérogénicité observée mais le type/site de tumeur n'est pas pertinent pour l'Homme, la dosimétrie indique des réponses pour les voies d'exposition et à des doses suffisamment fortes pour que l'effet ne soit pas attendu au niveau professionnel	Faible ou absence de preuve	A3
Niveau de preuve inadéquat	Faible ou absence de preuve	Faible ou absence de preuve	A4
Niveau de preuve négatif fort	Non nécessaire	Non nécessaire	A5
Non nécessaire	Fort niveau de preuve concernant l'absence de cancérogénicité dans des études bien conduites	Fort niveau de preuve concernant l'absence de génotoxicité	
Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve	Pas de notation

### 3.3.5 La commission MAK en Allemagne

La fondation allemande pour la recherche, soit en allemand la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), est une institution qui a pour mission de promouvoir la science et la recherche scientifique en Allemagne. La DFG possède une commission appelée commission sénatoriale allemande pour l'étude des risques sanitaires des composés chimiques sur le lieu de travail (connue sous le nom de Commission MAK). L'une des tâches de cette commission consiste à évaluer le potentiel cancérogène des substances dangereuses sur le lieu de travail.

La commission MAK a donc mis au point un système de classification dans les années 1970 qui a été révisé en 1998. Aucun guide méthodologique de cet organisme n'a été identifié. Néanmoins, le système de classification est fondé sur une méthodologie basée sur le poids des preuves (Greim and Reuter 2001). Cinq catégories sont définies :

- catégorie 1 : substances qui provoquent le cancer chez l'Homme et contribuent significativement au risque de cancer<sup>52</sup> ;

Cette catégorie se base sur des données épidémiologiques fournissant une preuve adéquate d'une relation positive entre une exposition humaine et le risque de cancer. Elle peut aussi se

<sup>52</sup> « Substances that cause cancer in man and can be assumed to make a significant contribution to cancer risk »



baser sur des données épidémiologiques limitées étayées par la preuve que la substance cause un cancer *via* un mode d'action pertinent pour l'Homme.

- catégorie 2 : substances considérées comme cancérigènes chez l'Homme<sup>53</sup> ;

Cette catégorie se base sur des données suffisantes chez l'animal ou sur des preuves limitées chez l'animal étayées par des données épidémiologiques ou par des données mécanistiques *in vivo* ou *in vitro*.

- catégorie 3 : substances qui pourraient être cancérigènes chez l'Homme mais pour lesquelles les données sont insuffisantes<sup>54</sup> ;

Cette classification est divisée en 3A et 3B. La sous-catégorie 3A comprend les substances pour lesquelles les critères de classification dans les catégories 4 ou 5 sont remplis mais dont la base de données est insuffisante pour l'élaboration d'une valeur limite d'exposition professionnelle (valeur MAK [("Maximale Arbeitsplatz-Konzentration")]) ou d'une valeur biologique de tolérance (valeur BAT [« Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte »]). La sous-catégorie 3B comprend les substances pour lesquelles les *données in vitro* ou les données chez l'animal rapportent une preuve de cancérigénicité qui n'est pas suffisante pour classer la substance dans une des autres catégories. Ainsi des études supplémentaires sont nécessaires pour conclure.

- catégorie 4 : substances avec un potentiel cancérigène pour lesquelles la génotoxicité ne joue aucun rôle voire au mieux un rôle mineur ;

Aucune contribution significative au risque de cancer chez l'Homme n'est attendue sous réserve qu'une valeur MAK et BAT soit respectée<sup>55</sup>. La classification est supportée, en particulier, quand il existe une preuve d'augmentations de la prolifération cellulaire ou de changements dans la différenciation cellulaire impliquée dans le mode d'action

- catégorie 5 : substances ayant des effets cancérigènes et génotoxiques, dont l'impact est considéré si faible que, si la valeur MAK est respectée, aucune contribution significative au risque de cancer chez l'Homme n'est attendue<sup>56</sup>.

Cette classification est supportée par des informations sur le mode d'action, la relation dose-réponse et les données de toxicocinétique pour comparer les espèces.

Les rapports d'expertise sont disponibles publiquement sur le site internet en allemand et en anglais<sup>57;58</sup>.

<sup>53</sup> « Substances that are considered to be carcinogenic for man »

<sup>54</sup> « Substances that cause concern that they could be carcinogenic for man but cannot be assessed conclusively because of lack of data »

<sup>55</sup> « Substances with carcinogenic potential for which genotoxicity plays no or at most a minor role. No significant contribution to human cancer risk is expected provided the MAK value is observed »

<sup>56</sup> « Substances with carcinogenic and genotoxic potential, the potency of which is considered to be so low that, provided the MAK value is observed, no significant contribution to human cancer risk is to be expected ».

<sup>57</sup> <https://series.publisso.de/pgseries/overview/mak>

<sup>58</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418>, consulté en avril 2022.

## 4 Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérogènes

La démarche élaborée par les experts pour la proposition de nouveaux procédés cancérogènes pouvant relever de l'arrêté fixant notamment la liste des procédés cancérogènes comporte plusieurs étapes :

- la caractérisation du procédé à expertiser ;
- la caractérisation des populations exposées et de leurs expositions correspondantes ;
- le recensement et l'analyse des données disponibles sur la cancérogénicité des procédés, auprès des organismes classant des procédés et des agents cancérogènes ;
- une revue de la littérature et une évaluation des données de cancérogénicité ciblée sur le procédé d'intérêt et si nécessaire, sur les agents utilisés ou émis ;
- une synthèse des données sur la cancérogénicité.

La méthode a été élaborée **pour les procédés ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par un organisme scientifiquement reconnu**. Le CIRC étant un organisme mondialement reconnu pour ses expertises en termes de cancérogénicité, ses classifications sont regardées en priorité.

**Si le procédé est classé dans le groupe 1 ou 2A par le CIRC**, il est considéré que le procédé en question remplit les critères pour pouvoir être ajouté à la liste des procédés cancérogènes de l'arrêté fixant la liste des procédés cancérogènes au sens du Code du travail. Les classifications établies par le DECOS et le NTP sont recensées dans un deuxième temps. Dans le cas où il existe une évaluation plus récente du DECOS et/ou du NTP qui est similaire à celle du CIRC, cette dernière est retenue car la méthodologie d'évaluation du CIRC est jugée la plus robuste. Cependant, les évaluations du DECOS et/ou du NTP sont examinées pour tenir compte des nouvelles données épidémiologiques notamment concernant les organes cibles.

Dans le cas où il existe une évaluation plus récente du DECOS et/ou du NTP qui conduit à une classification supérieure à celle du CIRC, celle-ci est réévaluée par l'Anses afin de définir quelle est la classification à retenir.

Dans le cas où il existe une évaluation plus récente du DECOS et/ou du NTP qui conduit à une classification inférieure à celle du CIRC, cette dernière est retenue par l'Anses.

