

26 juin 2020

Monographies du CIRC Volume 127 : Certaines Amines aromatiques et composés apparentés

Questions et Réponses (Q&R)

Du 25 mai au 12 juin 2020, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a convoqué un groupe de travail de 19 scientifiques de 9 pays pour évaluer la cancérogénicité de certaines amines aromatiques et de composés apparentés. En raison de la pandémie de coronavirus (COVID-19), la réunion du Volume 127 a été tenue à distance. Les résultats des évaluations ont été publiés dans un article de synthèse dans [The Lancet Oncology](#) le 25 juin 2020. Les évaluations complètes seront publiées dans le Volume 127 des Monographies du CIRC sur l'identification des risques cancérogènes chez l'Homme.

Plus d'informations sur la réunion sont disponibles sur le site web des Monographies du CIRC : <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-meetings/iarc-monographs-volume-127/>

Quels sont les résultats de l'évaluation ?

L'Aniline, l'ortho-anisidine et l'ortho-nitroanisole ont été classés comme *probablement cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base d'*indications solides* montrant que chaque agent, selon des analyses mécanistiques, appartient à une classe d'amines aromatiques pour laquelle plusieurs produits chimiques (par exemple, l'ortho-toluidine, la 2-naphtylamine et le 4-aminobiphényle) ont été classés par les Monographies du CIRC comme *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1).

La classification est basée sur les similitudes de ces produits chimiques avec d'autres amines aromatiques cancérogènes, selon la façon dont ils sont activés pour fixer l'ADN des groupements électrophiles, leur génotoxicité, et leurs organes cibles de cancérogénicité établis dans des essais biologiques à long terme pour l'animal. Il existe des *indications solides* sur la base de systèmes expérimentaux que ces agents sont génotoxiques et qu'ils présentent d'autres propriétés majeures des carcinogènes humains (appelées caractéristiques clés des carcinogènes). Il y avait également des *indications suffisantes de cancérogénicité* pour les animaux de laboratoire. Pour chacun de ces agents, l'indication de cancérogénicité pour l'homme était *insuffisante*.

Le chlorhydrate d'aniline et le chlorhydrate d'ortho-anisidine ont également été classés comme *probablement cancérogènes pour l'homme* (Groupe 2A) car ils sont en équilibre avec les composés parents dans l'organisme.

L'aniline a précédemment été évaluée comme *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme* (Groupe 3), dans les [Monographies du CIRC, volume 27, supplément 7](#).

Questions et Réponses : *Monographies du CIRC Volume 127 : Certaines Amines aromatiques et composés apparentés*

L'*ortho*-Anisidine a été évaluée comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B), dans les [Monographies du CIRC Volume 73](#) (1999).

L'*ortho*-Nitroanisole a précédemment été évalué comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B), dans les [Monographies du CIRC Volume 65](#) (1996).

Le **Cupferron** a été classé comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B). Cette classification était basée sur :

- Des *indications suffisantes de cancérigénicité* pour les animaux de laboratoire
- Des *indications solides* dans les systèmes expérimentaux que le cupferron présente des propriétés majeures des carcinogènes humains (appelées caractéristiques clés des carcinogènes) ; le cupferron est génotoxique.

Le Cupferron n'a pas été évalué auparavant par le programme des *Monographies du CIRC*.

Qui est exposé à ces agents et comment ?

L'**Aniline** est un produit chimique produit en grande quantité, et sa principale utilisation industrielle est comme matière première pour un type d'isocyanate, un produit chimique qui est utilisé pour produire de la mousse de polyuréthane. En plus petites quantités, elle est utilisée pour produire des produits chimiques pour le traitement du caoutchouc, des colorants, des agents colorants, des encres et certains produits pharmaceutiques. Elle a été détectée dans l'encre de tatouage et dans certaines encres de stylos ; cependant, on pense que la fumée de tabac est la principale source d'exposition de la population générale. L'aniline a été détectée dans l'eau potable à proximité de sites contaminés. L'information sur l'exposition était très rare dans tous les cas de figure, en particulier dans les pays à faible et moyen revenu ; cependant, les données disponibles indiquent que l'exposition professionnelle est plus élevée que l'exposition environnementale ou l'exposition liée aux produits de consommation. L'utilisation de l'aniline semble s'acheminer vers les pays à faible et moyen revenu. Au niveau mondial, très peu d'information a été trouvée sur l'exposition au chlorhydrate d'aniline utilisé comme flux dans des opérations de soudure par brasure.

