

## Les dérivés N-nitrosés, agents cancérigènes cachés

par le Dr C. L. Walters  
(The British Food Manufacturing  
Industries Research Association)

*Les chercheurs s'inquiètent des dangers de certains dérivés de l'azote formés à partir de substances qui sont abondantes dans notre environnement. Ils peuvent être présents dans la nourriture ou l'eau. Ils peuvent même venir à nous par l'air que nous respirons.*

La vie de l'homme est assez longue pour que les substances biologiquement actives qui contaminent son environnement, même en quantités infimes, constituent un risque potentiel pour au moins une partie de la population. Les dérivés N-nitrosés (nitrosamines et nitrosamides) sont connus comme appartenant à ces substances parce qu'un grand nombre d'entre eux ont été étudiés et se sont avérés être cancérigènes

### Engrais, pesticides, insecticides...

Les nitrosamines et les nitrosamides sont produits par action d'un « agent de nitrosation » comme un nitrite, un nitrate, ou un oxyde d'azote comme l'oxyde nitrique sur une série de composés azotés, les amines. Les nitrates sont largement répartis dans la nature, particulièrement dans les légumes verts, les racines de légumineuses (par exemple les épinards et les betteraves) et dans les réserves d'eau. On a blâmé la fertilisation intensive pour un accroissement général de la quantité de nitrates dans les premiers, qui révèlent une concentration atteignant 5 000 parties par million, bien que cette raison n'ait pas fait l'objet d'un accord universel. Les engrais pourraient aussi être la cause des fortes concentrations de nitrates trouvées dans les approvisionnements en eau. Dans certaines régions, il a fallu mettre des approvisionnements spéciaux d'eau purifiée à la disposition des enfants en bas âge qui n'ont pas produit d'acide gastrique parce que des bactéries intestinales ont pénétré dans l'estomac et ont permis aux nitrates absorbés dans la nourriture d'être réduits en nitrites; de la sorte, le pigment sanguin que l'on appelle l'oxyhémoglobine peut être oxydé par les nitrites en méthémoglobine, qui est incapable de transférer l'oxygène aux tissus à partir des poumons et peut conduire à la cyanose et à l'interruption de la respiration.

Les nitrites sont moins abondants dans la nature parce qu'ils tendent à réagir avec un grand nombre des composants des systèmes biologiques, mais les bactéries peuvent les produire à partir des nitrates. On trouve les oxydes d'azote surtout dans les régions urbaines, dans les émissions de gaz d'échappement des voitures; l'oxyde nitrique est particulièrement notable dans la fumée du tabac. D'autres substances azotées peuvent se rencontrer dans l'air pollué.

pour les animaux. Certains ont engendré des tumeurs sur onze espèces différentes allant des primates les plus évolués jusqu'aux poissons. Ce sont des agents cancérigènes exceptionnels en ce sens qu'ils affectent un grand nombre des organes du corps.

Les nitrosamines peuvent se comporter comme des agents cancérigènes quand elles sont présentes dans la nourriture ou l'eau, absorbées par injection, ou même quand on les respire. Les expériences effectuées sur les animaux montrent que des doses répétées de petites quantités de nitrosamines sont plus actives qu'une dose cumulative équivalente, bien qu'elles n'engendrent pas de tumeurs aussi rapidement. Dans les études épidémiologiques il est, par conséquent, essentiel de pouvoir comparer l'exposition d'une population avec celle d'une autre si nous voulons expliquer les variations dans l'incidence de la maladie; ceci exige l'évaluation sensible et spécifique des substances appropriées dans l'environnement.

Parmi elles, on compte le nitrate de peroxy-acétyle. A Los Angeles, on a étudié son mode de formation et son comportement, mais non sa capacité à la formation de nitrosamines.

Les amines naturelles qui sont capables de former des nitrosamines comprennent un certain nombre d'amino-acides, comme la proline et la sarcosine, qui sont des « blocs de construction » de peptides et de protéines. Heureusement, le dérivé N-nitrosé de la proline n'est pas cancérigène, bien qu'il puisse donner lieu à une autre nitrosamine qui constitue un agent cancérigène puissant lorsque sa molécule est dégradée par la perte d'acide carbonique. Les amines connues sous les noms de spermine et spermidine sont présentes en concentrations relativement élevées dans la plupart des tissus animaux et végétaux et peuvent engendrer la production d'un certain nombre de nitrosamines lorsqu'elles réagissent avec un nitrite. Les amines sont des constituants normaux des produits alimentaires, par exemple la diméthylamine se rencontre dans le poisson de mer et l'acide orotique dans le lait. D'autres, comme l'acide pipécolique, se forment naturellement quand le produit alimentaire est chauffé.

