

# Préambule aux Monographies du CIRC (1991)

## 1. GENERALITES

En 1969, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a entrepris un programme d'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme des produits chimiques et la publication de monographies sur des produits chimiques spécifiques. Le programme des *Monographies* a depuis lors été élargi, et comprend désormais l'étude des expositions à des mélanges complexes de produits chimiques (liées à certaines professions et à certains comportements, par exemple), ainsi que des expositions à d'autres agents tels que les rayonnements et les virus. Lors de la publication du Supplément 6 (CIRC, 1987a), les *Monographies du CIRC sur l'Evaluation du Risque Cancérogène pour l'Homme des Substances Chimiques* sont devenues les *Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme*, la série ayant changé de titre pour tenir compte de l'élargissement du programme.

Les critères d'évaluation du risque cancérogène pour l'homme, formulés en 1971, ont été adoptés par les groupes de travail dont les délibérations ont abouti à la publication des 16 premiers volumes de la série des *Monographies du CIRC*. Ces critères ont été revus par la suite par d'autres groupes de travail (CIRC, 1977, 1978, 1979, 1982, 1983, 1987b, 1988, 1991a; Vainio *et coll.*, 1992).

Dernière mise à jour : 5 janvier 1999

## 2. OBJECTIF ET PORTEE

Le programme a pour but de procéder, avec l'aide de groupes de travail composés d'experts internationaux, à l'examen critique et à l'évaluation des données concernant la cancérogénicité d'un grand nombre de situations où l'homme est exposé à des agents (ci-après désignés par l'expression 'expositions humaines'), puis de les publier sous forme de monographies. Ces *Monographies* peuvent aussi indiquer les domaines où des recherches complémentaires s'imposent.

Les *Monographies* constituent une première étape dans l'estimation du risque cancérogène, étape consistant en l'examen de toutes les données pertinentes en vue d'apprécier la valeur des arguments avancés pour montrer que certaines expositions sont susceptibles de modifier l'incidence du cancer chez l'homme. La deuxième étape de l'estimation du risque cancérogène pour l'homme est l'estimation quantitative du risque. Des évaluations quantitatives détaillées de données épidémiologiques peuvent être présentées dans les *Monographies*, mais aucune extrapolation n'est faite au delà des valeurs pour lesquelles on dispose de données. Il n'est procédé à aucune extrapolation quantitative à l'homme à partir des données expérimentales.

Dans ces monographies, on emploie le terme 'cancérogène' pour décrire une exposition susceptible d'accroître l'incidence des néoplasmes malins; dans certains cas, l'induction de néoplasmes bénins (voir Section 9) peut permettre de conclure que l'exposition est cancérogène. On emploie les termes 'néoplasme' et 'tumeur' de façon interchangeable.

Certaines études épidémiologiques et expérimentales montrent que différents agents peuvent intervenir à différents stades du processus cancérogène, et que plusieurs mécanismes peuvent être en cause. L'objectif des monographies a été, dès le départ, d'évaluer les indications de cancérogénicité à quelque stade du processus de la cancérogenèse que ce soit, indépendamment des mécanismes d'action. On peut cependant avoir recours aux données sur ces mécanismes dans l'évaluation globale (CIRC, 1991a, Vainio *et coll.* 1992; CIRC, 1995; Kane *et coll.*, 1996; Capen *et coll.*, 1999; voir aussi Section 12).

Les monographies peuvent aider les autorités nationales et internationales à estimer les risques et à prendre toutes mesures préventives qui s'imposeraient. Les évaluations auxquelles procèdent les groupes de travail du CIRC sont des appréciations scientifiques à caractère qualitatif, portant sur les indications positives ou négatives de cancérogénicité apportées par les données dont on dispose sur l'agent considéré. Ces évaluations ne constituent que l'une des composantes d'un ensemble d'informations sur lesquelles peuvent se fonder les réglementations. Les autres éléments à prendre en considération pour prendre des décisions en la matière sont susceptibles de différer d'une situation à l'autre et d'un pays à l'autre, en fonction de critères socio-économiques et de priorités nationales. **Par conséquent, aucune recommandation n'est formulée en ce qui concerne l'élaboration de réglementations ou de législations, celles-ci étant du ressort de chaque gouvernement et/ou d'autres organisations internationales.**

Les *Monographies* du CIRC font autorité en tant que source de données sur la cancérogénicité d'un grand nombre d'expositions humaines. Une enquête effectuée auprès des utilisateurs en 1988 a montré que les *Monographies* sont consultées par différents organismes dans 57 pays. Chaque volume est en général tiré à 4000 exemplaires et communiqué aux gouvernements, organismes de réglementation et spécialistes intéressés. On peut également se procurer les *Monographies* en s'adressant au service des publications du CIRC ou au service de la distribution et des ventes de

publications de l'Organisation mondiale de la Santé à Genève.

Dernière mise à jour: 7 décembre 1999

### 3. CHOIX DES SUJETS D'ETUDE POUR LES MONOGRAPHIES

Les sujets d'étude sont choisis en fonction de deux principaux critères : a) il existe une exposition humaine attestée; et b) il existe des indices ou une présomption de cancérogénicité. Le terme 'agent' désigne des composés chimiques spécifiques, des groupes de composés chimiques, des agents physiques (comme les rayonnements) et des facteurs biologiques (comme les virus) ainsi que des associations d'agents auxquelles donnent lieu, par exemple, les expositions professionnelles ou les comportements personnels et culturels (tabagisme, mode d'alimentation). Les produits chimiquement analogues et les composés présentant des caractéristiques biologiques ou physiques semblables à celles de substances soupçonnées d'être cancérogènes peuvent également être pris en considération, même en l'absence de données concernant un éventuel effet cancérogène chez l'homme ou l'animal de laboratoire.

Un suivi de la littérature scientifique est assuré, afin d'y relever toutes les données publiées susceptibles d'être utiles à l'évaluation du risque cancérogène; les enquêtes du CIRC sur les produits chimiques faisant l'objet de tests de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire (CIRC, 1973-1999 et les répertoires sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer (CIRC, 1976-1996) 1996) font souvent état des expositions susceptibles d'être inscrites à l'ordre du jour des réunions à venir. Des groupes de travail spéciaux convoqués par le CIRC en 1984, 1989, 1991, 1993 et 1998 ont formulé des recommandations sur les agents qui devraient faire l'objet d'une évaluation dans le cadre de la série des monographies du CIRC (CIRC, 1984, 1989, 1991b, 1993, 1998a,b).

A mesure que l'on recueille de nouvelles données sur des sujets ayant déjà fait l'objet de monographies, des réunions sont organisées dans le but de procéder à des réévaluations et des versions révisées des monographies sont publiées.

Dernière mise à jour: 5 janvier 1999

### 4. DONNEES RETENUES POUR LES MONOGRAPHIES

Les *Monographies* n'incluent pas nécessairement l'ensemble de la bibliographie concernant le sujet d'une évaluation. Seules sont prises en compte les données que le groupe de travail aura considérées comme utiles à l'évaluation.

S'agissant des données biologiques et épidémiologiques, seuls les travaux publiés ou acceptés pour publication dans la littérature scientifique aisément accessible sont examinés par les groupes de travail. A l'occasion, il est tenu compte de rapports émanant des pouvoirs publics lorsqu'ils ont fait l'objet d'un examen collégial et qu'ils sont largement diffusés. Dans certains cas particuliers, on prend en considération, à titre exceptionnel, des rapports non publiés mais se présentant sous leur forme définitive et auxquels le public a accès, si l'on considère qu'il est opportun d'en tenir compte pour procéder à l'évaluation finale (voir Section 12). Pour les sections consacrées aux propriétés physico-chimiques et à la production, à l'utilisation, à la présence et à l'analyse des agents considérés, on peut utiliser des sources d'information non publiées.

Dernière mise à jour: 5 janvier 1999

### 5. LE GROUPE DE TRAVAIL

L'examen des données et les évaluations sont réalisés par un groupe de travail composé d'experts qui ont pour mandat : i) de s'assurer que toutes les données pertinentes ont été réunies; ii) de sélectionner les données utiles à l'évaluation en fonction de leur valeur scientifique; iii) de préparer des résumés précis de ces données, afin de permettre au lecteur de suivre le raisonnement du groupe de travail; iv) d'évaluer les résultats des études expérimentales et épidémiologiques sur le cancer; v) d'évaluer les données nécessaires à la compréhension du mécanisme d'action; et vi) de faire une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme de l'exposition à l'agent considéré.