Dans un deuxième temps, il est procédé à l'actualisation des données *via* une recherche bibliographique pour tenir compte des nouvelles données épidémiologiques éventuellement disponibles, afin notamment d'identifier les différents organes cibles en lien avec la cancérogénicité des procédés/agents étudiés et d'en évaluer le niveau de preuves en lien avec l'exposition. Les résultats de ces études sont ensuite mis au regard de la classification existante. Cette analyse permet de confirmer ou non les niveaux de preuve de cancérogénicité pour les différents organes cibles définis par l'organisme ayant classé le procédé et d'identifier de nouveaux organes cibles. Elle peut également permettre de préciser l'intitulé du procédé à

inscrire à l'arrêté. La démarche de la recherche bibliographique et l'analyse des données de cancérogénicité sont détaillées dans le chapitre 0.

**En l'absence de classification du procédé par le CIRC dans le groupe 1 ou 2A**, les classements proposés par le NTP et le DECOS, sont recensés. Dans les cas où le procédé est **classé dans le groupe 1A ou 1B par le DECOS et/ou dans le groupe des « agents cancérogènes connus pour l'Homme » par le NTP**, les experts recommandent de ne pas inclure de manière automatique le procédé à l'arrêté mais d'étudier, au cas par cas, la classification dans le but de déterminer si le classement proposé est assimilable à une catégorie 1A ou 1B du règlement CLP et donc de décider collectivement d'une inclusion ou non à la liste des agents cancérogènes à inclure à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes (voir chapitre 4.1 pour les équivalences entre les systèmes de classification). Si cette évaluation est retenue, une actualisation de la littérature est à prévoir (voir chapitre 0). Si l'évaluation n'est pas retenue, les experts recommandent de vérifier, sur le site internet des organismes de référence classant la cancérogénicité des procédés<sup>59</sup>, si le procédé d'intérêt fait partie de leur programme de travail. Si tel est le cas, l'étude du procédé est suspendue jusqu'à la publication de l'évaluation de l'organisme. Si cela n'est pas le cas, une recherche bibliographique pourra être réalisée en fonction des priorités, des ressources et de l'importance de la population exposée. La démarche de la recherche bibliographique et l'analyse des données de cancérogénicité sont détaillées dans le chapitre 0. De plus, au cas par cas, et en fonction de la caractérisation du procédé et des expositions définies dans le cadre de la recherche bibliographique, la cancérogénicité des agents émis ou mis en œuvre est analysée. Une recherche des classifications existantes est ainsi réalisée pour ces agents (voir chapitre 4.2 pour les équivalences entre les systèmes de classification).

**Pour les procédés n'ayant jamais fait l'objet d'une évaluation par les organismes de référence ou classés dans les groupes 2B ou 3 par le CIRC, dans les catégories 2, 3 ou 4 du DECOS ou dans le groupe des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme » selon le NTP**, les experts recommandent de vérifier, sur le site internet des organismes de référence classant la cancérogénicité des procédés, si le procédé d'intérêt fait partie de leur programme de travail. Si tel est le cas, l'étude du procédé est suspendue jusqu'à la publication de l'évaluation de l'organisme. Si cela n'est pas le cas, une recherche bibliographique pourra être réalisée en fonction des priorités, des ressources et de l'importance de la population exposée. La démarche de la recherche bibliographique et l'analyse des données de cancérogénicité sont détaillées dans le chapitre 0. De plus, au cas par cas, et en fonction de la caractérisation du procédé et des expositions définies dans le cadre de la recherche bibliographique, la cancérogénicité des agents émis ou mis en œuvre est analysée. Une recherche des classifications existantes est ainsi réalisée pour ces agents (voir chapitre 4.2).

Le logigramme décisionnel est présenté en fin de chapitre.

---

59

- Pour le CIRC : report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs ;
- Pour le DECOS : the Health Council of the Netherlands work program ;
- Pour le NTP : « Ongoing evaluations » disponible *via* le lien suivant :  
<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/ongoing/index.html>

## 4.1 Analyse des systèmes de classification des procédés des organismes de référence

Le Code du travail définit, dans son article R4412-60, les agents chimiques cancérigènes comme étant les substances, mélanges classés en tant que cancérigènes de catégories 1A ou 1B selon le CLP et les substances, mélanges ou procédés figurant dans un arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes.

Le règlement CLP ne couvrant pas la classification des procédés, les experts ont proposé une méthodologie d'équivalence entre, d'une part la classification selon le règlement CLP, et d'autre part les classifications élaborées par les organismes qui s'intéressent actuellement aux propriétés de cancérigénicité des procédés. A la date de la présente expertise, seuls le CIRC, le DECOS et le NTP ont déjà classé des procédés.

Il est à noter que les méthodologies utilisées par ces organismes ont été jugées en accord avec les standards et les critères définis dans le règlement CLP.

Un travail d'équivalence de différents systèmes de classification des agents cancérigènes avait déjà été réalisé à l'Anses (Farion 2019) selon lequel les classifications dans les catégories 1A et 1B du CLP pourraient être considérées comme équivalentes, entre autres, aux classifications :

- des groupes 1 et 2A du CIRC, voire au cas par cas dans le groupe 2B ;
- de la catégorie « cancérigènes connus pour l'Homme » du NTP voire dans certains cas, des « agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme ».

### 4.1.1 Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du CIRC

Les experts soulignent que, même si les classifications du CIRC n'ont pas de valeur au niveau réglementaire, elles sont reconnues scientifiquement au niveau international. De plus, les notions de « preuves suffisantes » et « indications » servant de base à la classification en tant que cancérigène dans le règlement CLP sont celles définies par le CIRC. Néanmoins, certaines différences méthodologiques sont à noter :

- une approche théorique de comparaison des critères montre qu'une classification dans la catégorie 1A du règlement CLP devrait être équivalente à une classification dans le groupe 1 du CIRC. Néanmoins, alors qu'une classification en catégorie 1A se base uniquement sur un niveau de preuve suffisant à partir des données épidémiologiques, un classement dans le groupe 1 peut également découler d'une combinaison de preuves limitées ou inadéquates chez l'Homme, de preuves suffisantes chez l'animal et d'une forte preuve mécanistique (voir Tableau 1 : Intégration des lignes de preuves pour conclure à une classification selon le CIRC (traduction à partir du Préambule (CIRC 2019))). Cette divergence pourrait donc conduire à surestimer les propriétés de cancérigénicité d'un agent classé dans le groupe 1 en le faisant correspondre à une catégorie 1A. **Cependant, les procédés du groupe 1 du CIRC étant également majoritairement classés dans la catégorie 1A du CLP, l'équivalence entre ces deux catégories est habituellement admise ;**
- une approche théorique de comparaison des critères montre qu'une classification dans la catégorie 1B du règlement CLP devrait être majoritairement équivalente à une classification dans le groupe 2A du CIRC. Cependant, alors qu'une classification en