De nombreux pesticides et insecticides sont capables de nitrosation, c'est-à-dire qu'ils peuvent former un dérivé N-nitrosé lorsqu'ils réagissent avec un nitrite dans des conditions favorables, bien qu'il reste encore à en déterminer la quantité dans notre milieu.

On peut obtenir des nitrosamines à partir de médicaments comme l'aminopyrine (médicament contre la douleur) et la pipérazine, que l'on utilise largement contre les vers intestinaux; il y a possibilité de nitrosation à l'intérieur de l'estomac, où se rencontre la gamme des valeurs de pH généralement la plus susceptible de conduire à la formation de nitrosamines.

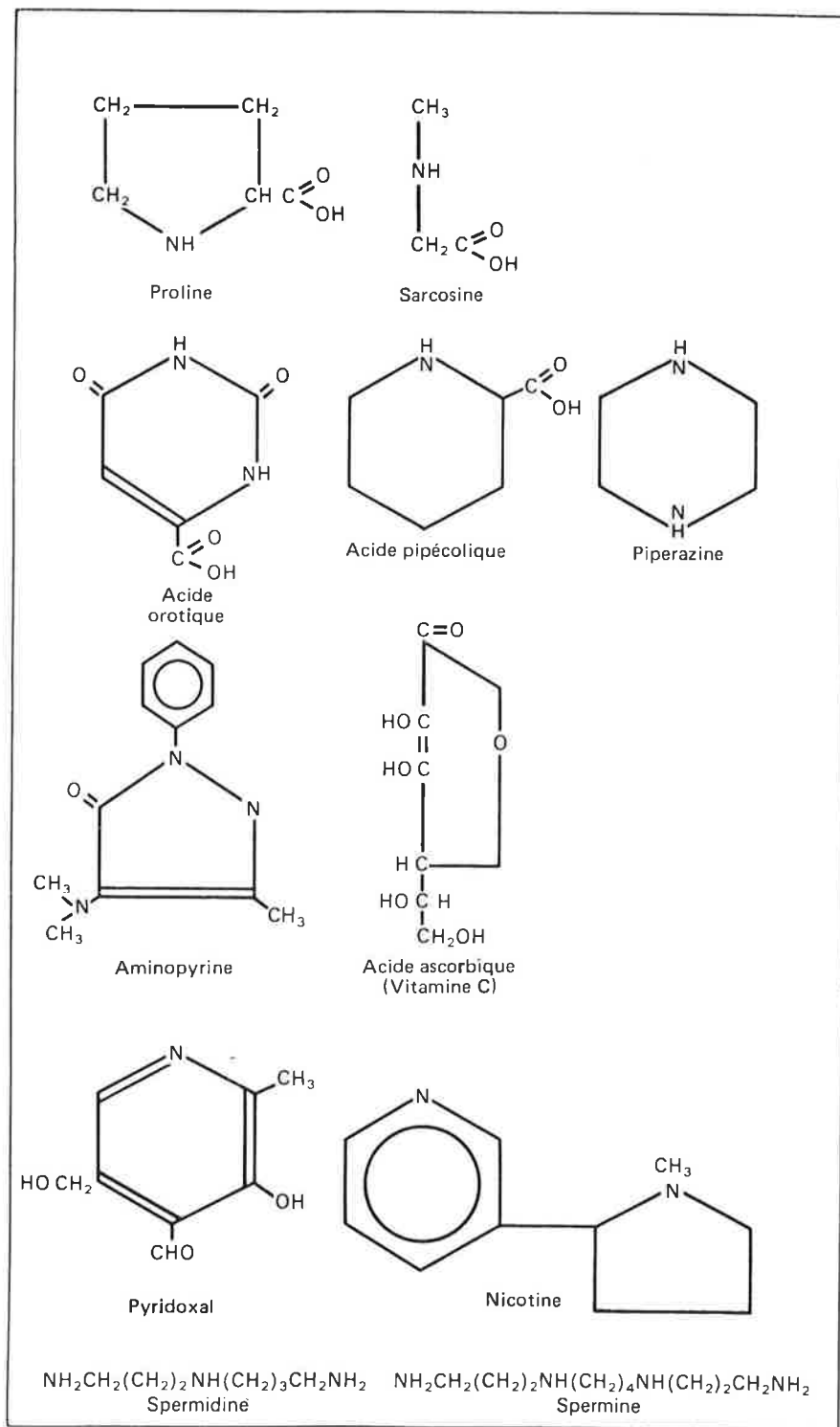
\* De spectrum 137.