L'***ortho*-Anisidine** est un produit chimique utilisé comme intermédiaire dans la fabrication de colorants et de pigments pour les produits de consommation tels que les textiles, le papier d'impression et le carton, ainsi que dans la production de produits pharmaceutiques. Elle est également identifiée dans la fumée de tabac et dans les eaux usées et a été détectée dans l'eau potable et lors de tests de produits textiles et de certains produits de consommation.

En plus de l'exposition professionnelle, les personnes peuvent être exposées à l'*ortho*-anisidine présente dans l'environnement. Elle est également présente dans l'encre de tatouage et a été détectée dans l'urine de la population générale. Très peu d'informations sont disponibles sur la production ou l'exposition. Le chlorhydrate d'*ortho*-anisidine n'est pas produit en grandes quantités. Il est utilisé comme un intermédiaire chimique dans la fabrication des colorants et des pigments et possède d'autres utilisations industrielles. Aucune information sur l'exposition au chlorhydrate d'*ortho*-anisidine n'a été trouvée.

L'***ortho*-Nitroanisole** est réduit en *ortho*-anisidine, un intermédiaire colorant important. Il s'agit d'un précurseur industriel de l'*ortho*-anisidine. Il existe une exposition professionnelle potentielle, mais très

Questions et Réponses : *Monographies du CIRC* Volume 127 : Certaines Amines aromatiques et composés apparentés

peu d'informations ont été publiées. L'*ortho*-Nitroanisole a également été détecté dans des échantillons d'eau et de sédiments dans le monde entier.

Le **cupferron** est utilisé pour séparer et précipiter les métaux, et comme réactif pour les techniques d'analyse. La production de cupferron est trouvée à l'origine en Asie de l'Est et en Inde, et les fournisseurs sont principalement basés en Chine et aux États-Unis. Il existe une exposition professionnelle potentielle parmi les travailleurs engagés dans des études de recherche analytique impliquant la fabrication ou l'utilisation de cupferron, mais aucune information publiée sur l'exposition n'est disponible.

Pour les quatre agents, les expositions des travailleurs devraient être plus élevées que celles en population générale.

Que signifie la classification en termes de risque ?

La classification donne une indication sur le niveau de preuve qu'une substance ou un agent peut provoquer un cancer. Le programme des *Monographies du CIRC* vise à identifier les risques de cancer, c'est-à-dire le potentiel d'une exposition à induire un cancer. Toutefois, il n'indique pas le taux de risque de cancer associé à l'exposition à différents niveaux. Le risque de cancer associé à des substances ou à des agents classés dans la même catégorie peut être très différent, en fonction de facteurs tels que le type et la mesure de l'exposition et l'ampleur de l'effet de l'agent à un niveau d'exposition donné.

Quels sont les différents groupes d'évaluation selon le degré d'indication de cancérogénicité ?

Indications de cancérogénicité chez l'Homme	Indications de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire	Indications mécanistiques	Evaluation
Suffisante			Cancérogène (Groupe 1)
	Suffisante	Solide (Hommes exposés)	
Limité	Suffisante		Probablement cancérogène (Groupe 2A)
Limité		Solide	
	Suffisante	Solide (cellules humaines ou tissus)	
		Solide (catégorie mécanistique)	
Limité			Peut être cancérogène (Groupe 2B)
	Suffisant		
		Solide (systèmes expérimentaux)	
	Suffisant	Solide (ne fonctionne pas chez l'Homme)	Inclassable (Groupe 3)
Toute autre situation non listée ci-dessus			

Quelles sont les différentes classifications des agents ?

