



## I. Risques liés à la manipulation des produits cancérigènes

### A. Principaux produits cancérigènes (ou potentiellement cancérigènes) utilisés dans les laboratoires.

André Picot <sup>1</sup>

Répertorier les produits cancérigènes ou potentiellement cancérigènes chez l'Homme constitue un des éléments importants de la prévention des cancers professionnels (1). Ces cancers liés au travail, ne diffèrent, ni par leur type \*\*, ni par leur nature de ceux liés à d'autres facteurs (nutrition, mode de vie...) mais leur prévention nécessite en général des mesures plus spécifiques (2).

Si le pourcentage de cancers imputables à des facteurs d'origine professionnelle varie entre 1 et 20 % (selon les auteurs et les « motivations »), on peut retenir qu'environ 10 % de ceux-ci sont directement liés au travail (3).

Il faut néanmoins considérer que parmi les facteurs d'inégalité de risques vis-à-vis du cancer, ceux liés au mode de vie et aux habitudes individuelles jouent un rôle considérable : ainsi, en France, le tabac et l'alcool (surtout en association) interviennent dans 50 % des cancers masculins et 20 % des cancers féminins (1). D'une manière générale, le tabac serait responsable d'environ 30 % des cancers et interviendrait de façon non négligeable par effet synergique dans de nombreux cancers provoqués par les produits chimiques d'origine exogène (4).

Les produits chimiques naturels ou synthétiques jouent un rôle de tout premier plan dans l'apparition des cancers professionnels et ceci depuis leur isolement (extraction minière...) ou leur fabrication (industrie chimique de synthèse, métallurgie...) jusqu'à leurs utilisations les plus diverses. Parmi ces produits, l'amianté 39 (1 à 3 % des cancers professionnels selon la

référence 2), diverses autres substances minérales (arsenic 40, chrome 43, nickel 44) et leurs dérivés, ainsi que les produits pétroliers (dont le benzène 1) sont le plus souvent incriminés (2). Il faut bien distinguer le cas des travailleurs en contact permanent avec un même produit (ou plusieurs composés) et ceci souvent pendant toute leur vie active (mineurs, métallurgistes, distillateurs de l'industrie des matières colorantes, ouvriers des ateliers de synthèse organique...), de la situation rencontrée dans les laboratoires où se manipulent une multitude de substances chimiques parfois préparées pour la première fois et où souvent les quantités mises en jeu sont relativement faibles (137).

Dans les laboratoires de chimie ou de biochimie, il est rare qu'une utilisation prolongée d'un même produit soit en cause, à moins qu'il ne s'agisse d'une technique répétitive (préparation de matières premières, contrôles analytiques...). Souvent des effets de synergie entre les composés manipulés, en particulier avec les solvants d'emploi beaucoup plus constant (5), compliquent beaucoup la mise en évidence des agents impliqués dans l'apparition des processus tumoraux.

Par leurs propriétés lipophiles, de nombreuses substances cancérigènes franchissent facilement la barrière placentaire et peuvent agir sur le fœtus (6). De ce fait, les femmes en âge de procréer doivent être considérées comme une population à risques particuliers (7).

### Le risque chimique dans les laboratoires de recherche

« Même si les métiers de la chimie ne sont pas statistiquement les plus dangereux, ils figurent toutefois parmi ceux dont les risques sont, à l'heure actuelle, les plus mal connus \* ».

Parmi ces risques, ceux liés à la manipulation des produits chimiques sont très importants dans un laboratoire ou un atelier de fabrication car ils conditionnent, en grande partie, les mesures de sécurité qui devront être mises en place pour garantir leur bon fonctionnement.

Plutôt que de répertorier toutes les sources potentielles de risques chimiques que l'on peut rencontrer dans un laboratoire (de recherche, d'analyse, de mise au point...) il semble préférable, dans un premier temps, de ne considérer que les risques liés aux effets à plus ou moins long terme sur la santé, en particulier ceux touchant le patrimoine génétique : effets mutagènes, cancérigènes ou tératogènes \*.

A. Picot.

<sup>1</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette.

\* Préface de D. H. R. Barton de l'ouvrage « La Sécurité dans un Laboratoire de Recherche » (137).

\*\* Certains produits chimiques (Amianté, Chlorure de vinyle, Diéthylstilboestrol...) entraînent l'apparition de cancers particuliers.

## I. Mécanismes schématisiques de la cancérogénèse

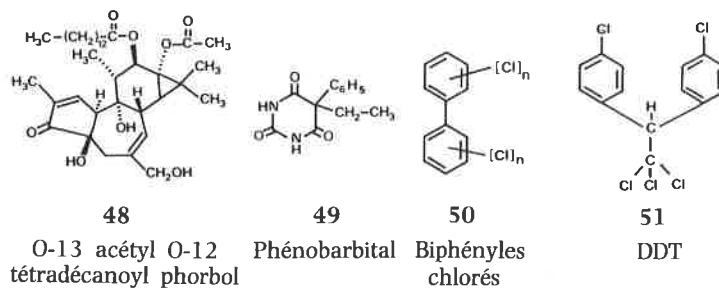
L'hypothèse d'un modèle moléculaire commun aux différentes formes de cancer émise par R. Dulbecco (8) semble être corroborée par de récents travaux (9).

Actuellement il semble admis que les cancers sont le résultat d'un ensemble d'événements dont beaucoup sont encore peu connus (14b). On considère que l'acide désoxyribonucléique (ADN) des chromosomes du noyau cellulaire (support de l'information génétique) est la cible privilégiée des agents cancérogènes (produits chimiques, radiations ionisantes, virus). Selon cette hypothèse (dite génétique) la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse se déroule en deux étapes essentielles : l'initiation suivie de la promotion (10). L'initiation intervient au niveau de l'ADN et peut aboutir à une ou plusieurs mutations irréversibles. Après un temps de latence plus ou moins long la promotion conduit à la désorganisation de la différenciation et de la croissance cellulaire avec apparition de cellules (transformées) cancéreuses. Selon cette théorie unitaire (8), le processus de cancérogénèse débute par des altérations structurales (mutations ou transpositions) de quelques gènes \* survenant au hasard. Ces atteintes de l'ADN entraînent des modifications structurales des différentes parties du génome, provoquant, selon la zone de l'ADN touchée, l'activation et l'expression d'un « gène de cancer » qui était auparavant latent. Cette activation de ce « gène de cancer » va entraîner la synthèse d'une protéine spécifique, modifiant ainsi l'activité normale de la cellule et aboutissant à la perte de tout contrôle de cette cellule vis-à-vis de son environnement.

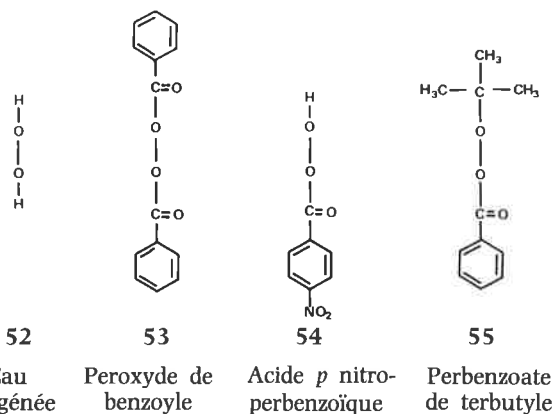
D'une manière générale, une même substance pourrait avoir à la fois des fonctions d'initiation et de promotion (cancérogène complet) : il suffirait qu'elle agisse suffisamment longtemps. C'est le cas de la majorité des cancérogènes répertoriés dans le tableau ci-après.

En conséquence, pour être cancérogène un produit chimique devrait non seulement être mutagène mais avoir aussi une action promotrice (12). Ceci explique pourquoi des mutagènes puissants tels que l'azide de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) 46 ou l'hydroxylamine ( $\text{H}_2\text{NOH}$ ) 47 ne sont pas des cancérogènes (11). Inversement certaines substances promotrices peuvent, à elles seules, avoir une action cancérogène sans être mutagènes : ce serait par exemple le cas de produits minéraux comme l'amiant 39, l'arsenic 40 etc. Il apparaît nettement que l'action promotrice doit avoir une grande importance dans la genèse des cancers ; mais malheureusement on ne sait pas, pour l'instant, mesurer simplement cette activité des substances chimiques (13, 14).

Les promoteurs utilisés en cancérogénèse expérimentale sont de structure chimique très variée ; beaucoup d'entre eux se retrouvent dans l'environnement et sont pour la plupart de forts inducteurs enzymatiques. On peut citer les esters du phorbol (par exemple l'O-13 acétyl O-12 tétradécanoyl phorbol 48) le phénobarbital 49, les biphényles chlorés 50, divers insecticides organochlorés dont le DDT 51 etc.

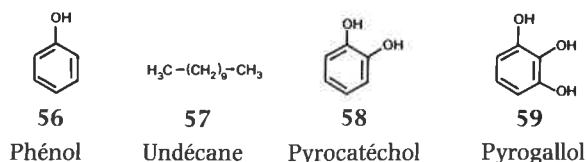


De nombreux produits utilisés en laboratoire sont doués d'activité promotrice et doivent, en conséquence, être manipulés avec prudence. Il en est ainsi des composés à propriété peroxydante (16) : l'eau oxygénée 52 (16 b), les peroxydes (peroxyde de benzoyle 53) (16 a) et vraisemblablement les peracides (acide para-nitroperbenzoïque 54) et les peresters (perbenzoate de tertbutyle 55).



De même, les phénols (phénol 56) et leurs dérivés (chlorophénols...) sont de bons promoteurs.

Il faut aussi signaler que certains composés dits cocancérogènes qui ne sont pas cancérogènes, par eux-mêmes, et qui n'agissent pas comme des promoteurs, augmentent par synergie l'activité d'une substance cancérogène vraie (4, 15). Parmi les substances cocancérogènes on peut citer l'undécane 57, le pyrocatechol 58, le pyrogallol 59 etc.



## II. Identification des cancérogènes chimiques

Les méthodes d'identification des cancérogènes chimiques (12, 17, 18, 19, 22, 24, 25, 26) qui sont répertoriés dans le tableau comportent :

- des études épidémiologiques ;
- des expérimentations sur les animaux ;
- des épreuves de détection rapide.

### II.1. Utilisation des tests à court terme

La détection de produits mutagènes, qui par définition lèsent l'ADN, constitue un excellent test pour suspecter une activité cancérogène (17, 19). C'est la bonne corrélation qui a été établie entre pouvoir

\* Un gène est une unité d'information génétique constituée par une séquence plus ou moins longue de nucléotides au sein de la double hélice de l'ADN.

cancérogène et activité mutagène qui a permis de mettre au point des tests de mutagenèse très fiables (19, 21, 22). La centaine de systèmes actuellement développés dans ce sens (23) reposent sur trois principes :

- les effets mutagènes ;
- la transformation néoplasique de cellules en culture ;
- les réparations de l'ADN.

