



SECRETARIAT

Distr.
GÉNÉRALE

ST/SG/AC.10/C.4/2005/2
27 avril 2005

FRANÇAIS
Original: ANGLAIS ET FRANÇAIS

**COMITÉ D'EXPERTS DU TRANSPORT
DES MARCHANDISES DANGEREUSES ET
DU SYSTÈME GÉNÉRAL HARMONISÉ
DE CLASSIFICATION ET D'ÉTIQUETAGE
DES PRODUITS CHIMIQUES**

Sous-Comité d'experts du Système général harmonisé
de classification et d'étiquetage des produits chimiques

Neuvième session, 11-13 juillet 2005
point 2 (b) (iii) de l'ordre du jour

MISE À JOUR DU SYSTÈME GÉNÉRAL HARMONISÉ DE CLASSIFICATION
ET D'ÉTIQUETAGE DES PRODUITS CHIMIQUES (SGH)

Proposition d'orientations pour la prise en compte de facteurs importants
dans la classification de la cancérogénicité

Communiqué par l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OECD)

Introduction

1. Le SGH est un système de classification fondé sur les dangers. La classification en fonction de la cancérogénicité reflète le potentiel cancérogène d'un produit chimique chez l'être humain en fonction de deux catégories du SGH : 1) cancérogènes avérés ou supposés et 2) substances suspectées d'être cancérogènes. La classification s'effectue en une étape d'après un ensemble de critères impliquant, d'une part, l'évaluation de la force probante des données, d'après les définitions du CIRC (qui renvoient à l'incidence des tumeurs chez l'être humain ou l'animal et à leur degré de signification statistique) et, d'autre part, l'examen de toutes les autres informations utiles (facteurs importants). Un jugement d'expert doit intervenir afin de classer chaque produit chimique car les fondements scientifiques du développement des cancers ne sont pas parfaitement compris et il est rare que les données sur les produits chimiques cancérogènes soient suffisamment détaillées pour élucider précisément le mécanisme d'action du cancérogène ou le processus pathophysiologique complet d'apparition de tumeurs chez l'animal ou l'être humain. La classification est par conséquent un processus reposant sur l'évaluation du poids de la preuve, qui tient compte de toutes les informations disponibles.

2. Le groupe d'experts de l'OCDE sur la cancérogénicité a étudié les moyens de répondre aux besoins d'orientations quant à l'importance des différents facteurs notés au paragraphe 3.6.2.5.2 du SGH. En 2001, le Document intégré de l'OCDE (Série de l'OCDE sur les essais et évaluations, N°33) évoquait, au paragraphe 152, la nécessité de formuler des orientations sur l'importance de ces facteurs afin d'en préciser les effets sur la probabilité qu'une substance présente un risque. Selon le paragraphe 3.6.2.5 du

SGH : “La liste complète des facteurs qui influencent cette probabilité est très longue, mais certains facteurs importants sont [énumérés au 3.6.2.5.2 du SGH].

Facteurs importants

3. Parmi les facteurs importants (mentionnés au paragraphe 3.6.2.5.2 du SGH) qui peuvent être pris en considération lors de l'évaluation générale de l'effet cancérigène, on peut citer :

- le type de tumeur et l'incidence de base ;
- les effets sur des sites multiples ;
- l'évolution des lésions vers la malignité ;
- la réduction de la latence tumorale ;
- les effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux ;
- les effets touchant une seule espèce ou plusieurs ;
- l'existence d'une analogie de structure avec une ou plusieurs substances chimiques pour lesquelles le pouvoir cancérigène est bien étayé ;
- les voies d'exposition ;
- la comparaison de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion entre les animaux d'essai et les êtres humains ;
- la possibilité d'une toxicité excessive aux doses d'essai qui peut conduire à une interprétation erronée des résultats ;
- le mode d'action et sa pertinence pour l'être humain, tel que mutagénicité, cytotoxicité avec stimulation de prolifération, mitogénèse, immunosuppression.