Au début de chaque ouvrage, figurent le nom et l'adresse des membres du groupe de travail qui ont participé aux délibérations et aux évaluations. Tout membre du groupe de travail y siège en qualité de scientifique et non en tant que mandataire d'une organisation, d'un gouvernement ou d'une industrie. De plus, des représentants d'organismes nationaux et internationaux et d'associations représentatives de l'industrie peuvent être invités en tant qu'observateurs.

Dernière mise à jour: 19 janvier 1999

## 6. METHODES DE TRAVAIL

Un an environ avant la réunion du groupe de travail, le CIRC dresse la liste des agents qui feront l'objet des prochaines monographies et sélectionne les participants en consultation avec d'autres experts. Ensuite, les données biologiques et épidémiologiques pertinentes sont recueillies par le Service d'Identification et d'Évaluation des Cancérogènes du CIRC auprès de sources d'information reconnues sur la cancérogenèse — y compris des banques de données telles que MEDLINE et TOXLINE.

Pour les produits chimiques et certains mélanges complexes, l'essentiel du recueil des données, ainsi que la préparation des avant-projets des sections sur les propriétés chimiques et physiques, sur l'analyse, la production et l'utilisation, et sur la présence de ces composés, s'effectuent dans le cadre d'un contrat distinct financé par le *National Cancer Institute* des États-Unis. Des membres d'associations représentatives de l'industrie peuvent contribuer à la préparation des sections relatives à la production et aux utilisations. Les données relatives à la production et à la commercialisation sont tirées de textes édités par les pouvoirs publics et de publications commerciales, et parfois, sont obtenues par contact direct avec les industries. Il peut arriver que certaines données concernant la production d'un agent ne soient pas accessibles car leur caractère confidentiel fait obstacle à leur publication. Les renseignements relatifs aux utilisations sont généralement tirés de sources publiées, mais des contacts directs avec les fabricants permettent souvent de les compléter. L'on s'efforce de compléter ces renseignements à l'aide de données obtenues d'autres sources, tant nationales qu'internationales.

Six mois avant la réunion, les documents obtenus sont communiqués aux experts ou utilisés par le personnel du CIRC pour rédiger les avant-projets des différentes sections des monographies. Le CIRC revoit ces avant-projets puis les envoie avant la réunion, aux fins d'examen, à tous les participants du groupe de travail.

Le groupe de travail se réunit à Lyon durant sept à huit jours afin d'examiner et de mettre définitivement au point le texte des monographies, et de formuler les évaluations. Après la réunion, la copie révisée de chaque monographie est vérifiée en consultant la documentation de référence, puis préparée pour publication. L'objectif est de publier les monographies dans les six mois suivant la réunion du groupe de travail.

Les études dont on dispose sont résumées par le groupe de travail notamment pour ce qui concerne les aspects qualitatifs discutés plus bas. Les résultats numériques sont généralement indiqués comme ils apparaissent dans l'original; lorsque c'est nécessaire, et pour faciliter les comparaisons, les unités sont converties. Le groupe de travail peut procéder à des analyses supplémentaires des données publiées et les utiliser dans l'évaluation; les résultats de ces analyses supplémentaires figurent entre crochets. Si un aspect important d'une étude, affectant directement son interprétation, doit être mentionné au lecteur, un commentaire figure entre crochets.

Dernière mise à jour: 5 janvier 1999

## 7. DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION

Au début de chaque monographie, plusieurs sections apportent des précisions sur l'importance de l'exposition humaine passée et présente, les sources d'exposition, les personnes les plus susceptibles d'être exposées, ainsi que les facteurs favorisant l'exposition considérée.

La plupart des monographies consacrées à des produits chimiques spécifiques, à des groupes de produits chimiques ou à des mélanges complexes comportent des sections relatives aux données chimiques et physiques et à l'analyse, la production, l'utilisation et la présence de ces composés. D'autres monographies, traitant par exemple d'agents physiques, d'expositions professionnelles et d'habitudes culturelles, peuvent quant à elles comporter des sections consacrées aux perspectives historiques, à la description d'une industrie ou d'une habitude, à la chimie du mélange complexe considéré, ou à la taxinomie. Les monographies consacrées aux agents biologiques comportent des parties sur la structure et la biologie, les méthodes de détection, l'épidémiologie de l'infection et les maladies cliniques autres que le cancer.

Pour les expositions chimiques, le numéro d'enregistrement et la dénomination générique la plus récente des Chemical Abstracts Services ainsi que la dénomination générique du système UICPA sont indiqués. D'autres synonymes sont donnés mais la liste n'en est pas nécessairement exhaustive. La taxinomie et la structure des agents biologiques sont décrites, ainsi que le degré de variabilité, le cas échéant.

L'information concernant les propriétés chimiques et physiques et, notamment, les données relatives à l'identification, à la présence et à l'activité biologique sont indiquées. Figurent également, pour les agents biologiques, le mode de répllication, le cycle vital, les cellules cibles, la persistance et le temps de latence ainsi que la réponse immunitaire de l'hôte. Pour les substances chimiques, une description des produits commerciaux est donnée avec leurs noms commerciaux, leurs caractéristiques et les informations existant sur leur composition et leurs impuretés. Certains des noms commerciaux

peuvent être ceux de mélanges dont l'agent en cours d'évaluation n'est qu'un des éléments.

La partie consacrée à l'analyse ou à la détection a pour but de donner au lecteur un aperçu des méthodes actuelles, et notamment de celles qui sont les plus largement utilisées pour la réglementation. Les méthodes de contrôle de l'exposition humaine sont mentionnées le cas échéant. Le choix de telle ou telle méthode ne constitue ni une évaluation critique, ni une recommandation, intentionnelle ou implicite. Le CIRC édite une série d'ouvrages intitulés *Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement* (CIRC, 1978–93), qui décrivent des méthodes validées d'analyse d'un grand nombre de produits et de mélanges chimiques. Pour les agents biologiques, les méthodes de détection et d'estimation de l'exposition sont indiquées, y compris leur sensibilité, leur spécificité et leur reproductibilité.

Les dates de la première synthèse et de la première production commerciale d'un agent ou d'un mélange sont indiquées; pour les agents n'existant pas à l'état naturel, cette information peut permettre de faire une estimation raisonnable de la date avant laquelle aucune exposition humaine audit agent n'a pu avoir lieu. La date où la première exposition a été signalée est aussi précisée. Sont également décrites les méthodes actuelles ou passées de synthèse utilisées dans la production commerciale, ainsi que les différentes méthodes de production pouvant donner lieu à différentes impuretés.

Des données relatives à la production, au commerce international et aux différentes utilisations sont réunies pour diverses régions représentatives, comprenant en général l'Europe, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique. On se gardera toutefois d'en conclure que ces régions ou ces pays sont nécessairement les seules ou les principales sources, ou les seuls ou les principaux utilisateurs de l'agent considéré. Certaines des utilisations signalées peuvent n'avoir plus cours ou ne plus faire l'objet d'une utilisation importante, et la liste n'en est pas nécessairement exhaustive. Dans le cas des médicaments, la mention de leur utilisation thérapeutique ne correspond pas nécessairement à la pratique actuelle, et n'implique aucune prise de position quant à leur efficacité clinique.

Les renseignements apportés sur la présence d'un agent ou d'un mélange dans l'environnement se fondent sur les informations obtenues par contrôle et surveillance des concentrations dans le milieu de travail, dans l'air, l'eau et le sol, dans les aliments et les tissus animaux et humains. Sont également fournies, lorsqu'elles sont connues, les données relatives à la formation, la persistance et la bio-accumulation de l'agent. Dans le cas de mélanges, d'industries, d'occupations professionnelles ou de procédés industriels, des renseignements sont fournis sur tous les agents présents. Un aperçu historique est également présenté, où l'on fait état des variations intervenues au fil du temps dans la composition chimique, les propriétés physiques ou les niveaux d'exposition professionnelle en indiquant la période et le lieu. Pour les agents biologiques, l'étendue de l'épidémiologie de l'infection est donnée.

Pour certains pays, des indications sont données en ce qui concerne les réglementations et directives (enregistrement des pesticides, teneur maximale autorisée dans l'alimentation, valeur limite d'exposition professionnelle par exemple), afin de donner une idée de l'exposition potentielle; toutefois, ces données ne rendent pas nécessairement compte de la situation la plus récente, car les seuils sont constamment revus et modifiés. Si aucune indication n'est fournie sur la réglementation de tel ou tel pays, il ne faut pas en conclure que l'exposition en question ne fait l'objet d'aucune réglementation dans ledit pays. Dans le cas des agents biologiques, sont indiquées les législations et mesures de lutte, y compris les vaccins et les traitements.