#### II.1. a. Les effets mutagènes

Les tests mis en œuvre pour déterminer ces effets utilisent divers micro-organismes (bactéries, levures...) des cellules de mammifères ou d'insectes (Drosophiles) (17, 23). Le plus connu est le test d'Ames (24) dont existent de nombreuses variantes de plus en plus efficaces (24 b). Ce test, à l'origine mis au point par l'équipe d'Ames (Berkeley), consiste à déterminer l'activité mutagène d'un composé chimique sur une bactérie (*Salmonella typhimurium*) qui porte une

mutation. Ce mutant ne peut proliférer qu'en présence d'histidine (hist), acide aminé qu'il est incapable de synthétiser. Au contact d'un produit mutagène, la souche dont le gène (hist<sup>-</sup>) n'est que masqué, va redevenir (hist<sup>+</sup>) capable de synthétiser l'histidine et va se développer (24 a). Un composé sera dit mutagène lorsqu'il permettra d'obtenir des colonies de *Salmonella* sur un milieu sans histidine. Seuls les produits directement actifs (cancérogènes directs) comme le sulfate de diméthyle 32 donneront un test positif. En effet, la plupart des mutagènes et des cancérogènes sont inactifs tels quels et nécessitent une métabolisation pour devenir actifs. Aussi, doit-on ajouter dans « le test d'Ames modifié » des enzymes de métabolisation sous forme de microsomes hépatiques (Rat, Souris, Hamster, Homme) capables d'activer, *in vitro*, les produits à tester. On estime que 90 % des produits mutagènes dans le test d'Ames, sont aussi cancérogènes (20-22).

### II.1. b. La transformation néoplasique de cellules en cultures

Ces tests sont beaucoup plus longs et plus délicats à réaliser, mais peuvent donner des renseignements complémentaires importants sur l'activité cancérogène. Différentes lignées cellulaires peuvent être utilisées : cellules embryonnaires d'Hamsters (27), fibroblastes humains.

### II. 1. c. Les réparations de l'ADN

Ces tests sont basés sur la capacité qu'à l'ADN lésé par un mutagène de réparer les lésions grâce à un système enzymatique particulier. Le test de l'échange des chromatides sœurs (sister chromatid exchange) (28) et le test de Williams (29) qui utilise une méthode autoradiographique sont d'emploi aisé. Historiquement ces tests ont été utilisés essentiellement pour détecter les substances qui lésent l'ADN. En pratique, les tests basés sur le principe des recombinaisons ou des mutations sont plus adaptés pour la détection des cancérogènes (19).

Il est important, pour toute nouvelle substance, de réaliser une batterie de tests à court terme, de principe différents et ne pas hésiter à bien confirmer les résultats. L'interprétation des résultats, est souvent délicate et parfois difficile à exploiter.

## II.2. Utilisation des tests de cancérogenèse à long terme

Ces méthodes consistent à administrer de façon prolongée différentes doses de produit à des animaux de laboratoires bien sélectionnés. On utilise généralement des animaux à vie courte (Rats, Souris) pour que les cancers puissent apparaître en quelques mois. Environ 85 % des substances cancérogènes chez la Souris, le sont aussi chez le Rat. A part quelques rares exceptions (dérivés de l'arsenic 40), l'expérimentation animale a pu confirmer le pouvoir cancérogène observé chez l'Homme. Néanmoins, les différences importantes existant entre les réponses des diverses espèces animales rendent l'extrapolation de l'animal à l'homme très délicate, aussi, est-elle sujette à beaucoup de controverses (12). Malgré ces limitations méthodologiques (coût élevé, apparition de tumeurs spontanées...), l'expérimentation animale reste essentielle pour évaluer le pouvoir cancérogène éventuel des nouveaux produits chimiques (12, 17). Il faut remarquer que, selon l'espèce testée, l'organe-cible atteint peut varier et n'indique pas

obligatoirement celui qui sera touché chez l'Homme (tableau). A titre d'exemple, la  $\beta$ -naphthylamine 22, cancérogène puissant de la vessie chez l'Homme, donne des cancers vésicaux chez le Singe, le Chien et l'Hamster, des cancers du foie (hépatome) chez la Souris et ne semble pas avoir d'effet sur le Rat et le Lapin.

## II.3. Utilisation des enquêtes épidémiologiques

La mise en évidence d'une augmentation du nombre des cancers parmi des travailleurs exposés durant des périodes prolongées à certains composés chimiques (ou à des mélanges) à souvent permis de démontrer leur action cancérogène chez l'Homme (30-32). A titre d'exemple, pour l'amiante 39, les premiers cas de cancers du poumon liés à son utilisation furent décrits en 1935 et confirmés en 1955 grâce à des enquêtes épidémiologiques, mais il fallut attendre 1969 pour que l'expérimentation animale démontre le pouvoir cancérogène des fibres d'amiantes (2). Des études épidémiologiques récentes indiquent que la proportion de cancers du poumon ou de la plèvre est 20 à 30 fois plus élevée chez les fumeurs exposés à l'amiantes que parmi les non-fumeurs (2). Comme la fumée de tabac renferme de nombreuses substances à activité promotrice [phénols dont le pyrocatéchol (58)] qui peuvent agir par synergie ou potentialisation durant la cancérogenèse (33), ce facteur ne doit pas être négligé dans l'appréciation du risque. Il faut, par ailleurs, remarquer que le risque d'apparition du cancer augmente non seulement avec la durée d'exposition, mais aussi avec l'élévation de l'âge de l'individu\* (diminution des systèmes de défense de l'organisme) (34). De ce fait, l'apparition des cancers correspond souvent aux années qui suivent la retraite professionnelle. En définitive, il faut constater que les études épidémiologiques en milieu professionnel ne détectent qu'une faible proportion de cancers.

Malgré les inconvénients (durée importante, coût élevé, mesure du risque à posteriori), les enquêtes épidémiologiques constituent les méthodes les plus fiables pour apprécier, avec un produit donné, le risque cancérogène chez l'Homme (34).

De telles enquêtes ont mis en évidence que 80 à 90 % des cancers humains sont dus à des facteurs d'environnement parmi lesquels le tabac, l'alcool, le mode d'alimentation qui reflètent des habitudes culturelles jouent un rôle important (25, 26).

En France, l'épidémiologie sur le cancer souffre d'un grave sous-développement : en 1978, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC de Lyon) a recensé 1 144 enquêtes épidémiologiques dans le monde dont 30 % aux États-Unis, 30 % en Europe occidentale, la Grande-Bretagne y contribuant pour 13 % et la France seulement pour 1,8 % !! (1).

De nombreuses études épidémiologiques montrent que la fréquence et la gravité des cancers varient considérablement en fonction du mode de vie, des habitudes individuelles, de l'appartenance à différentes classes sociales et dans une mesure non négligeable de la pratique de certaines activités professionnelles surtout lorsque celles-ci impliquent la manipulation des produits chimiques (35). Dans ce dernier cas, toute lutte contre les facteurs de risques liés au travail fait appel à un double effort : d'une part à leur identification, d'autre part à l'élaboration d'une stratégie de prévention la plus efficace possible et sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

## III. Classification des cancérogènes





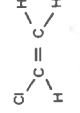


Malgré le caractère arbitraire de toute classification, il est nécessaire d'établir la liste des substances cancérogènes chez l'Homme et ceci en se basant sur des critères reconnus.

A titre d'exemple, pour l'« Occupational Safety and Health Administration » des États-Unis (OSHA), une substance donnée peut être considérée comme potentiellement cancérogène chez l'Homme (26, 36) si :

1. des enquêtes épidémiologiques le démontrent;

2. l'expérimentation animale est positive avec deux espèces de Mammifères (dont un rongeur);

\* Dans les études épidémiologiques, il doit être tenu compte du fait que la longévité varie de façon notable selon les catégories socio-professionnelles. A titre d'exemple, à trente-cinq ans l'espérance de vie du cadre supérieur serait de quarante et un ans et celle du manœuvre de trente-trois ans (statistiques INSEE 1976).

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	Pouvoir mutagène (Test d'Ames modifié)	Expérimentation animale			Exposition chez l'homme				Produits de remplacement proposés	Références	
				Espèces testées	Organes atteints	Pouvoir cancérogène	Voies d'entrée	Organes atteints	Troubles observés	Pouvoir cancérogène			
1	Hydrocarbures aromatiques	Benzène 	=	Souris rat	Divers	(+)	Inhalation Peau	Moelle osseuse	Anémie aplasique Leucémie	+	Cyclohexane Toluène (±)	52	
2		Benzo (a) pyrène 	+	Souris Rat etc.	Peau Poumons	+	Peau Inhalation				-		53
3	Dérivés halogénés • Chloroalcènes	Iodure de méthyle ICH <sub>3</sub>	+	Rat Souris	Peau Tssus conjonctifs Poumons	+	Inhalation Peau						54
4		Chloroforme 	-	Souris Rat	Foie Reins	+	Inhalation Peau					Chlorure de méthylène	55
5		Tétrachlorure de carbone 	-	Souris Rat	Foie	+	Inhalation Peau	Foie	Hépatome	(+)		Chlorure de méthylène	56
6	• Chloroalcènes	Dichloro-1,2 éthane Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	+	Souris Rat	Divers	+	Inhalation Peau					Chlorure de méthylène 1,1,1-Trichloro-éthane	57
7		Chlorure de vinyle 	+	Rat Souris Hamster	Foie Cerveau Poumons	+	Inhalation Peau	Foie	Angiosarcome	+			58
8		Trichloréthylène 	+	Rat	Foie	+	Inhalation Peau					Chlorure de méthylène 1,1,1-Trichloro-éthane	59
9		Perchloréthylène 	+	Souris	Foie	+	Inhalation Peau					Chlorure de méthylène 1,1,1-Trichloro-éthane	60

3. l'expérimentation est positive pour une espèce animale au cours de deux essais différents;

4. l'expérimentation est positive pour une espèce animale et répond à un test à court terme.

Pour sa part l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (37) par la voix du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) \* distingue les produits cancérigènes pour l'Homme de ceux qui sont probablement cancérigènes (39). Parmi les 442 produits chimiques et procédés industriels évalués par le CIRC depuis 8 ans, 18 sont reconnus cancérigènes pour l'Homme et 18 autres sont probablement cancérigènes et ceci à des degrés divers. Dans la première catégorie des « cancérigènes pour l'Homme, on retrouve des produits couramment utilisés en laboratoire : Benzène 1, β-naphtylamine 22, benzidine 23, amiante 39 dérivés de l'arsenic 40, sels de chrome (Cr<sup>VI</sup>) 43 (39)...

Sur les six millions de composés recensés actuellement dans les *Chemical Abstracts*, quelques milliers d'entre eux ont été testés de façon rigoureuse et environ 2 000 se sont révélés cancérigènes chez les animaux. Parmi ces derniers, quelques dizaines sont cancérigènes pour l'Homme (39) mais leur liste n'est pas encore définitivement établie. A titre d'exemple, le « National Institute for Occupational Safety and Health » (NIOSH) émanation de l'OSHA (USA) a publié, en 1978, une liste de 34 000 substances toxiques dont 2 330 avait été testées à cette date pour évaluer leur activité tumorale; plus du tiers ayant été reconnu potentiellement cancérigène (40).

Aux États-Unis, afin de coordonner les recherches sur la toxicité des produits chimiques et tout particulièrement sur leur activité mutagène et cancérigène, a été créé, en 1978, le « National Toxicology Program » (NTP) qui a pour but de coordonner les recherches de différents instituts ou agences de recherches : National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Food and Drug Administration (FDA), National Cancer Institute (NCI), OSHA, NIOSH...

## IV. Principales familles de composés cancérigènes

Les produits chimiques à potentialité cancérigène, que l'on peut rencontrer dans les laboratoires, ont pour caractéristique commune d'avoir l'ADN pour cible privilégiée (25, 26, 30, 38).