4. Le SGH préconise l'utilisation de ces facteurs dans la décision de classification de base. Les documents disponibles au niveau international sur l'évaluation de la cancérogénicité (PISC, CIRC, ILSI) mentionnent tous ces facteurs et recommandent de les prendre en considération dans les évaluations élémentaires des dangers, en recourant à un jugement d'expert. Dans le préambule de ses monographies sur la cancérogénicité des substances, le CIRC publie des orientations générales pour l'évaluation de la cancérogénicité. Après l'évaluation de la cancérogénicité pour l'animal de laboratoire ou sur la base d'études épidémiologiques chez l'être humain, le CIRC [Section 12(b) du Préambule] préconise la description “[d']autres données considérées comme utiles à l'évaluation de la cancérogénicité et suffisamment importantes pour influencer sur l'évaluation globale [et notamment] 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 ensuite la probabilité que ce mécanisme particulier agisse sur l'homme.”

5. Afin de poursuivre l'objectif d'harmonisation, le PISC a constitué un groupe international d'experts chargé d'élaborer le « *Cadre conceptuel du PISC pour l'évaluation des modes d'action de la cancérogenèse chimique* » (2001). Ce cadre a été largement adopté et utilisé, y compris par le PISC/OMS, le JECFA, le JMPR, l'Union européenne, l'Australie, le Japon, le Canada, l'Agence pour la protection de l'environnement des Etats-Unis et dans des orientations de l'OCDE. Il s'agit d'une approche analytique

cohérente avec le SGH, qui nécessite la formulation d'hypothèses quant au mode d'action supposé et aux événements clés correspondant à ce mode d'action, sur la base d'observations expérimentales, concernant notamment les sites d'action, la stimulation de la croissance cellulaire, des manifestations biochimiques spécifiques, etc. Les modes d'action supposés peuvent être mutagènes ou non mutagènes. S'ils sont directement mutagènes, les réponses tumorigènes sont supposées linéaires. Les réponses non mutagènes peuvent être linéaires ou non linéaires.

6. En 2003, l'ILSI a constitué un groupe d'experts international qui a élaboré un « *Cadre d'analyse de la Pertinence pour l'être humain des informations relatives aux modes d'action cancérigènes* » (Meek et al., 2003 ; Cohen et al., 2003, 2004). Ce cadre permet de pousser plus loin la méthode proposée par le PISC afin d'analyser le mode d'action en établissant la pertinence des résultats expérimentaux en matière de cancérogénicité pour l'être humain. Cette méthode fondée sur le poids de la preuve tiendrait ensuite compte de nombreux facteurs supplémentaires, dont la cinétique et la dynamique, l'évolution temporelle des tumeurs, la spécificité liée au sexe ou à l'espèce, etc., qui influent sur la plausibilité pour l'être humain des résultats obtenus sur des animaux. En 2004, le PISC a réuni un groupe d'experts chargés d'approfondir et de clarifier le « *Cadre d'analyse de la pertinence pour l'homme* » élaboré par l'ILSI.

7. Ces cadres d'analyse ont pour objet de jeter les bases d'évaluations systématiques pouvant être réalisées de manière cohérente au niveau international. Il ne s'agit cependant pas de dicter des réponses, ni de dresser des listes de critères à vérifier. Les orientations fournissent une méthode d'analyse plutôt que des règles rigides.

Proposition

3.6.2.5.2 Insérer la phrase suivante à la fin du paragraphe, après le dernier sous-paragraphe :

“Des orientations pour la prise en compte de facteurs importants dans la classification de la cancérogénicité sont formulées au 3.6.5.3”.

3.6.5.3 Insérer “3.6.5.3.1” avant le premier paragraphe et renuméroter les paragraphes et sous-paragraphes suivants en conséquence.

