



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 20 avril 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 cancérogènes :

Analyse du caractère cancérogène 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 cancérogènes.

L'Anses a été saisie le 17 novembre 2017 par la Direction générale du travail (DGT) afin d'identifier de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes.

Dans un premier temps, l'appui scientifique et technique ici mis en œuvre consiste à analyser le caractère cancérogène de quatre procédés identifiés par la DGT en vue de leur inclusion dans l'arrêté de 1993. Dans ce cadre, il a été demandé de préciser, le cas échéant, s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre les champs proposés.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

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 la liste de l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes.

Actuellement la liste figurant dans cet arrêté 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 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 des dispositions réglementaires particulières applicables aux agents chimiques CMR, impliquant notamment une obligation de substitution dès que cela est techniquement possible.

Par ailleurs, 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 agents cancérogènes ou mutagènes, la DGT demande à l'Anses d'apporter un avis sur les nouveaux procédés CMR pouvant relever de l'arrêté de 1993.

Il s'agit ici, dans un premier temps, *via* un appui scientifique et technique, 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 l'arrêté de 1993.

Les 4 procédés identifiés par la DGT sont :

- 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 est 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.

Dans un second temps, il est 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 de 1993. Ces travaux feront l'objet d'un avis de l'Anses ultérieurement.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

La présente note d'appui scientifique et technique a été réalisée par l'unité d'évaluation des substances chimiques de la Direction de l'évaluation des risques. Pour son élaboration, l'Anses s'est appuyée sur son comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et sur le groupe de travail (GT) « silice cristalline ». Cinq experts rapporteurs, membres du CES VSR et un expert rapporteur du groupe de travail « silice cristalline » ont été mandatés afin d'apporter leur appui. Le GT « silice cristalline » a été consulté lors des séances du 9 février et 15 mars 2018. Les travaux ont été présentés au CES VSR pour commentaires lors de la séance du 8 mars 2018.

Afin d'analyser le caractère cancérogène des procédés cités, la méthodologie retenue au regard des délais impartis, a été de réaliser un état des lieux des données disponibles en matière de classification dans cinq systèmes de classification identifiés comme pertinents pour la cancérogénicité. Ces cinq systèmes de classification avaient été identifiés en 2017 dans le cadre d'un travail effectué au sein de l'Anses portant sur la comparaison des différentes classifications des substances cancérogènes en vue de proposer des équivalences entre les classifications issues d'organismes internationaux et la classification européenne définie par le règlement n°1272/2008 (Farion, 2017). Les systèmes de classification retenus sont ceux :

- du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des produits chimiques (règlement dit « CLP ») ;
- du CIRC¹ ;
- de l'US EPA² ;
- du NTP³ ;
- et de l'ACGIH⁴.

Dans le cas de la silice cristalline, d'autres systèmes de classification ont également été investigués.

L'Anses a également sollicité des extractions de la base de données du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) en lien avec ces procédés afin de voir si une exploitation pouvait apporter des éléments utiles dans le cadre de cette demande. L'extraction des données du RNV3P a permis d'identifier des pathologies en relation avec le travail (PRT) pour lesquelles étaient formulées des diagnostics de cancers (codes CIM 10 : C00-C99, D00-D48).

Ces données, bien qu'informatives, représentent uniquement une illustration de cas sur le terrain, et 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 chronique : en effet, les médecins du travail se basent essentiellement sur des données bibliographiques pour établir le lien de causalité, celles-là même qui sont utilisées par les agences nationales et internationales et décrites dans cette note.

L'Anses s'est également appuyée, en tant que de besoin, sur les résultats de travaux précédemment menés ou en cours au sein de l'Anses.

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 de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Travaux exposant aux fumées de soudage

Le terme soudage regroupe de nombreux procédés différents – plus de 80 – dont le plus commun semble être le soudage à l'arc électrique. Les fumées de soudage sont produites lorsque les métaux, chauffés au-delà de leur point de fusion, se vaporisent et se condensent en particules fines (essentiellement <1 µm) (Guha *et al.*, 2017 ; NIOSH, 2002). Selon l'enquête SUMER, en 2010, près de 598 000 salariés étaient exposés aux fumées de soudage en France (DARES, 2013). Les déterminants de l'exposition incluent le procédé utilisé, les matériaux soudés, la ventilation, le degré de confinement, les équipements de protection individuelle... Les différentes méthodes présentent leurs propres avantages techniques mais également leurs propres dangers potentiels pour la santé des travailleurs. Au-delà de la composition complexe des fumées de soudage, la difficulté de cette classification relève donc du fait que les soudeurs ne constituent pas un groupe homogène d'exposition (Guha *et al.*, 2017 ; NIOSH, 2002).

¹ Centre International de Recherche sur le Cancer

² United States Environmental Protection Agency

³ National Toxicology Program

⁴ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

- **Classifications existantes**

Classification du CIRC

Le CIRC a évalué une première fois les fumées de soudage dans la monographie 49, en 1990 (IARC, 1990). Les fumées de soudage avaient été classées « *peut-être cancérogènes pour l'Homme* » (groupe 2B) sur la base de « *preuves limitées chez l'Homme* » et de « *preuves inadéquates chez l'animal* ».

De nouvelles données étant disponibles, le CIRC a réévalué en 2017 la cancérogénicité du soudage et ainsi classé les fumées de soudage comme « *cancérogènes pour l'Homme* » (groupe 1). Cette classification se fonde sur :

- des « *preuves suffisantes chez l'Homme* » que l'exposition aux fumées de soudage est la cause de cancer pulmonaire ;
- des « *preuves limitées chez l'Homme* » que l'exposition aux fumées de soudage est la cause de cancer du rein ;
- des « *preuves limitées chez l'animal* » de la cancérogénicité des fumées de soudage à l'arc sous gaz avec électrode en acier inoxydable (MAG - acier inoxydable) ;

L'intégralité de la monographie du CIRC sur les fumées de soudage sera disponible dans le volume 118, en cours de publication (voir résumé (Guha *et al.*, 2017)).

Classifications CLP, du NTP, de l'US EPA et de l'ACGIH

Aucun autre des organismes susmentionnés n'a évalué les fumées de soudage.

Cependant, il est à noter que le NTP a classé les expositions liées aux radiations UV à large spectre comme « *Cancérogène connu pour l'Homme* » (« *Known to be a human carcinogen* ») dès 2002, en précisant que les soudeurs à l'arc électrique étaient la plus importante population professionnelle exposée aux radiations UV artificielles à large spectre. Cette classification corrobore la classification du CIRC.

- **Travaux de l'Anses**

Extraction des données contenues dans la base de données du RNV3P

Concernant « les fumées de soudage », les 8 expositions d'intérêt considérées sont : « *fumée et gaz de soudage* », « *fumée et gaz de soudage de soudure autogène* », « *fumée et gaz de soudage d'inox* », « *fumée et gaz de soudage d'aluminium* », « *fumée et gaz de brasage tendre* », « *fumée et gaz de soudage électronique (étain, plomb, colophane)* », « *autre fumée de soudage* », et « *fumée et gaz de brasage* ». Le niveau d'imputabilité entre la pathologie en relation avec le travail (PRT) et la ou les exposition(s) est jugé faible, moyen ou fort par le médecin expert du centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Dans cette analyse, seules les expositions d'imputabilité moyenne et forte ont été conservées.

Entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2016, 131 PRT sont associées au moins à l'une des 8 expositions d'intérêt dont 26 (20%) avec une imputabilité considérée comme moyenne ou forte. Seuls ces 26 cas sont décrits ci-après.

La population étudiée est exclusivement masculine (100 %) avec un âge moyen de 62,8 ans (âge médian de 62 ans), allant de 40 à 88 ans. Les deux types de tumeurs malignes diagnostiquées concernent les bronches et le poumon (96,2%), et les fosses nasales et l'oreille moyenne (3,8%). Les

cas se répartissent sur 22 secteurs d'activités, notamment la « construction de véhicules automobiles ». Les deux principaux postes de travail sont : « soudeurs et oxycoupeurs » (65,4%) et « tôliers-chaudronniers » (11,5%).

- **Conclusion**

Considérant que :

- le CIRC a classé les fumées de soudage dans le groupe 1 sur la base de preuves suffisantes chez l'Homme que l'exposition aux fumées de soudage est la cause de cancer pulmonaire ;
- la classification dans le groupe 1 du CIRC est jugée cohérente avec une classification 1A selon le règlement CLP (Farion, 2017) ;

L'Anses estime que les travaux exposant aux fumées de soudage peuvent être ajoutés à la liste des travaux figurant à l'arrêté de 1993, tel que proposé par le DGT.

Dans la mesure où la monographie du CIRC n'était pas publiée lors de la réalisation de cet appui scientifique et que le CIRC est le seul organisme (parmi les 5 considérés) à avoir évalué la cancérrogénicité des fumées de soudage, l'Anses a uniquement pu baser son analyse sur la publication de Guha et al, 2017. Il n'a donc pas été possible d'examiner en détail s'il existait des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champ proposé. En particulier, des interrogations concernant le champ couvert par le terme « fumées de soudage » se posent. Il conviendra donc de revoir cette proposition lors de la publication de la monographie du CIRC.

Par ailleurs, le CIRC a également classé les radiations UV émises par les travaux de soudage « cancérogènes pour l'Homme » (groupe 1) sur la base de « preuves suffisantes chez l'Homme » de l'induction de mélanomes oculaires. L'Anses estime qu'il serait pertinent que les radiations UV émises par les travaux de soudage soient examinées de façon plus approfondie lors de la seconde phase des travaux afin de pouvoir se prononcer sur l'intérêt d'une inscription à la liste des travaux figurant à l'arrêté de 1993.

3.2. Travaux exposant à la silice cristalline

La silice existe à l'état libre sous forme cristalline ou amorphe, et à l'état combiné sous forme de silicates. Du point de vue des effets pathogènes, il est important de faire la distinction entre ces différentes formes (INRS, 1997 & 2017). Les formes cristallines existantes sont : α - et β -quartz, α - et β -tridymite, α - et β -cristobalite, keatite, coesite, stishovite et moganite. Parmi ces formes, les plus communément retrouvées sont le quartz, la cristobalite et la tridymite.

La silice cristalline est utilisée dans de nombreux domaines incluant la fabrication de verre et de céramique, la construction, l'électronique, l'optique, la filtration, l'agriculture, les cosmétiques... En milieu professionnel, l'exposition à la silice cristalline se fait principalement par inhalation. La base de données CAREX (Carcinogen Exposure) sur l'exposition aux agents cancérogènes en Europe a estimé à plus de 3,2 millions le nombre de travailleurs exposés en Europe entre 1990-1993, dont environ 110 000 travailleurs en France (IARC, 2012a). Selon l'enquête SUMER (Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels), 294 900 salariés étaient exposés à la silice cristalline en 2010 en France (Dares, 2015).

- **Classifications existantes**

Les classifications de la silice cristalline selon le CIRC, le règlement CLP, le NTP, l'US-EPA et l'ACGIH sont reportées en annexe 1.

Classification du CIRC

Le CIRC a évalué la cancérogénicité de la silice cristalline sous la forme de quartz ou cristobalite en 1986, 1987, 1996 et 2012 (IARC, 2012a).

En 2012, le CIRC a confirmé la classification actée dès 1996 pour la silice cristalline sous la forme de quartz ou de cristobalite comme cancérogène chez l'Homme (groupe 1). Cette classification se fonde sur :

- des « preuves suffisantes chez l'Homme » que l'exposition aux poussières de quartz et de cristobalite est la cause de cancer pulmonaire ;
- des « preuves suffisantes chez l'animal » de la cancérogénicité des poussières de quartz ;
- des « preuves limitées chez l'animal » de la cancérogénicité des poussières de tridymite et de cristobalite (IARC, 2012a).

Le CIRC rapporte également que certaines études suggèrent une association entre l'exposition à la silice cristalline et l'augmentation d'autres types de cancers (tels que cancers digestifs, cancer du larynx...). Cependant, les cancers autres que pulmonaires ont été peu évalués et les études disponibles ont rarement examiné la relation dose-réponse.

Classification CLP

La silice cristalline ne dispose pas, à ce jour, de classification harmonisée dans le cadre du règlement CLP, quelle que soit la forme considérée (ECHA, 2018).

Cependant, il existe des notifications de classification déclarées par des industriels conformément au règlement CLP pour le quartz, la tridymite et la cristobalite quant à leurs propriétés cancérogènes (catégorie 1A, catégorie 1B ou catégorie 2 en fonction des déclarations) (ECHA, 2018).

Classification du NTP

Le NTP a classé pour la première fois la silice cristalline de taille alvéolaire comme « cancérogène raisonnablement prévisible pour l'Homme » (« *Reasonably anticipated to be a human carcinogen* ») dans la 6^{ème} édition de son rapport annuel sur les cancérogènes (1991). Cette classification a été revue en 2000 (9^{ème} édition), date à partir de laquelle le NTP considère la silice cristalline de taille alvéolaire comme un « cancérogène connu pour l'Homme » (« *Known to be a human carcinogen* »). Elle se fonde sur des études montrant une augmentation des tumeurs pulmonaires chez des travailleurs. Cette classification est maintenue dans sa quatorzième et dernière édition (NTP, 2016).

Classification de l'US EPA

Aucune classification selon l'US-EPA n'a été trouvée pour la silice cristalline.

Classification de l'ACGIH

L'ACGIH classe la silice cristalline (α -quartz et cristobalite) comme un « agent suspecté cancérogène chez l'Homme » (A2) (ACGIH, 2017) sur la base de cancers pulmonaires. Cette classification est attribuée depuis 1998 pour le quartz et depuis 2004 pour la cristobalite (ACGIH, 2010).