Une grande majorité de ces molécules peut être considérée comme électrophiles (97), agissant directement tels quels ou sous forme d'intermédiaires réactifs (ou de métabolites réactifs). Le seul pouvoir électrophile d'une molécule (avant ou après métabolisation) n'est pas une condition suffisante pour que celle-ci soit cancérigène. Ainsi, de nombreux agents acylants (anhydride acétique, anhydride phtalique...) ne présentent pas cette potentialité, malgré leur pouvoir électrophile important (98). Par ailleurs, des structures non électrophiles peuvent être douées de propriétés cancérigènes : c'est le cas de l'amiante dont les fibres présentent à leur surface une majorité de sites nucléophiles (99).

Si des mécanismes variés peuvent intervenir en cancérogénèse chimique, l'interaction entre des entités électrophiles et les sites nucléophiles présents dans les macromolécules du noyau cellulaire (pour l'essentiel l'ADN mais aussi les protéines et l'ARN) constitue une hypothèse satisfaisante, dans l'état actuel de nos connaissances.

La plupart des composés retenus dans le tableau peuvent être regroupés dans les grandes familles chimiques suivantes :

- Hydrocarbures aromatiques;
- Dérivés halogénés : des alcanes, des alcènes, des éthers à enchaînement bis-chloroéthyle relié à un hétéroélément.

\* Le Centre International de Recherche sur le Cancer a été créé, en 1965, par l'Assemblée Mondiale de la Santé en tant qu'organisme à financement intégré à la structure de l'Organisation Mondiale de la Santé. Il a son siège à Lyon. Les publications du CIRC (généralement en anglais) sont disponibles en France à la librairie Arnette, 2, rue Casimir Delavigne, Paris.

Pour répertorier les principaux produits chimiques potentiellement cancérigènes chez l'Homme et susceptibles d'être rencontrés dans les laboratoires de chimie ou de biochimie, il est nécessaire de s'appuyer sur les documents publiés régulièrement par diverses instances scientifiques : OSHA/NIOSH (36, 42, 47), NTP (43), NCI, FDA, EPA \* (41), PNUE \*\*, CIRC (39, 51), BIT \*\*\* (44), ECE-TOX \*\*\*\*, INRS \*\*\*\*\* (45)... ou dans divers ouvrages (46, 47).

Dans le tableau, quarante-cinq produits sont retenus parmi lesquels une dizaine sont reconnus par le CIRC (39) comme cancérigènes chez l'Homme, les autres étant suspectés de l'être. Dans ce tableau ne figurent pas les produits peu ou non utilisés dans les laboratoires : produits d'origine naturelle (aflatoxines, safrole...) médicaments (chlorambucil, daunomycine, chloramphénicol, isoniazide, phénobarbital, thiouracile, phénacétine, phénytoïne...) hormones (diéthylstilbœstrol, nor-progestérones...) pesticides (DDT, lindane, képone, dieldrine, toxaphène...) (50) polluants de l'environnement (Dioxine...) etc.

Néanmoins, ces produits, de structure plus ou moins complexe, dont certains sont doués d'activité pharmacologique puissante (médicaments, hormones stéroïdes...), peuvent être utilisés dans les laboratoires de biochimie ou de biologie et des précautions renforcées devront être mise en œuvre pour leur manipulation puis leur destruction. Bien entendu, les produits doués d'activité cancérigène peuvent aussi présenter une toxicité aiguë importante (tétrachlorure de carbone, épichlorhydrine, ypérite, aniline, nitro-2 propane, sulfate de diméthyle, méthyle magique...) et ils devront être manipulés en conséquence (49, 137).

Par ailleurs, le contact avec certains de ces produits peut induire des états précancéreux qui pourront constituer des signes d'alarme cliniques. A titre d'exemple, après exposition à une forte dose de β-naphtylamine 22, peut apparaître une cystite hémorragique, puis ultérieurement peut se développer un papillome de la vessie qui pourra évoluer vers un cancer vésical (50).

- Composés hétérocycliques à trois atomes (époxydes, aziridines, episulfures).
- Dérivés nitrés.
- Amines aromatiques, hydrazines et dérivés.
- Dérivés N-nitrosés.
- Sulfates et sulfonates d'alkyle.
- Composés minéraux (amiante 39, arsenic 40, métaux...). Il faut remarquer que certains composés comme le formaldéhyde 15, le dioxanne 14 ou l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) 39 ne rentrent pas dans ces catégories.

### IV.1. Hydrocarbures aromatiques

A part le benzène 1 reconnu responsable de leucémie chez l'Homme, les autres hydrocarbures aromatiques cancérigènes en expérimentation animale (30) sont des composés polycycliques : benzo (a) pyrène 2, dibenzo (a, h) anthracène 60 (100) etc.

Ces hydrocarbures polycycliques (polyarènes) peuvent apparaître lors de la combustion incomplète de matières organiques : incendies de laboratoire etc.

\* : EPA : Environmental Protection Agency (USA).

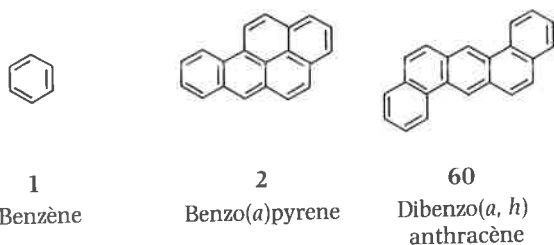
\*\* : PNUE : Programme des Nations Unies pour l'environnement des substances chimiques potentiellement toxiques (RISCPT).

\*\*\* : BIT : Bureau International du Travail (Genève).

\*\*\*\* : ECETOX : Centre d'Ecologie et de Toxicologie de l'Industrie chimique européenne (Bruxelles).

\*\*\*\*\* : INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (Paris).

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	Pouvoir mutagène (Test d'Ames modifié)	Expérimentation animale			Exposition chez l'homme				Produits de remplacement proposés	Références
				Espèces testées	Organes atteints	Pouvoir cancérogène	Voies d'entrée	Organes atteints	Troubles observés	Pouvoir cancérogène		
10	● Chloro-éthers	Chlorométhyl méthyléther <chem>CH3O-CH2-Cl</chem>	+	Souris Rat	Divers	+	Inhalation	Poumons	Cancer des bronches	+		61
		Bis-chlorométhyl éther <chem>Cl-CH2-O-CH2-Cl</chem>	+			+						
11												62
12		Épichlorhydrine <chem>CH2-CH(O)-CH2-Cl</chem>	+	Rat Souris	Cavité nasale	+	Inhalation Peau			—		63
13	Dérivés oxygénés ● Éthers	Oxyde d'éthylène <chem>CH2-CH2</chem> 	+	Souris Rat		—	Inhalation	Moelle osseuse	Leucémie	—		64
14		Dioxane 	+	Rat	Cavité nasale	+	Inhalation Peau			—	Tétrahydrofuranne	65
15	● Aldéhydes	Formaldéhyde <chem>H-C(=O)-H</chem>	+	Rat	Cavité nasale	+	Inhalation Peau			—		66
16	● Lactones	β-Propiolactone 	+	Souris Rat	Peau Tissus conjonctifs	+	Inhalation Peau			—		67
17	Dérivés azotés ● Nitroalcanes	Nitro-2 propane <chem>H3C-CH(NO2)-CH3</chem>	+	Rat	Foie	+	Inhalation Peau			—	Nitro-1 propane Nitroéthane	68
18	● Nitroarènes	Nitro-4 biphenyle 	+	Chien	Vessie	+		Vessie (?)	Cancer la vessie (?)	(+)		69
19	● Amines	Aziridine <chem>CH2-CH2</chem> 	+	Souris Rat	Foie Poumons Reins	+	Inhalation Peau			—		70
20		Aniline <chem>NH2</chem> 	—	Rat	Rate	(+)	Inhalation Peau			—		71



Ils se retrouvent aussi dans la fumée de tabac (33) et peuvent contribuer à augmenter l'action cancérogène d'autres composés chimiques, introduits dans l'organisme par la voie respiratoire.

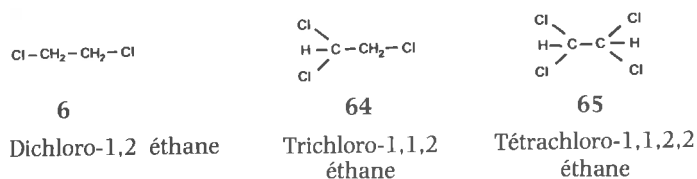
## IV.2. Dérivés halogénés

### IV.2.a. Haloalcanes

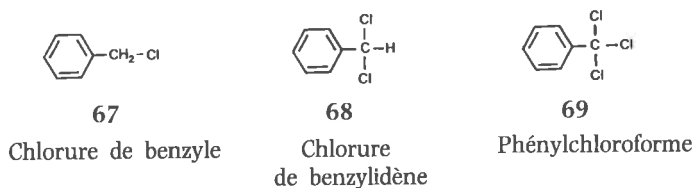
Par leurs propriétés électrophiles importantes, beaucoup d'halogénures d'alkyle sont mutagènes et, pour certains, cancérogènes chez les animaux (11, 30). Selon l'ordre de leur électrophilie, le pouvoir mutagène des haloalcanes croît généralement des chlorures aux iodures. Les composés fluorés sont pratiquement inactifs (11).

Ce sont surtout les dérivés halogénés du méthane qui posent de sérieux problèmes dans les laboratoires. Ces dérivés mono- et dihalogénés ( $\text{CH}_3\text{Cl}$  61,  $\text{CH}_3\text{Br}$  62,  $\text{CH}_3\text{I}$  3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ... 63) sont mutagènes et pour certains cancérogènes ( $\text{CH}_3\text{I}$  3). Le chloroforme ( $\text{HCCl}_3$  4) et le tétrachlorure de carbone ( $\text{CCl}_4$  5) sont cancérogènes chez les animaux (cancers du foie et des reins) et pour  $\text{CCl}_4$  5 quelques hépatomes chez l'Homme sont décrits (56).

Dans les séries homologues du méthane, ce sont surtout les dérivés polyhalogénés qui sont les plus actifs (11) On y retrouve divers solvants cancérogènes chez les animaux: dichloro-1,2 éthane 6 (57), trichloro-1,1,2 éthane 64 (101), tétrachloro-1,1,2,2 éthane 65 (102)... Le trichloro-1,1,1 éthane ( $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_3$  66) (103) ne semble pas présenter ces inconvénients.



Un cas particulier est celui des dérivés comportant un ou plusieurs halogènes en position benzylique, dont quelques représentants se sont montrés mutagènes et cancérogènes en expérimentation animale. Ainsi le chlorure de benzyle 67 (104) le chlorure de benzylidène 68 et le phénylchloroforme 69 ( $\alpha, \alpha', \alpha''$ -trichlorotoluène) sont cancérogènes chez les animaux et, en plus, pour le phénylchloroforme 69 vraisemblablement chez l'Homme (cancer du poumon et lymphome maxillaire) (105).



### IV.2.b Haloalcènes

La plupart des dérivés chlorés de l'éthylène (11): chlorure de vinyle 7 ( $\text{R}_1 = \text{Cl}, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) (58) chlorure de vinylidène 70 ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Cl}, \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) (106), trichloroéthylène 8 ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Cl}, \text{R}_4 = \text{H}$ ) (59) et perchloréthylène 9 ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{Cl}$ ) (60) sont mutagènes et cancérogènes en expérimentation animale. Seul le chlorure de vinyle 7 est reconnu cancérogène chez l'Homme (angiosarcome du foie) (58).



