

[🏠 Cancer environnement](#) > [Monographies du CIRC](#) > [Vol. 121 : Cancérogénicité de la quinoléine, du styrène et du styrène-7,8 oxyde](#)

Vol. 121 : Cancérogénicité de la quinoléine, du styrène et du styrène-7,8 oxyde

En mars 2018, un Groupe de Travail composé de 23 chercheurs venus de 12 pays s'est réuni au Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon (France), pour finaliser leur évaluation de la cancérogénicité de la quinoléine, du styrène et du styrène-7,8 oxyde. Cette évaluation sera publiée dans le Volume 121 des Monographies du CIRC¹.

La quinoléine est un azaarène présent dans la fumée de tabac et la pollution atmosphérique. La quinoléine est présente dans le traitement du pétrole et de l'huile de schiste et on la retrouve dans les eaux souterraines et les sols de sites contaminés par le goudron de houille et la créosote. La quinoléine, un produit chimique à haut volume de production, est utilisée pour produire une variété de médicaments et de colorants. Chez l'homme, aucune donnée sur le cancer, ni sur l'exposition, l'absorption ou la distribution de la quinoléine n'était disponible. Chez la souris et le rat, la quinoléine induit des tumeurs rares d'origines embryologiques diverses. Les tumeurs malignes étaient induites avec une incidence élevée à la dose la plus faible testée, avec une latence courte, et provoquait des décès prématurés. Chez les souris Crj:BDF1 mâles et femelles, l'exposition à la quinoléine par l'eau de boisson augmentait l'incidence des sarcomes histiocytaires du foie et, dans divers organes, des hémangiomes et des hémangiosarcomes². De plus, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires augmentait chez les souris mâles. La quinoléine administrée par injection intrapéritonéale chez des souris CD-1 induisait des lymphomes chez les femelles et des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles³. Chez les rats F344/DuCrj mâles et femelles, l'eau de boisson contenant de la quinoléine augmentait l'incidence des hémangiosarcomes (dans divers organes), des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes. Le sarcome de la cavité nasale, l'esthésioneuroépithéliome nasal et le sarcome médiastinal étaient augmentés chez les rats mâles². Dans trois études d'alimentation⁴, la quinoléine augmentait l'incidence de l'hémangiosarcome du foie chez les rats mâles de diverses souches. Le Groupe disposait d'indications solides de ce que la quinoléine est génotoxique dans les systèmes expérimentaux, induisant des mutations⁵ et des altérations chromosomiques chez les rongeurs et in vitro (avec activation métabolique), mais aucune donnée sur les mécanismes du cancer chez l'homme n'était disponible. Le Groupe de Travail a classé la quinoléine comme "peut-être cancérogène pour l'homme", Groupe 2B, en se fondant sur des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire.

Le styrène est présent dans la fumée de tabac et la pollution de l'air. Produit chimique à haut volume de production, le styrène est principalement utilisé pour produire des polymères de polystyrène. Le styrène et le styrène-7,8 oxyde, principal métabolite du styrène chez l'homme, se trouvent dans l'air des lieux de travail, notamment dans les industries de plastiques renforcés et de caoutchouc⁶. Le styrène-7,8 oxyde est principalement utilisé pour produire des résines époxy.

Les études épidémiologiques les plus informatives sur le cancer ont été effectuées sur de vastes cohortes professionnelles (plus de 100 000 travailleurs) dans l'industrie des plastiques renforcés, où les niveaux d'exposition au styrène sont les plus élevés, en Europe⁷, au Royaume-Uni⁸, au Danemark⁹, à travers les Etats-Unis¹⁰ et particulièrement dans l'Etat de Washington. Le Groupe de Travail a évalué le profil général des résultats pour l'ensemble des tumeurs malignes lymphohématopoïétiques, notant une augmentation de l'incidence ou de la mortalité des sous-types de leucémies et de lymphomes dans plusieurs études, avec une plus grande cohérence pour la leucémie, et en particulier la leucémie myéloïde. Dans l'étude la plus informative⁹, l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë augmentait fortement avec l'augmentation de l'exposition cumulative au styrène sur une période de latence de 15 ans. Une augmentation de la mortalité