Insérer une nouvelle sous-section comme suit :

“3.6.5.3.2 *Orientations pour la prise en compte de facteurs importants dans la classification de la cancérogénicité**

Ces orientations fournissent une méthode d'analyse et non des règles rigides. La présente section indique certains éléments à prendre en considération. L'analyse reposant sur le poids de la preuve préconisée dans le SGH est une approche intégrative qui tient compte de facteurs importants pour déterminer le potentiel cancérogène parallèlement à l'évaluation de la force probante. Le « *Cadre conceptuel du PISC pour l'évaluation des modes d'action de la cancérogenèse chimique* » (2001), le « *Cadre d'analyse de l'ILSI pour l'évaluation de la pertinence pour l'être humain des informations relatives aux modes d'action cancérigènes* » (Meek et al., 2003 ; Cohen et al., 2003, 2004) et le préambule du CIRC [section 12(b)] jettent les bases d'évaluations systématiques pouvant être réalisées de manière cohérente au niveau international ; le PISC a aussi réuni en 2004 un groupe d'experts chargé d'approfondir et de clarifier le cadre d'analyse de la pertinence pour l'être humain. Cependant, les documents disponibles au niveau international ne sont pas censés dicter des réponses, ni dresser des listes de critères à vérifier.

3.6.5.3.2.1 Mode d'action

Les divers documents internationaux sur l'évaluation de la cancérogénicité indiquent tous que le mode d'action en soi, ou les études comparatives de métabolisme, devraient être évalués au cas par cas et s'inscrivent dans une approche d'évaluation analytique. Il faut étudier de près tous les modes d'action constatés dans les expériences sur des animaux, en tenant compte de la toxicocinétique/toxicodynamique comparée entre l'espèce animale d'essai et l'être humain, afin de déterminer la pertinence des résultats pour ce dernier. On peut être ainsi amené à écarter des effets très spécifiques de certains types de produits chimiques. Les effets sur la différenciation cellulaire qui dépendent du stade de la vie peuvent aussi déboucher sur des différences qualitatives entre les animaux et les êtres humains. On ne peut écarter les données établissant la cancérogénicité d'une substance que s'il est établi de manière concluante qu'un mode d'action tumorigène n'entre pas en jeu chez l'être humain. Toutefois, l'évaluation du poids de la preuve pour une substance suppose que soient également évaluées les autres activités tumorigènes éventuelles.

3.6.5.3.2.2 Résultats d'expériences sur plusieurs espèces animales

Des réponses positives chez plusieurs espèces renforcent le poids de la preuve qu'une substance chimique est cancérogène. Si l'on tient compte de tous les facteurs énumérés au 3.6.2.5.2 et d'autres encore, les produits chimiques qui provoquent des réponses positives chez deux espèces ou plus seraient provisoirement considérés comme à classer dans la Catégorie 1B du SGH, jusqu'à ce que la pertinence pour l'être humain des résultats obtenus sur des animaux soit intégralement évaluée. On notera toutefois que des résultats positifs pour une espèce dans au moins deux études indépendantes, ou une seule étude positive concluant à des preuves exceptionnellement convaincantes de malignité, peuvent aussi déboucher sur un classement dans la Catégorie 1B.

3.6.5.3.2.3 Effets apparaissant chez un seul des deux sexes ou les deux

Tous les cas de tumeurs spécifiques à l'un ou l'autre sexe devraient être évalués à la lumière de l'effet tumorigène total observé sur d'autres sites (effets sur des sites multiples ou incidence supérieure au niveau de fond) pour déterminer le potentiel cancérogène de la substance considérée.

Si les tumeurs ne s'observent que chez un sexe d'une espèce animale, il convient d'étudier de près le mode d'action afin de déterminer si la réponse est cohérente avec le mode d'action supposé. Des effets observés uniquement chez un sexe d'une espèce testée seront peut-être moins convaincants que des effets observés chez les deux sexes, à moins qu'il existe une différence pathophysiologique claire cohérente avec le mode d'action pour expliquer que l'effet apparaisse chez un seul sexe.