Parmi les dérivés non halogénés de l'éthylène, le styrène 71 ( $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) (107) et l'acrylonitrile 72 ( $\text{R}_1 = \text{CN}, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) (80) sont aussi cancérogènes chez les animaux. Néanmoins, tous les composés présentant un enchaînement vinylique

$\text{H} \diagup \text{C} = \text{C} \diagdown \text{H}$   
 $\text{H} \quad \quad \quad \text{R}$

ne sont pas obligatoirement cancérogènes. C'est par exemple le cas de l'acrylamide 73 ( $\text{R} = \text{C}-\text{NH}_2$ ), neurotoxique puissant (108).

### IV.2.c $\alpha$ - et $\beta$ -haloéthers

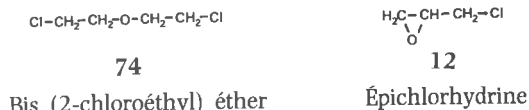
Baucoup d'éthers renfermant 1 ou 2 atomes de chlore en  $\alpha$  de la fonction oxygénée sont doués de propriétés mutagènes et cancérogènes chez les animaux (11).



Le bis-chlorométhyl éther (BCME) 11 (62), cancérogène puissant chez l'Homme (cancer des bronches) peut se former à côté du chlorométhyl méthyléther (CMME) 10 (61) par contact du formaldéhyde avec l'acide chlorhydrique

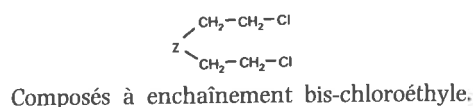


Certains  $\beta$ -haloéthers sont aussi cancérogènes chez les animaux: quelques-uns sont utilisés en synthèse: le bis (2-chloroéthyl) éther (BCE) 74 (109) et l'épichlorhydrine 12 (63), qui renferme dans sa structure, un époxyde.

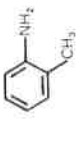
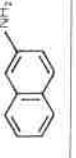
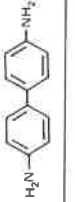
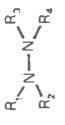

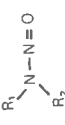
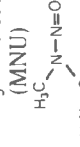
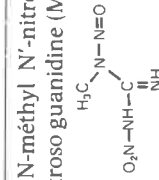




### IV.2.d. Composés à enchaînement bis-chloroéthyle relié à un hétéroélément.

Les composés présentant deux chaînes chloroéthyle ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ ) reliées entre elles par un hétéroélément (S, N et O) sont mutagènes et cancérogènes\*. Parmi les composés moutardes ( $\text{Z} = \text{S}$  ou  $\text{N}-\text{R}$ ), cancérogènes puissants chez l'Homme (cancer du poumon), l'ypérite ( $\text{Z} = \text{S}$ ) 31 (82) est utilisé en laboratoire.



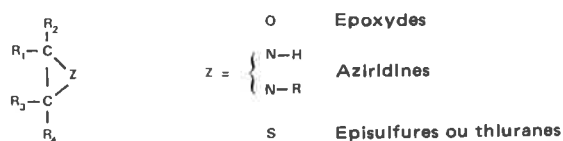
\* Inversement ces agents alkylants sont aussi utilisés comme drogues anticancéreuses pour détruire les cellules tumorales malignes (125).

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	Pouvoir mutagène (Test d'Ames modifié)	Expérimentation animale			Exposition chez l'homme				Produits de remplacement proposés	Références
				Espèces testées	Organes atteints	Pouvoir cancérogène	Voies d'entrée	Organes atteints	Troubles observés	Pouvoir cancérogène		
21		Ortho-toluidine 	—	Rat Souris	Divers	+	Inhalation Peau	Vessie (?)	Cancer de la vessie (?)	(+)		72
22		β-Naphtylamine 	+	Chien Hamster Singe	Vessie	+	Inhalation Peau	Vessie	Cancer de la vessie	+		73
23		Benzidine 	+	Souris Rat Hamster	Divers	+	Inhalation Peau	Vessie	Cancer de la vessie	+	Tétraméthyl 3,3',5,5'-benzidine	74
24	● Hydrazines	Hydrazine Hydrazines substituées 	+	Rat Souris	Poumons Foie Côlon	+	Inhalation Peau			—		75
25	● Diazoalcanes	Diazoéthane 	—	Rat Souris	Poumons	+	Inhalation			—		76
26	● Nitrosoamines	Nitrosoamines 	+	Rat	Divers	+	Inhalation Peau			—		77
27	● Nitrosamides	N-méthyl nitrosourée (MNU) 	+	Rat Souris	Système nerveux	+	Inhalation Peau			—		78
28	● Nitrosoguanidines	N-méthyl N'-nitro N-nitroso guanidine (MNNG) 	+	Rat Souris	Estomac Intestin	+	Inhalation Peau			—		79
29	● Nitriles insaturés	Acrylonitrile 	+	Rat	Cerveau Estomac	+	Inhalation Peau	Côlon Poumons		(+)		80
30	● Hétérocycles azotés	Quinoléine 	+	Rat	Foie	+	Inhalation Peau			—		81

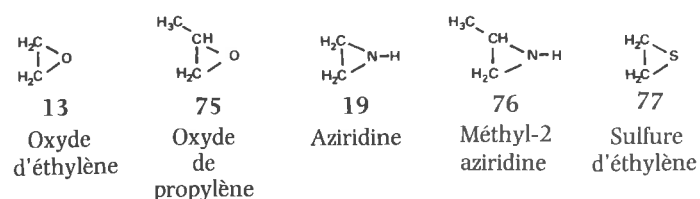


### IV.3. Composés hétérocycliques à trois atomes

Les composés à cycle de 3 atomes possédant un hétéroatome (O, N, S) présentent une tension de cycle qui augmente leur électrophilie. De ce fait, beaucoup d'entre eux sont des mutagènes et des cancérigènes en expérimentation animale (11, 30)



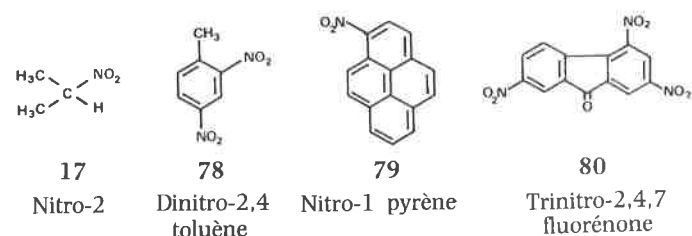
Plusieurs époxydes (Z = O) simples, couramment utilisés en laboratoire (oxyde d'éthylène 13 (64), oxyde de propylène... 75 (110)) sont mutagènes et cancérigènes chez les animaux et de plus des cas de leucémie sont rapportés chez des ouvriers en contact avec l'oxyde d'éthylène (64). Les dérivés chlorés de l'éthylène se métabolisent en époxydes qui seraient responsable de l'activité cancérigène des composés éthyléniques (131). De nombreuses aziridines (Z = N — H ou N — R) utilisées en synthèse, comme l'aziridine 19 (70) ou la méthyl-2 aziridine 76 (111) sont mutagènes et cancérigènes. Il en est de même du sulfure d'éthylène (Z = S) 77 (112).



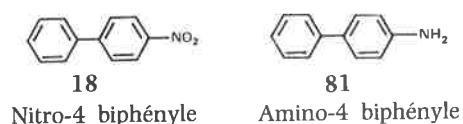
Il est à signaler que, parmi les composés cycliques à 4 atomes possédant un hétéroélément, la  $\beta$ -propiolactone 16 (et ses dérivés méthylés) s'est révélée un puissant cancérigène chez les animaux (67).

### IV.4. Dérivés nitrés

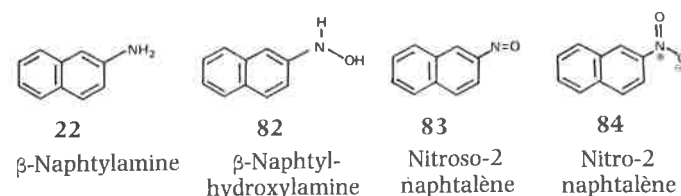
Parmi les nitroalcanes, seul le nitro-2 propane 17 est mutagène et hépatocancérigène chez le Rat (68). En revanche, plusieurs composés nitrés aromatiques sont mutagènes et cancérigènes en expérimentation animale, qu'ils présentent un seul cycle (dinitro-2,4 toluène 78...) (113) ou qu'ils soient polycycliques (nitro-1 pyrène 79 (114), trinitro-2,4,7 fluorénone... 80 (115)).



Les nitroarènes sont métabolisés (par le foie et la flore intestinale) en nitrosoarènes puis en dérivés N-hydroxylés. Ces hydroxylamines qui se forment aussi par métabolisation oxydative des amines aromatiques, sont reconnues comme les intermédiaires réactifs (tels quels ou sous forme activée d'esters) de ces différents composés azotés aromatiques. Tous ces produits doivent être considérés comme des cancérigènes potentiels (11, 30). Ainsi le nitro-4 biphenyle 18 (69) utilisé dans la synthèse de l' amino-4 biphenyle 81 (116) (cancérigène vésical) est aussi suspecté d'être cancérigène.



Dans la série de la  $\beta$ -naphthylamine 22, la  $\beta$ -naphthylhydroxylamine 82, le nitroso-2 naphthalène 83 et le nitro-2 naphthalène 84 sont cancérigènes en expérimentation animale (11, 30).



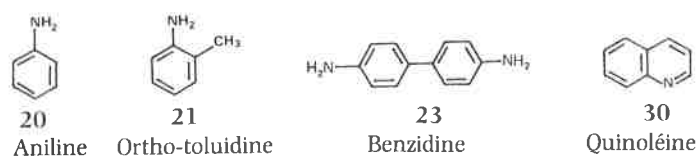
Des composés hétérocycliques présentant une fonction nitro (nitro-2 furannes, nitro-5 imidazoles...) peuvent être doués de propriétés mutagènes et cancérigènes (11, 30).

### IV.5. Amines aromatiques

Ce sont parmi les amines aromatiques que l'on rencontre les composés cancérigènes les plus puissants que l'on puisse manipuler couramment en laboratoire (11, 30). Il s'agit de la  $\beta$ -naphthylamine 22 (73) et de la benzidine 23 (74) (et de ses dérivés chlorés, méthylés, méthoxylés, aminés...), qui, après des temps de latence qui peuvent être relativement courts (5 ans ou moins), entraînent des cancers vésicaux chez l'Homme.

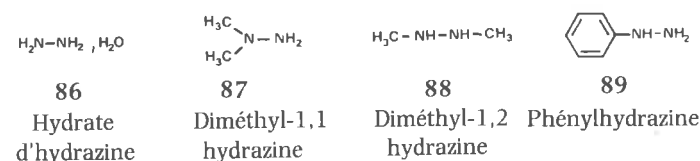
Certains dérivés de l'aniline (ortho-toluidine 21, et vraisemblablement l'aniline 20 elle-même) sont aussi considérées comme des cancérigènes (71-72).

Parmi les bases hétérocycliques azotées, dérivées des amines aromatiques, la quinoléine \* 30 (81) (et certains de ses dérivés) est cancérigène chez l'animal.