Dernière mise à jour: 5 janvier 1999

## 8. ETUDES DU CANCER CHEZ L'HOMME

### a) Types d'études considérés

Trois types d'études épidémiologiques contribuent à l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme : les études de cohorte, les études cas-témoins et les études de corrélation (ou écologiques). Exceptionnellement, on peut disposer de résultats d'essais randomisés. Il est aussi possible que soient examinées des études cliniques et des rapports de cas isolés de cancer.

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

Dans les études de corrélation, les unités d'investigation sont le plus souvent des populations entières (comme par exemple dans des secteurs géographiques particuliers ou à des moments particuliers), et la fréquence des cancers est associée à une mesure globale de l'exposition de la population à l'agent, au mélange ou à la circonstance d'exposition étudiée. Du fait que l'exposition individuelle n'est pas connue, un rapport de cause à effet est cependant moins facile à prouver à partir d'études de corrélation qu'à partir d'études de cohorte et d'études cas-témoins. Les rapports de cas isolés se basent généralement sur un soupçon, fondé sur l'expérience clinique, de ce que la coïncidence de deux événements (à savoir une exposition particulière et la survenue d'un cancer) a été plus fréquente que ce que l'on pourrait attendre du seul fait du hasard. Les rapports de cas isolés pèchent généralement par un manque de vérification complète des cas dans une population, de la définition ou de l'étendue de la population à risque et de l'estimation du nombre de cas attendus en

l'absence d'exposition. Les incertitudes entourant l'interprétation des rapports de cas isolés et des études de corrélation les rendent inaptes, sauf exception, à former la seule base permettant de conclure à un rapport causal. En revanche, lorsqu'ils sont pris avec les études cas-témoins et les études de cohorte, ils peuvent étayer matériellement le jugement qu'un rapport de cause à effet est bien réel.

Les études épidémiologiques des néoplasmes bénins et des lésions présumées préneoplasiques et d'autres points estimés pertinents pour le cancer sont également examinés par les groupes de travail. Ils peuvent, dans certains cas, renforcer les conclusions tirées des études sur le cancer.

#### *b) Qualité des études considérées*

Les monographies n'ont pas pour intention de résumer toutes les études publiées. Celles qui sont jugées insuffisantes ou non pertinentes à l'évaluation sont généralement omises. Il se peut qu'elles soient brièvement mentionnées, notamment lorsque l'information qu'elles contiennent est considérée comme un complément utile à celle issue d'autres rapports ou lorsqu'elles fournissent les seules données disponibles. Leur inclusion n'implique pas l'acceptation de la validité du protocole d'étude ou de l'analyse et de l'interprétation des résultats, et ses limites sont clairement soulignées entre crochets à la fin de la description de l'étude.

Il est nécessaire de prendre en compte l'éventuel rôle de biais, de facteurs de confusion et du hasard dans l'interprétation des études épidémiologiques. Par 'biais', on entend l'intervention de facteurs dans le protocole d'une étude ou son déroulement qui mèneraient de façon erronée à surestimer ou à sous-estimer l'association entre la maladie et un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition. Par 'confusion', on entend une situation dans laquelle la relation avec la maladie apparaît plus étroite ou moins étroite qu'elle n'est réellement en raison d'une association entre le facteur causal apparent et un autre facteur associé à une augmentation ou à une diminution de l'incidence de la maladie. En évaluant la mesure dans laquelle ces facteurs ont été minimisés dans une étude particulière, les groupes de travail examinent un certain nombre d'aspects du protocole et de l'analyse tels qu'ils sont décrits dans le rapport de l'étude. La plupart de ces considérations s'appliquent aussi bien aux études cas-témoins, de cohorte que de corrélation. Le manque de clarté de l'un quelconque de ces aspects dans le compte rendu d'une étude peut affaiblir sa crédibilité et le poids qu'on lui donne dans l'évaluation finale de l'exposition.

Tout d'abord, la population étudiée, la maladie (ou les maladies) et l'exposition doivent avoir été bien définies par les auteurs. Les cas de maladie dans la population étudiée doivent avoir été identifiés d'une façon indépendante de l'exposition en question, et l'exposition doit avoir été établie de façon indépendante de l'état pathologique.

Deuxièmement, les auteurs doivent tenir compte, dans le protocole de l'étude et dans l'analyse, d'autres variables qui peuvent influencer sur le risque pathologique et peuvent avoir été liées à l'exposition en question. La confusion potentielle par de telles variables doit avoir été prise en compte soit dans le protocole de l'étude, soit par appariement, soit dans l'analyse, par correction statistique. Dans les études de cohorte, les comparaisons avec les taux locaux de maladie peuvent être plus appropriées qu'avec les taux nationaux. Des comparaisons internes de fréquence de la maladie entre les individus ayant différents niveaux d'exposition doivent également avoir été faites dans l'étude.

Troisièmement, les auteurs doivent avoir signalé les données de base sur lesquelles sont fondées les conclusions, même si des analyses statistiques sophistiquées ont été employées. A tout le moins, ils doivent avoir donné le nombre de cas et de témoins exposés et non exposés dans une étude cas-témoins et le nombre de cas observés et attendus dans une étude de cohorte. D'autres tabulations selon le temps écoulé depuis le début de l'exposition et d'autres facteurs chronologiques sont également importants. Dans une étude de cohorte, les données sur toutes les localisations de cancer et toutes les causes de décès doivent avoir été données, pour révéler l'éventualité d'un biais de déclaration. Dans une étude cas-témoins, les effets des facteurs examinés autres que l'exposition en question doivent avoir été signalés.

Enfin, les méthodes statistiques employées pour obtenir les estimations du risque relatif, les taux absolus de cancer, les intervalles de confiance et les tests de signification, et pour corriger la confusion, doivent avoir été clairement énoncées par les auteurs. Les méthodes employées doivent de préférence avoir été les techniques généralement acceptées peaufinées depuis le milieu des années 1970. Ces méthodes ont été revues pour les études cas-témoins (Breslow & Day, 1980) et pour les études de cohorte (Breslow & Day, 1987).

#### *c) Inférences sur le mécanisme d'action*

Les analyses détaillées des risques relatifs et des risques absolus en fonction des variables temporelles, comme l'âge lors de la première exposition, le temps écoulé depuis la première exposition, la durée de l'exposition, l'exposition cumulée et le temps écoulé depuis la fin de l'exposition, sont passées en revue et résumées lorsqu'elles sont disponibles. L'analyse des rapports temporels peut être utile pour formuler des modèles de cancérogenèse. Notamment, de telles analyses peuvent suggérer qu'un cancérigène agit à un stade précoce ou tardif dans le processus de la cancérogenèse, bien qu'elles ne permettent au mieux que de tirer des inférences indirectes sur le mécanisme d'action de l'agent considéré. Une attention particulière est consacrée aux mesures des marqueurs biologiques de l'exposition au cancérigène ou à son action, comme les adduits à l'ADN ou aux protéines, ainsi que les marqueurs des stades initiaux du processus cancérogène, comme la mutation des proto-oncogènes, lorsqu'ils sont incorporés aux études épidémiologiques qui s'intéressent à l'incidence du cancer ou à la mortalité par cancer. De telles mesures permettront de tirer des inférences sur les mécanismes présumés

d'action (CIRC, 1991a; Vainio et coll., 1992).

#### d) *Critères de causalité*

Une fois que la qualité des différentes études épidémiologiques a été résumée et évaluée, un jugement est porté sur l'intensité des indices selon lesquels l'agent, le mélange ou la circonstance d'exposition en question est cancérigène pour l'homme. En formulant son jugement, le groupe de travail prend en compte plusieurs critères de causalité. Une association franche (à savoir un risque relatif élevé) est un meilleur indicateur de causalité qu'une association faible, bien que l'on sache qu'un risque relatif faible n'implique pas nécessairement une absence de causalité et qu'il peut être important si la maladie est courante. Les associations répétées dans plusieurs études de protocole identique ou utilisant différentes méthodes épidémiologiques, ou encore menées dans différents contextes d'exposition ont plus de chance de mettre en évidence une relation de cause à effet que des observations isolées tirées d'études uniques. S'il y a incohérence des résultats entre plusieurs enquêtes, les raisons éventuelles en sont recherchées (comme les différences dans l'intensité de l'exposition), et les résultats des études jugées de haute qualité ont davantage de poids que ceux des études dont la méthode est jugée moins fiable. Si le soupçon de cancérigénicité provient essentiellement d'une seule étude, ces données ne sont pas combinées à celles d'études plus récentes dans toute réévaluation ultérieure du degré des indications de cancérigénicité.