catégorie 1B se base principalement sur des preuves suffisantes chez l'animal, elle peut également se fonder, dans certains cas, sur des preuves limitées de cancérigénicité chez l'Homme ou l'animal, ce qui pourrait correspondre au groupe 2B du CIRC. Il a ainsi été noté qu'un certain nombre de substances classées dans la catégorie 1B sont aussi classées soit dans le groupe 2A (21 substances) soit dans le groupe 2B (54 substances) (Farion 2019). Cette observation montre que la classification selon le règlement CLP peut être, dans certains cas, plus protectrice que celle du CIRC. Fort de cette observation, ces travaux ont considéré que le groupe 2B pouvait s'apparenter dans certains cas à une catégorie 1B (Farion 2019). Cette approche est particulièrement pertinente dans le cadre de travaux de priorisation ou de prévention sur le risque cancérigène. Dans l'objectif de la présente expertise, les experts considèrent que la catégorie 1B du règlement CLP n'est pas équivalente au groupe 2B du CIRC, le groupe 2B étant plus proche d'une catégorie 2 du règlement CLP. En effet, un certain nombre des lignes de preuves débouchant à un groupe 2B se basent sur des niveaux de preuves limitées chez l'Homme ou l'animal ou, le cas échéant, sur des données mécanistiques montrant que le mode d'action n'est pas pertinent pour l'Homme. De plus, la plus forte proportion de substances classées dans la catégorie 2 du règlement CLP est également classée dans les groupes 2B ou 3 du CIRC (cf. (Farion 2019), il s'agissait de 31 substances dans les deux cas, *versus* 1 dans le groupe 1 et 3 dans le groupe 2A). **Les experts ont donc considéré pertinent de retenir uniquement une équivalence entre la catégorie 1B du règlement CLP et le groupe 2A du CIRC.**

#### 4.1.2 Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du NTP

Concernant le NTP, la méthodologie d'évaluation de cet organisme est dans l'ensemble en accord avec les méthodologies usuellement utilisées.

Comme la catégorie 1A du règlement CLP, la catégorie des « cancérigènes connus pour l'Homme » se base sur des données épidémiologiques pour lesquelles un niveau de preuves suffisant est observé. **Par conséquent, les experts considèrent que la catégorie la plus élevée du NTP devrait correspondre à une catégorie 1A du règlement CLP. Cependant, les experts recommandent de ne pas inclure à l'arrêté les procédés classés dans cette catégorie de manière automatique mais d'étudier, au cas par cas, les procédés classés dans le but de déterminer si le classement proposé par le NTP est bien assimilable à une catégorie 1A ou 1B du règlement CLP.**

La catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme » selon le NTP se base sur un niveau de preuve limité chez l'Homme ou un niveau de preuve suffisant chez l'animal ou sur des données mécanistiques convaincantes de cancérigénicité (incluant également une approche par lecture croisée avec des substances déjà classées par le NTP). Ainsi, selon une approche théorique, cette catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme » selon le NTP pourrait s'apparenter à une catégorie 1B du règlement CLP mais aussi à une catégorie 2 de par sa définition large. En effet, les travaux de Farion ont noté que 74% des substances classées dans la catégorie « agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme » sont classées dans la catégorie 1B et 26% dans la catégorie 2 du règlement CLP. Cependant, il a également été montré que la totalité des substances classées dans la catégorie 2 étaient placées dans la catégorie des « agents raisonnablement considérés

comme des cancérigènes pour l'Homme » (Farion 2019). **Les experts ont donc conclu que la catégorie « agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme » selon le NTP n'est pas équivalente à une catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP.**

#### **4.1.3 Equivalence entre les classifications du règlement CLP et celles du DECOS**

Les critères de classification du DECOS sont basés sur les mêmes critères que ceux décrits dans le règlement CLP et sont similaires à ceux élaborés par le CIRC.

Une catégorie 1A selon le DECOS se base principalement sur des preuves suffisantes issues de données épidémiologiques. Cette définition est équivalente avec la catégorie 1A du règlement CLP. Cependant, le DECOS indique que des agents/procédés avec un niveau de preuve limité chez l'Homme et un niveau de preuve suffisant chez l'animal peut aussi justifier d'une catégorie 1A dans certains cas. Ainsi, cela suggère que la définition du DECOS serait plus conservatrice que le règlement CLP.

La catégorie 1B du DECOS est basée sur des preuves suffisantes chez l'animal, ce qui est concordant avec la catégorie 1B du règlement CLP. Cependant, contrairement aux critères définis par le CLP (ou le CIRC), une seule étude positive de bonne qualité ne permettrait pas de conclure en une preuve suffisante de cancérigénicité. Ainsi, ce cas justifierait une classification en catégorie 2 selon le DECOS (et non 1B). Par conséquent, le classement CLP semble plus protecteur que celui du DECOS dans cette situation précise. Néanmoins, la catégorie 2 du DECOS se fonde majoritairement sur des données de qualité inférieure à celles justifiant une catégorie 1B et est donc en cohérence avec la catégorie 2 du règlement CLP. Enfin, les catégories 3 et 4 ne sont pas pertinentes dans le cadre de cette expertise.

**Les experts considèrent que les catégories 1A et 1B du DECOS devraient correspondre aux catégories 1A et 1B du règlement CLP. Cependant, ils recommandent de ne pas inclure à l'arrêté les procédés classés dans ces catégories de manière automatique mais d'étudier, au cas par cas, les procédés classés dans le but de déterminer si le classement proposé par le DECOS est bien assimilable à une catégorie 1A ou 1B du règlement CLP.**

## **4.2 Analyse des systèmes de classification des substances et mélanges des organismes de référence**

Au cas par cas, et en fonction de la caractérisation du procédé et des expositions, la cancérigénicité des agents émis ou mis en œuvre est analysée. Une recherche des classifications existantes est ainsi réalisée pour ces agents.

En première intention, les agents classés de façon harmonisée en tant que cancérigènes de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP et les agents classés par le CIRC dans les groupes 1 et 2A, sont considérés comme des cancérigènes avérés ou présumés pour l'Homme.

Dans le cas où les classifications du CIRC et de l'UE ne seraient pas concordantes<sup>60</sup> (c'est-à-dire : une classification en catégorie 1A ou 1B selon le CLP versus une classification en groupe

---

<sup>60</sup> Pour plus de détails, voir les travaux de Farion (Farion 2019)

2B du CIRC, ou une classification en groupe 1 ou 2A du CIRC versus une classification en catégorie 2 selon le CLP), une évaluation au cas par cas de la cancérigénicité de chacune des substances et des évaluations selon le CLP et le CIRC devrait être effectuée afin de statuer sur la classification finalement à retenir pour la cancérigénicité de la substance considérée.

Pour les substances dont la cancérigénicité ne serait pas évaluée selon le règlement CLP ou le CIRC, les experts proposent d'examiner, en seconde intention et au cas par cas, les agents classés par la Commission MAK, en Allemagne, le SGH au Japon, le DECOS aux Pays-Bas, l'ACGIH®, l'US EPA et le NTP aux USA. Les experts recommandent d'étudier, au cas par cas, les agents classés dans le but de déterminer si le classement existant est assimilable à une catégorie 1A ou 1B du règlement CLP.

Les méthodologies utilisées par ces organismes ont été jugées en accord avec les standards et les critères définis dans le règlement CLP. Pour la plupart d'entre eux, il existe des guides méthodologiques disponibles publiquement.