Groupe 1 : L'agent est *cancérogène pour l'homme*. Cette catégorie est utilisée lorsqu'il existe des *indications suffisantes de cancérogénicité* chez l'homme. En d'autres termes, il existe des indications convaincantes que l'agent provoque le cancer. L'évaluation est généralement basée sur des études épidémiologiques montrant le développement d'un cancer chez les humains exposés. Les agents peuvent également être classés dans le Groupe 1 sur la base d'*indications suffisantes de cancérogénicité* pour les animaux de laboratoire, étayées par des *indications solides* chez les hommes exposés que l'agent a des effets importants pour le développement du cancer.

Groupe 2 : Cette catégorie comprend les agents présentant une série d'indications de cancérogénicité chez l'homme et chez les animaux de laboratoire. À un extrême, on trouve des agents dont la cancérogénicité chez l'homme est démontrée mais non concluante. À l'autre extrême, on trouve des agents pour lesquels on ne dispose pas d'indications chez l'homme mais pour lesquels il existe des *indications suffisantes de cancérogénicité* chez les animaux de laboratoire. Il existe deux sous-catégories, indiquant des niveaux de preuve différents.

Groupe 2A : L'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*. Cette catégorie est utilisée lorsqu'il existe des *indications limitées de cancérogénicité* chez l'homme et des *indications suffisantes de cancérogénicité* chez les animaux de laboratoire. Des *indications limitées de cancérogénicité* signifient qu'une association positive a été observée entre l'exposition à l'agent et le cancer, mais que d'autres explications aux observations (en théorie appelés effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion) ne peuvent pas être exclues.

Groupe 2B : L'agent est *peut-être cancérogène pour l'homme*. Cette catégorie est utilisée lorsqu'il y a des *indications limitées de cancérogénicité chez l'homme* et que les indications de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire sont insuffisantes. Elle peut également être utilisée lorsque l'indication de cancérogénicité chez l'homme ne permet pas de tirer une conclusion (appelée *indication insuffisante*) mais qu'il existe des *indications suffisantes de cancérogénicité* chez les animaux de laboratoire.

Groupe 3 : L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*. Cette catégorie est utilisée le plus souvent lorsque les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme et *inadéquates ou limitées* chez les animaux de laboratoire. Des *indications limitées de cancérogénicité* chez les animaux de laboratoire signifient que les informations disponibles suggèrent un effet cancérogène mais ne sont pas concluantes.

Comment les indications de cancérogénicité sont-elles examinées ?

Lors d'une évaluation des *Monographies du CIRC*, des experts examinent de manière critique les preuves scientifiques selon des critères stricts, qui visent à déterminer la force des indications disponibles montrant que l'agent cause le cancer. Ces critères sont décrits dans le préambule des *Monographies du CIRC*, qui est disponible sur le site web des *Monographies du CIRC* :

<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>.

Questions et Réponses : *Monographies du CIRC* Volume 127 : Certaines Amines aromatiques et composés apparentés

Les experts examinent de manière critique quatre types de données :

- les situations dans lesquelles les personnes sont exposées à l'agent ;
- les études épidémiologiques sur le cancer chez les humains exposés à l'agent (indications scientifiques de cancérogénicité chez l'homme) ;
- les études expérimentales de cancer chez les animaux de laboratoire traités avec l'agent (indications scientifiques de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire) ; et
- des études sur l'évolution du cancer en réponse à l'agent (indications scientifiques sur les mécanismes de la cancérogenèse).

Quelles sont les recommandations du CIRC basées sur ces résultats ?

Le CIRC est un organisme de recherche qui évalue les données disponibles sur les causes du cancer mais ne fait pas de recommandations en matière de santé. Cependant, les évaluations faites par les *Monographies du CIRC* sont souvent utilisées comme base pour les politiques nationales et internationales, les lignes directrices et les recommandations visant à diminuer les risques de cancer.