Si le risque de la maladie en question croît avec le degré d'exposition, on considère qu'il y a une forte indication de causalité, bien que l'absence d'une réponse proportionnelle ne prouve pas nécessairement l'absence d'une relation de causalité. La démonstration d'une diminution du risque après l'arrêt ou la diminution de l'exposition des individus ou des populations entières est également en faveur d'une interprétation de causalité des résultats.

Bien qu'un cancérigène puisse agir sur plus d'une cible, la spécificité d'une association (à savoir une survenue accrue de cancer sur une localisation anatomique ou d'un type morphologique) accroît la plausibilité d'un rapport de cause à effet, notamment lorsque l'excès de cancer est limité à un type morphologique dans le même organe.

Bien qu'ils soient rarement disponibles, les résultats provenant d'essais randomisés montrant différents taux chez les individus exposés et les individus non exposés donnent des indications particulièrement probantes d'un rapport de cause à effet.

Lorsque plusieurs études épidémiologiques donnent peu ou pas d'indication d'une association entre une exposition et un cancer, on peut émettre le jugement que, dans l'agrégat, elles donnent une indication d'absence de cancérigénicité. Un tel jugement suppose tout d'abord que les études qui le soutiennent répondent d'une manière suffisante aux normes de conception et d'analyse décrites plus haut. En particulier, il faut que la possibilité que le biais, la confusion ou la mauvaise classification de l'exposition ou de son résultat puisse expliquer les résultats observés soit examinée et exclue avec une certitude raisonnable. En outre, les études que l'on juge méthodologiquement solides doivent être compatibles avec un risque relatif égal à l'unité pour tout niveau d'exposition observé et, lorsqu'elles sont examinées ensemble, elles doivent donner un risque relatif combiné égal ou proche de l'unité et ayant un intervalle de confiance étroit, en raison d'une taille de population suffisante. De plus, ni une étude isolée ni les résultats combinés de toutes les études ne doivent montrer de tendance régulière d'augmentation du risque relatif de cancer avec le niveau d'exposition. Il est important de noter qu'une indication d'absence de cancérigénicité obtenue de cette façon à partir de plusieurs études épidémiologiques ne peut s'appliquer qu'au(x) type(s) de cancer étudié(s) et aux niveaux de doses et aux intervalles entre la première exposition et l'observation de la maladie semblables ou inférieurs à ceux observés dans toutes les études. L'expérience avec le cancer humain montre que, dans certains cas, la période allant de la première exposition au développement d'un cancer clinique est rarement inférieure à 20 ans; les périodes de latence de beaucoup inférieures à 30 ans ne peuvent pas constituer une indication d'une absence de cancérigénicité.

Dernière mise à jour: 19 janvier 1999

## 9. ETUDES DU CANCER CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE

Tous les cancérigènes humains connus, étudiés de façon adéquate chez l'animal de laboratoire, ont donné des résultats positifs dans une espèce animale au moins (Wilbourn *et coll.*, 1986; Tomatis *et coll.*, 1989). Pour plusieurs agents [les aflatoxines, l'aminobiphenyle, l'azathioprine, la chique de bétel avec tabac, le bis(chlorométhyle)éther et le chlorométhyle méthyle éther (qualité technique), le chlorambucil, la chlornaphazine, la ciclosporine, les brais de houille, les goudrons de houille, les contraceptifs oraux combinés, le cyclophosphamide, le diéthylstilboestrol, le melphalan, le méthoxy-8 psoralène associé à une exposition aux ultraviolets A, le gaz moutarde, le myléran, la naphthylamine-2, les oestrogènes non stéroïdiens, l'oestrogénothérapie de substitution, les oestrogènes stéroïdiens, le rayonnement solaire, le thiotépa et le chlorure de vinyle], la cancérigénicité chez l'animal de laboratoire a été établie ou fortement soupçonnée avant que les études épidémiologiques ne confirment leur cancérigénicité chez l'homme (Vainio *et coll.*, 1995). Bien que cette association ne puisse pas être établie avec certitude que tous les agents et les mélanges qui induisent un cancer chez l'animal de laboratoire sont également cancérigènes chez l'homme, néanmoins, en l'absence de données suffisantes sur l'homme, il est biologiquement plausible et prudent de considérer ces agents et mélanges pour lesquels on dispose d'indications suffisantes de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire comme s'ils présentaient un risque cancérigène

pour l'homme. L'éventualité qu'un agent donné puisse provoquer un cancer par un mécanisme spécifique à l'espèce qui n'opère pas chez l'homme (voir Section 12) doit également être prise en considération.

La nature et l'étendue des impuretés ou des contaminants présents dans le produit chimique ou le mélange évalué sont données lorsqu'elles sont connues. La souche animale, le sexe, le nombre par groupe, l'âge au début du traitement et la survie sont indiqués.

Les autres types d'études résumées comprennent : les expériences dans lesquelles l'agent ou le mélange a été administré conjointement à des cancérogènes ou des facteurs connus pour modifier les effets cancérogènes; les études dans lesquelles l'objet principal n'est pas le cancer mais une lésion précancéreuse définie; et les expériences de la cancérogénicité de métabolites et de dérivés connus.

Pour les études expérimentales de mélanges, on prend en compte la possibilité de changement des propriétés physico-chimiques de la substance testée au cours du recueil, du stockage, de l'extraction, de la concentration et de la livraison. Les interactions chimiques et toxicologiques des composants des mélanges peuvent avoir pour résultat des rapports dose-effet non linéaires.

Une évaluation est effectuée quant à la pertinence pour l'exposition humaine d'échantillons testés chez l'animal de laboratoire, ce qui peut donner lieu à l'examen : i) des caractéristiques physiques et chimiques; ii) des substances constitutives indiquant la présence d'une classe de substance; iii) des résultats des tests de recherche d'effets génétiques et apparentés, y compris les adduits à l'ADN, la mutation et l'expression des proto-oncogènes et l'inactivation de gènes tumoro-suppresseurs. La pertinence des résultats obtenus, par exemple, avec les virus animaux analogues aux virus évalués dans la monographie doit également être prise en considération. Ils peuvent donner des informations biologiques et mécanistiques pertinentes pour la compréhension du processus de la cancérogenèse chez l'homme et peuvent renforcer la plausibilité d'une conclusion selon laquelle l'agent biologique examiné est cancérogène pour l'homme.

#### a) *Aspects qualitatifs*

Evaluer le risque cancérogène suppose que l'on tient compte de plusieurs considérations d'ordre qualitatif, à savoir : i) les conditions dans lesquelles l'expérience a été menée, notamment la voie d'administration et les modalités d'exposition, l'espèce animale, la souche, le sexe, l'âge, la durée du suivi; ii) la concordance des résultats, par exemple d'une espèce à l'autre et d'un organe cible à l'autre; iii) la gamme des réponses néoplasiques, depuis les lésions préneoplasiques et les tumeurs bénignes jusqu'aux néoplasmes malins; iv) le rôle possible de facteurs de modification.

Comme il est mentionné plus haut (voir Section 4), les monographies n'ont pas pour objectif de résumer toutes les études publiées sur la question. Les études sur l'animal de laboratoire qui sont insuffisantes (par exemple de durée trop courte, menées avec trop peu d'animaux, survie médiocre; voir plus bas) ou dont on estime qu'elles ne sont pas pertinentes à l'évaluation sont généralement écartées. Les directives concernant le protocole d'expériences de cancérogénicité ont été décrites (par exemple, Montesano *et coll.*, 1986).

Parmi les questions importantes qu'examine le groupe de travail pour l'interprétation et l'évaluation de chaque étude, on peut citer les suivantes : i) avec quelle précision l'agent a-t-il été défini et, dans le cas des mélanges, avec quelle exactitude a-t-il été rendu compte de la caractérisation de l'échantillon ? ii) la dose a-t-elle été convenablement contrôlée, particulièrement dans le cas d'expériences par inhalation ? iii) les doses utilisées et la durée de l'expérience étaient-elles adéquates, et la survie des animaux traités a-t-elle été comparable à celle des témoins ? iv) chaque groupe comprenait-il un nombre d'animaux suffisant ? v) a-t-on fait appel à des animaux des deux sexes ? vi) les groupes d'animaux ont-ils été formés de manière aléatoire ? vii) la durée d'observation a-t-elle été suffisante ? viii) a-t-on correctement rendu compte des données obtenues ? si elles sont disponibles, les données récentes sur l'incidence de tumeurs spécifiques chez des témoins diachroniques ainsi que chez des témoins concomitants doivent être prises en considération lors de l'évaluation de la réponse tumorale.