**Concernant la commission MAK, les deux premières catégories de classification (1 et 2) sont retenues par les experts.** Aucun guide méthodologique de cet organisme n'a été identifié. Néanmoins, le système de classification est fondé sur une méthodologie basée sur le poids des preuves (Greim and Reuter 2001). Les catégories 3, 4 et 5 n'ont pas été retenues par les experts comme pouvant correspondre à des cancérigènes avérés ou présumés. En effet, le niveau de preuve pour la catégorie 3 n'est pas considéré équivalent aux catégories 1A ou 1B du règlement CLP. Les catégories 4 et 5 se basent principalement sur des notions d'exposition et n'ont donc pas d'équivalence dans le règlement CLP.

**Concernant le SGH au Japon, les catégories 1A et 1B de cet organisme sont retenues par les experts car potentiellement équivalentes aux catégories 1A et 1B du règlement CLP** car basées sur des critères similaires. Ces classifications étant facilement accessibles, elles permettent d'apporter des informations complémentaires en dehors de l'Union européenne.

**Concernant l'ACGIH®, les deux premières catégories (A1 et A2) sont retenues par les experts car potentiellement équivalentes aux catégories 1A ou 1B du règlement CLP.** La méthodologie d'évaluation est très proche de celles définies par le règlement CLP ou par le CIRC avec une analyse du poids des preuves ainsi qu'une prise en compte du mécanisme d'action. Le niveau de preuve pour la catégorie A3 n'est pas considérée équivalente aux catégories 1A ou 1B du règlement CLP. Les catégories A4 et A5 concernent, respectivement, les substances pour lesquelles les données sont insuffisantes pour conclure ainsi que les substances pour lesquelles il est démontré une preuve forte de non cancérigénicité dans les études disponibles (voir annexe 3).

**Concernant l'US-EPA, la méthodologie se base sur l'analyse des données animales et humaines selon l'approche du poids de la preuve (U.S. Environmental Protection Agency 2005). Seule la classification dans la première catégorie « cancérigène pour l'Homme » est retenue par les experts car potentiellement équivalente aux catégories 1A ou 1B du règlement CLP.** Néanmoins, il est à noter que les anciennes évaluations de cet organisme n'ont pas été ré-analysées après le changement de ses critères de classification en 2005. La catégorie de classification « cancérigène probable pour l'Homme » n'est pas jugée équivalente aux catégories 1A ou 1B du règlement CLP. En particulier, de nombreuses substances classées dans la catégorie 2 du règlement CLP sont placées dans cette catégorie, selon un travail d'équivalence précédemment réalisé à l'Anses (Farion 2019).

**Concernant le NTP**, la méthodologie d'évaluation de cet organisme est dans l'ensemble en accord avec les méthodologies usuellement utilisées. Comme la catégorie 1A du règlement CLP, la **catégorie des « cancérogènes connus pour l'Homme »** se base sur des données épidémiologiques pour lesquelles un niveau de preuves suffisant est observé. Par conséquent, les experts considèrent que la catégorie la plus élevée du NTP **correspond théoriquement à une catégorie 1A du règlement CLP**. La catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme » selon le NTP se base sur un niveau de preuve limité chez l'Homme ou un niveau de preuve suffisant chez l'animal ou sur des données mécanistiques convaincantes de cancérogénicité (incluant également une approche par lecture croisée avec des substances déjà classées par le NTP). Ainsi, selon une approche théorique, cette catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme » selon le NTP pourrait s'apparenter à une catégorie 1B du règlement CLP mais aussi à une catégorie 2 de par sa définition large. En effet, les travaux de Farion ont noté que 74% des substances classées dans la catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme » sont classées dans la catégorie 1B et 26% dans la catégorie 2 du règlement CLP. Cependant, il a également montré que la totalité des substances classées dans la catégorie 2 étaient placées dans la catégorie des « agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme » (Farion 2019). Par conséquent, cette catégorie des « agents raisonnablement considérés comme cancérogènes pour l'Homme par le NTP » n'est pas jugée équivalente aux catégories 1A ou 1B selon le règlement CLP.

**Concernant le DECOS**, les critères de classification sont similaires à ceux décrits dans le règlement CLP et par le CIRC. **Une catégorie 1A selon le DECOS se base principalement sur des preuves suffisantes issues de données épidémiologiques. Cette définition est équivalente avec la catégorie 1A du règlement CLP**. Cependant, le DECOS indique que des agents/procédés avec un niveau de preuve limité chez l'Homme et un niveau de preuve suffisant chez l'animal peut aussi justifier d'une catégorie 1A dans certains cas. Ainsi, cela suggère que la définition du DECOS serait plus conservatrice que le règlement CLP. **La catégorie 1B du DECOS est basée sur des preuves suffisantes chez l'animal, ce qui est concordant avec la catégorie 1B du règlement CLP**. Cependant, contrairement aux critères définis par le CLP (ou le CIRC), une seule étude positive de bonne qualité ne permettrait pas de conclure en une preuve suffisante de cancérogénicité. Ainsi, ce cas justifierait une classification en catégorie 2 selon le DECOS (et non 1B). Par conséquent, le classement CLP semble plus protecteur que celui des Pays-Bas dans cette situation précise. Néanmoins, la catégorie 2 du DECOS se fonde majoritairement sur des données de qualité inférieure à celles justifiant une catégorie 1B et est donc en cohérence avec la catégorie 2 du règlement CLP.

Au cas par cas et en fonction de différents paramètres liés à la caractérisation du procédé et des agents émis ou mis en œuvre, les propriétés de cancérogénicité de ces agents pourront être utilisées pour évaluer la cancérogénicité du procédé. Par exemple, deux situations, en particulier, ont été identifiées :

- dans le cas où une seule substance est utilisée ou émise par un procédé, les experts considèrent qu'il n'y a pas d'intérêt à inscrire le procédé à l'arrêté. La classification harmonisée selon le règlement CLP de la substance est jugée comme étant la mesure de gestion des risques adéquate dans ce cas. En l'absence de classification existante comme cancérogène de catégorie 1A ou 1B pour cette unique substance émise, une proposition de classification devrait être soumise à l'ECHA ;



- pour les procédés exposant à plusieurs substances et/ou mélanges, il peut s'avérer nécessaire de caractériser de façon précise les expositions professionnelles. Cela consiste notamment à analyser la nature des expositions (voies d'exposition, compositions des aérosols impliqués, multi-expositions complexes et/ou variables dans le temps, etc.) et les conditions à l'origine de l'exposition professionnelle aux substances utilisées ou émises (paramètres physico-chimiques, circonstances d'exposition, températures mise en œuvre, etc.). Ces analyses peuvent ainsi au cas par cas conduire à identifier le caractère cancérigène d'un procédé en considérant des analogies sur le plan de la structure chimique et/ou du mode d'action des composés présents ou de la composition globale des aérosols conduisant parfois à élargir le champ du périmètre initialement considéré.

