Sécurité et prévention

II - Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes.

B - Listes réactualisées des principaux produits génotoxiques utilisés dans les laboratoires

André Picot *
Marcel Castegnaro **

Introduction

La première partie de ce document sur les "Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes" est parue dans *L'Actualité Chimique* de mars 1983.

Depuis cette date, les informations ont beaucoup progressé, tant celles concernant le mécanisme de la cancérogénèse que celles qui viennent d'aboutir à l'établissement de nouvelles listes de produits à activité génotoxique.

Dans la seconde partie de ce document, la liste des "Principaux produits cancérogènes utilisés dans les laboratoires", parue en 1983, est complétée et réactualisée.

Une troisième partie traitera plus spécifiquement des mesures de prévention liées à la manipulation des produits à activité génotoxique.

Dans beaucoup de cas, les produits cancérogènes provoquent des lésions dans le matériel génétique avec apparition de mutations. Aussi, pour simplifier, les termes mutagènes ou cancérogènes seront utilisés indifféremment avec le terme plus général de génotoxiques. Les substances tératogènes (substances induisant des anomalies chez l'embryon) ne seront pas traitées dans ce document.

I - Mécanisme de la cancérogénèse

La plupart des produits génotoxiques ont pour cible privilégiée l'acide désoxyribonucléique (ADN) localisé principalement dans les chromosomes du noyau cellulaire [4].

C'est l'activation de certains gènes (unités d'information génétique localisées sur l'ADN) : les proto-oncogènes, sous forme d'oncogènes, qui va permettre la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse [5].

Quelle que soit l'étiologie des cancers, il existe à leur origine des mécanismes semblables [6]. Mutations spontanées, cancérogènes chimiques, radiations ionisantes, virus... activent des proto-oncogènes en oncogènes par mutagénèse.

Ces différents facteurs étiologiques ont en commun d'interagir avec l'ADN, et de provoquer soit des mutations ponctuelles de proto-oncogènes, soit des modifications de la régulation du fonctionnement de ces gènes aboutissant à leur activation.

Actuellement, il semble admis que la cancérisation d'une cellule peut être programmée par ses propres gènes, les proto-oncogènes qui, en condition normale, sont réprimés et silencieux. Sous l'action de divers facteurs (viraux, physiques, chimiques), ces proto-oncogènes sont activés en oncogènes.

Une seule mutation ponctuelle au niveau d'une base nucléique peut entraîner la transformation d'un proto-oncogène capable d'initier un cancer [6].

* *Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.*
** *Centre International de Recherche sur le Cancer, 150, cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08.*

On admet que le cancer est, en général, dû à une seule lignée cellulaire qui, modifiée, échappe aux contrôles normaux de croissance dans l'organisme.

En s'appuyant sur le modèle expérimental chez la souris du cancer de la peau initié par des produits chimiques, il est possible de distinguer trois étapes principales dans le développement d'un processus tumoral [7] :

– *une étape d'initiation* dans laquelle, sous l'influence d'un agent cancérogène, soit directement, soit après activation enzymatique, une cellule normale se transforme irréversiblement en cellule potentiellement maligne,

– *une étape de promotion* dans laquelle une cellule transformée va proliférer sous l'action de divers facteurs endogènes (génétiques, hormonaux ou immunologiques) et conduire à une tumeur bénigne (papillome),

– *une étape de progression* dans laquelle la prolifération cellulaire aboutit à la formation d'une tumeur maligne (carcinone).

Contrairement à l'initiation, les étapes ultérieures sont considérées comme réversibles, et ce modèle à trois étapes décrit par E. Hecker [8] pourrait être appliqué à d'autres types de cancer (*figure 1*).

Selon certaines études épidémiologiques, ce modèle serait aussi applicable à divers cancers humains. Aussi ces notions prennent-elles une grande importance dans l'établissement des stratégies globales dans la prévention des cancers [7, 9], en particulier ceux d'origine professionnelle.

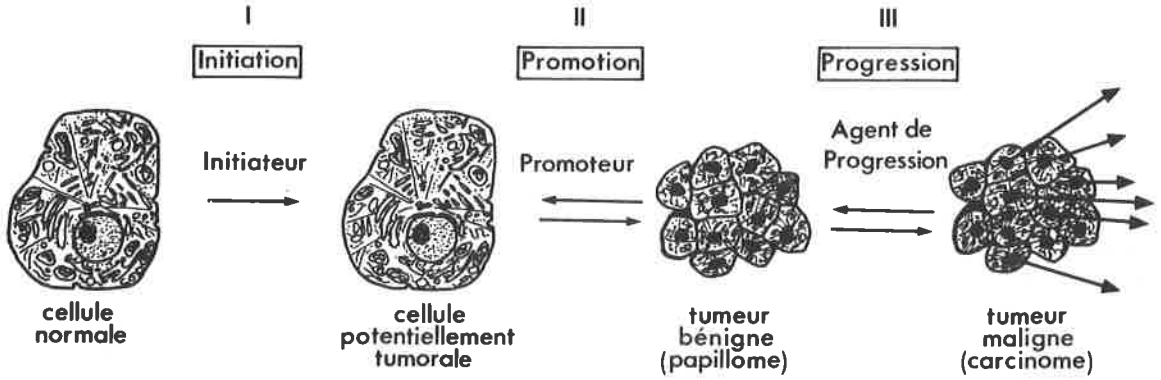


FIGURE 1. - *Différentes étapes de la cancérogénèse expérimentale dans le modèle du cancer de la peau de la souris* (selon E. Hecker [8]).