Lorsque, au cours d'une étude donnée des tumeurs bénignes apparaissent en association avec des tumeurs malignes et trouvent leur origine dans le même type de cellule d'un organe ou d'un tissu, et qu'elles semblent constituer une étape dans le processus de progression vers la malignité, il peut être fondé de les associer pour évaluer l'incidence tumorale (Huff *et coll.*, 1989). L'apparition de lésions que l'on suppose préneoplasiques peut dans certains cas aider à établir la plausibilité biologique de telle ou telle réponse néoplasique observée. Si un agent ou un mélange n'induit que des néoplasmes bénins qui ne semblent pas subir de transition immédiate vers la malignité, il doit cependant systématiquement être soupçonné d'être cancérogène et doit être étudié plus en détail.

#### b) *Aspects quantitatifs*

La probabilité que des tumeurs apparaissent peut être fonction de l'espèce, du sexe, de la souche, et de l'âge de l'animal, de la dose de cancérogène administrée ainsi que de la voie d'exposition et de sa durée. Si l'on constate que l'incidence des néoplasmes croît en même temps que l'exposition, l'inférence d'une relation de cause à effet entre l'exposition et le développement de néoplasmes se trouve renforcée.

La configuration de la relation dose-effet peut varier considérablement selon l'agent étudié et selon l'organe cible. Les

lésions de l'ADN, tout comme une division cellulaire accrue, sont d'importants aspects de la cancérogenèse, et la prolifération cellulaire constitue un déterminant fort des relations dose-effet pour certains cancérogènes (Cohen & Ellwein, 1990). De nombreux produits chimiques nécessitent une activation métabolique avant d'être convertis en intermédiaires réactifs, si bien que les aspects métaboliques autant que pharmacocinétiques jouent un rôle important dans l'établissement du profil dose-effet. La saturation d'étapes telles que l'absorption, l'activation, l'inactivation et l'élimination du cancérogène peut donner lieu à une relation dose-effet non linéaire, de même que la saturation de processus tels que la réparation de l'ADN (Hoel *et coll.*, 1983; Gart *et coll.*, 1986).

### c) Analyse statistique des expériences à long terme chez l'animal

L'un des facteurs pris en considération par le groupe de travail concerne la qualité de l'information fournie pour chaque groupe d'animaux traités, soit : i) le nombre d'animaux étudiés et d'animaux ayant fait l'objet d'un examen histologique; ii) le nombre d'animaux présentant un type donné de tumeur; et iii) la durée de survie. Les méthodes statistiques utilisées doivent être clairement indiquées, et faire appel à des techniques reconnues que l'on aura adaptées au but poursuivi (Peto *et coll.*, 1980; Gart *et coll.*, 1986). Lorsqu'aucune différence de survie n'est observée entre les groupes témoins et les groupes traités, le groupe de travail compare généralement la proportion d'animaux présentant chaque type de tumeur dans chacun des groupes. Dans le cas contraire, il recherche si l'on a ou non procédé aux ajustements voulus pour tenir compte des différences observées dans les taux de survie. On compare, par exemple, le nombre d'animaux porteurs de tumeurs par rapport au nombre effectif d'animaux (vivants au moment où la première tumeur est décelée), pour le cas où les différences majeures de survie interviennent avant l'apparition des tumeurs; on utilise des tables de survie, lorsque les tumeurs sont visibles ou lorsqu'elles peuvent être considérées comme 'fatales' parce que le décès intervient rapidement après le développement de la tumeur; enfin, on utilise le test Mantel-Haenszel ou régression logistique pour des tumeurs occultes qui n'ont pas d'effet sur le risque de décès des animaux, mais qui ont été découvertes 'fortuitement' à l'autopsie.

Dans la pratique il peut être difficile de classer les tumeurs selon qu'elles ont entraîné le décès ou qu'elles sont incidentes. Plusieurs méthodes d'ajustement en fonction de la survie ont été élaborées, pour lesquelles il n'est pas nécessaire d'établir cette distinction (Gart *et coll.*, 1986), mais elles n'ont pas été totalement évaluées.

Dernière mise à jour: 19 janvier 1999

## 10. AUTRES ELEMENTS D'APPRECIATION DE LA CANCEROGENICITE ET DE SES MECANISMES

Pour parvenir à une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme (voir Section 12), le groupe de travail e-amine aussi d'autres données jugées utiles. La nature des données retenues pour le résumé dépend de l'agent considéré.

En ce qui concerne les produits chimiques ou les mélanges comple- es de produits chimiques, tels qu'on en rencontre dans certaines situations professionnelles, ou qui sont liés à des habitudes culturelles (comme la fumée de tabac), les autres données considérées comme pertinentes touchent à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'e-crétion; les effets to-iques; les effets sur la fonction de reproduction et le développement; et les effets génétiques et anne-es.

Des indications concises sont fournies sur l'absorption, la distribution (y compris le transfert placentaire) et l'e-crétion chez l'homme comme chez l'animal de laboratoire. Il est fait mention des facteurs cinétiques susceptibles d'influer sur la relation dose-effet, comme la saturation des mécanismes d'absorption, la liaison avec les protéines, l'activation métabolique, la déto-ication et les processus de réparation de l'ADN. Les études apportant des renseignements sur le devenir métabolique de l'agent chez l'homme et chez l'animal de laboratoire sont brièvement évoquées et des comparaisons entre les données concernant l'homme et l'animal sont faites chaque fois qu'il est possible. Les renseignements comparatifs sur la relation entre l'e-position et la dose atteignant la cible peuvent être particulièrement précieu- pour l'e-trapolation d'une espèce à l'autre. Il est fait état des données concernant les effets to-iques aigus et chroniques (autres que le cancer), tels que la to-icité pour un organe, l'accroissement de la prolifération cellulaire, l'immunoto-icité et les effets endocriniens. La présence et la signification to-icologique de récepteurs cellulaires sont décrites. Il est aussi brièvement rendu compte des effets sur la fonction de reproduction, la tératogénicité, la flïto et l'embryo-to-icité.

Les tests concernant les effets génétiques et apparentés sont décrits en raison de l'importance des mutations génétiques et des lésions chromosomiques dans la cancérogenèse (Vainio *et coll.*, 1992; McGregor *et coll.*, 1999). La valeur des renseignements fournis sur la caractérisation des échantillons est e-aminée et, le cas échéant, commentée; pour ce qui est des mélanges comple- es, ces commentaires sont semblables à ceu- qui concernent les épreuves de cancérogénicité chez l'animal. Les données disponibles font l'objet d'une interprétation critique par groupe phylogénétique en fonction des résultats observés : altérations de l'ADN, mutations géniques, échange de chromatides s'ûrs, formation de micronoyau-, aberrations chromosomiques, aneuploidie et transformation cellulaire notamment. Les concentrations utilisées sont indiquées, et l'on précise si un système métabolique e-ogène *in vitro* a modifié le résultat du test. Ces données sont fournies sous forme de listes de systèmes de tests, de résultats et de références. Les tests concernant les effets

génétiques et apparentés présentés dans les monographies sont aussi disponibles sous forme de profils d'activité graphiques (graphic activity profiles (GAP)) préparés en collaboration avec le 'United States Environmental Protection Agency (EPA)' des Etats-Unis d'Amérique (voir aussi Waters *et coll.*, 1987), en utilisant un logiciel pour micro-ordinateur compatible avec Microsoft Windows<sup>R</sup>. On peut accéder gratuitement au logiciel et aux bases de données EPA/IARC GAP sur le site [www.epa.gov/gapdb](http://www.epa.gov/gapdb).

Des résultats positifs obtenus au moyen de tests sur procaryotes, eucaryotes inférieurs, insectes et cultures de cellules mammaliennes donnent à penser que des effets génétiques et apparentés pourraient exister chez les mammifères. Les résultats de ces tests peuvent aussi apporter des renseignements sur les types d'effets génétiques produits et sur le rôle joué par l'activation métabolique. Certains effets observés sont manifestement d'ordre génétique (par exemple, les mutations géniques et les aberrations chromosomiques), tandis que d'autres sont associés plus ou moins étroitement à des phénomènes génétiques (par exemple, la synthèse non programmée de l'ADN). Les tests réalisés *in vitro* pour mettre en évidence une activité de promotion tumorale et des transformations cellulaires peuvent faire apparaître des modifications ne résultant pas nécessairement d'altérations génétiques, mais pouvant être directement liées au processus de cancérogenèse. Une étude critique de ces tests a été publiée (Montesano *et coll.*, 1986).

