

## Vol. 117 : Pentachlorophénol et composés apparentés

En octobre 2016, 18 chercheurs venus de 8 pays différents se sont réunis au Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC ; Lyon, France) pour finaliser leur analyse critique de la littérature et l'évaluation de la cancérogénicité du pentachlorophénol (PCP), du 2,4,6-trichlorophénol (TCP), de l'aldrine, du dieldrine, et du 3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène (TCAB) selon les procédures définies dans le Préambule aux Monographies du CIRC. Ces évaluations seront publiées dans le volume 117 des Monographies du CIRC<sup>1</sup>.

L'insecticide PCP, classé comme polluant organique persistant selon la convention de Stockholm, a été évalué comme « cancérogène pour l'homme » (Groupe 1). Le PCP a largement été utilisé comme un agent de conservation du bois ou comme insecticide, mais sa production et son utilisation sont désormais limitées. La population générale peut être exposée par des produits en bois traité, par l'eau et des aliments contaminés, ou des émissions d'incinérateur. Les données épidémiologiques examinées ont apporté des indications suffisantes chez l'homme pour démontrer la cancérogénicité du PCP. Dans toutes les études épidémiologiques disponibles, l'exposition au PCP était associée à une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien. Les résultats d'une grande étude de cohorte<sup>2</sup> de travailleurs canadiens en scierie ont montré une augmentation significative de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens suivant une exposition cumulative au PCP. Significativement, une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien a également été constatée aux Etats-Unis dans une cohorte de travailleurs de l'industrie des pesticides exposés au PCP<sup>3</sup>, et les résultats de deux études<sup>4,5</sup> plus petites sur des travailleurs de l'industrie des pesticides ont montré des associations positives entre l'exposition au PCP et le lymphome non hodgkinien. Des associations positives avec le lymphome non hodgkinien ont également été observées dans trois études cas-témoins en Suède et en Nouvelle-Zélande. Le risque de myélome multiple, maintenant classé comme sous-type de lymphome non hodgkinien, était également augmenté dans plusieurs études. Le risque de cancer était différent de ce que l'on a observé dans les populations fortement exposées aux dioxines, qui sont des impuretés possibles des PCP. De plus, on disposait d'indications suffisantes de cancérogénicité dans les études sur l'animal, avec un risque de tumeurs similaire pour les trois agents tests de pureté différente (90,4%, 91%, ou  $\geq$  98% de PCP). De même, les agents testés dont la pureté est variable conduisaient à des effets mécanistiques différents de ceux produits par les dioxines. Ces études mécanistiques ont fourni de fortes indications concernant les nombreuses caractéristiques clés des cancérogènes pour l'homme<sup>6</sup>, indiquant que le PCP est métaboliquement activé en benzoquinones électrophiles et en semi-quinones du cycle redox, qu'il induit un stress oxydatif, qu'il est génotoxique et anti-œstrogénique, et qu'il altère la voie de signalisation cellulaire, l'apoptose et la prolifération.

Le TCP a aussi été utilisé comme agent de préservation du bois, comme insecticide, et dans la synthèse de certains fongicides. Les données épidémiologiques concernant la cancérogénicité du TCP étaient insuffisantes. On disposait d'indications suffisantes de la cancérogénicité du TCP chez l'animal de laboratoire, comme l'induction de tumeurs hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, et des leucémies monocytaires chez les rats mâles<sup>7</sup>. Peu de données mécanistiques ou autres données pertinentes étaient disponibles. Le TCP a été évalué comme « peut-être cancérogène pour l'homme » (Groupe 2B).

L'aldrine et le dieldrine sont des pesticides synthétiques organochlorés classés comme polluants organiques persistants selon la Convention de Stockholm. Leur utilisation dans plusieurs pays a été interdite ou fortement limitée depuis le début des années 1970, et l'exposition de la population générale est en baisse. Le Groupe disposait d'indications suffisantes de la cancérogénicité de l'aldrine chez l'animal de laboratoire, avec trois études<sup>8,9,10</sup> rapportant l'induction de carcinomes hépatocellulaires. Les données épidémiologiques concernant l'aldrine étaient insuffisantes et les données mécanistiques rares. Cependant, étant donné que l'aldrine se convertit rapidement en dieldrine dans l'organisme, l'exposition à l'aldrine implique inévitablement