Le tableau ci-dessous résume les classifications prises en compte par les experts pour évaluer la cancérigénicité des agents. Une correspondance entre une classification selon le règlement CLP et une classification selon un autre organisme de référence est à faire au cas par cas.

**Tableau 5 : Tableau des classifications prises en compte pour évaluer la cancérigénicité des substances**

Classifications retenues ou non par les experts pour évaluer la cancérigénicité des substances	CLP	CIRC	DECOS	US-EPA	ACGIH	NTP	MAK	SGH Japon
Retenue	1A, 1B	1, 2A	1A, 1B	« cancérigène pour l'Homme »	A1, A2	« cancérigène connu pour l'Homme »	1, 2	1A, 1B
Non retenue	2	2B, 3	2, 3, 4	« cancérigène probable pour l'Homme » « données suggérant un potentiel cancérigène » « données inadéquates pour une évaluation du potentiel cancérigène » « probablement non cancérigène pour l'Homme »	A3, A4, A5	« agents raisonnablement considérés comme des cancérigènes pour l'Homme »	3, 4, 5	2

### 4.3 Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérigènes

La mise en œuvre de cette démarche pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérigènes est résumée dans le logigramme ci-dessous :

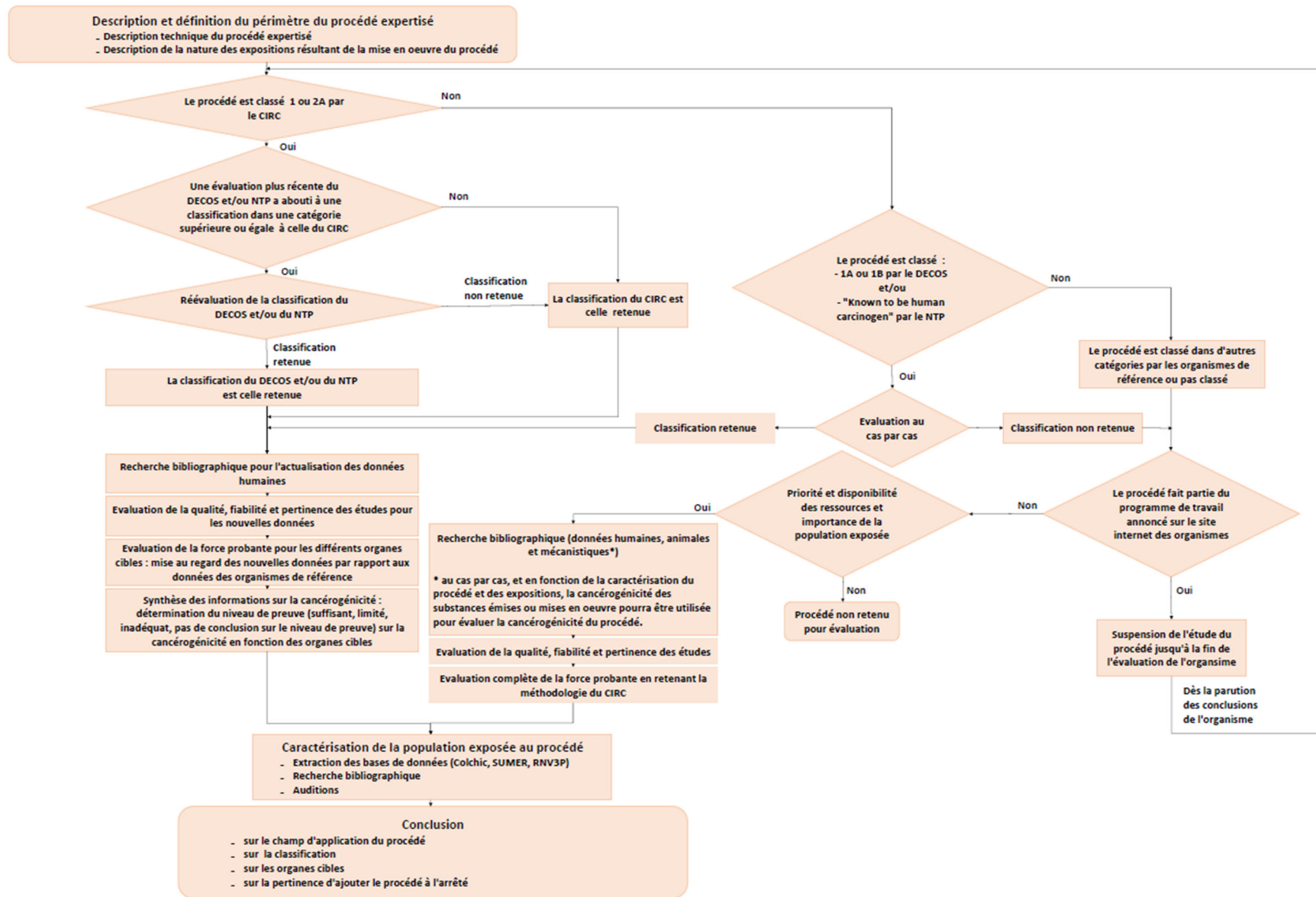


Figure 2 : Démarche mise en œuvre pour la recommandation de procédés à ajouter à l'arrêté fixant la liste des procédés cancérogènes

## 4.4 Evaluation du caractère cancérigène

### 4.4.1 Recherche bibliographique

Des outils d'évaluation ont été recommandés par le GT ACCMER<sup>61</sup> de l'Anses dans le guide méthodologique relatif à la planification des expertises, l'analyse des incertitudes, la revue de la littérature et l'évaluation du poids des preuves (Anses 2017). Ce guide méthodologique est applicable dans le cadre de ces travaux d'expertise.

La recherche bibliographique consiste en l'identification des revues systématiques, des méta-analyses et des études originales en interrogeant les bases de données scientifiques Scopus et PubMed, sans restriction de date pour les procédés non classés par les organismes de référence et avec restriction de date pour les procédés classés (à partir de la date de la dernière référence bibliographique incluse dans la classification la plus récente).

Dans le cas où le procédé est classé par un organisme de référence, il est procédé à l'actualisation des données pour tenir compte des nouvelles données épidémiologiques éventuellement disponibles afin notamment d'identifier les différents organes cibles de la cancérigénicité et d'en évaluer le niveau de preuves en lien avec l'exposition. Les résultats de ces études sont ensuite mis au regard de la classification existante. Cette analyse permet de confirmer ou non les niveaux de preuve de la cancérigénicité pour les différents organes cibles disponibles à la date de l'expertise de l'organisme ayant classé le procédé. Elle peut également permettre de préciser l'intitulé du procédé à inscrire à l'arrêté.

Dans le cas où le procédé n'est pas classé par un organisme de référence, et en fonction des priorités et des ressources, une recherche bibliographique est initiée pour pouvoir évaluer la cancérigénicité du procédé uniquement sur la base de données humaines. Dans la mesure où il serait jugé pertinent de s'intéresser au caractère cancérigène des différents agents utilisés ou émis par le procédé expertisé (voir ci-dessus), les données prises en compte ne seront pas seulement épidémiologiques, mais aussi expérimentales et mécanistiques.