## Détection. Contrôle.

Puisque que les nitrosamines peuvent être produites dans notre milieu, il faut que nous puissions les déceler à de faibles concentrations, d'une manière aussi spécifique et sélective que possible. On peut les classer en deux types distincts. On peut séparer le premier à partir d'un échantillon biologique par distillation à la vapeur; moyen qui ne convient pas pour les nitrosamines du second type qui ne sont pas volatiles. Au cours des quelques dernières années, de nombreux travaux ont été effectués pour analyser sans équivoque les composés du premier type, que l'on peut aisément séparer et concentrer. La technique mise au point pour la détection et l'étude des composés volatils de ce type est la chromatographie en phase gazeuse liée à la spectrométrie de masse à haute résolution.

Il n'y a pas de méthode similaire d'extraction et de concentration qui soit commune à toutes les nitrosamines non volatiles, et il n'y a pas non plus de techniques de séparation classiques qui soient utilisées aujourd'hui et qui soient directement applicables à un grand nombre de ces substances. De ce fait, la plupart des travaux de recherche ont été concentrés sur la formation de dérivés volatils à partir des nitrosamines pour en permettre la séparation et la détection par la chromatographie gazeuse ou par la chromatographie liquide à haute pression. Une méthode en cours de mise au point par l'Association britannique de recherche des industries de traitement des produits alimentaires, à Leatherhead, relie la décomposition des nitrosamines non volatiles des matières biologiques à des produits gazeux volatils, comme, par exemple, le bromure de nitrosyle, qui peut être transporté dans un courant d'azote à travers un convertisseur et dans un analyseur chimicoluminescent, ou analyseur à énergie thermique. Le convertisseur consiste en un tube de verre chauffé contenant des morceaux de quartz; dans le tube, le bromure de nitrosyle perd son brome pour devenir de l'oxyde nitrique. Normalement, l'analyseur, qui a été utilisé intensément pour l'analyse des oxydes d'azote (par exemple l'oxyde nitrique dans les gaz d'échappement des voitures) repose sur l'oxydation de l'oxyde nitrique par l'ozone en bioxyde d'azote « excité ». Cette molécule activée revient à son état d'énergie normal et, ce faisant, émet de la lumière à des longueurs d'ondes situées à l'extrémité rouge du spectre visible et dans la région voisine des infrarouges. De très petites quantités d'oxyde nitrique peuvent être décelées d'après cette émission de lumière. L'effet se produit presque exclusivement avec décomposition du bioxyde d'azote activé. En utilisant ce phénomène, nous pouvons déterminer la quantité de produits volatils libérés par la « dénitrosation » des nitrosamines non volatiles sans avoir d'abord à les extraire d'échantillons biologiques, et obtenir une mesure des nitrosamines totales présentes. Bien que cette méthode ne distingue pas entre elles les nitrosamines individuelles, elle peut être très utile dans l'analyse de grands nombres d'échantillons de l'environnement. Ainsi, nous n'aurons pas à recourir aux méthodes compliquées et coûteuses de l'extraction, de la séparation et de l'évaluation de ces composés individuellement (sauf si ces opérations sont nécessaires).