II - Comment répertorier les produits cancérogènes

Répertorier les produits cancérogènes ou potentiellement cancérogènes chez l'Homme constitue un des éléments importants de la prévention des cancers professionnels [11]. Divers organismes internationaux y contribuent en établissant des listes de produits à activité cancérogène.

Ainsi le National Toxicology Programm (NTP), dépendant de l'US Public Health Service, publie depuis 1978 un rapport annuel sur les cancérogènes. Le quatrième rapport (Fourth Annual Report on Carcinogens), publié en 1985 [12], répertorie 148 agents cancérogènes.

Plus récemment, aux Etats Unis, la commission de l'Environnement Protection Agency (EPA) : "Gene-Tox Program" a, en 1987, publié des données en expérimentation animale concernant 506 composés chimiques présélectionnés [12]. Quatre catégories ont été définies, puis subdivisées en sous-groupes. Selon les résultats obtenus, ces 506 composés ont été classés dans quatre catégories principales :

– résultats positifs (351 composés),
– résultats négatifs (61 composés),
– résultats équivoques (1 composé),
– résultats insuffisants (93 composés).

Par ailleurs, depuis 1969, à Lyon, Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), fondation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a entrepris d'évaluer le pouvoir cancérogène de divers produits chimiques et procédés industriels [13]. Ce sont des commissions d'experts internationaux en cancérogénèse qui, au CIRC, élaborent périodiquement des monographies de synthèse (42 à ce jour). Dans le supplément n° 7 des monographies, paru début 1988 [14], sont résumées les données sur 630 produits ou procédés industriels qui ont été classés en cinq catégories :

– Groupe 1 : le produit est *cancérogène* pour l'Homme.
– Groupe 2A : le produit est *probablement cancérogène* pour l'Homme.
– Groupe 2B : le produit est *cancérogène possible* pour l'Homme.
– Groupe 3 : le produit *ne peut être classé* du point de vue de son pouvoir cancérogène éventuel chez l'Homme.
– Groupe 4 : le produit n'est *probablement pas cancérogène* pour l'Homme.

TABLEAU I. - *Produits chimiques cancérogènes pour l'Homme.*

Aflatoxines
Amiante
Amino-4 biphényle
Arsenic et composés de l'arsenic
Benzène
Benzidine
Bis- (chlorométhyl) éther et chlorométhyl-méthyléther (qualité technique)
Chlorure de vinyle
Composés du chrome hexavalent
Moutarde au soufre (ypérite)
Naphtylamine-2
Nickel et composés du nickel

TABLEAU II. - *Produits chimiques probablement cancérogènes pour l'Homme.*

Acrylonitrile
Benz(a)anthracène, benzo(a)pyrène, dibenz(a, h)anthracène
Béryllium et composés du béryllium
Bromure de vinyle
Cadmium et composés du cadmium
Chlorure de diméthylcarbamoyle
Colorants à base de benzidine
Créosotes
Dibromo-1,2 éthane
Epichlorhydrine
Formaldéhyde
Méthylène-4,4' bis (chloro-2 aniline) (MOCA)
Moutarde à l'azote (Caryolysine)
N-Ethyl N-nitrosourée (ENU) ; N-méthyl N-nitrosourée (MNU)
N-Méthyl N'-nitro N-nitrosoguanidine (MNNG)
N-Nitrosodiéthylamine, N-nitrosodiméthylamine
Oxyde d'éthylène, oxyde de propylène, oxyde de styrène
Polychlorobiphényles (PCB)
Silice cristallisée
Sulfate de diméthyle, sulfate de diéthyle
Tris (dibromopropyl-2,3) phosphate (TRIS)
+ 9 produits pharmaceutiques (médicaments, stéroïdes androgènes anabolisants, méthoxy-5 psoralène...)

Groupe 1 : correspond aux agents cancérogènes pour l'Homme.

Il comprend 50 agents cancérogènes répertoriés :

- 11 *procédés industriels et expositions professionnelles.*
- 17 *produits pharmaceutiques* (médicaments, pilules contraceptives...).
- 7 *mélanges complexes* (suies, goudrons, huiles minérales, huiles de poisson, talc contenant de l'amiante...)
- 3 *habitudes sociales* (tabac, bétel...).
- 12 *produits chimiques courants (tableau I).*

Groupe 2A : Produits probablement cancérogènes pour l'Homme.

Il comprend 37 produits répertoriés.

Dans cette catégorie sont regroupés les produits pour lesquels il y a des preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme et des preuves suffisantes de cancérogénicité en expérimentation animale.

Le *tableau II* regroupe ces produits dont certains sont des mélanges (créosotes, polychlorobiphényles).

Groupe 2B : Produits considérés comme des cancérogènes possibles pour l'Homme.