#### 4.4.1.1 Mots-clés

La recherche bibliographique est conduite en se basant sur des mots clés génériques relatifs à la cancérigénicité en lien avec des expositions professionnelles ainsi que sur des mots clés spécifiques définis au cas par cas par les experts au regard du procédé à évaluer.

Des exemples de mots clés à utiliser pour identifier des données expérimentales et épidémiologiques sont listés dans le tableau 9, annexe 3.

#### 4.4.1.2 Evaluation de la qualité des études

L'analyse des données passe au préalable par une évaluation de la qualité des études en considérant la conception de l'étude et ses caractéristiques méthodologiques, notamment les risques de biais, la représentativité de la population étudiée et les méthodes statistiques utilisées (Anses 2017).

---

<sup>61</sup> GT ACCMER : groupe de travail « Accompagnement de la mise en œuvre des recommandations du GT MER (Méthodologie de l'évaluation des risques) »

Le jugement d'expert basé sur des arguments scientifiquement robustes est également possible pour évaluer la qualité des études.

#### 4.4.2 Evaluation de la force probante

Des méthodes ont été proposées par le GT ACCMER dans « le guide méthodologique relatif à la planification des expertises, l'analyse des incertitudes, la revue de la littérature et l'évaluation du poids des preuves » pour l'analyse d'un ensemble d'études en vue d'établir des lignes de preuve et pour l'intégration des lignes de preuve pour établir le poids des preuves.

L'évaluation du poids des preuves lors de l'étape d'identification du danger consiste en une revue formalisée de la littérature, réalisée par lignes de preuve. Une fois établies, les lignes de preuve sont combinées entre elles afin de déterminer le poids des preuves pour un effet donné.

L'évaluation comporte deux phases distinctes de travail dont la première est divisée en plusieurs étapes :

- a. Établissement des lignes de preuve :
  - étape d'identification : recensement des études disponibles ;
  - étape de sélection : tri sur la base du titre et du résumé des études identifiées ;
  - étape d'éligibilité : confirmation de la pertinence des études sur la base du texte intégral ;
  - évaluation de la qualité des études individuelles ;
  - analyse d'un ensemble d'études en vue d'établir des lignes de preuve ;
- b. Intégration des lignes de preuve pour établir le poids des preuves.

Des repères ont été proposés par Bradford Hill pour l'évaluation du caractère causal d'une association entre un facteur de risque supposé et un effet, à partir des études épidémiologiques (Hill 1965). Ces repères se basent sur :

- la force de l'association statistique ;
- sa constance (sa reproductibilité) : le fait que l'association apparaisse dans des études conduites dans différentes populations et par des équipes différentes ;
- sa spécificité : le fait qu'il n'y ait pas d'autres facteurs de risque que celui étudié (ou que l'association persiste même quand tous les autres facteurs de risque sont pris en compte dans l'analyse) ;
- sa temporalité : le fait que le début de l'exposition précède la survenue de l'effet ;
- l'existence d'une relation dose-effet et/ou dose-réponse ;
- la plausibilité de l'association, autrement dit, l'existence d'arguments mécanistiques, en faveur du caractère causal de cette association ;
- des preuves expérimentales suffisantes d'une association ;
- la cohérence de l'association dans les études épidémiologiques et dans les études expérimentales chez l'animal ;
- éventuellement, des arguments analogiques, basés sur des associations causales démontrées entre le facteur de risque et des effets sanitaires voisins de celui étudié, du fait des pathologies, des mécanismes et/ou des tissus concernés ou bien entre l'effet étudié et des facteurs de risques voisins de celui d'intérêt (par exemple, des homologues chimiques).

Cette analyse a pour objectif de caractériser un lien causal entre une exposition à un procédé (ou un agent) et des organes cibles de la cancérogénicité. Aucun de ces neuf critères ne peut apporter de preuves indiscutables pour ou contre l'hypothèse d'une relation de cause à effet et aucun ne peut être requis comme une condition *sine qua non*. Ils aident à porter un jugement sur l'ensemble des faits disponibles et à évaluer la possibilité d'explications alternatives au lien de causalité. Un niveau de preuve, tel que défini par le CIRC (preuve suffisante, limitée ou inadéquate), est attribué pour conclure sur le lien de causalité.

Dans le cas où le procédé a déjà été évalué par un organisme de référence, l'évaluation de la force probante des études épidémiologiques, après mise en regard des nouvelles données issue de la littérature avec les conclusions des organismes de référence, permet d'identifier éventuellement de nouveaux organes cibles.

## 5 Elaboration des conclusions et recommandations

Dans la partie « conclusions et recommandations » des rapports d'expertise, les experts rédigent une synthèse précisant le périmètre de l'expertise, le procédé considéré, la caractérisation des expositions, les agents utilisés et/ou émis, la méthodologie mise en œuvre pour l'identification du caractère cancérigène, les résultats et conclusions de l'expertise menée.

Au regard du résultat de l'expertise, les experts de l'Anses indiquent s'ils recommandent ou non d'ajouter à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes le procédé expertisé en précisant son intitulé.

Les experts peuvent également indiquer des recommandations en lien avec une éventuelle nécessité de procéder à une mise à jour de l'expertise, la protection et la sensibilisation des professionnels mettant en œuvre le procédé expertisé et/ou exposés à ses émissions ainsi que la nécessité d'acquérir des connaissances pour pouvoir mieux conclure sur le risque cancérigène.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé : 19 janvier 2023**

## 6 Bibliographie

- ACGIH. 2020. *Operations manual - Threshold limit values (TLV®) for chemical substances committee*. ACGIH (Cincinnati, Ohio 45241). 88 p.
- Agence du Numérique en Santé. 2021. *Référentiel force probante des documents de santé - Document introductif*. (Paris). 14 p.
- Anses. 2017. *Avis et rapport d'étape de l'Anses relatif au rapport d'étape sur l'évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers*. Saisine n° : 2015-SA-0089. Anses (Maisons-Alfort). 100 p.
- Anses. 2018. *Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, relative à l'identification de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes: Analyse du caractère cancérigène de quatre procédés identifiés par la Direction générale du travail en vue d'une inclusion dans l'arrêté de 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes*. Anses (Maisons-Alfort). 35 p.
- Anses. 2020. « *Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles, ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles* ». Saisine n° 2019-SA-0220. Anses (Maisons-Alfort). 150 p.
- Anses. 2021. « *Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes - Expertise relative aux travaux exposant aux cytostatiques* ». Saisine n° 2017-SA-0237. Anses (Maisons-Alfort). 105 p.
- Anses. 2022. « *Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes - Expertise relative aux travaux exposant aux fumées de soudage* ». Saisine n° 2017-SA-0237. (Maisons-Alfort). 106 p.
- Anses, Santé publique France, and Dares. 2021. *Plan Santé Travail 3 : Action 1.11 : Amélioration et prise en compte de la polyexposition - Profils homogènes de travailleurs polyexposés*. 95 p.
- CIRC. 2019. *IARC Monographs Preamble*. CIRC (Lyon). 44 p.
- ECHA. 2016. *Practical Guide – How to use and report (Q)SARs*. ECHA (Helsinki, Finlande). 37 p.
- ECHA. 2017. *Guide pour l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH et du CLP*. ECHA (Helsinki, Finlande). 131 p.
- Farion, Nicolas. 2019. "Comparaison des systèmes de classification des agents cancérigènes : causes de divergences et proposition d'équivalences." Faculté de pharmacie, Université Paris-Sud.
- Greim, H., and U. Reuter. 2001. "Classification of carcinogenic chemicals in the work area by the German MAK Commission: current examples for the new categories." *Toxicology* 166 (1-2): 11-23. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(01\)00438-3](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(01)00438-3).
- Haute Autorité de Santé. 2013. *Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique*. Haute Autorité de Santé (93218 Saint-Denis La Plaine Cedex). 92 p.
- Hill, A. B. 1965. "The environment and disease: association or causation?" *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58 (5): 295-300.
- Ministry of Economy Trade and Industry, Ministry of Health Labour and Welfare, Ministry of the Environment, Consumer Affairs Agency Government of Japan, Fire and Disaster Management Agency, Ministry of Foreign Affairs of Japan, Ministry of Agriculture