due à la leucémie myéloïde (aiguë et chronique) était signalée dans l'étude américaine pour la catégorie d'exposition cumulative au styrène la plus élevée¹⁰. Il n'y avait pas d'augmentation globale de la mortalité due aux leucémies myéloïdes (aiguës et chroniques) dans la cohorte européenne, mais une hausse était observée avec l'augmentation de l'intensité moyenne de l'exposition dans une analyse sur 10 ans. L'incidence de l'adénocarcinome nasal, un cancer rare, était augmentée dans une grande cohorte de travailleurs dans l'industrie du plastique renforcé¹¹, mais les cas étaient peu nombreux et le hasard et les facteurs de confusion ne pouvaient être écartés pour ce qui est d'un rapport causal. Les données sur les tumeurs solides, y compris le cancer du poumon, étaient rares ou incohérentes. Dans l'ensemble, les études épidémiologiques fournissent des indications crédibles selon lesquelles l'exposition au styrène cause des tumeurs malignes lymphohématopoïétiques, mais ni les facteurs de confusion, ni les biais ni le hasard ne peuvent être écartés.

Chez des souris CD-1, l'exposition au styrène par inhalation accroissait l'incidence du carcinome bronchiolo-alvéolaire chez les mâles¹² et chez les femelles dans une étude distincte¹³, dans laquelle l'adénome et le carcinome bronchiolo-alvéolaires (combinés) augmentaient également chez les deux sexes. Chez les souris O20, l'exposition transplacentaire suivie d'un gavage augmentait l'incidence du carcinome pulmonaire chez les femelles et de l'adénome et du carcinome pulmonaires (combinés) chez les mâles et les femelles¹⁴. Chez les souris B6C3F1, l'exposition au styrène par gavage augmentait l'incidence de l'adénome et du carcinome bronchiolo-alvéolaires (combinés) chez les mâles et de l'adénome hépatocellulaire chez les femelles. Dans l'une des deux études par inhalation, l'exposition au styrène augmentait l'incidence des tumeurs mammaires malignes chez les rats femelles¹⁵.

Le Groupe de Travail a classé le styrène dans le Groupe 2A, "probablement cancérigène pour l'homme", en se fondant sur des indications limitées chez l'homme et des indications suffisantes pour la cancérigénicité chez l'animal de laboratoire. Des indications solides de l'existence d'un mécanisme qui opère également chez l'homme soutiennent la classification du styrène dans le Groupe 2A. Le styrène est rapidement absorbé, largement distribué dans les tissus adipeux et massivement métabolisé chez l'homme et dans les systèmes expérimentaux. Environ 60 % des produits d'excrétion formés à partir du styrène inhalé proviennent de son métabolisme en styrène-7,8 oxyde. Le styrène-7,8 oxyde est un électrophile qui réagit directement avec l'ADN. Il existe des indications solides selon lesquelles le styrène et le styrène-7,8 oxyde sont génotoxiques.

Chez les travailleurs exposés, des adduits à l'ADN dérivés du styrène-7,8 oxyde ont été mis en évidence dans le sang⁶ et l'urine, tandis que les résultats étaient mitigés pour d'autres indicateurs de génotoxicité. Dans les cellules humaines in vitro, le styrène ainsi que le styrène-7,8 oxyde induisaient des lésions à l'ADN, des mutations génétiques, des aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux et des échanges entre chromatides-sœurs¹⁶; des résultats similaires ont été observés dans divers systèmes expérimentaux. Chez les rongeurs exposés au styrène ou au styrène-7,8 oxyde, les résultats étaient équivoques pour les effets cytogénétiques, mais positifs pour les lésions à l'ADN dans plusieurs tissus.

Le groupe disposait également d'indications solides de ce que le styrène module les effets médiés par des récepteurs chez l'homme exposé, fondées sur des études présentant une augmentation de la prolactine sérique. De plus, il existe de fortes indications selon lesquelles le styrène et le styrène-7,8 oxyde modifient la prolifération cellulaire. Le styrène réduisait la prolifération cellulaire dans les lymphocytes humains en culture, et le styrène et le styrène-7,8 oxyde augmentaient la prolifération dans divers tissus de rongeurs. En considérant la pertinence chez l'homme des tumeurs pulmonaires induites par le styrène chez la souris, le Groupe de Travail a examiné les données relatives à un mécanisme proposé spécifique des rongeurs impliquant le métabolisme du styrène en 4-vinylphénol par le CYP2F2, la cytotoxicité dans les cellules club (Clara) et la prolifération épithéliale régénératrice dans les bronchioles terminales¹⁷. Le styrène induisait une cytotoxicité, une prolifération des cellules pulmonaires et une hyperplasie bronchique chez les souris CD-1 et C57Bl/6, mais pas chez les souris C57Bl/6 Cyp2f2(-/-), ni dans une souche C57Bl/6 Cyp2f2(-/-) humanisée par le CYP12. Cependant, les tumeurs pulmonaires ne se développaient que chez la souris CD-1, et non chez la souris C57Bl/6¹². De plus, aucune donnée sur le métabolisme in vivo n'était disponible pour les souches C57Bl/6, et les augmentations observées de la prolifération des cellules pulmonaires ne persistaient pas au-delà du court terme, même en cas d'exposition continue. Le Groupe de Travail a donc conclu que les événements mécanistiques montrant l'induction de tumeurs pulmonaires par le styrène chez les souris CD-1, B6C3F1 et O20 n'étaient pas établis.