Autres classifications

D'autres classifications concernant la cancérogénicité de la silice cristalline basées sur des systèmes de classification variés ont été retrouvées dans la littérature. Parmi eux, nous pouvons noter les classifications suivantes :

- Le Japon classe la silice cristalline (tripoli, cristobalite, quartz et tridymite) comme cancérogène de catégorie 1A selon le GHS⁵ (Japan, 2018);
- La Commission MAK⁶ classe la silice cristalline (fraction alvéolaire de poussières de quartz, de cristobalite et de tridymite) comme un cancérogène pour l'Homme (catégorie 1 selon la définition de la Commission MAK) (MAK, 2000).

Au niveau européen, la directive 2017/2398/CE modifiant la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes ou mutagènes au travail a inscrit les travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue des procédés de travail à la liste de substances, préparations et procédés comme un agent cancérogène (via l'ajout de ces travaux à l'annexe I de la directive 2004/37/CE), considérant la cancérogénicité des poussières de silice cristalline alvéolaire comme démontrée.

- **Travaux de l'Anses**

Extraction des données contenues dans la base de données du RNV3P

Concernant la « silice cristalline », les 4 expositions d'intérêt considérées sont : « silice cristalline », «silice », «roche siliceuse» et «autres roches siliceuses». Le niveau d'imputabilité entre la PRT et la ou les exposition(s) est jugé faible, moyen ou fort par le médecin expert du centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Dans cette analyse, seules les expositions d'imputabilité moyenne et forte ont été conservées.

Entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2016, 225 PRT sont associées au moins à l'une des 4 expositions d'intérêt. Parmi ces 225 PRT, 104 (46,2%) ont une imputabilité jugée moyenne ou forte. Seuls ces 104 cas sont décrits ci-après.

La population étudiée est presque essentiellement masculine (93%) avec un âge moyen de 64,5 ans et un âge médian de 64 ans, allant de 41 à 94 ans. Le cancer bronchique est la principale pathologie diagnostiquée (92,3%). Les principaux secteurs d'activité rencontrés sont la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques » (26%), les « constructions de bâtiments ou de travaux de construction spécialisée » (23,1%), les « autres industries extractives » (13,5%), l' « extraction de houille et de lignite » (8,6%) et la « métallurgie » (5,8%). Les trois premiers postes de travail concernés sont : « mineurs et conducteurs d'installations de mine » (16,3%), « fendeurs et tailleurs de pierre » (12,5%) et « maçons » (8,7%).

Autres travaux de l'Anses

L'Anses s'est autosaisie en 2015 (autosaisine n° 2015-SA-2036) avec pour objectif de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline ainsi que de proposer des mesures de réduction des risques et de prévention. Dans ce cadre, un groupe de travail (GT) a été constitué. La fin des travaux d'expertise est prévue pour fin 2018.

⁵ Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals

⁶ Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

- **Conclusion**

Considérant que :

- la silice cristalline a été classée par le CIRC dans le groupe 1 (silice cristalline sous la forme de poussières de quartz ou de cristobalite) et par le NTP comme « *known to be a human carcinogen* » (silice cristalline de taille alvéolaire) ;
- les classifications selon le CIRC (groupe 1) et le NTP (« *known to be a human carcinogen* ») sont cohérentes avec une classification 1A selon le règlement CLP (Farion, 2017) ;
- la classification de la silice cristalline (α -quartz et cristobalite) selon l'ACGIH (A2) serait cohérente avec une classification 1B ou 2 selon le règlement CLP. Cependant, une équivalence est difficile à déterminer pour ces catégories car des combinaisons de preuves significativement différentes peuvent exister selon les systèmes de classification ;
- la directive 2017/2398 assimile les travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue des procédés de travail à des agents cancérigènes de catégorie 1A ou 1B *via* l'ajout de ces travaux à l'annexe I de la directive 2004/37/CE ;

l'Anses estime pertinent de considérer les travaux exposant à la silice cristalline pour une inclusion à la liste des procédés figurant à l'arrêté de 1993.

Cependant, contrairement à la directive 2017/2398/CE et en accord avec la proposition faite par la DGT, l'Anses considère que les travaux à considérer comme cancérigènes ne doivent pas se restreindre aux expositions à la fraction alvéolaire. En effet, il ne peut être exclu qu'une exposition à des fractions autres qu'alvéolaires puissent également engendrer des cancers. De plus, les travailleurs sont exposés à un ensemble de particules de silice cristalline de tailles granulométriques variées.

En conclusion, l'Anses estime que les « **travaux exposant par voie respiratoire à la poussière de silice cristalline** » peuvent être inclus à la liste des procédés figurant à l'arrêté de 1993.

Il est à noter également que si le choix d'une entrée très large pour ces travaux permet, dans le cadre de la prévention des risques, d'éviter l'exclusion de situations potentiellement à risque, il ne dispense pas de l'obligation d'évaluer régulièrement la nature (via la métrologie), le degré et la durée de l'exposition afin de pouvoir évaluer les risques sanitaires et de définir les mesures de prévention appropriées à mettre en œuvre.

3.3. Travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les HAP représentent une famille de plus d'une centaine de molécules organiques comportant au moins deux cycles aromatiques. Ils sont divisés en deux catégories : les composés de faible poids moléculaire comportant moins de 4 cycles aromatiques et les composés de haut poids moléculaire comportant 4 cycles ou plus. Les HAP se forment au cours des processus de pyrolyse ou de combustion incomplète de matières organiques telles que charbon, bois, huile, tabac, déchets ou aliments (cuisson, séchage, fumage), les quantités et la nature des HAP formés dépendent de la température, de la durée de combustion et de la disponibilité de l'oxygène. Des dérivés du charbon et les produits pétroliers en contiennent des teneurs variables (Afssa, 2003).

- **Classifications existantes**

Classification du CIRC

Il n'y a pas de classification du CIRC sur la famille des HAP en tant que telle. Cependant, le CIRC a évalué la cancérogénicité d'un grand nombre de composés appartenant à cette famille dans le cadre de différentes monographies (IARC, 2010, 2012b, 2013, 2014). Les conclusions de ces travaux sont résumées en annexe 2. Il est à noter que le CIRC a également évalué et classé certaines expositions impliquant des HAP.

L'analyse du tableau en annexe 2 montre la grande hétérogénéité des conclusions du CIRC. En effet, parmi tous les HAP évalués, un seul, le benzo[a]pyrène, est classé en groupe 1 (« cancérogène chez l'Homme »), sur la base de preuves suffisantes chez l'animal et de fortes indications que le mécanisme d'action cancérogène est transposable à l'Homme. Cinq composés sont classés dans le groupe 2A (« probablement cancérogène chez l'Homme ») et 16 dans le groupe 2B (« possiblement cancérogène chez l'Homme »). Tous les autres composés évalués par le CIRC (une cinquantaine) sont classés en groupe 3 « non classifiables » quant à leur cancérogénicité, c'est-à-dire que les preuves de cancérogénicité sont inadéquates chez l'Homme et inadéquates ou limitées chez l'animal.