Avec un autre type de convertisseur, l'analyseur à énergie thermique a déjà été



Structures de certaines des substances chimiques mentionnées dans le texte.

utilisé avec succès, en Grande-Bretagne et aux États-Unis, dans la détection sensible des nitrosamines volatiles contenues dans des extraits de produits alimentaires et d'autres échantillons avec élution à partir d'un chromatographe gazeux. Les dérivés sont aisément décomposés par effet catalytique en oxyde nitrique, auquel l'analyseur est extrêmement sensible. Bien qu'une caractérisation reposant seulement sur le temps de rétention et sur la réponse à l'énergie thermique soit seulement expéri-

mentale, ce type de méthode peut être valable dans le contrôle des échantillons d'une substance particulière dont on a déjà prouvé qu'elle contient des nitrosamines volatiles.

Des travaux de recherche se poursuivent dans le monde entier sur la formation des agents de nitrosation et la formation des nitrosamines. Abstraction faite de la présence de nitrates dans les milieux naturels et de leur emploi délibéré avec les nitrites comme

additifs aux produits alimentaires (additifs précieux comme protection contre le botulisme) la salive humaine normale contient des nitrites qui sont probablement dérivés des nitrates sur lesquels agissent les bactéries de la bouche. La quantité de nitrites dans la salive, augmente très rapidement après l'ingestion de légumes riches en nitrates. On trouve également dans la salive, particulièrement celle des fumeurs, le thiocyanate, qui peut stimuler le régime de nitrosation d'une amine, de manière marquée dans les systèmes de modèles simples. On a noté des différences comparables entre les quantités que l'on en a trouvé dans le suc gastrique des fumeurs et des non-fumeurs; c'est dans l'estomac particulièrement que les composés

N-nitrosés sont le plus susceptible d'être formés.

L'acide ascorbique, ou vitamine C, empêche la nitrosation des amines. Il a été totalement efficace dans la prévention de leur effet tératogénique d'accroissement du nombre de difformités dans la progéniture des animaux en gestation qui ont été traités avec les précurseurs des nitrosamides associés à l'urée. Les substances qui se produisent naturellement et qui aident la conversion d'une amine en son dérivé N-nitrosé comprennent le formaldéhyde et le phosphate pyridoxalique, la vitamine B6. Ces agents sont particulièrement efficaces aux valeurs élevées du pH où il n'y aurait

virtuellement aucune nitrosation s'ils n'étaient pas présents.

On étudie également la possibilité de réaction des oxydes d'azote avec les amines présentes dans la fumée de tabac, en particulier avec la nicotine. Les nitrosamines formées de cette manière pourraient expliquer l'apparition fréquente du cancer des poumons chez les grands fumeurs. La controverse a fait rage pour déterminer si oui ou non les dérivés N-nitrosés détectés étaient effectivement préformés ou étaient produits pendant le captage antérieur à l'analyse, mais on résout maintenant ce problème en utilisant de l'acide ascorbique pour empêcher une nitrosation inappropriée.

## Cancer de l'estomac

Il a déjà été suggéré que la réduction récente des cancers de l'estomac aux États-Unis d'Amérique pourrait être due à l'emploi croissant des réfrigérateurs sur plusieurs décades, emploi conduisant à une meilleure hygiène dans la conservation de la nourriture et à une diminution des chances de formation des nitrosamines par la réduction des nitrates par les bactéries. Il est certain que les quantités de nitrates contenues, ces années passées, dans les approvisionnements en eau de Worksop, dans le nord des Midlands en Angleterre, ont été associées statistiquement avec une augmentation des cancers de l'estomac. Nous ne pouvons pas encore évaluer quel est le risque, s'il y en a un, que présentent les traces de certaines nitrosamines volatiles détectées dans les produits alimentaires, mais, de tous les points de vue, il est souhaitable de réduire ou d'éliminer les contacts humains avec les agents cancérigènes qui peuvent

avoir des effets synergistiques. L'acide ascorbique peut être utile dans les efforts effectués pour obtenir ce résultat, mais il ne constitue nullement la réponse complète dans chaque cas. Il nous faut orienter la recherche future vers d'autres moyens acceptables de suppression de la nitrosation des amines.