En ce qui concerne le styrène-7,8 oxyde, les indications de cancérigénicité chez l'homme étaient insuffisantes. Chez les souris B6C3F1, l'exposition par gavage au styrène-7,8 oxyde augmentait l'incidence du papillome et du carcinome des cellules malpighiennes du pré-estomac chez les mâles et les femelles, et de

l'adénome et du carcinome hépatocellulaires (combinés) chez les mâles. L'exposition par gavage au styrène-7,8 oxyde augmentait l'incidence du papillome et du carcinome des cellules malpighiennes du pré-estomac chez les rats Sprague-Dawley et Fischer 344/N des deux sexes^{15,18} et les tumeurs mammaires bénignes et malignes (combinées) chez les rats Sprague-Dawley mâles¹⁵. Chez les rats BDIV, l'exposition transplacentaire au styrène-7,8 oxyde suivie d'un gavage augmentait l'incidence du papillome du pré-estomac chez les mâles et du carcinome du pré-estomac chez les mâles et les femelles¹⁹. Le Groupe de Travail a classé le styrène-7,8 oxyde comme "probablement cancérigène pour l'homme" (Groupe 2A) en se fondant sur des indications suffisantes de cancérigénicité chez les animaux de laboratoire et des indications solides selon lesquelles le styrène-7,8 oxyde, un électrophile, forme des adduits à l'ADN et est génotoxique, un mécanisme qui opère également chez l'homme.

Rogelio Tornero-Velez a été invité à un atelier avec des frais de déplacement importants payés par l' *American Chemistry Council*. Tous les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Monographies du CIRC, Groupe de Travail du Vol. 121

Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon (France).

Références

- 1 International Agency for Research on Cancer. Volume 121: Styrene, styrene-7,8-oxide, and quinoline. IARC Working Group. Lyon, France; 20–27 March, 2018. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* (in press).
- 2 Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, et al. Carcinogenicity of quinoline by drinking-water administration in rats and mice. *J Toxicol Sci* 2018; **43**: 113–27.
- 3 LaVoie EJ, Shigematsu A, Rivenson A. The carcinogenicity of quinoline and benzoquinolines in newborn CD-1 mice. *Jpn J Cancer Res* 1987; **78**: 139–43.
- 4 Hirao K, Shinohara Y, Tsuda H, Fukushima S, Takahashi M, Ito N. Carcinogenic activity of quinoline on rat liver. *Cancer Res* 1976; **36**: 329–35.
- 5 Suzuki T, Wang X, Miyata Y, et al. Hepatocarcinogen quinoline induces G:C to C:G transversions in the cII gene in the liver of lambda/lacZ transgenic mice (MutaMouse). *Mutat Res* 2000; **456**: 73–81.
- 6 Rappaport SM, Yeowell-O'Connell K, Bodell W, Yager JW, Symaski E. An investigation of multiple biomarkers among workers exposed to styrene and styrene-7,8-oxide. *Cancer Res* 1996; **56**: 5410–16.
- 7 Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, et al. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1994; **20**: 251–61.
- 8 Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. Risk of cancer in workers exposed to styrene at eight British companies making glass reinforced plastics. *Occup Environ Med* 2015; **72**: 165–70.
- 9 Christensen MS, Vestergaard JM, d'Amore F, et al. Styrene exposure and risk of lymphohematopoietic malignancies in 73 036 reinforced plastics workers. *Epidemiology* 2018; **29**: 342–51.
- 10 Collins JJ, Bodner KM, Bus JS. Cancer mortality of workers exposed to styrene in the U.S. reinforced plastics and composite industry. *Epidemiology* 2013; **24**: 195–203.
- 11 Nissen MS, Stokholm ZA, Christensen MS, et al. Sinonasal adenocarcinoma following styrene exposure in the reinforced plastics industry. *Occup Environ Med* 2018; **0**: 1–3
- 12 Cruzan G, Bus JS, Banton MI, et al. Editor's highlight: complete attenuation of mouse lung cell proliferation

and tumorigenicity in CYP2F2 knockout and CYP2F1 humanized mice exposed to inhaled styrene for up to 2 years supports a lack of human relevance. *Toxicol Sci* 2017; **159**: 413–21.