De même, pour l'évaluation de la cancérogénicité d'expositions impliquant des HAP, les classifications sont hétérogènes : 7 sont classées dans le groupe 1 (distillation de goudron de houille, exposition en tant que ramoneur, exposition pendant le pavage et les travaux de toiture au brai de goudron de houille, production d'aluminium, gazéification de charbon, production de coke et gaz d'échappement de moteurs diesel, suie), 3 dans le groupe 2A (fabrication d'électrodes de carbone, exposition professionnelle aux bitumes oxydés et leurs émissions lors de la couverture des toitures et créosotes), 3 dans le groupe 2B (exposition professionnelle aux bitumes de distillation directe et leurs émissions lors du revêtement des routes, exposition professionnelle aux bitumes durs et leurs émissions lors des travaux d'asphalte coulé, gaz d'échappement de moteurs essence) et 1 dans le groupe 3 (production de carbure de calcium).

Classification CLP

Dix composés possèdent une classification harmonisée au niveau Européen (ECHA, 2018) (voir annexe 2). Mis à part le naphthalène classé en catégorie 2 (cancérogène suspecté), tous les composés ayant été proposés pour une classification harmonisée sont classés en catégorie 1B (cancérogène supposé). Il est à noter que la classification pour les substances chimiques se faisant au cas par cas si des préoccupations fortes sont mises en évidence (et non pas systématiquement comme les substances actives phytopharmaceutiques et biocides), il n'est pas étonnant de retrouver dans cette liste uniquement des composés présentant un danger.

A noter qu'une proposition de classification en catégorie 1B du dibenzo[a,l]pyrène a été déposée à l'ECHA. Le processus d'évaluation est actuellement en cours au niveau Européen.

Le règlement CLP a également classé un grand nombre de dérivés du pétrole et du charbon, majoritairement en catégorie 1A ou 1B, dans lesquels des HAP sont susceptibles d'être retrouvés⁷.

Classification du NTP

Le NTP a évalué 16 composés, tous classés « Cancérogènes raisonnablement prévisibles pour l'Homme » (« *Reasonably Anticipated To Be Human Carcinogens* ») (voir annexe 2). Cette classification indique qu'il y a soit :

1. des preuves limitées chez l'Homme ;
2. des preuves suffisantes chez l'animal ;
3. des preuves insuffisantes chez l'Homme et l'animal, mais que la substance appartient à une famille de substances déjà classées par le NTP.

⁷ Il est à noter que les conditions pour une classification cancérogène de certains de ces composés est fonction des teneurs spécifiques de substances cancérogènes présentes au sein de ces composés.

Mis à part le naphthalène (classé en 2004), ces classifications sont relativement anciennes (1981 ou 1989), et à prendre avec précaution (NTP, 2016).

De plus, l'homogénéité retrouvée ici (plus importante que dans les autres systèmes de classification détaillés ici), peut également s'expliquer par le fait qu'il n'existe que deux catégories de classification dans le système de classification du NTP.

Classification de l'US EPA

L'US EPA a évalué 17 HAP quant à leurs propriétés cancérigènes (voir annexe 2).

Parmi les 15 composés étudiés en commun avec le CIRC, les conclusions des évaluations sont très similaires entre les deux organismes et donc très hétérogène d'un composé à l'autre. Aucune homogénéité ne semble donc pouvoir être dégagée quant aux propriétés cancérigènes de ces composés.

Classification de l'ACGIH

L'ACGIH a classé 7 HAP quant à leurs propriétés cancérigènes (ACGIH, 2017 ; voir annexe 2).

- Trois en A2, « Cancérigène suspecté pour l'Homme » (« *Suspected Human Carcinogen* ») : benz[a]anthracène, benzo[a]pyrène et benzo[b]fluoranthène en 1990 ;
- Deux en A3, « Cancérigène confirmé chez l'animal avec une pertinence inconnue chez l'Homme » (« *Confirmed Animal Carcinogen With Unknown Relevance to Humans* ») : chrysène en 1990 et naphthalène en 2013 ;
- Deux en A4, « non classable comme cancérigène » (« *Not classifiable as a Human Carcinogen* ») : 1-méthyl-naphthalène et 2-méthyl-naphthalène en 2006.

Ici également, pour les 7 composés évalués, les classifications diffèrent d'un composé à l'autre.

De plus, sur la base des précédents travaux menés à l'Agence, il semble difficile de faire correspondre les classifications A2 ou A3 avec une catégorie de classification du CIRC ou du CLP, sans examiner plus dans le détail les évaluations (Farion, 2017).

• Travaux de l'Anses

Extraction des données contenues dans la base de données du RNV3P

Concernant « les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP », les 8 expositions d'intérêt considérées sont : « HAP », « hydrocarbure aromatique et dérivé », « autres HAP », « créosote », « benzo[a]pyrène », « anthracène », « méthylcholanthrène », et « pyrène ». Le niveau d'imputabilité entre la PRT et la ou les exposition(s) est jugé faible, moyen ou fort par le médecin expert du centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Dans cette analyse, seules les expositions d'imputabilité moyenne et forte ont été conservées.

Entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2016, 332 PRT sont associées au moins à l'une des 8 expositions d'intérêt dont 184 cas (55,4%) avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. Seuls ces 184 cas sont décrits ci-après.

La population étudiée est essentiellement masculine (97%) avec un âge moyen de 63,4 ans (un âge médian de 62,5 ans), allant de 31 à 91 ans. Les pathologies diagnostiquées sont principalement les tumeurs malignes de la vessie (52,7%), des bronches et du poumon (33,2%) et les autres tumeurs malignes de la peau (4,3%). Les premiers secteurs rencontrés sont : « sidérurgie » (7,1%), « construction de routes et autoroutes » (6%), « administration publique générale » (4,9%) et « entretien

et réparation de véhicules automobiles » (3,8%). Les principaux postes de travail concernés sont : « manœuvres de chantier de travaux publics » (7,6%), « mécaniciens et réparateurs de véhicules à moteur » (6%), « mécaniciens et réparateurs de machines agricoles et industrielles » (5,4%), « conducteurs d'engins de terrassement et de matériels similaires » (5,4%), « plombiers et tuyauteurs » (4,9%), « tôliers-chaudronniers » (4,9%), « réglers et conducteurs de machines-outils » (4,9%), « conducteurs d'installations de transformation et de traitement des métaux » (4,9%) et « conducteurs de poids lourds et de camions » (3,8%).

• Conclusion

Il existe un très grand nombre de composés faisant partie de la famille des HAP. Tous n'ont pas été étudiés, mais ceux ayant fait l'objet d'une évaluation présentent des classifications variables selon le composé étudié, et ceci de façon relativement commune à tous les organismes de classification. Au-delà des propriétés cancérogènes, ces classifications peuvent également être le reflet d'un manque de données. En effet, une des difficultés pour évaluer la cancérogénicité des HAP composé par composé, est de pouvoir disposer de données humaines, l'exposition étant quasi systématiquement une exposition à un mélange de composés.