une exposition interne au dieldrine. Le dieldrine est lentement excrété chez l'homme en raison d'un métabolisme insuffisant et de sa séquestration dans les graisses. Pour le dieldrine, une étude prospective au Danemark associait une augmentation significative du risque du cancer du sein à une augmentation des niveaux sériques de dieldrine<sup>11</sup>. Une étude similaire menée en Norvège ne montrait pas cette association, mais comptait moins de cas exposés. Des associations positives avec le cancer du sein ont été rapportées dans l'étude de Santé agricole des Etats-Unis<sup>12</sup>, chez les épouses d'hommes qui avaient utilisé du dieldrine, et chez les femmes enregistrant le plus haut niveau sérique de dieldrine dans une étude cas-témoins menée à Long Island (NY, USA)<sup>13</sup>. Il y avait des indications limitées chez l'homme concernant le dieldrine et le cancer du sein, et des indications insuffisantes pour le lymphome non hodgkinien et les autres cancers. Il y avait des indications suffisantes de la cancérogénicité du dieldrine chez l'animal de laboratoire, comme le carcinome hépatocellulaire qui a été observé chez les souris mâles et femelles dans la plupart des 15 études disponibles<sup>8,9,10</sup>. Les études mécanistiques ont fourni des indications modérées pour les nombreuses caractéristiques essentielles des cancérogènes. Le dieldrine, et l'aldrine métabolisé en dieldrine, ont été évalués comme « probablement cancérogènes pour l'homme » (Groupe 2A).

Le TCAB n'est pas produit commercialement mais se forme pendant la production et la dégradation des herbicides chloroanilides comme le propanile, le linuron, et le diuron. Le TCAB a été détecté dans les formules de propanile (jusqu'à 2600 µg/g)<sup>14</sup> et dans le sol, deux ans après épandage de propanile. Aucune mesure d'exposition n'était disponible, mais il peut y avoir exposition au TCAB dans la production et l'application d'herbicides, ou par des résidus alimentaires, ou encore à proximité des lieux d'épandage d'herbicides anilines. Aucune étude épidémiologique de la cancérogénicité du TCAB n'a été identifiée. La chloracné, réponse pathognomonique à l'activation du récepteur aryl hydrocarboné (AhR), a été rapportée dans quatre séries de cas de travailleurs exposés au TCAB et à d'autres produits chimiques pendant la production d'herbicides dichloroanilines. Le TCAB possède une ressemblance structurale aux dioxines et est hautement lipophile, mais il est rapidement métabolisé, avec une importante réduction azoïque dans l'estomac et le foie en métabolites 3,4-dichloroanilines qui sont immédiatement éliminés. Chez les souris et les rats, l'incidence de multiples types de tumeurs a augmenté, apportant des indications suffisantes de la cancérogénicité du TCAB chez l'animal de laboratoire. Des tumeurs du poumon sont apparues chez les souris et les rats. Chez les souris, le TCAB a aussi causé des cancers de l'urètre et du pré-estomac, des fibrosarcomes et des schwannomes malins de la peau, et des lymphomes. Chez les rats, le TCAB a également causé des schwannomes malins, des cancers du système biliaire et de la muqueuse buccale<sup>15</sup>. Cette diversité de tumeurs chez les rongeurs englobe celles qui ont été observées avec les autres agonistes de l'AhR précédemment évalués comme des cancérogènes de Groupe 1 (par exemple, les dioxines, les polychlorobiphényles de type dioxine, et le 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuranne). De plus, le TCAB provoque de nombreux effets non néoplasiques chez les rongeurs, le lapin, le poulet et le poisson zèbre qui sont cohérents avec l'activation de l'AhR, ou en sont des traits caractéristiques. Spécifiquement, chez les souris et les lapins, le TCAB provoque la chloracné, et chez les rongeurs exposés chroniquement, le TCAB induit CYP1A1 et CYP1A2, un syndrome de dépérissement, une atrophie thymique, mais aussi une hyperplasie et une inflammation chronique de nombreux tissus<sup>15</sup>. Le TCAB active l'AhR chez les rats, les souris et les embryons de poulet ; in vitro, le TCAB se lie à l'AhR murin, et active l'AhR du rat et de la truite<sup>15,16,17,18</sup>. Ces données mécanistiques ont fourni de solides indications montrant que le TCAB module les effets médiés par des récepteurs, qu'il induit une inflammation chronique et altère la prolifération cellulaire. Le TCAB a été classé comme « probablement cancérogène pour l'homme » (Groupe 2A) parce qu'il appartient, sur la base des considérations mécanistiques, à la classe des agents qui activent l'AhR, et les membres de cette classe ont déjà été précédemment évalués comme des cancérogènes de Groupe 1 ou de Groupe 2A.

Nous déclarons ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Kathryn Z Guyton, Dana Loomis, Yann Grosse, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Lamia Benbrahim-Tallaa, Neela Guha, Heidi Mattock, Kurt Straif, pour le Groupe de Travail des Monographies du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), Lyon, France.