Il comprend : 159 produits répertoriés.

Dans cette catégorie, sont classés les produits où il y a des preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme, mais pas de preuves suffisantes en expérimentation animale, ou des preuves suffisantes en expérimentation animale en l'absence de données chez l'Homme.

Le *tableau III* regroupe les principaux produits du groupe 2B classés par famille chimique.

Ces listes ne peuvent être considérées ni comme exhaustives, ni comme définitives, mais seront amenées à être remaniées et complétées au fur et à mesure des recherches des groupes de travail du CIRC.

TABLEAU III. - *Principaux produits considérés comme cancérogènes possibles pour l'Homme.*

– *Hydrocarbures :*	butadiène-1,3, styrène
– *Dérivés chlorés :*	chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichloro-1,2 éthane, chlorure de benzyle, chlorure de benzylidène, phénylchloroforme, tétrachloroéthylène (perchlo) ; p-dichlorobenzène, hexachlorobenzène, hexachlorocyclohexane (lindane...), DDT, herbicides chlorophénoxy (2, 4D-2,4,5T)
– *Composés oxygénés :*	diépoxybutane, dioxanne-1,4, terbutylhydroxyanisol (BHA), safrole, dihydrosafrole, acétaldéhyde, acrylate d'éthyle, phtalate de di(éthyl-2 hexyle), β-butyrolactone, β-propiolactone, chlorophénols, dioxine (TCDD)...
– *Composés azotés :*	nitro-2 propane, méthyl-2 aziridine, o-toluidine, o-anisidine, p-crésidine, o-tolidine, o-dianisidine, o-dichlorobenzidine, acétamide, acrylamide, phénobarbital, hydrazine, diméthylhydrazines, p-aminoazobenzène, p-diméthylaminoazobenzène, o-aminoazotoluène, uréthanne (carbamate d'éthyle), toluène-diisocyanates, bléomycine, chloramphénicol..., métronidazole, niridazole...
– *Composés soufrés :*	méthanesulfonates de méthyle, d'éthyle, thioacétamide, thiourée, propane-1,3 sultone, méthylthiouracile, propylthiouracile, saccharine...
– *Composés phosphorés :*	hexaméthylphosphotriamide (HMPT)
– *Composés minéraux :*	bromate de potassium, plomb et composés inorganiques du plomb...

III - Principaux produits génotoxiques rencontrés dans les lieux où se manipulent des produits chimiques.

C'est généralement dans les laboratoires ou les ateliers de fabrication de l'industrie chimique que l'on manipule la plus grande variété de produits chimiques : matières premières de synthèse, réactifs, solvants...

A partir des données du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, localisé à Lyon) [13-14] et des listes établies récemment sur l'US Environmental Protection Agency (EPA) [12], il est possible de répertorier les principaux produits génotoxiques, ou suspectés de l'être, chez l'Homme, qui sont manipulés dans les laboratoires de recherche français.

Dans le *tableau IV*, sont rassemblés 105 produits ou familles de produits (par exemple PCB, métaux...) fréquemment rencontrés dans les laboratoires où s'utilisent des produits chimiques. Parmi ceux-ci, on retrouve des matières premières de l'industrie chimique, comme divers monomères (butadiène-1,3, styrène, chlorure de vinyle, oxyde d'éthylène, acrylate d'éthyle, acrylamide, acrylonitrile...), des réactifs de laboratoire (iodure de méthyle, fluoro-1 dinitro-2,4 benzène, benzidine, cétone de Michler, dinitro-2,4 phénylhydrazine, diazométhane, bleu trypan, bromure d'éthidium, sulfate de diméthyle, phosphate de triméthyle, sels de chrome hexavalent...) et beaucoup de solvants d'emploi très courant (benzène, chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichloro-1,2 éthane, trichloroéthylène, perchloroéthylène, dioxanne-1,4, nitro-2 propane, HMPT...).

Sur ce *tableau*, qui ne se veut pas exhaustif, sont indiqués :

1) *La famille chimique* du produit,

2) *Le nom usuel* du produit et sa formule développée,

3) *Le numéro CAS* des *Chemical-abstracts*,

4) *Le domaine d'utilisation* le plus courant (M = monomère, R = réactif, S = solvant),

5) *L'activité mutagène* déterminée par différents tests de mutagénicité chez les bactéries, en particulier par les *tests d'Ames* [16-17].

Ceux-ci consistent à mesurer la capacité d'un produit donné à modifier le patrimoine génétique (ADN) de bactéries (*Salmonella typhimurium*) en présence ou non d'un système enzymatique de métabolisation (microsomes hépatiques de mammifères). Les produits mutagènes qui agissent par un mécanisme oxydatif (eau oxygénée...) peuvent être détectés par une souche particulière de *Salmonella* (souche TA 102) [16b]. Avec ces batteries de tests, on estime que plus de 80 % des produits mutagènes dans les tests d'Ames sont cancérogènes chez l'animal [17].

6) *Le pouvoir cancérogène chez les animaux d'expérience* est déterminé après administration, à différentes doses et de façon prolongée, chez plusieurs espèces animales (Rats, Souris, Hamsters...).