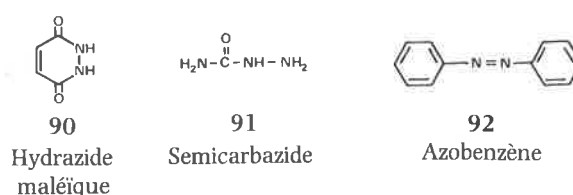


### IV.6. Hydrazines et dérivés

De nombreuses hydrazines, couramment utilisées en laboratoire : hydrate d'hydrazine 86, méthylhydrazines diverses (87, 88), phénylhydrazine 89 etc. sont mutagènes et cancérigènes en expérimentation animale (11, 30). Les hydrazines sont soupçonnées de causer des cancers humains au niveau des poumons, du système nerveux, du foie, des reins, des organes hématopoïétiques du sein et des tissus conjonctifs (75).



Certains dérivés des hydrazines (11, 30), tels que les hydrazides (hydrazide maléique 90 (117), semicarbazide 91...) (118) et les azoïques (azobenzène 92 (119), colorants azoïques...) sont cancérigènes en expérimentation animale.

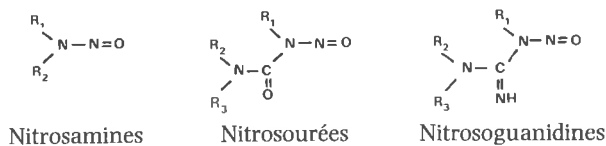


\* L'isoquinoléine n'est ni mutagène ni cancérigène.

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	Pouvoir mutagène (Test d'Ames modifié)	Expérimentation animale			Exposition chez l'homme				Produits de remplacement proposés	Références
				Espèces testées	Organes atteints	Pouvoir cancérogène	Voies d'entrée	Organes atteints	Troubles observés	Pouvoir cancérogène		
31	Dérivés soufrés ● Sulfures	Ypérite $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$	+	Souris	Poumons	+	Inhalation Peau	Poumons	Cancer des bronches	(+)		82
32	● Sulfates	Sulfate de diméthyle $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{S}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	+	Rat	Divers	+	Inhalation Peau	Poumons	Cancer des bronches	(+)		83
33	● Sulfonates	Méthanesulfonate de méthyle $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	+	Rat	Tissus conjonctifs Système nerveux	+	Inhalation Peau			-		84
34		Fluorosulfonate de méthyle (Méthyle magique) $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{F}-\text{S}-\text{O}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	+			-	Inhalation Peau			-		85
35	● Thioamides	Thioacétamide $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\    \\ \text{S} \end{array}$	-	Souris Rat	Foie	+	Inhalation Peau			-		86
36	● Thiourées	Thiourée $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \quad \text{C}=\text{S} \\ \diagdown \quad / \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$	-	Rat	Thyroïde	+	Inhalation Peau			-		87
37	Dérivés phosphorés	Phosphate de triméthyle $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{P} \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	+	Souris	Utérus	+	Inhalation Peau			-		88
38		Hexaméthylphosphotriamide (HMPT) $\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{O}=\text{P} \\   \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	+	Rat	Cavité nasale	+	Inhalation Peau			-	DMPH * DMEU ** TES ***	89
39	Composés minéraux	Amiante (Silicate de magnésium et silicate de fer fibreuse)	-	Rat Souris	Poumons Plèvres Péritoine	+	Inhalation Absorption	Poumons Plèvres Péritoine Larynx	Cancer des bronches du larynx, etc.	+	Fibres : ● réfractaires ● céramiques ● de verre	90
40		Arsenic et dérivés $\text{As}, \text{As}^{+++}, \text{As}_2\text{O}_3$ $\text{AsO}_4$	-	Rat Souris		-	Inhalation Peau	Poumons Foie	Cancer de la peau des poumons...	+		91

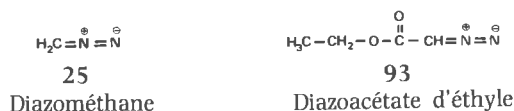
## IV.7. Dérivés N-nitrosés

Les **nitrosamines**, les **nitrosourées**, les **nitrosoguanidines** cancérogènes reconnus en expérimentation animale pourraient aussi intervenir en cancérogenèse humaine (11, 30)



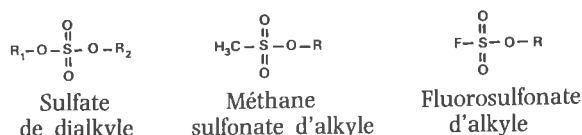
Les **nitrosamines** (77) peuvent se rencontrer à l'état de traces dans les amines simples.

Les **nitrosourées** (78) peuvent servir à préparer les diazoalcanes comme le **diazométhane** 25 (76), lui-même cancérogène chez les rongeurs. Parmi les diazoalcanes utilisés en laboratoire, le **diazoacétate d'éthyle** 93 (120) s'est montré cancérogène chez les animaux.



## IV.8. Sulfates et sulfonates d'alkyles

Les sulfates et sulfonates d'alkyles sont des réactifs électrophiles puissants et beaucoup de ces composés sont mutagènes et cancérogènes chez les animaux (11, 30). Le **sulfate de**



## V. Relations possibles entre structure chimique et pouvoir cancérogène

Dans les relations que l'on peut établir entre la structure chimique et l'action toxique d'un composé donné, il faut selon E. J. Ariens (126) bien distinguer entre deux types d'action toxique :

- celle basée sur l'interaction entre le toxique (généralement non métabolisée) et des sites d'action spécifiques : les récepteurs. Ceci implique, le plus souvent, des relations structure-activité bien déterminées (129). La plupart des molécules à activité pharmacologique (médicaments) agissent de cette façon et, parmi les substances cancérogènes, certains promoteurs comme les esters de **phorbol** 48 semblent intervenir au niveau de récepteurs membranaires spécifiques\* (127);

- celle résultant de la formation de liaisons covalentes irréversibles entre le composé chimique (tel quel ou après métabolisation) et les macromolécules cellulaires essentielles (protéines, ARN et surtout ADN) (97). La plupart des composés cancérogènes agissent de cette façon, mais les relations structure-activité y sont beaucoup moins évidentes.

Dans ce cas, l'activité toxique peut être déterminée par une partie de la molécule ou une fonction donnée, qui, telles quelles ou après activation, seraient responsables de la formation d'une liaison irréversible entre le composé et les cibles cellulaires.

\* L'action toxique proprement dite pourrait correspondre à une stimulation de la « cascade arachidonique » au niveau membranaire avec libération d'anion superoxyde (128). L'action mutagène et cancérogène de l'anion superoxyde ne semble pas avoir été retenue actuellement.

**diméthyle** 32 (83) (et vraisemblablement le **sulfate de diéthyle** (121)) sont reconnus comme cancérogènes chez l'Homme (cancer des bronches).

Dans ces séries, les **méthanésulfonates** (de **méthyle** 33 (84), d'**éthyle** (122)) et les **fluorosulfonates** (de **méthyle** = « **méthyle magique** 34 » (85)) sont des agents électrophiles puissants, fortement mutagènes et pour la plupart cancérogènes en expérimentation animale.

Parmi les esters non soufrés, doués de propriétés alkylantes, les phosphates d'alkyles (**phosphate de triméthyle** 37) (88) sont mutagènes et cancérogènes chez les animaux (11).

## IV.9. Composés minéraux

Plusieurs composés minéraux sont reconnus cancérogènes chez l'Homme (37, 123). Il s'agit de l'**amiante** 39 (90) de l'**arsenic** 40 (91) et de ses dérivés, du **chrome** 43 (94) du **nickel** 44 (95) et de leurs dérivés\*. Les résultats sont moins nets avec le **béryllium** 41 (92), le **cadmium** 42 (93) et surtout avec le **plomb** 44 (96) dont certains auteurs refutent l'activité cancérogène. Divers autres métaux (**cobalt**, **fer**, **antimoine**, **manganèse**...) ou métalloïdes (**sélénium**...) fournissent des dérivés qui se sont montrés cancérogènes en expérimentation animale. Les métaux peuvent être cancérogènes sous diverses formes : particules (cancers bronchiques dus aux poussières métalliques), dérivés minéraux (oxydes, sulfures, sels...), métaux carbonyles (**nickel carbonyle**...) et composés organométalliques (**plomb tétraéthyle**, **dérivés cyclopentadiényles**...). Il faut aussi remarquer que certains produits minéraux (Al, Co, Cu, Mn, Ni, Zn, Se...) sont doués de propriétés antitumorales (31, 124).

Parmi les produits chimiques minéraux communs en laboratoire et doués d'activité cancérogène, on trouve les composés du **chrome** (**acide chromique**, **chromates**, **bichromates**...), de l'**arsenic** (**oxydes**, **arsénites**, **arséniates**...) et certains dérivés du **nickel**, du **cadmium**, etc... L'**amiante** se retrouve dans divers matériaux de protection, et il semble que d'autres produits présentant des structures fibreuses sont suspectés d'avoir une certaine activité cancérogène (2).

Par analogie avec la notion de « pharmacophore » développée entre autre par J.-C. Gaignault (129) et qui est un concept selon lequel un fragment moléculaire plus ou moins important serait déterminant pour l'activité pharmacologique d'un composé donné, nous pouvons rechercher si une molécule toxique peut aussi renfermer dans sa structure une partie responsable, soit directement, soit après biotransformation, de cet effet. Cette partie de la molécule peut être une fonction ou un enchaînement dans lequel la position relative des éléments, la répartition électronique et la géométrie de l'ensemble peuvent être capitales pour l'activité (pharmacologique ou toxique) de la molécule. Ce fragment actif impliqué dans la toxicité a été dénommé par E. J. Ariens « groupement toxicogénique ». Le terme « toxicophore » que nous proposons (130) présente l'avantage d'établir un parallélisme étroit avec le concept de pharmacophore. Il doit être utilisé avec la même prudence que ce dernier et pour les mêmes raisons (129).

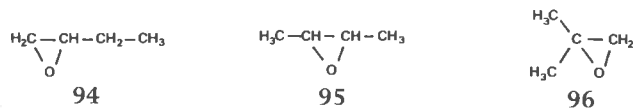
Parmi les composés cancérogènes décrits dans le tableau, il est possible d'individualiser quelques fonctions ou parties de structures moléculaires que l'on peut définir comme des « toxicophores » impliqués dans le pouvoir mutagène et (ou) cancérogène de ces produits. Les composés présentant une fonction époxyde (**oxyde d'éthylène**...) sont des électrophiles capables de former des liaisons

\* Parmi les composés d'un même métal, l'activité cancérogène peut varier de façon considérable. Ainsi, le sous-sulfure de nickel  $Ni_3S_2$  est considéré comme 400 à 500 fois plus cancérogène que la plupart des autres dérivés de ce métal.