On considère qu'une activité génétique ou autre observée chez des mammifères de laboratoire et chez l'homme revêt une plus grande pertinence qu'une même activité relevée chez d'autres organismes. S'il est établi qu'un agent ou un mélange induit des mutations géniques et chromosomiques chez le mammifère entier, cela indique qu'il peut avoir une activité cancérogène, même si celle-ci ne s'exprime pas nécessairement de manière décelable dans une espèce ou dans toutes les espèces étudiées. L'activité relative observée au cours de tests de mutagénicité et d'effets apparentés ne constitue pas un indicateur fiable de l'activité cancérogène. Des résultats négatifs obtenus par des tests de mutagénicité au niveau de tissus spécifiques provenant d'animaux traités *in vivo* sont moins probants, notamment parce qu'ils n'excluent pas la possibilité d'un effet dans des tissus autres que ceux qui sont examinés. En outre, des résultats négatifs obtenus au moyen d'essais de génotoxicité à court terme ne sauraient être considérés comme excluant de manière décisive la cancérogénicité d'agents ou de mélanges qui agiraient selon d'autres mécanismes, comme, par exemple, les effets apparaissant par l'intermédiaire de récepteurs, la toxicité cellulaire avec prolifération régénérante et la prolifération des peroxysomes (Vainio *et coll.*, 1992). Les facteurs qui peuvent fausser les résultats dans des tests à court terme ont été examinés ailleurs de manière approfondie (Montesano *et coll.*, 1986).

Lorsqu'elles sont disponibles, les données concernant les mécanismes de la cancérogenèse qui ne provoquent pas d'altérations structurelles au niveau du gène sont également fournies.

La qualité des études épidémiologiques concernant les effets sur la reproduction et les effets génétiques et apparentés chez l'homme est évaluée selon des critères identiques à ceux utilisés pour les études épidémiologiques relatives au cancer.

Les relations structure-activité sont également décrites, lorsqu'elles peuvent être utiles à l'évaluation de la cancérogenèse d'un agent donné.

Pour les agents biologiques (virus, bactéries, parasites), et au titre des autres données pertinentes pour la cancérogénicité, on retient les descriptions de la pathologie infectieuse, la biologie moléculaire (intégration et expression des virus, et toute altération génétique observée dans les tumeurs humaines), et d'autres observations, comme, par exemple, la réponse cellulaire et tissulaire à l'infection, la réponse immunitaire et la présence de marqueurs tumoraux.

Dernière mise à jour: 28 avril 1999

## 11. RESUME DES DONNEES EVALUEES

Dans cette section, un état récapitulatif des données expérimentales et épidémiologiques pertinentes est présenté. Seules les études ne se présentant pas sous forme de résumé et répondant aux critères évoqués à la Section 4 sont prises en considération pour l'évaluation de la cancérogénicité. Il n'est en principe pas rendu compte des études non conformes à ces exigences; celles-ci font généralement l'objet d'un commentaire entre crochets dans le texte.

### a) Exposition

Un bref compte rendu de l'exposition humaine aux produits chimiques et aux mélanges complexes est présenté sur la base d'éléments tels que la production, l'emploi, la présence dans l'environnement ainsi que la présence décelée dans les tissus et liquides biologiques du corps humain. Il est fait état des données quantitatives si l'on en dispose. L'exposition aux agents biologiques est décrite en termes de transmission et de prévalence infectieuse.

## *b) Cancérogénicité pour l'homme*

Les résultats des études épidémiologiques que l'on considère comme utiles à l'évaluation du risque cancérogène pour l'homme sont brièvement présentés. Les études de cas isolés et de corrélation sont également évoquées lorsqu'elles sont pertinentes.

## *c) Cancérogénicité pour l'animal de laboratoire*

Un exposé succinct des données utiles à l'évaluation de la cancérogénicité chez l'animal est présenté. Pour chaque espèce animale et pour chaque voie d'administration, on indique si une incidence accrue de néoplasmes ou de lésions préneoplasiques a été observée, en précisant la localisation tumorale. On précise également si l'agent ou le mélange a induit des tumeurs après exposition prénatale ou après administration de doses uniques. Les résultats négatifs sont également résumés. Il peut être fait mention de données relatives au rapport dose-effet et d'autres renseignements d'ordre quantitatif, lorsqu'ils sont connus.

## *d) Autres données pertinentes pour une évaluation de la cancérogénicité et de ses mécanismes*

Les données sur les effets biologiques chez l'homme qui sont considérés comme utiles sont résumés. Il peut s'agir de données d'ordre toxicologique, pharmacocinétique et métabolique et d'indices de liaisons avec l'ADN, de la persistance de lésions de l'ADN ou d'altérations génétiques chez les sujets exposés. Les données toxicologiques (comme celles sur la cytotoxicité et la régénération, les liaisons aux récepteurs et les effets hormonaux et immunologiques) et celles qui concernent la pharmacocinétique et le métabolisme chez l'animal de laboratoire sont fournies lorsque l'on considère qu'elles jouent un rôle dans l'éventuel mécanisme de l'action cancérogène de l'agent. Les résultats des tests concernant les effets génétiques et apparentés sont récapitulés pour les mammifères, les cellules de mammifères en culture et les systèmes cellulaires non mammaliens.

Lorsque l'on dispose de comparaisons entre l'homme et l'animal pour des données de ce type, notamment dans le cas d'animaux ayant présenté un cancer, il en est fait état.

Les relations structure-activité sont mentionnées lorsqu'elles présentent un intérêt particulier.

Pour l'évaluation de l'agent, du mélange ou de la circonstance d'exposition, les données disponibles portant sur des événements-cibles ou d'autres phénomènes relatifs aux mécanismes de la cancérogenèse, provenant d'études sur l'homme, l'animal de laboratoire ou sur des tests tissulaires et cellulaires, sont récapitulées dans l'une ou plusieurs des catégories suivantes :

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

Ces indications ne sont pas mutuellement exclusives, et un agent peut appartenir à plusieurs d'entre elles. C'est ainsi que l'on pourrait, par exemple, répertorier l'action d'un agent sur l'expression de gènes spécifiques à la fois dans la première et dans la seconde rubrique, même si l'on sait, avec suffisamment de certitude, que ces effets résultent d'une toxicité génétique.

Dernière mise à jour : 5 janvier 1999

## 12. Evaluation

Le degré d'indication de cancérogénicité apportée par les données concernant l'homme et l'animal de laboratoire est évalué au moyen d'une terminologie normalisée.

Il est évident que les critères utilisés pour ce travail d'évaluation, qui sont décrits ci-après, ne sauraient englober tous les facteurs pouvant être utiles à l'évaluation de cancérogénicité. Le groupe de travail peut être amené, à la lumière de toutes les données scientifiques pertinentes, à classer l'agent, le mélange ou les circonstances d'exposition considérés dans une catégorie supérieure ou inférieure à celle qu'il aurait choisi en interprétant ces critères de manière stricte.

### *a) Classification des indications de cancérogénicité pour l'homme et pour l'animal de laboratoire et autres éléments d'appréciation*

Ces catégories concernent uniquement le degré d'indication de cancérogénicité prouvant que telle exposition est cancérogène et non pas l'importance de son activité cancérogène, ni les mécanismes en cause. On peut être amené à changer un agent de catégorie si des renseignements nouveaux incitent à le faire.

Qu'il s'agisse d'un agent spécifique ou d'un mélange, l'évaluation du degré d'indication de cancérogénicité concerne uniquement les agents étudiés, qui auront été définis du point de vue physique, chimique ou biologique. Si le groupe de travail estime que les agents examinés sont suffisamment proches, il peut les regrouper afin de procéder à une seule et même évaluation du degré d'indication de cancérogénicité.

#### *i) Cancérogénicité pour l'homme*

L'applicabilité de l'évaluation de la cancérogénicité d'un mélange, procédé, exposition professionnelle ou industrielle à partir de données tirées d'études épidémiologiques dépend de l'époque et du lieu où lesdits mélanges, procédés, expositions professionnelles et industrielles sont susceptibles d'avoir lieu. Le groupe de travail s'efforce d'identifier l'exposition, le procédé ou l'activité spécifique les plus susceptibles d'être responsables d'un excès de risque. L'évaluation est ciblée aussi étroitement que le permettent les données dont on dispose concernant l'exposition et d'autres aspects.

Les données relatives à la cancérogénicité dérivées d'études sur l'homme sont classées selon les catégories ci-après :

*Indications de cancérogénicité suffisantes* : le groupe de travail considère qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'exposition à l'agent, au mélange ou aux circonstances examinés et le cancer chez l'homme. En d'autres termes, une relation positive a été établie entre l'exposition et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude.