Le pouvoir cancérogène peut varier selon les espèces animales et présenter au niveau des organes atteints une plus ou moins grande sélectivité. Un test de cancérogénèse à long terme positif chez au moins une espèce animale (généralement un rongeur) permet de considérer que cette substance est potentiellement cancérogène chez l'Homme, mais ne permet pas de prédire quel organe sera atteint. Dans la classification du CIRC on distingue, au niveau du groupe 2, les *produits probablement cancérogènes pour l'Homme* (groupe 2A) pour lesquels les preuves sont assez bien établies, surtout d'après les résultats de l'expérimentation animale et les produits qui sont des *cancérogènes possibles pour l'Homme* (groupe 2B) pour lesquels l'expérimentation animale est un peu moins probante, mais il y a des preuves limitées chez l'homme, ou il y a des preuves suffisantes chez l'animal en l'absence de données chez l'Homme [13e, 17].

7) *Les résultats des enquêtes épidémiologiques.* L'augmentation du nombre de cancers parmi les travailleurs exposés durant des périodes prolongées à certains composés chimiques (ou à des mélanges) a permis, dans quelques cas, de démontrer de façon irréfutable leur pouvoir cancérogène chez l'Homme. Il en est ainsi des 50 produits, procédés industriels ou habitudes de vie (tabac...) retenus par le CIRC dans le groupe 1. Dans ce cas, on dispose de suffisamment d'éléments pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition humaine à une substance ou à un groupe de substances et l'apparition d'un cancer donné [13e].

8) *L'effet promoteur.* Les promoteurs sont des cancérogènes qui n'agissent pas directement sur l'ADN, mais interviennent par un mécanisme épigénétique qui semble variable selon la classe de promoteurs [18-20]. A titre d'exemple, les esters de phorbol (n° 34) interagissent avec un récepteur membranaire spécifique (la protéine kinase C), enzyme dont le ligand naturel est le diacylglycérol libéré par les inositolphospholipides [19].

Des substances à activité co-cancérogène, comme le phénol (n° 19), ont aussi été classées dans les produits à activité promotrice (cancer de la peau initié par les hydrocarbures polyaromatiques) alors qu'elles ne sont pas de vrais promoteurs.

9) *Les classifications établies par le CIRC et l'EPA (Gene-Tox).* Un certain nombre de produits retenus dans la liste ne sont pas encore classés, ce qui ne signifie pas qu'ils ne présentent pas d'activité génotoxique reconnue. C'est le cas, par exemple de la quinoléine (n° 78), cancérogène en expérimentation animale [21], du bromure d'éthidium (n° 80), agent intercalant de l'ADN doué de propriétés mutagènes indéniables [22].

10) *Les produits de remplacement proposés.* Des solutions sont proposées, surtout dans le cas des solvants [23], et pour quelques produits particuliers comme la benzidine (n° 50) [24], et l'amiante (n° 94) [25].

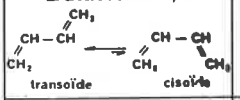
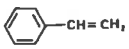
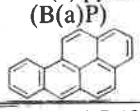
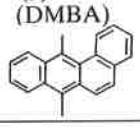
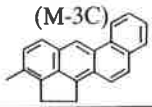
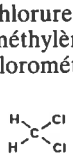
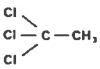
La troisième partie de ce document développera les mesures de prévention tant techniques que médicales à mettre en place partout où se manipulent des produits à activité génotoxique.

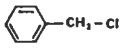
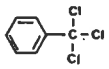
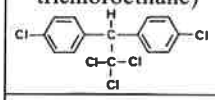
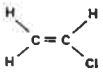
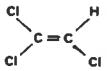
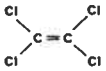
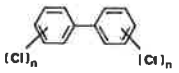
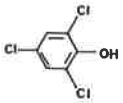
Cet article est dédié à la mémoire du professeur Edgar Lederer.

TABLEAU IV. - *Principaux produits génotoxiques utilisés dans les laboratoires français* (produits mutagènes-cancérogènes), (pages 16 à 27).

+ Positif
(+) Positif (preuves limitées)
– Négatif
R Produit utilisé comme réactif
S Produit utilisé comme solvant
M Produit utilisé comme monomère

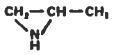
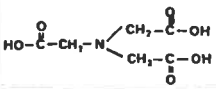
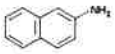
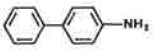
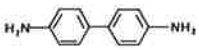
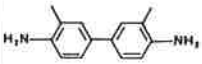
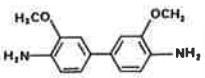
Util. : Utilisation
Exp. animale : Expérimentation animale
Enq. épidémio. : Enquête épidémiologique
Effet Promot. : Effet promoteur
Gen-tox. : Gene-tox Program