N°	Famille chimique	Produit chimique (nom usuel) (formule développée)	Pouvoir mutagène (Test d'Ames modifié)	Expérimentation animale		Exposition chez l'homme					Produits de remplacement proposés	Références
				Espèces testées	Organes atteints	Pouvoir cancérogène	Voies d'entrée	Organes atteints	Troubles observés	Pouvoir cancérogène		
41		Beryllium et dérivés Be, BeO, BeH <sub>4</sub>	—	Rat Singe	Poumons Os	(+)	Inhalation	Poumons Os	Cancer des bronches	(+)		92
42		Cadmium et dérivés Cd, CdO, CdS CdCl <sub>2</sub> , CdSO <sub>4</sub>	—	Rat	Peau Testicules	+	Inhalation	Testicules Prostate Poumons	Cancer du testicule	(+)		93
43		Chrome et dérivés Cr, Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , CrO <sub>3</sub> <sup>-</sup> CrO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>-</sup>	+	Rat	Peau Poumons	+	Inhalation Peau	Poumons Cavité nasale	Cancer des bronches	+		94
44		Nickel et dérivés Ni, NiO, NiCO <sub>3</sub> Ni(CO) <sub>4</sub> , Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	—	Rat	Peau Poumons	+	Inhalation Peau	Poumons Cavité nasale	Cancer des bronches Cancer de la cavité nasale	+		95
45		Plomb et dérivés Pb, Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Acétate basique de plomb	—	Rat Souris	Reins	+	Inhalation Peau	Divers		—		96

\* DMPU : N,N'-Diméthyl propylène urée. \*\* DMEU : 1,2-Diméthyl-2 imidazolidinone. \*\*\* TES : N,N,N',N'-tétraméthylsulfamide.

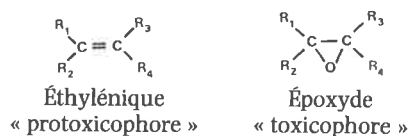
covalentes avec les fonctions nucléophiles des micromolécules cellulaires. Beaucoup d'époxydes sont mutagènes et cancérogènes en expérimentation animale (131). On peut donc considérer une fonction époxyde comme un « toxicophore » mais, dans ce cas, comme dans d'autres exemples développés ultérieurement, il faut bien se garder de toute généralisation hâtive. Ainsi, dans la série des époxydes aliphatiques, les composés monosubstitués (époxy-1,2 propane 75, époxy-1,2 butane 94...) sont généralement mutagènes, tandis que beaucoup de dérivés disubstitués sont inactifs (époxy-2,3 butane 95, époxy-1,2 isobutane 96...) (132).



Époxy-1,2 butane      Époxy-2,3 butane      Époxy-1,2 isobutane

Les époxydes peuvent se former *in vivo* durant la métabolisation de composés présentant une double liaison (131).

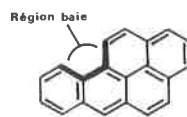
Par analogie avec la notion de « prodrogue »\*, on peut considérer une double liaison comme un « protoxicophore » susceptible d'être activé en un époxyde.



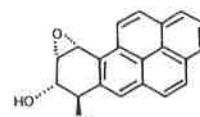
Il faut remarquer que la présence de substituants attracteurs (R = Cl) sur cette double liaison conduit à des époxydes très électrophiles donc beaucoup plus mutagènes (133). C'est le cas du chlorure de vinyle 7, du chlorure de vinylidène 70, du trichloréthylène 8 et du perchloréthylène 9, qui sont tous mutagènes et cancérogènes en expérimentation animale (11, 30).

Beaucoup d'hydrocarbures polycycliques cancérogènes présentent, dans leur structure, une région dénommée par D. M. Jérina et coll. (134) « région baie » qui est délimitée par la fusion de noyaux aromatiques adjacents, comme l'indique la figure ci-après. La métabolisation de ces polyarènes (135) conduit à des diols-époxydes vicinaux que l'on peut considérer comme des « toxicophores » car ils vont créer des liaisons covalentes avec l'ADN.

C'est le cas du benzo (a) pyrène 2 qui est métabolisé en un diol-époxyde 97 qui peut subir une attaque nucléophile sur le carbone de l'époxyde situé en position benzylique.

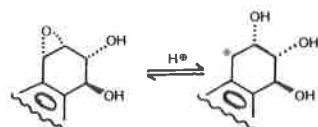


2  
Benzo (a) pyrène



97  
Benzo (a) pyrène  
diol époxyde

Le dibenzo (a, h) anthracène 60 et beaucoup d'autres hydrocarbures polycycliques cancérogènes présentent une région baie et se transforment en diols époxydes, qui sont les équivalents de cations benzyliques (134-135).



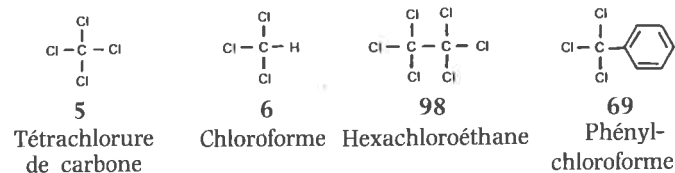
« Toxicophore » Diol-époxyde

\* Prodrogue (« prodrug ») : tout composé destiné à l'usage thérapeutique qui doit subir une biotransformation après administration à un organisme pour qu'il exerce une activité biologique (129 a).

Parmi les fonctions halogénées, les groupements  $R-CH_2-X$ ,  
 $\begin{array}{c} X \\ | \\ R-C-H \\ | \\ X \end{array}$  et  $\begin{array}{c} X \\ | \\ R-C-X \\ | \\ X \end{array}$  se retrouvent dans de nombreux

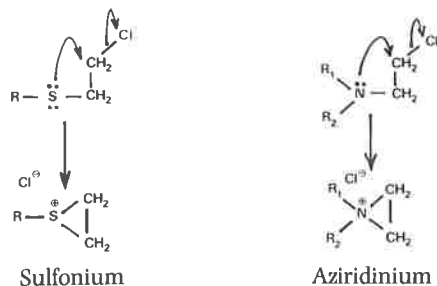
composés cancérigènes. La nature de R est déterminante dans l'activité mutagène et cancérigène de ces composés. A titre

d'exemple, le reste trichlorométhyle  $R-C(Cl)_3$  existe dans la structure de nombreux cancérigènes tels que :



Ce « toxicophore » est aussi présent dans divers insecticides (DDT 51...) doués de propriétés promotrices (50).

L'enchaînement bis-chloroéthyle relié à un atome de soufre ou d'azote, conduit à des structures fortement mutagènes ou cancérigènes (11, 30). De tels composés peuvent être assimilés à des restes sulfonium ou aziridinium, résultant de la cyclisation intramolécule d'une chaîne chloroéthyle sur l'hétéroatome :

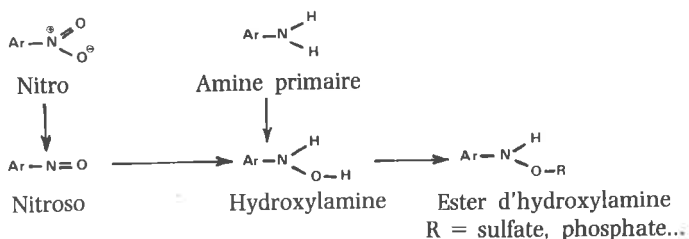


Tous les composés contenant du soufre, de l'azote, de l'oxygène et capables de donner intermédiairement (et parfois transitoirement) des ions sulfoniums, aziridiniums ou oxoniums sont potentiellement dangereux. En particulier, les ions sulfonium doivent être fréquents et avoir des propriétés alkylantes (136). Les hétérocycles à 3 atomes, dont l'hétéroélément n'est pas chargé, correspondent à des structures que l'on peut aussi retenir comme des « toxicophores ».

Les épisulfures, mais surtout les aziridines, renferment de nombreux composés cancérigènes (11, 30) :



Parmi les composés azotés, les fonctions amino, hydroxylamine, nitroso et nitro, surtout en série aromatique, se retrouvent dans de très nombreux composés cancérigènes (11, 30).



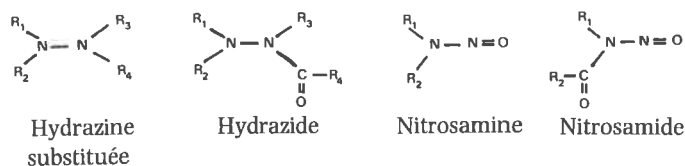
Ces différentes fonctions sont biotransformées en hydroxylamines qui sous forme libre ou estérifiée constituent les entités réactives responsables de la formation des liaisons covalentes avec les macromolécules cellulaires (11, 30, 32).

D'autres voies d'activation sont possibles pour les composés aromatiques nitrés.

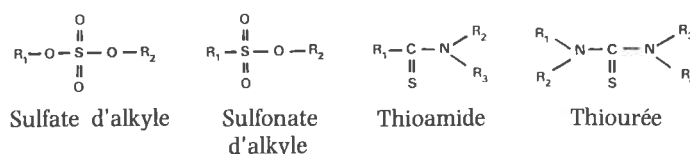
En série azotée, on peut signaler d'autres « toxicophores » que l'on peut faire dériver de l'hydrazine  $H_2N-NH_2$ .

Ce sont :

- les hydrazines substituées,
- les hydrazides,
- les nitrosamines,
- les nitrosamides...



Parmi les composés sulfurés, les « toxicophores » les plus caractéristiques sont les sulfates et sulfonates d'alkyles, les thioamides et les thiourées (11) :



Pour les composés minéraux (agissant pour la plupart en tant que particules solides) il n'a pas encore été dégagé de caractéristiques communes permettant de justifier leur rôle possible en cancérigène.

S'il est peut-être hasardeux d'utiliser systématiquement ce concept de « toxicophore » pour affirmer le caractère mutagène et (ou) cancérigène d'une substance, il peut, par simple analogie de structure, inciter à la prudence devant des fonctions que l'on peut considérer à « haut risque ».

Parmi ces fonctions on peut citer (35) :

- les alcanes polychlorés ( $CCl_4$ ,  $CHCl_3$ ...),
- les éthyléniques chlorés (chlorure de vinyle...),
- les dérivés azotés et sulfurés bis chloroéthyle (moutardes),
- les aziridines,
- les amines aromatiques,
- les hydrazines,
- les nitrosamines,
- les sulfates et sulfonates d'alkyles.

Quelques autres structures sont aussi à risque, mais de façon moins systématique; on peut retenir :

- certains composés polyaromatiques,
- des composés aromatiques nitrés,
- des époxydes,
- des phénols,
- des dérivés de l'eau oxygénée,
- des thioamides, des thiourées...

Malgré, leur caractère parfois empirique, ces considérations sur les relations entre la structure d'une molécule et son éventuelle toxicité doivent être prises en compte pour évaluer les risques possibles pour la santé, liés à la manipulation de produits chimiques donnés. Dans le cas des substances cancérigènes, des consignes de sécurité très rigoureuses doivent être mises en place, et ceci depuis la préparation ou l'utilisation des produits jusqu'à leur éventuelle destruction (137). C'est cet aspect plus technique de la manipulation des substances mutagènes et (ou) cancérigènes, qui fera l'objet des prochains chapitres.

Je tiens à remercier les nombreux collègues et amis qui ont eu la patience de corriger et de critiquer ce document et tout particulièrement M. J. C. Gagnault (Roussel-UCLAF).