3.6.5.3.2.4 Toxicité excessive ou effets localisés pouvant conduire à une interprétation erronée des résultats

Lorsque les tumeurs n'apparaissent qu'à des doses excessives associées à une toxicité grave, leur cancérogénicité potentielle pour l'être humain est généralement douteuse. En outre, si les tumeurs ne se développent que sur les sites de contact et/ou à des doses excessives, il est nécessaire d'évaluer avec soin la pertinence pour l'être humain des informations relatives à la cancérogénicité. Par exemple, les tumeurs du cardia apparues suite à l'administration par gavage d'une substance chimique irritante ou corrosive non mutagène présentent sans doute une pertinence discutable. Toutefois, de telles déterminations doivent être évaluées avec soin pour justifier le potentiel cancérogène chez l'être humain ; toute apparition d'autres tumeurs sur des sites distants doit aussi être prise en considération.

3.6.5.3.2.5 Type de tumeur, réduction de la latence tumorale

Des types inhabituels de tumeurs ou des tumeurs apparaissant avec une latence réduite peuvent augmenter le poids de la preuve de l'effet cancérigène d'une substance, même si les tumeurs ne sont pas statistiquement significatives.

Le comportement toxicocinétique est généralement supposé semblable chez l'animal et chez l'être humain, au moins d'un point de vue qualitatif. En revanche, certains types de tumeurs chez l'animal peuvent être associés à une toxicocinétique ou une toxicodynamique qui sont propres à l'espèce animale d'essai et ne laissent pas nécessairement présager d'une cancérigénicité chez l'être humain. Très peu de cas de ce type ont fait l'objet d'un accord au niveau international. On peut cependant évoquer à titre d'exemple le manque de pertinence pour l'être humain des tumeurs rénales chez les rats mâles associées à des composés à l'origine d'une néphropathie à α 2u-globuline (CIRC, Publication scientifique n° 147). Même lorsqu'un type particulier de tumeur peut être écarté, un jugement d'expert doit intervenir pour évaluer le profil tumoral total dans une expérience animale quelconque.

* Cohen, S.M., J. Klaunig, M.E. Meek, R.N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D.G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp, et D. Patton. 2004. *Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors*. Toxicol. Sci., 78(2): 181-186.

Cohen, S.M., M.E. Mcke, J.E. Klaunig, D.E. Patton, P.A. Fenner-Crisp. 2003. *The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview*. Crit. Rev. Toxicol. 33(6), 581-9.

Meek, M.E., J.R. Bucher, S.M. Cohen, V. Dellarco, R.N. Hill, L. Lehman-McKeeman, D.G. Longfellow, T. Pastoor, J. Seed, D.E. Patton. 2003. *A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action*. Crit. Rev. Toxicol., 33(6), 591-653.

Sonich-Mullin, C., R. Fielder, J. Wiltse, K. Baetcke, J. Dempsey, P. Fenner-Crisp, D. Grant, M. Hartley, A. Knapp, D. Kroese, I. Mangelsdorf, E. Meek, J.M. Rice, et M. Younes. 2001. *The Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis*. Reg. Tox. Pharm. 34, 146-152.

International Programme on Chemical Safety Harmonization Group. 2004 *Report of the First Meeting of the Cancer Working Group*. Organisation mondiale de la santé. Rapport IPCS/HSC-CWG-1/04. Genève

Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérigénicité pour l'homme. Préambule à la Série des Monographies. Organisation mondiale de la santé. Lyon, France.

S.M. Cohen, P.A. Fenner-Crisp, et D.E. Patton. 2003. *Special Issue: Cancer Modes of Action and Human Relevance*. Critical Reviews in Toxicology, R.O. McClellan, ed., Volume 33/Issue 6. CRC Press.

C.C. Capen, E. Dybing et J.D. Wilbourn. 1999. *Species differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis*. Centre international de recherche sur le cancer, Publication scientifique N° 147."