- Forestry and Fisheries, and Ministry of Land Infrastructure and Transport and Tourism. 2013. *GHS Classification Guidance for the Japanese Government*. 237 p.
- National Toxicology Program. 2015. *Handbook for Preparing Report on Carcinogens Monographs*. National Institute of Environmental Health Sciences - U.S. Department of Health and Human Services. 89 p.
- Smith, M. T., K. Z. Guyton, C. F. Gibbons, J. M. Fritz, C. J. Portier, I. Rusyn, D. M. DeMarini, J. C. Caldwell, R. J. Kavlock, P. F. Lambert, S. S. Hecht, J. R. Bucher, B. W. Stewart, R. A. Baan, V. J. Coglianò, and K. Straif. 2016. "Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis." *Environ Health Perspect* 124 (6): 713-21. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509912>.
- Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 2010. *Guideline to the classification of carcinogenic compounds*. Health Council of the Netherlands (The Hague). 68 p.
- The Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS), the Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances, and the Subcommittee on the Classification of Substances Toxic to Reproduction. 2021. *Guidance for recommending classifications and health based occupational exposure limits*. Health Council of the Netherlands (The Hague). 56 p.
- U.S. Environmental Protection Agency. 2005. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment - EPA/630/P-03/001F*. (Washington). 166 p.



---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Lettre de saisine



Direction  
générale du travail  
DGT

Service des relations et des  
conditions de travail  
SRCT

Sous-direction des conditions  
de travail, de la santé et de la  
sécurité au travail  
CT

Bureau des risques  
chimiques, physiques et  
biologiques CT 2

39-43, Quai André-Citroën  
75902 Paris Cedex 15

Téléphone : 01 44 38 26 73  
01 44 38 24 69

Télécopie : 01 44 38 26 48  
Services d'informations  
du public :

internet : [www.travail.gouv.fr](http://www.travail.gouv.fr)

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général  
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du  
travail  
14, rue Pierre et Marie Curie  
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Paris, le

Affaire suivie par : Matthieu Lassus / Elise Vigier / Olivier Calvez

Tél. : 01 44 38 31 33 / 25 50 / 33 33

Mél : [matthieu.lassus@travail.gouv.fr](mailto:matthieu.lassus@travail.gouv.fr) / [elise.vigier@travail.gouv.fr](mailto:elise.vigier@travail.gouv.fr) /  
[olivier.calvez@travail.gouv.fr](mailto:olivier.calvez@travail.gouv.fr)

Objet: Identification de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes.

Monsieur le Directeur général,

Le code du travail définit les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant soit :

- des substances ou mélanges répondant aux critères de classification CMR du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP) ;
- ou les substances, mélanges ou procédés inscrits dans la liste de l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes.

Actuellement, cette liste par arrêté issue des directives européennes (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national) comporte les procédés suivants :

- Fabrication d'auramine ;
- Travaux exposant aux hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille ;
- Travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel ;
- Procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique ;
- Travaux exposant aux poussières de bois inhalables ;
- Travaux exposant au formaldéhyde.

De ce classement découle l'application par les employeurs de la réglementation relative à la prévention des risques chimiques, impliquant notamment une obligation de substitution dès que cela est techniquement possible.

1

Par ailleurs, compte tenu de l'actualité réglementaire européenne concernant la révision de la directive 2004/37/CE relative aux cancérogènes et mutagènes au travail, et des échanges entre nos services sur le sujet, la présente saisine de la DGT demande à l'Agence d'apporter un avis scientifique et technique sur les nouveaux procédés CMR pouvant relever de l'arrêté de 1993.

Cet appui consistera à :

- Réaliser un état des lieux
  - o des organismes (par exemple CIRC<sup>1</sup>) qui proposent de classer certains procédés CMR sur la base de critères sanitaires et de décrire la méthodologie suivie à cette fin ;
  - o des réglementations existantes, européennes et françaises ayant conduit à classer un procédé CMR et de renseigner les argumentaires ayant conduit à cette classification.
- Proposer sur la base de critères jugés pertinents (dangers intrinsèques, circonstances d'exposition, mesures réglementaires en vigueur, priorité nationale ...), une démarche en vue de prioriser les procédés pouvant justifier d'un intérêt en vue d'une classification CMR.
- Identifier sur la base de cette démarche et des informations jugées pertinentes (travaux du CIRC, études scientifiques, mesures réglementaires en vigueur pour certaines substances chimiques, précédents travaux de l'Anses et partenaires, etc.), de nouveaux procédés CMR pouvant relever de l'arrêté de 1993 ou d'une réglementation européenne.
- De proposer une méthode permettant de conclure à la classification d'un procédé CMR et de définir des critères de classification pour justifier l'inclusion d'un procédé à l'arrêté de 1993.

En l'état actuel des analyses de la DGT, les travaux suivants sont considérés pour l'inclusion dans le projet d'arrêté :

- Travaux exposant aux fumées de soudage ;
- Travaux exposant à la silice cristalline ;
- Travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- Travaux exposant aux cytostatiques.

Le choix de la DGT est motivé par la forte suspicion du caractère cancérogène de ces procédés sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir, conjugué avec une forte occurrence en milieu professionnel, ces éléments ayant par ailleurs motivé également les prochaines évolutions réglementaires européennes sur ces mêmes agents chimiques (HAP ; silice cristalline ; composés du chrome, du nickel, etc.).

<sup>1</sup> Centre International de Recherche sur le Cancer.

Il est demandé à l'Anses de préciser le cas échéant s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champs des procédés visés par la DGT.

De plus, pour répondre aux objectifs du Plan Santé Travail (PST3), et en particulier aux actions 1.10<sup>2</sup> et 1.11<sup>3</sup> relatives à la prévention dans certains secteurs et la maîtrise des risques de poly-exposition, la DGT envisage à terme l'inclusion d'autres procédés dès lors qu'un faisceau d'indices permet de suspecter la présence d'agents CMR (agents mal identifiés au cours de procédés de synthèse, reconnaissance en maladie professionnelle, etc.).