13 Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, et al. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *J Appl Toxicol* 2001; **21**: 185–98.

14 Ponomarkov V, Tomatis L. Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand J Work Environ Health* 1978; **4** (suppl 2): 127–35.

15 Conti B, Maltoni C, Perino G, Ciliberti A. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **534**: 203–34.

16 Bastlova T, Vodicka P, Peterkova K, Hemminki K, Lambert B. Styrene oxide-induced HPRT mutations, DNA adducts and DNA strand breaks in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995; **16**: 2357–62.

17 Cruzan G, Bus J, Hotchkiss J, Harkema J, Banton M, Sarag S. CYP2F2-generated metabolites, not styrene oxide, are a key event mediating the mode of action of styrene-induced mouse lung tumors. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; **62**: 214–20.

18 Lijinsky W. Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *J Natl Cancer Inst* 1986; **77**: 471–76.

19 Ponomarkov V, Cabral JRP, Wahrendorf J, et al. A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. *Cancer Lett* 1984; **24**: 95–101.

Lancet Oncol 2018

Article en anglais publié en ligne depuis le 18 Avril 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30316-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30316-4)

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

Prochaines réunions

5–12 juin 2018, Volume 122 : Nitrite d'isobutyle, β -picoline, et certains acrylates.

9–16 octobre 2018, Volume 123 : Certains nitrobenzènes et autres produits chimiques industriels.

12–13 novembre 2018 : Groupe consultatif pour recommander des mises à jour du préambule.

Membres du Groupe de Travail de la Monographie

M Kogevinas (Espagne) – Président de la réunion ; M Sim (Australie) ; M E Parent (Canada) ; G M Calaf

(Chili), J Mraz, P Vodicka (République tchèque) ; A A Jensen, H Kolstad (Danemark) ; K Hemminki

(Allemagne) ; C Colosio (Italie) ; S Fukushima, T Suzuki (Japon) ; J P Texeira (Portugal) ; D H Phillips (Royaume-Uni) ; S J Bertke, W M Gwinn, D Kriebel, S Nesnow, L A Nylander-French, M Sandy, S L Smith-Roe, G Stoner (absent) (Etats-Unis)

Déclaration d'intérêts

Les membres du Groupe de Travail déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Spécialistes invités

R Tornero-Velez (Etats-Unis)

Déclaration d'intérêts

R. Tornero-Velez a été invité à un atelier avec des frais de déplacement importants payés par l' *American Chemistry Council*.

Représentants

M Sarpa de Campos Mello, pour le Ministère de la Santé, Brésil (absent)

Déclaration d'intérêts

Tous les Représentants déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Observateurs

M I Banton, pour le *Styrene Information and Research Center (SIRC)*, Etats-Unis ;

T Chachibaia, pour l'ONG *Ammonium Nitrate Safe Governance Initiative*, Georgie (absent) ;

H-P Gelbke, pour *PlasticsEurope*, Belgique ;

L Vodickova, pour la *Charles University*, République tchèque ;

M Wilde, pour l' *University of Kent*, Royaume-Uni ;

J Williamson, pour l' *University of Kent*, Royaume-Uni

Déclaration d'intérêts

M I Banton est employé par une entreprise qui fabrique du styrène. Ses frais de participation à la réunion de la Monographie du CIRC ont été payés par un groupe industriel ayant des intérêts dans le styrène (*Styrene Information and Research Center [SIRC]*).

H-P Gelbke travaille en tant que consultant pour le *Styrenics Steering Committee (SSC)* de *PlasticsEurope* du Conseil Européen de l'Industrie Chimique (CEFIC) et reçoit des fonds pour cela.

J Williamson reçoit des fonds de recherche du *UK Arts and Humanities Research Council*.

Tous les autres observateurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Secrétariat du CIRC

L Benbrahim-Tallaa (absent) ; V Bouvard ; T Driscoll ; M Foerster ; F El Ghissassi ; Y Grosse ; N Guha ; KZ Guyton ; A Hall ; C Jaillet ; H Mattock ; D Middleton ; K Straif ; M Talibov ; N Vilahur

Déclaration d'intérêts

Tous les 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/vol121-participants.pdf>

Traduit de l'anglais par le Département Cancer Environnement

Relecture : section des Monographies du CIRC, Groupe Communication du CIRC

Vol. 121

 28 sept. 2018



Copyright 2016 - Centre Léon-Bérard