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
1	HYDROCARBURES	Butadiène-1,3 	106-99-0	M	+	+			2B		
2		Benzène	71-43-2	S	–	+	+		1	+	Cyclohexane Toluène
3		Styrène 	100-42-5	M	(+)	(+)			2B	(+)	
4		Benzo(a) pyrène (B(a)P) 	50-32-8	R	+	+			2A	+	
5		Diméthyl-7,12 benzo(a) anthracène (DMBA) 	57-97-6	R	+	+				+	
6		Méthyl-3 cholanthrène (M-3C) 	56-49-5	R	+	+				+	
7	DÉRIVÉS HALOGÈNES • Haloalcanes	Iodure de méthyle	74-88-4	R	+	(+)			3	+	
8		Chlorure de méthylène (dichlorométhane) 	75-09-2	S	+	+			2B		Trichloro-1,1,1 éthane  Fluorocarbones
9		Chloroforme (trichlorométhane)	67-66-3	S	–	+			2B		Trichloro-1,1,1 éthane Fluorocarbones
10		Tétrachlorure de carbone	56-23-5	S	–	+			2B	+	Trichloro-1,1,1 éthane Fluorocarbones

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
11	DÉRIVÉS HALOGÈNES • Haloalcanes	Dichloro-1,2 éthane $Cl-CH_2-CH_2-Cl$	107-06-2	S	+	+			2B	+	Trichloro-1,1,1 éthane Fluorocarbones
12		Chlorure de benzyle 	100-44-7	R	+	(+)			2B	(+)	
13		Phénylchloroforme (α, α', α''-trichlorotoluène 	98-07-7	R	+	+			2B	+	
14		DDT (dichlorodiphényl-4,4' trichloroéthane) 	50-29-3	R	–	+		+	2B	+	
15	• Chloroalcènes	Chlorure de vinyle 	75-01-4	M	+	+	+		1	+	
16		Trichloroéthylène (trichlo) 	79-01-6	S	+	(+)			3	(+)	Trichloro-1,1,1 éthane Fluorocarbones
17		Perchloroéthylène (perchlo) 	127-18-4	S	+	+			2B	(+)	Trichloro-1,1-1 éthane Fluorocarbones
18	• Chloroarènes	Polychlorobiphényles (P.C.B.) 	1336-36-3	R	–	+	(+)	+	2A		
19	DÉRIVÉS OXYGÈNES • Phénols	Phénol	108-95-2	R	–	–		+			
20		Trichloro-2,4,6 phénol 	88-06-2	R	–	+			2B	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
21	DÉRIVÉS OXYGÉNÉS • Ethers	Oxyde d'éthylène CH_2-CH_2 (O)	75-21-8	R M	+	+	(+)		2A	+	
22		Oxyde de propylène $CH_3-CH-CH_2$ (O)	75-56-9	R M	+	+			2A	+	
23		Chlorométhyl-méthyléther (CMME) qualité technique CH_3O-CH_2-Cl	107-30-2	R	+	+	+		1	(+)	
24		Bis-chlorométhyléther (BCME) $Cl-CH_2-O-CH_2-Cl$	542-88-1	R	+	+	+		1	+	
25		Epichlorhydrine $CH_2-CH-CH_2-Cl$ (O)	106-89-8	R	+	+			2A	• +	
26		Dioxanne - 1,4	123-91-1	S	–	+			2B	+	Tétrahydro-furanne (THF)
27		Dioxine (tétrachloro-2,3,7,8) dibenzo-p dioxine	1 746-01-6	R	+	+		+	2B	+	
28	• Aldéhydes	Formaldéhyde $H-C(=O)-H$	50-00-0	R	+	+	(+)		2A	+	
29		Acétaldéhyde $H_3C-C(=O)-H$	75-07-0	R	+	+			2B		
30		Glyoxal $H-C(=O)-C(=O)-H$	107-22-2	R	+						

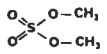
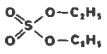
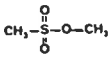
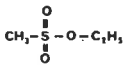
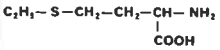
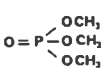
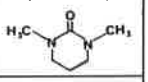
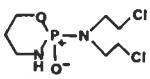
N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
31	DÉRIVÉS OXYGÉNÉS • Esters	Acrylate d'éthyle $CH_2=CH-\underset{\underset{O}{\parallel}}{C}-O-C_2H_5$	140-88-5	M	–	+			2B		
32		Phtalate de di (éthyl-2 hexyle)	117-81-7	R	–	+		+	2B	+	
33		Pyrocarbonate d'éthyle	1 609-47-8	R	–	+					
34		Phorbol myristate acétate	16 561-29-8	R	–			+			
35	• Lactones	β-Propiolactone	57-57-8	R	+	+			2B	+	
36		β-Butyrolactone	3 068-88-0	R	+	+			2B	+	
37		Aflatoxine B_1	1 162-65-8	R	+	+	+		1	+	
38	DÉRIVÉS AZOTÉS • Nitroalcanes	Nitro-2 propane $H_3C>CH-NO_2$ H_3C	79-46-9	S	+	+			2B	+	Nitro-1 propane $CH_3-CH_2-CH_2-NO_2$
39	• Nitroarènes	Nitro-4 biphényle	92-93-3	R	+	(+)			3	(+)	
40		Dinitro-2,4 toluène	121-14-2	R	+	+					
41		Fluoro-1 dinitro-2,4 benzène (2,4-DNFB)	70-34-8	R	+			+			