## Bibliographie

- (1) Concertation nationale sur le cancer, janvier 1983, Paris.
- (2) R. Peto et M. Schneiderman : « Quantification of occupational cancer », Eds Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1981.
- (3) « Assessment of Technologies for determining cancer risks from the environment »; Office of Technology Assessment, Washington 1981.
- (4) M. Hubert-Habart et G. Menichi : « Reflexions sur la cancérogénèse chimique »; *l'actualité chimique*, 1981, 8 (octobre), 7.
- (5) A. Picot : « Le bon usage des solvants », Information toxicologique n° 3, juillet 1981, CNRS, Gif-sur-Yvette.
- (6) U. Mohr, M. Emura et H. B. Richter-Reichelm : « Transplacental carcinogenesis »; *Invest. Cell. Pathol.*, 1980, 3, 209.
- (7) A. Picot : « Les agents alkylants : cancérogènes potentiels pour l'Homme ? »; Information toxicologique n° 5, décembre 1979, CNRS, Gif-sur-Yvette.
- (8) R. Dulbecco : « La nature du cancer »; *La Recherche*, décembre 1982, 139, 1426.
- (9 a) C. J. Tabin, S. M. Bradley, C. I. Bergmann, R. A. Weinberg, A. G. Papageorge, E. M. Scolnick, R. Dhar, D. R. Lowy et E. H. Chang : « Mechanism of activation of a human oncogene »; *Nature*, 1982, 300, 144.
- (9 b) E. Taparowsky, Y. Suard, O. Fasano, K. Shimizu, M. Goldfarb et M. Wigler : « Activation of the T-24 bladder carcinoma transforming gene is linked to a single amino-acid change »; *Nature*, 1982, 300, 762.
- (10) I. Chouroulinkov et C. Lasne : « Two stages (initiation-promotion) carcinogenesis *in vivo* and *in vitro* »; *Bulletin du cancer*, 1978, 65 (3), 255.
- (11) L. Fishbein : « Potential Industrial Carcinogens and mutagens », Elsevier, Amsterdam, 1979.
- (12) J. M. Haguenoer, P. Frimat, J. Bonnetterre et P. Vennin : « Les cancers professionnels »; Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 1982.
- (13 a) E. Boyland : « Difficulties in assessing carcinogenic activity »; *Nature*, 1978, 274, 308.
- (13 b) E. Boyland : Some implications of tumor promotion in carcinogenesis, *I.R.C.S. med. Sci.*, 1980, 8, 1.
- (14 a) B. Weinstein : « Evaluating substances for promotion, cofactor effects and synergy in the carcinogenic process »; *J. Env. Pathol. Toxicol.*, 1980, 3, 89.
- (14 b) B. Weinstein : « Current concepts and controversies in chemical carcinogenesis »; *J. of supramolecular structure and cellular biochemistry*, 1981, 17, 99.
- (15) J. D. Scribner : « Cocarcinogens as environmental hazards »; *Medical and Pediatric Oncology*, 1977, 3, 151.
- (16 a) T. J. Slaga, A. J. P. Klein-Szanto, L. L. Triplett, L. P. Yotti et J. E. Trosko : « Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide, a widely used free radical-generating compound »; *Science*, 1981, 213, 1023.
- (16 b) A. J. P. Klein-Szanto et T. J. Slata : « Effects of peroxides on rodent skin : epidermal hyperplasia and tumor promotion »; *J. Invest. Dermatol.*, 1982, 79 (1), 30.
- (17) P. Dansette : « Tests utilisés pour la détection des cancérogènes et des mutagènes »; p. 81-96 dans « Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques »; A. Picot, CNRS, Gif-sur-Yvette, 1979.
- (18) D. Marzin : « La mutagenèse, principes, méthodes d'étude et législation »; *Parfums cosmétiques, arômes*, 1980, 32, 95.
- (19) A. Sarazin : « Des tests simples et rapides pour détecter les cancérogènes »; *La Recherche sur le Cancer*, p. 202. Éditions du Seuil, La Recherche, Paris 1982.
- (20) B. Ames et K. Hooper : « Does carcinogenic potency correlate with mutagenic potency in the Ames assay ? »; *Nature*, 1978, 274, 19.
- (21) G. R. Mohn : « On the correlation between mutagenicity and carcinogenicity », p. 11-24 dans « Genetic Origins of Tumor Cells »; F. J. Cleton et J. W. I. M. Simons Eds., M. Nijhoff Pu., The Hague, 1980.
- (22) E. Zeiger : « The role of short-term mutagenicity tests in the identification of hazardous chemicals »; *Tappi*, 1982, 65 (5), 163.
- (23) R. Dagani : « Mutagenicity testing labs a growing business », *C. & EN*, March 1980, p. 10.
- (24 a) J. McCann, E. Choi, E. Yamasaki et B. N. Ames : « Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test : Assay of 300 chemicals »; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1975, 72, 5135.
- (24 b) D. E. Levin, E. Yamasaki et B. N. Ames : « A new Salmonella tester strain TA 97, for the detection of frameshift mutagens »; *Mut. Res.*, 1982, 94, 315.
- (24 c) B. Ames : « Carcinogens and Anti-carcinogens »; p. 1-17 dans « Mutagens in our environment »; à paraître en 1983.
- (25) R. Montesano et L. Tomatis : « Les cancérogènes chimiques »; *Lyon Medical*, 1977, 238 (14), 107.
- (26) R. Lauwerys : « Pollution chimique professionnelle et cancer »; *Archives Belges de Médecine sociale, hygiène, médecine du travail et médecine légale*, 1979, 37, 337.
- (27) R. J. Pienta : « A hamster embryo cell model system for identifying carcinogens »; p. 121-141 dans : « Carcinogens, identification and mechanisms of action »; A. C. Griffin et C.R. Shaw Ed., Raven Press New York, 1979.
- (28) S. Wolff : « Sister Chromatid Exchange »; J. Wiley, New York, 1982.
- (29) G. M. Williams : « Carcinogen Induced DNA Repair in primary rat liver cell cultures : a possible screen for chemical carcinogens »; *Cancer Lett.*, 1976 (1), 1, 231.
- (30) C. E. Searle : « Chemical Carcinogens »; ACS Monograph n° 173, American Chemical Society, Washington, 1976.
- (31) P. Emmelot et E. Kriek : « Environmental carcinogenesis : occurrence, risk evaluation and mechanisms », Elsevier, Amsterdam, 1979.
- (32) T. Sugimura, S. Kondo et H. Takebe : « Environmental Mutagens and Carcinogens », Alan R. Liss., Inc., New York, 1982.
- (33) B. L. Van Duuren et B. M. Goldschmidt : (Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis ». *J. Natl. Cancer Inst.*, 1976, 56 (6), 1237.
- (34) A. Wisner : « Phénomènes biologiques du vieillissement et capacités des travailleurs de 40 à 50 ans »; p. 113-134 dans « Pathologie Industrielle : approche épidémiologique »; P. Lazar, Flammarion-médecine, Paris 1979.
- (35) « Evaluation of published epidemiological studies of chemists and recommendations concerning future studies »; p. 247-256 dans « Prudent Practices for handling hazardous chemicals in laboratories », National Academy Press, Washington 1981.
- (36 a) OSHA announces proposed cancer policy; *Amer Ind Hyg. Assoc. J.*, 1977, 38, 24.
- (36 b) « Identification, classification and regulation of toxic substances posing a potential occupational carcinogenic risk », Prepared by the occupational Safety and Health Administration, in *Federal Register*, Vol. 4 (n° 192), October 4, 1977, January 22, 1982.
- (36 c) « Scientific bases for identification of potential carcinogens and estimation of risks »; in *Federal Register* on July 6, 1979.
- (36 d) « Statement of Regulation of Chemical Carcinogens », in *Federal Register*, on October, 17, 1979 (p. 60038-60041).
- (37) « Évaluation de la cancérogénicité et de la mutagénicité des produits chimiques »; Rapport n° 546; OMS, Genève 1974.
- (38) M. Daune et R. P. P. Fuchs : « La cancérogénèse chimique », *La Recherche*, octobre 1980, 115, 1066.
- (39) L. Tomatis, C. Agthe, H. Bartsch, J. Huff, R. Montesano, R. Saracci, E. Walker et J. Wilbourn : « Evaluation of the carcinogenicity of chemicals : a review of the monograph program of the IARC (1971 to 1977) »; *Cancer Res.*, 1978, 38, 877.
- (40) « Registry of toxic effects of chemical substances; NIOSH 1978.
- (41) R. E. Albert, R. E. Train et E. Anderson : « Rationale developed by the Environmental protection Agency for the Assisment of carcinogenic risks »; *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1977, 58, 1537.
- (42 a) OSHA issues tentative carcinogen list », *C & EN News*, July 31, 1978, p. 20-22.
- (42 b) OSHA's candidat list : variety of targets, *C & EN News*, August 25, 1980, p. 23-24.
- (43) National Toxicology Program (US Public Health Service;

Research Triangle Park (North Carolina) :

(43 a) « First annual report on carcinogens », Vol. 1, July 1980.

(43 b) « First annual report on carcinogens », Vol. 2, July 1980.

(43 c) « Second annual report on carcinogens », December 1981.

(44) « La prévention du cancer professionnel »; Série « Sécurité, Hygiène et médecine du travail », n° 39, Bureau International du Travail, Genève 1978.

(45) « Valeurs limites d'exposition aux substances toxiques dans les locaux de travail »; Cahiers de notes documentaires n° 110, p. 53, 1<sup>er</sup> trimestre 1983, INRS, Paris.

(46) D. Schottenfeld et J. Haas. « Carcinogens in the work place »; *Cancer Journal for Clinicians*, 1979, 29 (3), 144.

(47) E. J. Fairchild Suspected carcinogens : « A source book of the toxic effects of chemical substances »; Castle House Pu.Ltd, London 1978.

(48) N. I. Sax : « Cancer causing Chemicals »; Van Nostrand Reinhold Co., New York 1981.

(49) A. Picot : « Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, cancérigènes...) »; CNRS Gif-sur-Yvette, 1979.

(50) S.S. Sternberg : « The carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis of Insecticides »; *Review of studies in animals and man. Pharmac. Ther.*, 1979, 6, 147.

(51) « IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans »; Vol. 1 (1972) à 29 (may 1982). International agency for research on cancer; Lyon.

(52) Benzène : réf. 43 a, 15; b, 57; c, 47; réf. 49 : p. 209-250; réf. 51, 7, 203 (corr. 11, 295), 29, 93.

(53) Benzo (a) pyrène : réf. 43 c, 55, réf. 51 : 3, 91.

(54) Iodure de méthyle : réf. 51 : 15, 245.

(55) Chloroforme : réf. 43 c, 78, réf. 49 p. 299-301, réf. 51 : 1, 61, 20, 401.

(56) Tétrachlorure de carbone : réf. 43 c, 73; réf. 49, p. 295-298, réf. 51, 1, 53, 20, 371.

(57) Dichloro-1,2 éthane : réf. 43 c, 118; réf. 49 p. 305-308; 51, 429.

(58) Chlorure de vinyle : Réf. 43 b, 187; réf. 51, 7, 291, 19, 377.

(59) Trichloréthylène : réf. 49 p. 311; réf. 51, 11, 263.

(60) Perchloréthylène : réf. 49 p. 315-317; réf. 51, 20, 491.

(61) Chlorométhyl méthyl éther : réf. 43 b, 103; réf. 51, 4, 239.

(62) Bis Chlorométhyl éther : réf. 43 a, 17, b, 69 c, 63; réf. 51, 4, 231 (corr. 13, 243).

(63) Épichlorhydrine : réf. 51, 11, 131 (corr. 18, 125).

(64) Oxyde d'éthylène : réf. 51, 11, 157.

(65) Dioxanne : réf. 43 c, 131; réf. 49, p. 357-359; réf. 51, 11, 247.

(66) Formaldéhyde : réf. 43 c, 134; réf. 51, 29, 345.

(67) β Propiolactone : réf. 43 c, 212; réf. 51, 4, 259 (corr. 15, 341).

(68) Nitro-2 propane : réf. 51, 29, 331.

(69) Nitro-4 biphényle : réf. 51, 4, 113.