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

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

*Indications d'une absence de cancérogénicité* : on dispose de plusieurs études suffisantes, couvrant la totalité des niveaux d'exposition connus pour être rencontrés chez l'homme et dont les résultats, concordants, ne font pas ressortir d'association positive entre l'exposition à l'agent, au mélange ou aux circonstances considérés et le cancer étudié. Néanmoins, quel que soit le niveau d'exposition examiné. Lorsque les renseignements disponibles suggèrent 'une absence de cancérogénicité', cette conclusion ne peut s'appliquer qu'aux localisations tumorales, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation pris en considération dans les études dont on dispose. Au demeurant, l'éventualité de l'existence d'un risque très faible aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Dans certains cas, les catégories précitées peuvent être utilisées pour déterminer le degré d'indication de cancérogénicité pour tel organe ou tissu spécifique.

#### *ii) Cancérogénicité pour l'animal de laboratoire*

Les données relatives à la cancérogénicité pour l'animal de laboratoire sont classées selon les catégories ci-après :

*Indications de cancérogénicité suffisantes* : le groupe de travail considère qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'agent ou le mélange examiné et une incidence accrue de néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins a) chez deux espèces animales ou plus; ou b) dans le cadre de deux études distinctes ou plus, portant sur une même espèce, effectuées à des moments différents, ou dans des laboratoires différents, ou selon des protocoles différents.

Exceptionnellement, une seule étude portant sur une seule espèce peut être considérée comme apportant des indications suffisantes de cancérogénicité lorsqu'une proportion inhabituelle de néoplasmes malins a été observée. Tant du point de vue de leur incidence que de leur localisation, du type de tumeur ou de l'âge auquel ceux-ci apparaissent.

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

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

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

#### *b) Autres éléments d'appréciation de la cancérogénicité et de ses mécanismes*

Il est ensuite rendu compte d'autres données considérées comme utiles à l'évaluation de la cancérogénicité et suffisamment importantes pour influencer sur l'évaluation globale. Il peut s'agir d'informations sur les lésions préneoplasiques, la pathologie des tumeurs, les effets génétiques et apparentés, les relations structure-activité, le métabolisme et la pharmacocinétique, les paramètres physico-chimiques et les agents biologiques analogues.

On procède également à l'évaluation des informations concernant les mécanismes de l'action cancérogène. On évalue le degré d'indication de cancérogénicité prouvant que tout effet cancérogène constaté résulte d'un mécanisme particulier, à l'aide des expressions 'faible' 'modéré' ou 'fort'. Le groupe de travail évalue ensuite la probabilité que ce mécanisme particulier agisse sur l'homme. Les indications les plus 'fortes' permettant d'attester qu'un mécanisme spécifique opère sur l'homme proviennent de données portant sur des échantillons humains ou biologiques prélevés sur des sujets humains exposés. On peut estimer que ces informations sont particulièrement pertinentes si elles montrent que l'agent en question a provoqué des changements qui font partie du processus causal de la cancérogenèse chez les personnes exposées. De telles informations peuvent néanmoins ne jamais être disponibles, car il est tout à fait concevable qu'on empêche l'utilisation de certains composés uniquement sur la foi des indications de leur toxicité ou de leur cancérogénicité dans des systèmes expérimentaux.

Pour les expositions complexes, y compris les expositions professionnelles et industrielles, le groupe de travail tient compte, lorsqu'il procède à l'évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme, de la composition chimique et du rôle potentiel des cancérogènes qui y sont présents. Le groupe de travail recherche aussi dans quelle mesure les éléments testés dans le cadre de systèmes expérimentaux peuvent être rapprochés de ceux auxquels l'homme est exposé.

#### *c) Evaluation globale*

Enfin, tous les éléments d'appréciation sont examinés dans leur ensemble, afin d'arriver à une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme de l'agent, du mélange ou des circonstances d'exposition considérés.

Un groupe de composés chimiques évalués par le groupe de travail peut faire l'objet d'une évaluation. En outre, lorsque des données complémentaires incitent à penser que d'autres composés apparentés, pour lesquels on ne dispose pas d'indications directes de leur capacité à induire des cancers chez l'homme ou chez l'animal, sont peut-être aussi cancérogènes, on ajoute au compte rendu de l'évaluation un exposé des raisons sur lesquelles se fonde cette conclusion; si les indices sont suffisamment probants, il peut être procédé à une évaluation complémentaire de ce groupe élargi de

composés.

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

- Groupe 1 - L'agent (le mélange) est cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont cancérigènes pour l'homme.

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

- Groupe 2

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

- *Groupe 2A - L'agent (le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont probablement cancérigènes pour l'homme.*

On fait appel à cette catégorie lorsque l'on dispose d'*indications limitées* de cancérigénicité chez l'homme et d'*indications suffisantes* de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, un agent (mélange) peut être classé dans cette catégorie lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérigénicité pour l'homme et d'*indications suffisantes* de cancérigénicité pour l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que la cancérigénèse s'effectue par un mécanisme qui fonctionne également chez l'homme. Exceptionnellement, un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition peut être classé dans cette catégorie si l'on ne dispose que d'*indications limitées* de cancérigénicité pour l'homme.

- *Groupe 2B - L'agent (le mélange) est peut-être cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérigènes pour l'homme.*

Cette catégorie concerne les agents, mélanges et circonstances d'exposition pour lesquels on dispose d'*indications limitées* de cancérigénicité chez l'homme, et d'*indications insuffisantes* de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire. On peut également y faire appel lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérigénicité pour l'homme, mais que l'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérigénicité pour l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe un agent, un mélange ou des circonstances d'exposition pour lesquels on a des *indications insuffisantes* d'une action cancérigène chez l'homme, mais pour lesquels on dispose d'*indications limitées* de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire, corroborées par d'autres données pertinentes.

- *Groupe 3 - L'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérigénicité pour l'homme.*

Cette catégorie comprend essentiellement les agents, les mélanges et les circonstances d'exposition pour lesquels les indications de cancérigénicité sont *insuffisantes* chez l'homme et *insuffisantes* ou *limitées* chez l'animal de laboratoire.

Exceptionnellement, les agents (mélanges) pour lesquels les indications de cancérigénicité sont *insuffisantes* chez l'homme mais *suffisantes* chez l'animal de laboratoire peuvent être classés dans cette catégorie lorsqu'il existe de fortes présomptions que le mécanisme de la cancérigénicité chez l'animal de laboratoire ne fonctionne pas chez l'homme.

On classe aussi dans cette catégorie les agents, mélanges et circonstances d'exposition qui ne correspondent à

aucune des autres catégories.

- *Groupe 4 - L'agent (le mélange) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.*

Relèvent de cette catégorie les agents et mélanges pour lesquels on dispose d'indications suggérant une absence de cancérigénicité chez l'homme ainsi que chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe des agents ou des mélanges pour lesquels les indications de cancérigénicité pour l'homme sont insuffisantes, mais pour lesquels on dispose d'indications suggérant une absence de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire, constamment et fortement corroborées par une large gamme d'autres données pertinentes.

Dernière mise à jour: 19 janvier 1999

## REFERENCES

- Breslow, N.E. & Day, N.E. (1980) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1, The Analysis of Case-Control Studies* (IARC Scientific Publications No. 32), Lyon, IARC
- Breslow, N.E. & Day, N.E. (1987) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 2, The Design and Analysis of Cohort Studies* (IARC Scientific Publications No. 82), Lyon, IARC
- Capen, C.C., Dybing, E., Rice, J.M. & Wilbourn, J.D., eds (1999) *Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis* (IARC Scientific Publications No. 147), Lyon, IARC
- Cohen, S.M. & Ellwein, L.B. (1990) Cell proliferation in carcinogenesis. *Science*, 249, 1007-1011
- Gart, J.J., Krewski, D., Lee, P.N., Tarone, R.E. & Wahrendorf, J. (1986) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 3, The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments* (IARC Scientific Publications No. 79), Lyon, IARC
- Hoel, D.G., Kaplan, N.L. & Anderson, M.W. (1983) Implication of nonlinear kinetics on risk estimation in carcinogenesis. *Science*, 219, 1032-1037
- Huff, J.E., Eustis, S.L. & Haseman, J.K. (1989) Occurrence and relevance of chemically induced benign neoplasms in long-term carcinogenicity studies. *Cancer Metastasis Rev.*, 8, 1-21
- IARC (1973-1996) *Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity/Directory of Agents Being Tested for Carcinogenicity*, Numbers 1-17, Lyon
- IARC (1976-1996)
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1976*. Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1977* (IARC Scientific Publications No. 17). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1978* (IARC Scientific Publications No. 26). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1979* (IARC Scientific Publications No. 28). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1980* (IARC Scientific Publications No. 35). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1981* (IARC Scientific Publications No. 38). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1982* (IARC Scientific Publications No. 46). Edited by C.S. Muir &