De plus, les expositions impliquant des HAP, évaluées par le CIRC (ainsi que l'ACGIH pour le carburant diesel et le NTP pour les particules d'échappement diesel), présentent également des classifications différentes selon le procédé examiné.

Il semble donc compliqué au premier abord de généraliser la cancérogénicité, que ce soit dans une approche par substance ou par type d'exposition. En effet, les différences de classification observées pouvant être la résultante d'une véritable différence de potentiel cancérogène, ou bien (plus probablement) d'une différence de données disponibles. De plus, l'approche substance par substance, réalisée ici en premier lieu, n'est probablement pas la plus pertinente pour cette famille de composés.

Par conséquent, une investigation plus approfondie est jugée nécessaire dans le cadre de la deuxième phase de cette saisine afin de pouvoir se prononcer sur une précision ou une restriction du champ de l'entrée proposée « travaux exposants aux hydrocarbures aromatiques polycycliques » dans l'arrêté.

3.4. Travaux exposant aux cytostatiques

Le terme cytostatique se dit d'une substance ayant la propriété de bloquer la multiplication cellulaire et employée dans le traitement des tumeurs (Larousse, 2014). Il existe un grand nombre de cytostatiques dont la structure chimique est variée. Ils peuvent être classés en fonction de leurs modes d'action (Vidal, 2018) dont les principaux sont :

- Les alkylants, dont les moutardes à l'azote, les nitroso-urées, les dérivés du platine ;
- Les agents du fuseau, dont les vinca-alcaloïdes et les taxanes ;
- Les anti-métabolites, tels que les antipurines, les antipirimidines ou les antifoliques ;
- Les antibiotiques intercalants ;
- Les inhibiteurs des topoisomérases.

Selon l'enquête SUMER (Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels), 49 400 salariés étaient exposés à des cytostatiques en 2010 en France (DARES, 2013). Les personnels pouvant être exposés aux cytostatiques dans le cadre professionnel sont les infirmiers, les pharmaciens, les techniciens de pharmacie, les aides-soignants, les agents d'hygiène, voire les médecins. Ils peuvent être exposés lors de la préparation des solutions, l'administration des médicaments aux patients, la gestion des déchets, la gestion des excréta des malades et le nettoyage des surfaces de travail. Ces expositions peuvent se faire lors d'un contact direct (peau, muqueuses, conjonctives, etc.) avec la

substance ou de son inhalation sous forme d'un aérosol, ou encore à la suite d'une situation accidentelle (bris de flacon, projection ou piqûre) (Tigha-Bouaziz, 2017).

- **Classification des cytostatiques**

Classification du CIRC

Il n'existe pas de classification du CIRC sur les travaux exposant aux cytostatiques en général.

Cependant, le CIRC (IARC 1975, 1976, 1978, 1987, 1990, 2012c) a examiné la cancérogénicité de 47 substances pouvant *a priori* être considérées comme des cytostatiques. Ce nombre peut ne pas être exhaustif : étant donné le délai imparti pour traiter de cette demande, une recherche complète n'a pas pu être conduite⁸. Parmi ces 47 substances, 12 sont classées dans le groupe 1 (agents cancérogènes), 9 dans le groupe 2A (agents probablement cancérogènes), 12 dans le groupe 2B (agents peut-être cancérogènes) et 14 dans le groupe 3 (agents inclassables quant à leur cancérogénicité), indépendamment de leurs mécanismes d'action biologiques (voir Annexe 3). Ces différentes classifications peuvent refléter soit des propriétés cancérogènes différentes, soit une base de données plus ou moins importante et de qualité variable en fonction des composés. Il est à noter qu'aucune de ces classifications ne se base sur des études épidémiologiques réalisées chez les travailleurs.

Classification CLP

Les classifications selon le règlement CLP ont été recherchées uniquement pour les substances identifiées comme ayant fait l'objet d'une évaluation par le CIRC.

Aucune des substances évaluées par le CIRC ne possède actuellement de classification harmonisée selon le règlement CLP. Cependant, quand il existe des notifications de classification déclarées par des industriels conformément au règlement CLP, les substances examinées sont classées pour leurs propriétés cancérogènes (catégories 1A ou 1B ou 2, en fonction des substances considérées) (ECHA, 2018) (voir annexe 3).

Classification du NTP

Les classifications selon le NTP ont été recherchées uniquement pour les substances identifiées comme ayant fait l'objet d'une évaluation par le CIRC.

Selon le NTP, plusieurs substances évaluées par le CIRC sont considérées comme des « cancérogènes connus pour l'Homme » (« *Known to be a human carcinogen* ») ou comme des « cancérogènes raisonnablement prévisibles pour l'Homme » (« *Reasonably anticipated to be human carcinogens* »). Toutes les substances considérées comme des « cancérogènes connus pour l'Homme » correspondent à celles classées en groupe 1 par le CIRC. Les substances « cancérogènes raisonnablement prévisibles pour l'Homme » correspondent à des substances classées dans les groupes 2A et 2B du CIRC. Ainsi pour les composés étudiés à la fois par le CIRC et le NTP, les conclusions des évaluations sont cohérentes (voir annexe 3).

Classifications de l'US EPA et de l'ACGIH

⁸ En comparaison, le nombre de médicaments anticancéreux disposant d'une autorisation de mise sur le marché et actuellement commercialisés en France serait supérieur à 100 (Lepage, N., Canal-Raffin, M., Villa, A. Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux (2018) Toxicologie Analytique et Clinique, 29, pp. 387-417.)

Les classifications selon l'US-EPA et l'ACGIH ont été recherchées uniquement pour les substances identifiées comme ayant fait l'objet d'une évaluation par le CIRC. Aucune classification n'a été retrouvée selon l'US-EPA ou l'ACGIH.

- **Travaux de l'Anses**

Extraction des données contenues dans la base de données du RNV3P

Concernant les « cytostatiques », la seule exposition d'intérêt considérée est « antinéoplasique et immunosuppresseur », recherchée également par le mémo-clinique (zone textuelle qui accompagne les données codées selon les thésaurus de la base de données du RNV3P). Le niveau d'imputabilité entre la PRT et la ou les exposition(s) a été jugé faible, moyen ou fort par le médecin expert du centre de consultation de pathologie professionnelle (CCPP). Dans cette analyse, seules les expositions d'imputabilité moyenne ou forte ont été conservées.

Entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2016, 11 PRT sont associées à l'exposition d'intérêt dont une seule avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. Il s'agit d'une femme âgée 56 ans avec comme pathologie diagnostiquée « le lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés » et travaillant comme personnel infirmier dans le secteur de la santé et action sociale.