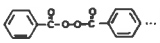
N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
42	DÉRIVÉS AZOTÉS • Amines	Aziridine (éthylèneimine)	151-56-4	R	+	(+)			3	(+)	
43		Méthyl-aziridine (propylèneimine) 	75-55-8	R	+	+			2B	+	
44		Acide nitrilo-tri-acétique (NTA) et son sel de sodium 	139-13-9 et 5 064-31-3	R	–	+				+	
45		Aniline	62-53-3	S R	–	(+)			3		
46		o-Toluidine	95-53-4	S R	+	+			2B	+	
47		o-Anisidine	90-04-0	R	+	+			2B	+	
48		Naphtylamine-2 (β-naphtylamine) 	91-59-8	R	+	+	+		1	+	
49		Amino-4 biphényle 	92-67-1	R	+	+	+		1	+	
50		Benzidine 	92-87-5	R	+	+	+		1	+	Tétraméthyl 3,3', 5,5' benzidine
51		o-Tolidine (diméthyl-3,3' benzidine) 	119-93-7	R	+	+			2B	+	
52		o-Dianisidine (diméthoxy-3,3' benzidine) 	119-90-4	R	+	+			2B	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
53	DÉRIVÉS AZOTES • Amines	o-Dichlorobenzidine (dichloro-3,3' benzidine)	91-94-1	R	+	+			2B	+	
54		o-Diaminobenzidine (diamino-3,3' benzidine)	91-95-2	R	+	(+)					
55		Cétone de Michler Bis (diméthylamino-4,4') benzophénone	90-94-8	R	+	+				+	
56	• Amides	Acétamide	60-35-5	R	–	+			2B		
57		Acrylamide	79-06-1	M	–	+			2B		
58		Acétylamino-2 fluorène (2-AAF)	53-96-3	R	+	+				+	
59	• Uréides	Phénobarbital	50-06-6	R	–	+		+	2B		
60	• Nitriles	Acrylonitrile	107-13-1	M	+	+	(+)		2A	+	
61	• Hydrazines	Hydrazine et hydrate d'hydrazine	302-01-2 et 7 803-57-8	R	+	+			2B	+	
62		Diméthyl-1,2 hydrazine	540-73-8	R	+	+			2B	+	
63		Diméthyl-1,1 hydrazine	57-14-7	R	+	+			2B	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
64	DÉRIVÉS AZOTÉS • Hydrazines	Phénylhydrazine	100-63-0	R	+	+					
65		Dinitro-2,4 phényl-hydrazine	119-26-6	R	+	(+)					
66		Hydrazobenzène (diphényl-1,2 hydrazine)	122-66-7	R	+	+				+	
67	• Nitrosamines	N-Nitrosodiméthyl-amine (NDMA)	62-75-9	S R	+	+			2A	+	
68		N-Nitrosodiéthylamine (NDEA)	55-18-5	R	+	+			2A	+	
69	• Nitrosourées	N-Nitroso N-méthyl-urée (MNU)	684-93-5	R	+	+			2A	+	
70	• Nitrosoguanidines	N-Méthyl N'-nitro N-nitrosoguanidine (MNNG)	70-25-7	R	+	+			2A	+	
71	• Nitrosohydroxyl-amines	Cupferron (sel d'am-monium de la N-ni-trosophényl-hydroxylamine	135-20-6	R	+	+				+	
72	• Composés diazoïques	Diazométhane	334-88-3	R	+	+			3	(+)	
73	• Composés azoïques	Azobenzène	103-33-3	R	+	+			3	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
74	DÉRIVÉS AZOTÉS • Composés azoïques	Bleu Trypan (TPB)	72-57-1	R	+	+			2B	+	
75	• Isocyanates	Diisocyanate de toluyle (TDI) mélange d'isomères 2.4 et 2.6	isomère 2-4 584-84-9 Isomère 2-6 91-08-7	M	+	+			2B		
76	• Carbamates	Uréthane (carbamate d'éthyle)	51-79-6	S R	+	+			2B	+	
77	• Bases hétéro-cycliques	Amino-3 éthyl-9 carbazole (HCl)	132-32-1	R	+	+				+	
78		Quinoléine	91-22-5	S R	+	+					
79		N-oxyde de nitro-4 quinoléine	56-57-5	R	+	+				+	
80		Bromure d'éthidium	1 239-45-8	R	+						Iodure de propidium (?)
81		Mitomycine C	50-07-7	R	+	+			2B	+	
82	DÉRIVÉS SOUFRÉS	Ypérite (Bis chloro-éthyl-2 sulfure)	505-60-2	R		(+)	+		1	(+)	
83		Thioacétamine	62-55-5	R	–	+			2B	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
84	DÉRIVÉS SOUFRÉS	Thiourée	62-56-6	R	–	+			2B	+	
85		Sulfate de diméthyle 	77-78-1	R	+	+			2A	+	
86		Sulfate de diéthyle 	64-67-5	R	+	+	(+)		2A	+	
87		Méthanesulfonate de méthyle (MMS) 	66-27-3	R	+	+			2B	+	
88		Méthanesulfonate d'éthyle (EMS) 	62-50-0	R	+	+			2B	+	
89		Propane-1,3 sultone	1 120-71-4	R	+	+			2B	+	
90		d-1 Ethionine 	67-21-0	R	–	+				+	
91	DÉRIVÉS PHOSPHORÉS	Phosphate de triméthyle 	512-56-1	S R	+	+				+	
92		Hexaméthyl phospho-triamide (HMPT)	680-31-9	S	+	+			2B	+	N,N'-diméthyl propylène urée (DMPU) 
93		Cyclophosphamide 	50-18-0	R	+	+	+		1	+	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
94	PRODUITS MINÉRAUX	Amiante	1 332-21-4	R		(+)	+	+	1	+	Fibres réfractaires céramiques
95		Arsenic et certains dérivés			–	(+)	+		1		
		– Arsine AsH_3	7 784-42-1	R		(+)					
96		Azoture de sodium (azide de sodium) $^{-}N{=}\overset{+}{N}{=}N^{-}\ Na^{+}$	26 628-22-8	R	+	–					
97		Béryllium et certains dérivés			–	+	(+)		2A		
		– Béryllium – Oxyde de béryllium – Sulfate de béryllium	7 440-41-7 1 304-56-9 13 510-49-1	R	– – –	+ + +				+ + +	
98		Cadmium et certains dérivés			–	+	(+)		2A		
		– Cadmium – Chlorure de cadmium – Oxyde de cadmium – Sulfate de cadmium – Sulfure de cadmium	7 440-43-9 10 108-64-2 1 306-19-0 10 124-36-4 1 306-23-6	R		+ + + + +				(+) + + + +	
99		Chrome Composés hexavalents		R	+	+	+		1		
		– Chromates et bi-chromates alcalins – Trioxyde de chrome Composés trivalents	1 333-82-0	R					3	+ +	
100		Cis-platine H_2N, H_2N, Pt, Cl, Cl	15 663-27-1	R	+	+			2A	(+)	
101		Eau oxygénée et certains dérivés (peroxyde de benzoyle...) HO-OH ; 	7 722-84-1 94-36-0	R	(+)	(+)		+			
102		Nickel et certains dérivés		R	–	+	+		1		
		– Sous-sulfure de nickel Ni_3S_2	12 035-72-2	R	–	+				+	
103		Plomb et certains dérivés		R	–	+			2B		
		– Phosphate de plomb – Subacétate de plomb – Acétate de plomb (II) – Acétate de plomb (IV)	7 446-27-7 1 335-32-6 301-04-2 546-67-8	R	– – –	+ + + +				+ + + +	