## Références

1 International Agency for Research on Cancer Volume 117: Pentachlorophenol and some related compounds. IARC Working Group. Lyon; 4–11 October 2016. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum

(in press).

2 Demers PA, Davies HW, Friesen MC, et al. Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 749–58.

3 Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, et al. Mortality rates among workers exposed to dioxins in the manufacture of pentachlorophenol. *J Occup Environ Med* 2009; 51: 1212–19.

4 Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995; 6:396–402.

5 Ruder AM, Yiin JH. Mortality of US pentachlorophenol production workers through 2005. *Chemosphere* 2011; 83: 851–61.

6 Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Prospect* 2016; 124: 713–21.

7 National Toxicology Program. Bioassay of 2,4,6-trichlorophenol for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser* 1979; 155: 1–131.

8 Epstein SS. The carcinogenicity of dieldrin. Part I. *Sci Total Environ* 1975; 4: 1–52.

9 National Toxicology Program. Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser* 1978; 21: 1–184.

10 Davis KJ, Fitzhugh OG. Tumorigenic potential of aldrin and dieldrin for mice. *Toxicol Appl Pharmacy* 1962; 4: 187–89.

11 Høyer AP, Grandjean P, Jørgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 352: 1816–20.

12 Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, et al. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 121–35.

13 Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, et al. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 686–97.

14 Bunce NJ, Corke CT, Merrick RL, Bright JH. 3,3',4,4'-tetrachloroazobenzene as a contaminant in commercial propanil. *Chemosphere* 1979; 8: 283–84.

15 National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3',4,4'-tetrachloroazobenzene (TCAB) (CAS No.14047-09-7) in Harlan Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2010; 558: 1–206.

16 Poland A, Clover E, Kende AS, DeCamp M, Giandomenico CM. 3,4,3',4'-Tetrachloro azoxybenzene and azobenzene: potent inducers of aryl hydrocarbon hydroxylase. *Science* 1976; 194: 627–30.

17 National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicity studies of 3,3',4,4'-Tetrachloroazobenzene (CAS No. 14047-09-7) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxic Rep Ser* 1998; 65: 1–F6.

18 Xiao H, Kuckelkorn J, Nüßer LK, et al. The metabolite 3,4,3',4'- tetrachloroazobenzene (TCAB) exerts a higher ecotoxicity than the parent compounds 3,4-dichloroaniline (3,4-DCA) and propanil. *Sci Total Environ* 2016; 551–552: 304–16.

**Article disponible en anglais**

Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of pentachlorophenol and some related compounds. The Lancet Oncology. 2016 Dec;17(12):1637–8 : [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30513-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30513-7)

Pour plus d'informations sur les **Monographies du CIRC**, voir : [http:// monographs.iarc.fr](http://monographs.iarc.fr)

### **Prochaines réunions**

21-28 mars 2017, Volume 118 : Soudage, vapeurs de soudage et produits chimiques associés

6-13 juin 2017, Volume 119 : Certains produits chimiques dans les produits alimentaires et de consommation

### **Membres du Groupe de Travail de la Monographie**

W A Chiu (USA) - Président de la réunion ; L Fritschi (Australie); P A Demers; W G Foster; C M Sergi (Canada); G M Calaf (Chili); F Y Bois (France); A Nishikawa; T Umemura (Japon); D McLean (Nouvelle-Zélande); L Connolly [excusé] (R-U); S M Bartell; M J DeVito; M C Friesen; C Gibbons; M J Hooth; M K Ross; J H Yiin (Etats-Unis)

L'ensemble du Groupe de Travail déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

### **Représentants**

H Dekhil, pour l'Agence nationale de contrôle sanitaire et environnemental des produits, Tunisie

Le Représentant déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

### **Spécialistes**

V Thomas, Université de Paris Dauphine, France

Le Spécialiste invité déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

### **Sécrétariat du CIRC**

L Benbrahim-Tallaa; V Bouvard; R Carel; D Degli Esposti; N de Oliveira Alves Brito; F El Ghissassi; Y Grosse; N Guha; K Z Guyton; D Loomis; H Mattock; A Shapiro; K Straif L'ensemble des membres du Secrétariat déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

**Pour le Préambule aux Monographies**, lire : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>

**Pour les conflits d'intérêts**, lire: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol117-participants.pdf>

**Auteur** : Traduit de l'anglais par **Département Cancer Environnement**

**Relecture** : Section des Monographies du CIRC ; Groupe Communication du CIRC.

 21 déc. 2016



Copyright 2016 - Centre Léon-Bérard