- **Conclusion**

En raison de leur action sur la prolifération des cellules cibles atteintes par le cancer mais aussi sur celle des cellules saines, les cytostatiques sont susceptibles de présenter des propriétés cancérigènes. Les classifications de plusieurs cytostatiques par le CIRC et le NTP renforcent cette hypothèse. En effet, parmi les 47 substances évaluées par le CIRC (liste non exhaustive) et identifiées comme étant *a priori* des cytostatiques, 7 (soit 14,8%) sont à la fois classées dans le groupe 1 du CIRC (voir IARC volume 100A, 2012a) et considérées comme des « cancérigènes connus pour l'Homme » (« *Known to be a human carcinogen* ») par le NTP (NTP, 2016) : l'azathioprine, le busulfan, le chlorambucil, le cyclophosphamide, le melphalan, le méthyl-CCNU (ou semustine) et le thiotepa. Ces classifications sont cohérentes avec une classification 1A selon le règlement CLP (Farion, 2017).

Cependant, l'existence de modes d'action pharmacologiques variés et de différents classements peut suggérer des propriétés cancérigènes plus ou moins sévères en fonction du composé considéré. Par conséquent, sur la base du travail réalisé dans les délais impartis, il n'est pas possible de conclure pour l'ensemble des cytostatiques. Une investigation plus approfondie est donc jugée nécessaire dans le cadre de la deuxième phase de cette saisine afin de pouvoir se prononcer en vue d'une éventuelle inscription des travaux exposant aux cytostatiques dans l'arrêté de 1993 ainsi que sur une potentielle précision ou restriction du champ d'application.

Conclusion générale

Sur la base des travaux réalisés dans le cadre de cet appui scientifique et technique, l'Anses recommande :

- Concernant les **travaux exposant aux fumées de soudage**, leur inclusion à la liste des travaux figurant à l'arrêté de 1993. Les données disponibles n'ont pas permis de préciser ou de restreindre le champ proposé par la DGT et celui-ci pourra éventuellement être revu lors de la publication de la monographie du CIRC. L'Anses souhaite néanmoins attirer l'attention sur le potentiel cancérigène des rayonnements UV émises par les travaux de soudage et propose un travail approfondi afin de pouvoir se prononcer sur l'intérêt ou non de les inscrire à la liste des travaux figurant à l'arrêté de 1993.

- Concernant les **travaux exposant à la silice cristalline**, que soit incluse à la liste des travaux figurant à l'arrêté de 1993 l'entrée : « **travaux exposant par voie respiratoire à la poussière de silice cristalline** ».
- Concernant les **travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)**, une analyse plus approfondie dans le cadre de la deuxième phase de cette saisine, afin de pouvoir se prononcer sur une précision ou une restriction du champ de l'entrée proposée par la DGT.
- Concernant les **travaux exposant aux cytostatiques**, une analyse plus approfondie dans le cadre de la deuxième phase de cette saisine, afin de pouvoir se prononcer en vue d'une éventuelle inscription dans l'arrêté de 1993 ainsi que sur une potentielle précision ou restriction du champ d'application.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Classification ; Procédés ; Cancérogénicité ; Cancérogène ; Fumées de soudage ; Silice cristalline ; Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques ; HAP ; Cytostatiques.

Classification; Process; Carcinogenicity; Carcinogen; Welding fumes; Crystalline silica; Polycyclic Aromatic Hydrocarbons; PAH; Cytostatics.

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH. 2010. Silica, crystalline : α -quartz and cristobalite : Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 7th Edition Documentation. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (18p).
- ACGIH. 2017. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices.
- Afssa. 2003. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'avis sur l'évaluation des risques présentés par le benzo(a)pyrène (B(a)P) et par d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), présents dans diverses denrées ou dans certaines huiles végétales, ainsi que sur les niveaux de concentration en HAP dans les denrées au-delà desquels des problèmes de santé risquent de se poser.
- ECHA. Base de données de l'inventaire C&L. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Consulté le 15 février 2018.
- DARES. 2013. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Dares analyses, septembre 2013, n° 054, 9p (<http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/2013-054-2.pdf>).
- DARES. 2015. Les expositions aux cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. Un zoom sur huit produits chimiques. Dares analyses, octobre 2015, n° 074, 10p (<http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/2015-074.pdf>).
- Farion, Nicolas. 2017. « Comparaison des différentes classifications des substances cancérigènes en vue de proposer des équivalences entre les classifications issues d'organismes internationaux et la classification européenne. » Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud.
- Guha, N., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Vilahur, N., Muller, K. et Straif K. 2017. "Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide." *The Lancet Oncology* 18 (5):581-582. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30255-3.
- IARC. 1975. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Volume 9.
- IARC. 1976a. Some naturally occurring substances. Volume 10.
- IARC. 1976b. Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics. Volume 11.
- IARC. 1978. Some N-nitroso compounds. Volume 17.
- IARC. 1987. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42.
- IARC, 1990a. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Chromium, Nickel and Welding. VOLUME 49
- IARC. 1990b. IARC monographs. Pharmaceutical drugs. Volume 50.
- IARC. 2010. IARC monographs. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Volume 92.
- IARC. 2012a. IARC monographs. Arsenic, metals, fibres and dusts. A review of human carcinogens. Volume 100C.
- IARC. 2012b. IARC monographs. Chemical Agents And Related Occupations. Volume 100F.
- IARC. 2012c. IARC monographs. Pharmaceuticals. Volume 100A.

- IARC 2013. IARC monographs. Bitumens and Bitumen Emissions, and some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Volume 103.
- IARC 2014. IARC monographs. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Volume 105.
- INRS. 2017. <http://www.inrs.fr/risques/silice-cristalline/ce-qu-il-faut-retenir.html>. Consulté le 20 Février 2018
- INRS. 1997. Silice cristalline. Fiche toxicologique n°232.
- Japan GHS classification. http://www.safe.nite.go.jp/english/ghs/ghs_download.html. Consulté le 15 février 2018.
- Larousse. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cytostatique/21453>. Consulté le 08 février 2018.
- MAK. 2000. MAK collection for Occupational Health and Safety. Silica, crystalline: quartz dust, cristobalite dust and tridymite dust (respirable fraction). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb0sio2fste0014/pdf>
- NIOSH. 2002. Nomination of welding fumes for toxicity studies.
- NTP. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition. (2016) <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>
- Tigha-Bouaziz N, Tourab D, Nezzal A. 2017. Exposition professionnelle aux cytostatiques et leurs effets CMR chez le personnel de sante : le point sur la question. Environ Risque Sante; 16 : 491-502. doi : 10.1684/ers.2017.1068
- VIDAL. <https://www.vidal.fr/>. Consulté le 08 février 2018.