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	N° CAS	Util.	Muta-génicité (Tests d'Ames)	Cancérogénicité Exp. animale	Cancérogénicité Enq. épidémio.	Effet Promot.	Classification CIRC	Classification Gen-tox.	Produits de remplacement proposés
104	PRODUITS MINÉRAUX	Silice cristallisée SiO_2	7 631-86-9	R		+	(+)		2A		
105		Sulfure de sélénium SSe	7 446-34-6	R		+				+	

+ Positif
(+) Positif (preuves limitées)
– Négatif
R Produit utilisé comme réactif
S Produit utilisé comme solvant
M Produit utilisé comme monomère

Util. : Utilisation
Exp. animale : Expérimentation animale
Enq. épidémio : Enquête épidémiologique
Effet Promot. : Effet promoteur
Gen-tox. : Gene-tox Program

Bibliographie

[1]. - Fischbein (L.), Potential Industrial Carcinogens and Mutagens Elsevier, New York, **1979.**

[2]. - Searle (C.E.), Chemical Carcinogens Vol. I and II, ACS Monograph **1982,** 2nd Edn, American Chemical Society, Washington, **1984.**

[3]. - a. Walters (D.B.), Safe Handling of Chemical Carcinogens, Mutagens and Highly Toxic Substances, Vol I and II, Ann-Arbor, **1980.**

b. Picot (A.) et Grenouillet (P.), La Sécurité en laboratoire de chimie et biochimie, Technique et Documentation Lavoisier, Paris, **1989.**

[4]. - a. Singer (B.) et Grunberger (D.), Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens, Plenum Press, New York, **1983.**

b. Flamm (W.G.) et Lorentzen (R.J.), Mechanism and Toxicity of Chemical Carcinogens and Mutagens, Princeton Scientific Pu., Princeton, **1985.**

[5]. - a. Bishop (M.), Les oncogènes. *Pour la Science*, **1982,** *55,* 28-41.

b. Stehelin (D.), Les oncogènes cellulaires clés de la cancérogénèse. *Medecine-Sciences,* **1985,** *1,* 12-16.

[6]. - Weinberg (R.), Une base moléculaire du cancer ; *Pour la Science,* **1984,** *57,* 12-26.