(70) Aziridine : réf. 51, 9, 37.

(71) Aniline : réf. 49, p. 405-407; réf. 51, 4, 27 (corr. 7, 320).

(72) Ortho-toluidine : réf. 43 c, 230; réf. 51, 16, 349, 27, 155.

(73) β-Naphtylamine : réf. 43 b, 145 c, 161; réf. 51, 4, 97.

(74) Benzidine : réf. 43 a, 16 b, 63 c, 51; réf. 51, 1, 80, 29, 149. Dérivés de la benzidine : 3,3'-Diméthylbenzidine (o.Tolidine) réf. 51, 1, 87; 3,3'-Diméthoxy-benzidine (o-Dianisidine) réf. 51, 4, 41, 27, 63; 3,3'-Dichlorobenzidine réf. 43 c, 115, réf. 51, 4, 49, 29, 239.

(75) Hydrazine : réf. 51, 4, 127; Dérivés de l'hydrazine : 1,1-Diméthylhydrazine réf. 51, 4, 137; 1,2-Diméthylhydrazine : réf. 51, 4, 145 (corr. 7, 320).

(76) Diazométhane : réf. 51, 7, 223.

(77) Nitrosamines : N-nitroso di-n butylamine réf. 43 c, 109, réf. 51, 4, 197, 17, 51; N-nitrosodiéthanolamine réf. 43 c, 171 réf. 51, 17, 77; N-nitrosodiméthylamine réf. 43 c, 173, réf. 51, 1, 107 (corr. 11, 295), 17, 83; N-nitrosodiméthylamine réf. 43 c, 175, réf. 51, 1, 95, 17, 125; N-nitroso di-n propylamine réf. 43 c, 178, réf. 51, 17, 177; N-nitrosomorpholine réf. 43 c, 186, réf. 51, 17, 263; N-nitrosopipéridine réf. 43 c, 191, réf. 51, 17, 287; N-nitrosopyrrolidine réf. 43 c, 194, réf. 51, 17, 313.

(78) N-méthyl-nitrosourée : réf. 43 c, 182; réf. 51, 1, 125, 17, 227.

(79) N-méthyl-N' nitro N nitrosoguanidine : réf. 51, 4, 183.

(80) Acrylonitrile : réf. 43 c, 19; réf. 51, 19, 73.

(81) Quinoléine : K. Hirao, Y. Shinohara, H. Tsuda, S. Fukushima, M. Takahashi et N. Ito. « Carcinogenic activity of quinoline on rat liver ». *Cancer Res.*, 1976, 36, 329.

(82) Ypérite (Mustard gas) : réf. 43 b, 142 c, 159; réf. 51, 9, 181 (corr. 13, 243).

(83) Sulfate de diméthyle : réf. 43 c, 129; réf. 51, 4, 271.

(84) Méthanesulfonate de méthyle : réf. 51, 7, 253.

(85) Fluorosulfonate de méthyle : J. Asby, D. Anderson et J. A. Styles : « The potential carcinogenicity of methyl fluorosulphonate »; *Mut. Res.*, 1978, 51, 285.

(86) Thioacétamide : réf. 51, 7, 77.

(87) Thiourée : réf. 51, 7, 95.

(88) Phosphate de triméthyle : « Bioassay of trimethylphosphate for possible carcinogenicity »; National cancer institute; Technical reports series n° 81, D Hew Publ. No (NIH) 1978, 78, 1331.

(89) Hexaméthyl phosphotriamide : réf. 51, 15, 211.

(90) Amiante (Asbestos) : réf. 43 a, 13 b, 21 c, 37 réf. 51, 2, 17 (corr. 7, 319) 14 (corr. 15, 341) (corr. 17, 331).

(91) Arsenic et dérivés : réf. 43 a, 12 b, 10 c, 31; réf. 51, 2, 48, 23, 39.

(92) Beryllium : réf. 43 c, 58; réf. 51, 1, 17, 23, 143.

(93) Cadmium : réf. 43 b, 73 c, 68; réf. 51, 2, 74, 11, 39.

(94) Chrome : réf. 43 a, 22 b, 106 c, 81; réf. 51, 2, 100, 23, 205.

(95) Nickel : réf. 43 a, 23 b, 149 c, 163; réf. 51, 2, 126 (corr. 7, 319), 11, 75.

(96) Plomb : réf. 43 c, 149; réf. 51, 1, 40 (corr. 7, 319) (corr. 8, 349).

(97 a) J. A. Miller : « Carcinogenesis by chemicals : An Overview »; G.H.A. Clowes memorial lecture, *Cancer Res.*, 1970, 30, 559.

(97 b) J. A. Miller et E. C. Miller : « Ultimale chemical carcinogens as reactive mutagenic electrophiles », p. 605-627, in H. H. Hiatt, J. D. Watson, J. A. Winsten : « Origins of Human Cancer »; Book B, Vol. 4. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.

(98) N. Finch : « Toxicological considerations for the medicinal chemist »; *Medicinal Research Reviews*, 1981, 1 (4), 337.

(99) L. Bonneau : « Étude des sites actifs en surface des amiantes. Détermination et activité »; Thèse 3<sup>e</sup> cycle, Université Pierre et Marie Curie; Paris, Octobre 1982.

(100) Dibenzo (a, h) anthracène : réf. 43 c, 101; réf. 51, 3, 178.

(101) Trichloro-1,1,2 éthane : réf. 51, 20, 537.

(102) Tétrachloro-1,1,2,2 éthane : réf. 51, 20, 477.

(103) Trichloro-1,1,1 éthane : réf. 49, p. 309-310; réf. 51, 20, 515.

(104) Chlorure de benzyle : réf. 51, 11, 217 (corr. 13, 243).

(105) K. Fukuda, H. Matsushita, H. Sakabe et K. Takemoto : « Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrifluoride and benzoyl chloride in mice by skin application »; *Gann* 1981, 72, 655.

(106) Chlorure de vinylidène : réf. 51, 19, 439.

(107) Styrene : réf. 51, 19, 231.

(108) K. Hashimoto, J. Sakamoto et H. Tani : « Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice »; *Arch. Toxicol.*, 1981, 47, 179.

(109) Bis (2-chloroéthyl) éther : réf. 51, 9, 117.

(110) Oxyde de propylène : réf. 51, 11, 191.

(111) Méthyl-2 aziridine : réf. 51, 9, 61.

(112) Sulfure d'éthylène (épisulfure) : réf. 51, 11, 257.

(113) J. C. Mirsalis, T. E. Hamm, J. M. Sherrill et B. E. Butterworth : « Role of gut flora in the genotoxicity of dinitrotoluene »; *Nature*, 1982, 295, 322.

(114) H. Ohgaki, N. Matsukura, K. Morinu, T. Kawachi, T. Sugimura, K. Morita, H. Tokiwa et T. Hirota : « Carcinogenicity on rats of the mutagenic compounds 1-nitropyrene and 3-nitrofluoranthene »; *Cancer Letters*, 1982, 15, 1.

(115) Trinitro-2,4,7 fluorénone : réf. 48, p. 371.

(116) Amino-4 biphényle : réf. 49 c, 25; réf. 51, 1, 74 (corr. 10, 343).

(117) Hydrazide maléique : réf. 51, 4, 173 (corr. 18, 125).

(118) Semicarbazide et son chlorhydrate : réf. 51, 12, 209 (corr. 16, 387).

(119) Azobenzène : réf. 51, 8, 75.

(120) L. A. Love, A. F. Pelfrene et H. G. Garcia : « Carcinogenicity of diazoacetic acids », *Anat. Rec.*, 1977, 189, 547.

(121) Sulfate de diéthyle : réf. 51, 4, 277.

- (122) Méthanesulfonate d'éthyle : réf. 51, 7, 245.
- (123) F. W. Sunderman : « Mechanisms of metal carcinogenesis »; *Biological trace element research*, 1979, 1, 63.
- (124) G. Lévy : « La chimie et les cancers »; *L'actualité chimique*, 1978, 3 (mars), 23.
- (125) J. B. Le Pecq : « Chimiothérapie anticancéreuse. Mécanismes d'actions des substances antitumorales », Hermann Ed., Paris 1978.
- (126 a) E. J. Ariëns : « Design of safer chemicals », p. 1-46 dans « Medicinal Chemistry, E.J. Ariëns Ed., Vol. 11, Drug Design, part IX, Chap. 1, Academic Press New York 1980.
- (126 b) E. J. Ariëns et A. M. Simonis : « General principle of nutritional toxicology p. 17-80 in J. N. Hathcock » Nutritional toxicology. Vol. I, Academic Press, New York, 1982.
- (127) A. D. Horowitz, E. Greenebaum et B. Weinstein « Identification of receptors for phorbol ester tumor promoters in intact mammalian cells and of an inhibitor of receptor binding in biologic fluids »; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1981, 78 (4), 2315.
- (128) I. Emerit et P. A. Cerutti : « Tumor promoter phorbol 12-myristate 13-acetate induces a clastogenic factor in human lymphocytes »; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1982, 79, 7509.
- (129 a) J. C. Gagnault : « Pharmacochimie » in « Encyclopaedia Universalis » 11. 18, p. 414-418, Paris, 1980.
- (129 b) J. C. Gagnault « Principes de la recherche du médicament »; Technique et Documentation, Paris 1982.
- (130) A. Picot, J.-C. Gagnault et R. Glomot : « Principaux aspects des relations structure-toxicité », à paraître dans *L'actualité chimique*.
- (131) R. C. Garner : « The role of epoxides in bioactivation and carcinogenesis »; *Prog. Drug Metabol.*, 1976, 1, 77.
- (132) D. R. Wade, S. C. Airy et J. E. Sinsheimer : « Mutagenicity of aliphatic epoxides »; *Mutation Res.*, 1978, 58, 217.
- (133) G. Bonse et D. Henschler : « Chemical reactivity, biotransformation and toxicity of polychlorinated aliphatic compounds ». *CRC crit Rev. Toxic.*, 1976, 4, 395.
- (134 a) R. E. Lehr et D. M. Jerina : « Metabolic activations of polycyclic hydrocarbons. Structure-Activity relationships »; *Arch Toxicol.*, 1977, 39, 1.
- (134 b) W. Levin, A. Wood, R. Chang, D. Ryan, P. Thomas, H. Yagi, D. Thakker, K. Vyas, C. Boyd, Sou-Yie-Chu, A. Conney et D. Jerina : « Oxidative metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons to ultimate carcinogens »; *Drug Met. Rev.*, 1982, 13 (4), 555.
- (135) R. G. Harvey : « Activated metabolites of carcinogenic hydrocarbons »; *Acc. Chem. Res.*, 1981, 14, 218.
- (136) A. Picot : « Le lindane », CNRS Gif-sur-Yvette, 1982.
- (137) A. Picot et P. Grenouillet : « La sécurité dans un laboratoire de recherche », CNRS, Gif-sur-Yvette 1981.

## Règles de nomenclature pour la chimie organique (Sections A, B et C)

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Section A : Hydrocarbures.

Section B : Systèmes hétérocycliques.

Section C : Groupes caractéristiques contenant des atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, d'halogènes, de soufre, de sélénium et de tellure.

Un livre de 320 pages édité par la Société Chimique de France.

Membres de la S.C.F. : 70 F (T.T.C.)  
Non membres de la S.C.F. : 140 F (T.T.C.)

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (280-28 Paris W), à l'ordre de la Société Chimique de France.

Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.