ANNEXE 1

Liste des classifications pour la silice cristalline selon le CLP, le CIRC, le NTP, l'US-EPA et l'ACGIH

Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
<p>Groupe 1</p> <p>Silice cristalline sous la forme de quartz ou de cristobalite</p> <p>(IARC, 2012 – volume 100C)</p>	<p>Pas classification harmonisée</p> <p>Notification : Carc. 1A ou Carc. 1B ou Carc. 2 pour le quartz</p> <p>Notification : Carc. 2 pour la tridymite</p> <p>Notification : Carc. 1A ou Carc. 2 pour la cristobalite</p> <p>(15 février 2018)</p>	<p><i>“Known to be a human carcinogen”</i></p> <p>Silica, crystalline (respirable size) (listée pour la première fois avec cette classification dans la 9^{ème} édition, 2000)</p>	<p>NE</p>	<p>A2</p> <p>α-quartz (première classification en 1998) et cristobalite (première classification 2004) (ACGIH, 2010)</p>

NE : non évalué

ANNEXE 2

Liste des classifications existantes pour les composés HAP selon le CLP, le CIRC, le NTP, l'ACGIH et l'US-EPA

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
1,4-Dimethylphenanthrene	22349-59-3	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
11H-Benz(bc)aceanthrylene	202-94-8	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
11H-Benz[bc]aceanthrylene	202-94-8	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
13H-Dibenzo[a,g]fluorene	207-83-0	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
1-Methylchrysene	3351-28-8	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
1-Methylnaphtalene	90-12-0	NE	NC	NE	NE	A4 (2006)
1-Methylphenanthrene	832-69-9	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
2-Methylchrysene	3351-32-4	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
2-Methylfluoranthene	33543-31-6	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
2-Methylnaphtalene	91-57-6	NE	NC	NE	Data inadequate for an assessment of human carcinogenic potential (1999 guidelines)	A4 (2006)
2-Nitronaphtalene	581-89-5	NE	Carc. 1B (ATP 00)	NE	NE	NE
3-Methylchrysene	3351-31-3	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
3-Methylfluoranthene	1706-01-0	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
4H-Cyclopenta[def]chrysene	202-98-2	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
4-Methylchrysene	3351-30-2	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
5,6-Cyclopenteno-1,2-benzanthracene	7099-43-6	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
5-methyl-chrysene	3697-24-3	2B (2010 volume 92)	– NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 5 ^{ème} édition, 1989)	NE	NE
6-Methylchrysene	1705-85-7	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
7H-Dibenzo[c,g]carbazole	194-59-2	2B (2013 - volume 103)	NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE
Acenaphthene	83-32-9	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Acenaphthylene	208-96-8	NE	NC	NE	D (1991) (1986 Guidelines)	NE
Acepyrene	25732-74-5	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Anthanthrene	191-26-4	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Anthracene	120-12-7	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	D (1991) (1986 Guidelines)	NE
Benz[a]anthracene	56-55-3	2B (2010 - volume 92)	Carc 1B (ATP 01)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	B2 (1990) (1986 Guidelines)	A2 (1990)
Benz[j]aceanthrylene	202-33-5	2B (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Benz[a]acridine	225-11-6	3 (2013 - volume 103)	NC	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Benz[c]acridine	225-51-4	3 (2013 - volume 103)	NC	NE	NE	NE
Benz[l]aceanthrylene	211-91-6	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Benzo[a]pyrene	50-32-8	1 (2012 - volume 100F)	Carc 1B (ATP 00)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	Carcinogenic to humans (2005 guidelines)	A2 (1990)
Benzo[b]fluoranthene	205-99-2	2B (2010 - volume 92)	Carc 1B (ATP 00)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	B2 (1990) (1986 Guidelines)	A2 (1990)
Benzo[c]phenanthrene	195-19-7	2B (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Benzo[j]fluoranthene	205-82-3	2B (2010 - volume 92)	Carc 1B (ATP 00)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Benzo[k]fluoranthene	207-08-9	2B (2010 volume 92) –	Carc 1B (ATP 00)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 5 ^{ème} édition, 1989)	B2 (1990) (1986 Guidelines)	NE
Benzo[a]fluoranthene	203-33-8	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[a]fluorene	238-84-6	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[b]chrysene	214-17-5	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[b]fluorene	243-17-4	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophene	239-35-0	3 (2013 volume 103) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophene	239-35-0	3 (2013 volume 103) -	NC	NE	NE	NE
Benzo[c]fluorene	205-12-9	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[e]pyrene	192-97-2	3 (2010 volume 92) –	Carc 1B (ATP 00)	NE	NE	NE
Benzo[g]chrysene	196-78-1	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Benzo[ghi]fluoranthene	203-12-3	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Benzo[ghi]perylene	191-24-2	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	D (1990) (1986 Guidelines)	NE
Carbazole	86-74-8	2B (2013 volume 103) -	NC	NE	NE	NE
Chrysene	218-01-9	2B (2010 volume 92) –	Carc 1B (ATP 00)	NE	B2 (1990) (1986 Guidelines)	A3 (1990)
Coronene	191-07-1	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Cyclopenta[c,d]pyrene	27208-37-3	2A (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Dibenz[a,h]anthracene	53-70-3	2A (2010 volume 92) –	Carc 1B (ATP 01)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	B2 (1990) (1986 Guidelines)	NE
Dibenz[a,c]anthracene	215-58-7	3 (2010 volume 92) –	NC	NE	NE	NE
Dibenz[a,h]acridine	226-36-8	2B (2013 volume 103) -	NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Dibenz[a,j]acridine	224-42-0	2A (2013 - volume 103)	NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE
Dibenz[a,j]anthracene	224-41-9	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Dibenz[c,h]acridine	224-53-3	2B (2013 - volume 103)	NC	NE	NE	NE
Dibenzo[a,h]pyrene	189-64-0	2B (2010 - volume 92)	Carc 1B (Si acté par la Commission Européenne)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE
Dibenzo[a,i]pyrene	189-55-9	2B (2010 - volume 92)	Carc 1B (Si acté par la Commission Européenne)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2ème édition, 1981)	NE	NE
Dibenzo[a,l]pyrene	191-30-0	2A (2010 - volume 92)	NC (en cours de consultation publique. Proposition : Carc. 1B)	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 5 ^{ème} édition, 1989)	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Dibenzo[h,rst]pentaphene	192-47-2	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
Dibenzo[a,e]fluoranthene	5385-75-1	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
Dibenzo[a,e]pyrene	192-65-4	3 (2010 volume 92)	– NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 5 ^{ème} édition, 1989)	NE	NE
Dibenzo[e,l]pyrene	192-51-8	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
Dibenzothiophene	132-65-0	3 (2013 volume 103)	- NC	NE	NE	NE
Dihydroaceanthrylene	641-48-5	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	NE	NE
Fluoranthene	206-44-0	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	D (1990) (1986 Guidelines)	NE
Fluorene	86-73-7	3 (2010 volume 92)	– NC	NE	D (1990) (1986 Guidelines)	NE
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	193-39-5	2B (2010 volume 92)	– NC	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 2 ^{ème} édition, 1981)	B2 (1990) (1986 Guidelines)	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Substance	n°CAS	Classification CIRC	Classification CLP	Classification NTP (2016)	Classification US EPA	Classification ACGIH
Naphtalene	91-20-3	2B (2002 - Volume 82)	Carc 2 (ATP 00)	« <i>reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 11ème édition, 2004)	C (1986 Guidelines) Cannot be determined (1996 Guidelines) (1998)	A3 (2013)
Naphtho[1,2-b]fluoranthene	111189-32-3	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Naphtho[2,1-a]fluoranthene	203-20-3	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Naphtho[2,3e]pyrene	193-09-9	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Perylene	198-55-0	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Phenanthrene	85-01-8	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	D (1990) (1986 Guidelines)	NE
Picene	213-46-7	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE
Pyrene	129-00-0	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	D (1990) (1986 Guidelines)	NE
Triphenylene	217-59-4	3 (2010 - volume 92)	NC	NE	NE	NE