G. Wagner, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1983* (IARC Scientific Publications No. 50). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1984* (IARC Scientific Publications No. 62). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1985* (IARC Scientific Publications No. 69). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1986* (IARC Scientific Publications No. 80). Edited by C.S. Muir & G. Wagner, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1987* (IARC Scientific Publications No. 86). Edited by D.M. Parkin & J. Wahrendorf, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1988* (IARC Scientific Publications No. 93). Edited by M. Coleman & J. Wahrendorf, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1989/90* (IARC Scientific Publications No. 101). Edited by M. Coleman & J. Wahrendorf, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1991* (IARC Scientific Publications No. 110). Edited by M. Coleman & J. Wahrendorf, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1992* (IARC Scientific Publications No. 117). Edited by M. Coleman, J. Wahrendorf & E. Démares, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1994* (IARC Scientific Publications No. 130). Edited by R. Sankaranarayanan, J. Wahrendorf & E. Démares, Lyon

*Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1996* (IARC Scientific Publications No. 137). Edited by R. Sankaranarayanan, J. Wahrendorf & E. Démares, Lyon

IARC (1977) *IARC Monographs Programme on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Preamble (IARC intern. tech. Rep. No. 77/002), Lyon

IARC (1978) *Chemicals with Sufficient Evidence of Carcinogenicity in Experimental Animals-IARC Monographs Volumes 1-17* (IARC intern. tech. Rep. No. 78/003), Lyon

IARC (1978-1993) *Environmental Carcinogens. Methods of Analysis and Exposure Measurement*:

Vol. 1. *Analysis of Volatile Nitrosamines in Food* (IARC Scientific Publications No. 18). Edited by R. Preussmann, M. Castegnaro, E.A. Walker & A.E. Wasserman (1978)

Vol. 2. *Methods for the Measurement of Vinyl Chloride in Poly(vinyl chloride), Air, Water and Foodstuffs* (IARC Scientific Publications No. 22). Edited by D.C.M. Squirrell & W. Thain (1978)

Vol. 3. *Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Samples* (IARC Scientific Publications No. 29). Edited by M. Castegnaro, P. Bogovski, H. Kunte & E.A. Walker (1979)

Vol. 4. *Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment* (IARC Scientific Publications No. 40). Edited by L. Fishbein, M. Castegnaro, I.K. O'Neill & H. Bartsch (1981)

Vol. 5. *Some Mycotoxins* (IARC Scientific Publications No. 44). Edited by L. Stoloff, M. Castegnaro, P. Scott, I.K. O'Neill & H. Bartsch (1983)

Vol. 6. *N-Nitroso Compounds* (IARC Scientific Publications No. 45). Edited by R. Preussmann, I.K. O'Neill, G. Eisenbrand, B.

Spiegelhalder & H. Bartsch (1983)

Vol. 7. *Some Volatile Halogenated Hydrocarbons* (IARC Scientific Publications No. 68). Edited by L. Fishbein & I.K. O'Neill (1985)

Vol. 8. *Some Metals: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn* (IARC Scientific Publications No. 71). Edited by I.K. O'Neill, P. Schuller & L. Fishbein (1986)

Vol. 9. *Passive Smoking* (IARC Scientific Publications No. 81). Edited by I.K. O'Neill, K.D. Brunnemann, B. Dodet & D. Hoffmann (1987)

Vol. 10. *Benzene and Alkylated Benzenes* (IARC Scientific Publications No. 85). Edited by L. Fishbein & I.K. O'Neill (1988)

Vol. 11. *Polychlorinated Dioxins and Dibenzofurans* (IARC Scientific Publications No. 108). Edited by C. Rappe, H.R. Buser, B. Dodet & I.K. O'Neill (1991)

Vol. 12. *Indoor Air* (IARC Scientific Publications No. 109). Edited by B. Seifert, H. van de Wiel, B. Dodet & I.K. O'Neill (1993)

IARC (1979) *Criteria to Select Chemicals for IARC Monographs* (IARC intern. tech. Rep. No. 79/003), Lyon

IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 4, Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans* (IARC Monographs, Volumes 1 to 29), Lyon

IARC (1983) *Approaches to Classifying Chemical Carcinogens According to Mechanism of Action* (IARC intern. tech. Rep. No. 83/001), Lyon

IARC (1984) *Chemicals and Exposures to Complex Mixtures Recommended for Evaluation in IARC Monographs and Chemicals and Complex Mixtures Recommended for Long-term Carcinogenicity Testing* (IARC intern. tech. Rep. No. 84/002), Lyon

IARC (1987a) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 6, Genetic and Related Effects: An Updating of Selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42*, Lyon

IARC (1987b) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon

IARC (1988) *Report of an IARC Working Group to Review the Approaches and Processes Used to Evaluate the Carcinogenicity of Mixtures and Groups of Chemicals* (IARC intern. tech. Rep.No. 88/002), Lyon

IARC (1989) *Chemicals, Groups of Chemicals, Mixtures and Exposure Circumstances to be Evaluated in Future IARC Monographs, Report of an ad hoc Working Group* (IARC intern. tech. Rep. No. 89/004), Lyon

IARC (1991a) *A Consensus Report of an IARC Monographs Working Group on the Use of Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (IARC intern. tech. Rep. No. 91/002), Lyon

IARC (1991b) *Report of an Ad-hoc IARC Monographs Advisory Group on Viruses and Other Biological Agents Such as Parasites* (IARC intern. tech. Rep. No. 91/001), Lyon

IARC (1993) *Chemicals, Groups of Chemicals, Complex Mixtures, Physical and Biological Agents and Exposure Circumstances to be Evaluated in Future IARC Monographs, Report of an ad-hoc Working Group* (IARC intern. Rep. No. 93/005), Lyon

IARC (1995) *Peroxisome Proliferation and its Role in Carcinogenesis, Views and Expert Opinions of an IARC Working Group, Lyon, 7-9 December 1994* (IARC Tech. Rep. No. 24), Lyon

IARC (1998a) *Report of an ad-hoc IARC Monographs Advisory Group on Physical Agents* (IARC Internal Report No. 98/002), Lyon

IARC (1998b) *Report of an ad-hoc IARC Monographs Advisory Group on Priorities for Future Evaluations* (IARC Internal Report No. 98/004), Lyon

Kane, A.B., Boffetta, P., Saracci, R. & Wilbourn, J.D., eds (1996) *Mechanisms of Fibre Carcinogenesis* (IARC Scientific Publications No. 140), Lyon

McGregor, D.B., Rice, J.M. & Venitt, S., eds (1999) *The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation* (IARC Scientific Publications No. 146), Lyon, IARC

Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) *Long-term and Short-term Assays for Carcinogenesis-A Critical Appraisal* (IARC Scientific Publications No. 83), Lyon, IARC

Peto, R., Pike, M.C., Day, N.E., Gray, R.G., Lee, P.N., Parish, S., Peto, J., Richards, S. & Wahrendorf, J. (1980) Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 2, *Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal*, Lyon, pp. 311-426

Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J. & Shuker, L. (1989) Human carcinogens so far identified. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80, 795-807

Vainio, H., Magee, P., McGregor, D. & McMichael, A., eds (1992) *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (IARC Scientific Publications No. 116), Lyon, IARC

Vainio, H., Wilbourn, J.D., Sasco, A.J., Partensky, C., Gaudin, N., Heseltine, E. & Eragne, I. (1995) Identification of human carcinogenic risk in *IARC Monographs*. *Bull. Cancer*, 82, 339-348 (in French)

Waters, M.D., Stack, H.F., Brady, A.L., Lohman, P.H.M., Haroun, L. & Vainio, H. (1987) Appendix 1. Activity profiles for genetic and related tests. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 6, *Genetic and Related Effects: An Updating of Selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42*, Lyon, IARC, pp. 687-696

Wilbourn, J., Haroun, L., Heseltine, E., Kaldor, J., Partensky, C. & Vainio, H. (1986) Response of experimental animals to human carcinogens: an analysis based upon the IARC Monographs Programme. *Carcinogenesis*, 7, 1853-1863

Dernière mise à jour: 7 décembre 1999