Le Bureau International pour la Recherche sur le Cancer, de Lyon, s'efforce de trouver les variations qu'il peut y avoir entre les expositions aux agents cancérigènes de populations qui présentent des incidences différentes du cancer dans des parties du corps particulières. On trouve deux régions géographiques contiguës qui présentent un intérêt spécial en Iran, dans le voisinage de la mer Caspienne. La présence du cancer de l'œsophage, dans la moitié est de la région, est l'une des plus élevées du monde, mais elle est beaucoup plus faible dans la

région adjacente. Jusqu'à présent, on n'a pu prouver l'existence d'aucune variation marquée dans les quantités de nitrosamines volatiles et autres agents cancérigènes, mais d'autres tentatives seront effectuées pour expliquer les fortes différences d'incidence, en termes d'exposition, aux agents présents dans l'environnement. On espère mesurer prochainement la quantité totale de nitrosamines non volatiles rencontrées dans les produits suspects consommés dans la région où il y a une forte poussée du cancer et on pense que ceci permettra l'étude des dérivés N-nitrosés des précurseurs biologiques reconnus. De cette manière, l'identification de certains des facteurs de l'environnement qui amènent l'homme à entrer en contact avec ces agents cancérigènes largement répandus sera peut être possible

## Synthèses végétales\*

par M. L. Fowden  
(Rothamsted Experimental Station,  
Harpenden)

*Les plantes fournissent non seulement à l'homme des aliments et beaucoup de matières premières mais elles sont aussi à l'origine de nombreux produits chimiques nouveaux que l'on emploie pour l'alimentation, en médecine et en agriculture.*

Les plantes interceptent les radiations solaires et en convertissent la partie visible en énergie chimique pour synthétiser leurs tissus. Ce processus, appelé photosynthèse, introduit du carbone, présent dans l'atmosphère sous forme de gaz carbonique, dans les composés organiques qui forment la plus grande partie de la matière sèche des plantes. Le carbone contribue pour à peu près la moitié de cette matière. La fixation

du carbone par les plantes vertes terrestres peut atteindre jusqu'à  $7 \times 10^{10}$  tonnes par an. Pour se développer normalement, les plantes ont besoin d'une quantité suffisante de neuf autres éléments plastiques, y compris le fer, et d'au moins sept oligo-éléments. Ensemble ces éléments fournissent la matière première essentielle à la fabrication continue des produits chimiques assurant la croissance et la différenciation des plantes, soit ce qu'on appelle la biosynthèse. Les processus biosynthétiques produisent une gamme étendue de substances complexes dans des conditions étonnamment douces. En fait les plantes présentent un potentiel de synthèse beaucoup plus poussé que ce que les chimistes spécialistes de la chimie organique ont pu réaliser jusqu'ici.

Toutes les plantes fabriquent des produits primaires essentiels, protides, polysaccharides, lipides et acides nucléiques, ainsi que les molécules plus petites nécessaires à leur

synthèse mais cette biosynthèse de base est complétée par une variété de processus additionnels conduisant à des produits secondaires tels que les alcaloïdes, les pigments dérivés des flavones, les terpènes et les stéroïdes, ainsi que beaucoup d'autres composés dont le rôle précis dans la physiologie des plantes reste à être complètement déterminé. Ces métabolites secondaires présentent de nombreuses facettes intéressantes. C'est d'eux que l'industrie pharmaceutique tire de nombreuses substances médicinales; le spécialiste de la chimie organique met son talent au service de la détermination et de la synthèse des structures tandis que le biochimiste étudie la complexité des voies métaboliques. Le taxonomiste, qui fait grand cas de la chimie, reconnaît l'occasion d'appliquer ses connaissances de la distribution de ces substances au sein des groupes de plantes aux problèmes de classification.

## Éléments chimiques et nutrition des plantes

La carence de n'importe lequel des éléments plastiques ou des oligo-éléments restreint la croissance des plantes et cause souvent des difformités caractéristiques, notamment une forme ou une pigmentation anormale des feuilles. La carence la plus commune

est un manque d'azote qui cause le premier arrêt de la croissance des plantes en agriculture. L'exploitant judicieux s'assure que son sol en contient assez en appliquant un engrais azoté en fonction des besoins d'une culture particulière. Le phosphore et le potassium sont les deux autres éléments principaux dont une plante a besoin. Ils

peuvent se trouver en quantité insuffisante dans de nombreux sols. Ils sont souvent combinés à l'azote dans les engrais composés. On ne constate pas de carence de soufre dans les pays industrialisés car celui qui se trouve dans l'atmosphère se présente en quantités suffisantes pour la croissance normale de la plante. Dans des atmosphères

\* De spectrum 141.