NE : non évalué
NC : non classé

Appui scientifique et technique de l'Anses
Demande n° 2017-SA-0237

ANNEXE 3

Liste des classifications pour des cytostatiques examinées par le CIRC selon le CLP, le CIRC, le NTP, l'US-EPA et l'ACGIH

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
Amsacrine	51264-14-3	Intercalation de l'ADN	Groupe 2B (2000 – vol. 76)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Azacitidine	320-67-2	Anti-métabolite	Groupe 2A (1990 – vol. 50)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B ou Carc. 2	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 8 ^{ème} édition, 1998)	NE	NE
Azaserine	115-02-6	Non trouvé dans le VIDAL Antibiotique ; inhibiteur enzymatique des voies glutaminergiques	Groupe 2B (1976 – vol. 10)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
Azathioprine	446-86-6	Anti-métabolite	Groupe 1 (2012 - vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)	NE	NE
BCNU (carmustine)	154-93-8	Alkylant	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> »	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
				Notification: Carc. 1B	(listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)		
Bléomycine	11056-6-7	Antibiotique cytostatique	Groupe 2B (1987 – suppl. 7)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
Busulfan	55-98-1	Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)	NE	NE
CCNU (lomustine)	13010-47-4	Alkylant	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)	NE	NE
Chlorambucil	305-03-3	Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 2 ^{ème} édition, 1981)	NE	NE
Chlornaphazine	494-03-1	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Chlorozotocine	54749-90-5	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2A (1990 – vol. 50)	CAS non trouvé	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> »	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
					(listé pour la première fois dans la 8 ^{ème} édition, 1998)		
Cisplatine	15663-27-1	Alkylant	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B ou Carc. 2	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 5 ^{ème} édition, 1989)	NE	NE
Cyclophosphamide	50-18-0	Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 1 ^{ère} édition, 1980)	NE	NE
Dacarbazine	4342-03-4	Alkylant	Groupe 2B (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B ou Carc. 2	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)	NE	NE
Dactinomycine	50-76-0	Antibiotique cytotoxique	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	NE	NE	NE
Daunorubicine	20830-81-3	Antibiotique cytotoxique	Groupe 2B (1976 – vol. 10)	Pas de classification harmonisée	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
				Notification: Carc. 2			
Doxorubicine	23214-92-8	Antibiotique cytotoxique	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« Reasonably anticipated to be a human carcinogen » (listé pour la première fois dans la 4 ^{ème} édition, 1985)	NE	NE
Ethoglucid	1954-28-5	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1976 – vol. 11)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Etoposide	33419-42-3	Alcaloïde végétal Inhibiteur de la topo-isomérase II	Groupe 1 (2000 – vol. 76)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
Etoposide en combinaison avec cisplatine et bléomycine	na	Mélange de substances : inhibiteur de topoisomérase II + alkylant + antibiotique cytotoxique	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	na	NE	NE	NE
5-fluorouracil	51-21-8	Antimétabolite	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
Hydroxycarbamide	127-07-1	Autre antinéoplasique	Groupe 3 (2000 – vol. 76)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc.	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
				2			
Ifosfamide	3778-73-2	Alkylant	Groupe 3 (1981 – vol. 26)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	NE	NE	NE
Mannomustine	576-68-1	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1975 – vol. 9)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Medphalan	8057-25-8	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1975 – vol. 9)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
Melphalan	148-82-3	Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A ou Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 1 ^{ère} édition, 1980)	NE	NE
6-mercaptopurine	50-44-2	Antimétabolite	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B ou Carc. 2	NE	NE	NE
Merphalan	531-76-0	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2B (1975 – vol. 9)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
Methotrexate	59-05-2	Antimétabolite	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
				Notification: Carc. 2			
Methyl-CCNU (semustine)	13909-09-6	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 6 ^{ème} édition, 1991)	NE	NE
Mitoxantrone	65271-80-9	Intercalant	Groupe 2B (2000 – vol. 76)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
MOPP (combinaison de vincristine, prednisone, moutarde nitrogène et procabazine)	na	Mélange de substances : poison du fuseau + glucocorticoïde + alkylant + inhibiteur de la monoamine oxidase	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	na	NE	NE	NE
Mitomycine	50-07-7	Alkylant	Groupe 2B (1976 – vol. 10)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B ou Carc. 2	NE	NE	NE
Moutarde azotée	555-77-1	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	CAS non trouvé	NE	NE	NE
N-oxide moutarde azotée	51-75-2	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2B (1975 – vol. 9)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Prednimustine	29069-24-7	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1990 – vol. 50)	Aucune information CLP	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
Procarbazine hydrochloride	366-70-1	Alkylant	Groupe 2A (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 2 ^{ème} édition, 1981)	NE	NE
Streptozocine	18883-66-4	Antibiotique alkylant	Groupe 2B (1978 – vol. 17)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« <i>Reasonably anticipated to be a human carcinogen</i> » (listé pour la première fois dans la 2 ^{ème} édition, 1981)	NE	NE
Teniposide	29767-20-2	Non trouvé dans le VIDAL Alcaloïde végétal	Groupe 2A (2000 – vol. 76)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	NE	NE	NE
Thiotepa	52-24-4	Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1B	« <i>Known to be a human carcinogen</i> » (listé dans cette catégorie pour la première fois dans la 2 ^{ème} édition, 1998)	NE	NE
Treosulfan	299-75-2	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 1 (2012 – vol. 100A)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 1A	NE	NE	NE

Appui scientifique et technique de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0237 »

Nom	CAS	Mode d'action	Classification du CIRC	Classification selon le CLP	Classification du NTP (2016)	Classification de l'US-EPA	Classification de l'ACGIH
Triaziquone	68-76-8	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Aucune information CLP	NE	NE	NE
Trichlorméthine	817-09-4	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2B (1990 – vol. 50)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
Uramustine	66-75-1	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 2B (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
Vinblastine sulfate	143-67-9	Poison du fuseau	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
Vincristine sulfate	2068-78-2	Poison du fuseau	Groupe 3 (1987 – suppl. 7)	Pas de classification harmonisée Notification: Carc. 2	NE	NE	NE
2,4,6-tris(1-aziridinyl)-s-triazine (tétramine)	51-18-3	Non trouvé dans le VIDAL Alkylant	Groupe 3 (1975 – vol. 9)	Aucune information CLP	NE	NE	NE

NE : non évalué