[7]. - Zajdela (F.), Cancérologie expérimentale. Encycl. Méd. Chim. 500.10 A, Paris, **1983.**

[8]. - Hecker (E.), Co-carcinogens of the tumour-promoter type as potential risk factors of cancer in man, p. 441-463, *In* M. Borzsony, N.E. Day, K. Lapis et E. Yamasaki : Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion, IARC Scientific Publications, n° 56, *IARC,* Lyon, **1984.**

[9]. - Deisler (P.F.), Reducing the Carcinogenic Risks in Industry, Marcel Dekker Inc, New York, **1984.**

[10]. - Haguenoer (J.M.), Frimat (P.), Bonneterre (J.) et Vennin (P.), Les cancers professionnels, Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, **1982.**

[11]. - a. Fairchild (J.), Suspected Carcinogens. A Sourcebook of the toxic effects of Chemical Substances. U S Department of Health, Education and Welfare. *NIOSH,* **1978,** Castle House Pu. Guilford ;

b. Sax (N.I.), Cancer Causing Chemicals, Van Nostrand Reinhold Co, New York, **1981.**

[12]. - a. Fourth Annual Report on Carcinogens NTP 85.002, U S department of Health and Human Services, Cincinnati, **1985** ;

b. Nesmow (S.), Argus (M.), Bergman (H.), Chu (K.), Frith (C.), Helmes (T.), Mc Gaugy (R.), Ray (V.), Slaga (T.J.), Tennant (R.) et Weisburger (E.), Chemical carcinogens. A review and analysis of literature of selected chemicals and establishment of the Gene-Tox carcinogen data house. A report of the U S Environmental Protection Agency, Gene-Tox Program., *Mutat. Res.,* **1986,** *185,* 1-195

[13]. - a. Tomatis (L.), Agathe (C.), Bartsh (M.), Huff (J.), Montesano (R.), Saracci (R.), Walker (M.) et Wilbourne (J), Evaluation of the carcinogenicity of chemicals. A review of the monograph program of the International Agency for Research on Cancer, *Cancer Res.,* **1978,** *38,* 877 ;

b. Chemicals and Industrial processus associated with cancer in humans, IARC Monographs, Vol. I to 20, *IARC,* Lyon, **1979** ;

c. 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, in volumes 1 to 29, *IARC,* Lyon, **1982** ;

d. Vainio (H.), Hemminki (K.) et Wilbourn (J.), Data on the carcinogenicity of chemicals in the IARC Monographs programme, *Carcinogenesis,* **1985,** *6* (11), 1653-1665.

[14]. - a. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluation of carcinogenicity and uptaking of IARC Monographs, Vol. 1 to 42, *IARC,* Lyon, **1987,** supplément 7 ;

b. Produits chimiques cancérogènes pour l'Homme. Définitions, Classement. Cahiers de notes documentaires, INRS, Paris n° 132, p. 487-493, 3e trimestre **1988.**

[15]. - Picot (A.), Risques liés à la manipulation de produits cancérogènes ou potentiellement cancérogènes utilisés dans les laboratoires, *L'Actualité Chimique,* **1983,** mars, 25-40.

[16]. - a. Maron (D.M.) et Ames (B.N.), Revised methods for the Salmonella mutagenicity test, *Mutation Res.,* **1983,** *113,* 173-215 ;

b. Levin (D.E.), Hollstein (M.), Christman (M.G.) et Ames (B.N.), Detection of oxidative mutagens with a new Salmonella Tester Strain (TA 102). *Methods in Enzymology,* **1984,** *105,* 249-254 ;

c. Ames (B.N.) et Mc Cann (J.), Validation of the Salmonella Test : A reply to Rinkus and Legator. *Cancer Res.,* **1981,** *41,* 4192-4196.

[17]. - Montesano (R.), Bartsch (H.), Vaino (H.) Wilbourn (J.) et Yamasaki (H.), Long terme and short term Assays for Carcinogens : A critical Appraisal IARC Scientific Publications n° 83, *IARC,* Lyon, **1986.**

[18]. - Butterworth (B.) et Slaga (T.), Non genotoxic mechanisms in carcinogenesis, Banbury Report, nº 25, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, **1987.**
[19]. - Nishizuka (Y.), The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion, *Nature,* **1984,** *308,* 693-698.
[20]. - Picot (A.), Les agents alkylants cancérogènes potentiels pour l'Homme, *Bulletin d'information toxicologique nº 5,* CNRS, Gif sur Yvette, mai **1988.**
[21]. - Hirao (K.), Shinohara (Y.), Tsuda (T.), Fukushima (S.), Takahashi (M.) et Ita (N.), Carcinogenic activity of quinoline on rat liver. *Cancer Res.,* **1976,** *76,* 329-335.
[22]. - Fukunaga (M.) et Yielding (W.), Structure-Fonction characterization of phenanthridinium compounds as mutagens in *Salmonella. Mut. Res.,* **1983,** *121,* 89-94.
[23]. - Picot (A.), Le bon usage des solvants. Bulletin d'Information toxicologique nº 3, CNRS, Gif sur Yvette, mai **1988.**
[24]. - Holland (V.R.), Saunders (B.C.), Rosc (F.L.) et Valpole (A.L.), A safer substitute for benzidine in the detection of blood. *Tetrahedron,* **1974,** *30,* 3299.
[25]. - Pezerat (H.) et Grenouillet (Ph.), Isolants thermiques en laboratoire : amiante et produits de remplacement. Note nº 6, *L'Actualité Chimique,* octobre **1984,** 75-78.