L'Anses formalisera, sur la base de la méthodologie définie plus haut, son avis en identifiant des procédés d'intérêt pour l'arrêté.

L'avis concernant les procédés déjà identifiés par la DGT est attendu pour le premier trimestre de l'année 2018. Les autres éléments de la saisine feront l'objet d'un rapport pour la fin de l'année 2019.



Le directeur général du travail



Yves STRUILLLOU

<sup>2</sup> Action 1.10 : Accompagner les entreprises dans la mise en place d'une prévention efficace et effective.

<sup>3</sup> Action 1.11 : Améliorer la prise en compte de la poly-exposition et cibler certaines filières professionnelles particulièrement exposés aux risques cumulés.

## Annexe 2 : Exemption à l'application du règlement CLP

Conformément à l'article 1, le présent règlement n'est pas applicable :

- a) aux substances et aux mélanges radioactifs relevant du champ d'application de la directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants ;
- b) aux substances et aux mélanges qui sont soumis à un contrôle douanier, à condition qu'ils ne fassent l'objet d'aucun traitement ni d'aucune transformation, et qui sont en dépôt temporaire, en zone franche ou en entrepôt franc en vue de leur réexportation, ou en transit;
- c) aux intermédiaires non isolés ;
- d) aux substances et aux mélanges destinés à la recherche et au développement scientifiques, qui ne sont pas mis sur le marché, à condition qu'ils soient utilisés dans des conditions maîtrisées conformément aux dispositions du droit communautaire relatives au lieu de travail et à l'environnement.

Le présent règlement n'est pas applicable aux substances et aux mélanges sous les formes suivantes, à l'état fini, destinés à l'utilisateur final :

- a) les médicaments, tels que définis dans la directive 2001/83/CE ;
- b) les médicaments vétérinaires, tels que définis dans la directive 2001/82/CE ;
- c) les produits cosmétiques, tels que définis dans la directive 76/768/CEE ;
- d) les dispositifs médicaux, tels que définis dans les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE, qui sont invasifs ou utilisés en contact physique direct avec le corps humain, et dans la directive 98/79/CE ;
- e) les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, tels que définis dans le règlement (CE) n° 178/2002, même quand ils sont utilisés :
  - i) comme additifs dans les denrées alimentaires relevant du champ d'application de la directive 89/107/CEE ;
  - ii) comme arômes dans les denrées alimentaires relevant du champ d'application de la directive 88/388/CEE et de la décision 1999/217/CE ;
  - iii) comme additifs dans les aliments pour animaux relevant du champ d'application du règlement (CE) n° 1831/2003 ;
  - iv) dans l'alimentation des animaux relevant du champ d'application de la directive 82/471/CEE.

## Annexe 3 : Méthodologies des classifications définies pour certains organismes de référence

Tableau 6 : Présentation des lignes de preuves conduisant aux classifications du CIRC (préambule, 2019)  
(the evidence in *bold italic* represents the basis of overall evaluation)

Evidence of cancer in humans <sup>a</sup>	Stream of evidence		Classification based on strength of evidence
	Evidence of cancer in experimental animals	Mechanistic evidence	
<i>Sufficient</i>	Not necessary	Not necessary	<b>Carcinogenic to humans (Group 1)</b>
Limited or Inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (b)(1) (exposed humans)</i>	<b>Probably carcinogenic to humans (Group 2A)</b>
<i>Limited</i>	<i>Sufficient</i>	Strong (b)(2-3), Limited, or Inadequate	
Inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (b)(2) (human cells or tissues)</i>	<b>Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)</b>
<i>Limited</i>	Less than Sufficient	<i>Strong (b)(1-3)</i>	
Limited or Inadequate	Not necessary	<i>Strong (a) (mechanistic class)</i>	
<i>Limited</i>	Less than Sufficient	Limited or Inadequate	<b>Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)</b>
Inadequate	<i>Sufficient</i>	Strong (b)(3), Limited, or Inadequate	
Inadequate	Less than Sufficient	<i>Strong b(1-3)</i>	
<i>Limited</i>	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (c) (does not operate in humans)<sup>b</sup></i>	
Inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (c) (does not operate in humans)<sup>b</sup></i>	
All other situations not listed above			

<sup>a</sup> Human cancer(s) with highest evaluation

<sup>b</sup> The *strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans* must specifically be for the tumour sites supporting the classification of *sufficient evidence in experimental animals*.

**Tableau 7 : Méthodologie de classification du Conseil de Santé des Pays-Bas (Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety 2010)**

Epidemiology Animal experiments <sup>a</sup>	++	+	?	-
	++	1A	1A	1B
+	1A	2	2	4
?	1A	2	3	4
-	1A	3	3	4

<sup>a</sup> This involves an overall assessment of the experimental animal data, taking into account whether or not the observed tumours are relevant to the human situation.

**Tableau 8 : Présentation des lignes de preuves conduisant aux classifications de l'ACGIH® (ACGIH 2020)**

Decision Making for Carcinogenicity notation			
Human Epidemiological Evidence	Experimental Animal Evidence	Mechanistic Evidence ( <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> data)	Carcinogenicity Category
Strong positive evidence	Not necessary	Not necessary	A1-Confirmed Human Carcinogen
Limited evidence of carcinogenicity in epidemiological studies	Weak or no evidence	Weak or no evidence	A2-Suspected Human Carcinogen
Inadequate evidence or no data are available	Strong evidence in animals; ADME and physiological response in animals is found in humans	Strong mechanistic evidence	
No evidence	Carcinogenicity is observed but tumor type/site not relevant to humans, dosimetry indicates responses for routes or at doses sufficiently high that do not occur in the workplace	Weak or no evidence	A3- Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans
Inadequate evidence	Weak or no evidence	Weak or no evidence	A4-Not Classifiable as a Human Carcinogen
Strong negative evidence	Not necessary	Not necessary	A5-Not Suspected as a Human Carcinogen
Not necessary	Strong evidence of no carcinogenicity in well conducted studies	Strong evidence of no genotoxicity	
No Evidence	No Evidence	No Evidence	No Notation

**Note:** Start with human evidence, then consider animal evidence and mechanistic evidence as indicated in the table.

## Annexe 4 : Exemples de mots clés à utiliser pour identifier des données expérimentales et épidémiologiques

Tableau 9 : Exemple de mots clés pour la recherche bibliographique

Procédé à expertiser	Effet néfaste	Type d'étude	Exposition
Nom et synonyme du procédé	Cancer	Human	Occupational
Substances émises	Carcinogen*	Epidemiology	Work*
	Tumour	case-control	
	Tumor	cohort	
	Neoplasm*	case-referent	
	Malignan*	case-report	
		case-series	
		meta-analysis	
		Animal*	
		Mammal*	
		Rat*	
		Mouse	
		Mice	
		Hamster*	
		Guinea pig	
		Rabbit	
		Dog*	
		Monkey*	







**anses**

**CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER**

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — @Anses\_fr