



CANCEROGENES VESICAUX

Pr. Alain Botta

Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse Environnementale
(EA 1784)

Faculté de Médecine Université de la Méditerranée

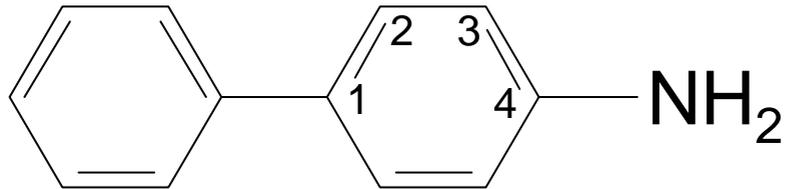
FR ECCOREV Ecosystèmes Continentaux et Risques Environnementaux
Europôle de l'Arbois

EPP Santé au Travail Décembre 2007

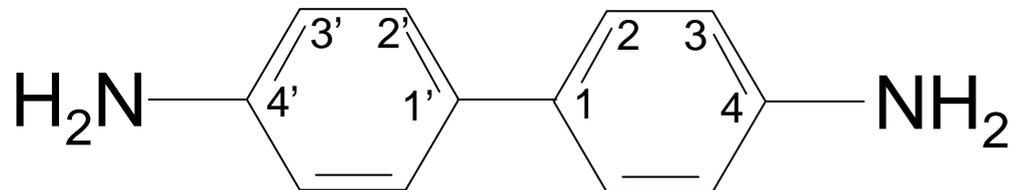
CANCEROGENES VESICAUX

Réparés en MPI (Tableau 15 ter)
(14 composés)

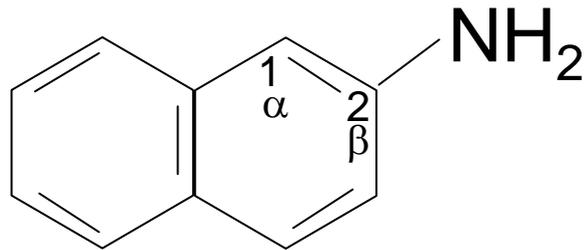
➤ **Xénylamine** [4-aminobiphényle] et ses sels



➤ **Benzidine** [4,4'-diaminobiphényle] et ses sels

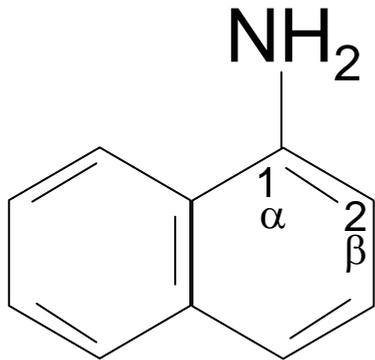


➤ **β -naphtylamine** [2-naphtylamine] et ses sels



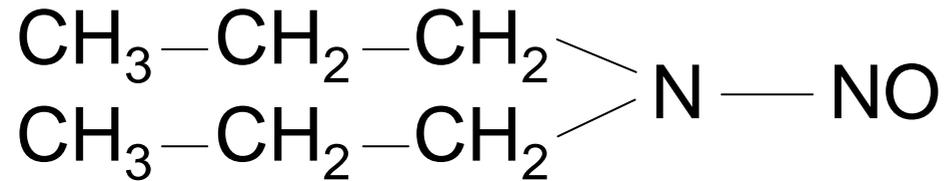
Attention

α -naphtylamine (1-naphtylamine)



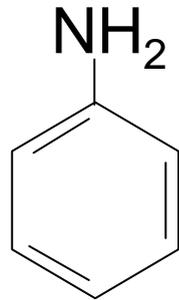
N'est pas un cancérogène vésical

➤ **N-nitroso-dibutylamine** (nitrosamine)



➤ **Auramine** (qualité technique) impuretés ??

➤ **4 dérivés de l'Aniline**



Attention L'aniline n'est pas un cancérogène vésical

➤ **5 dérivés de la benzidine**

Dérivés de l'aniline

- ❖ **MOCA ou MBOCA** [4,4'-méthylène *bis* (2-chloroaniline)]
ou [4,4'-méthylène *bis* (*ortho*chloroaniline)]
et ses sels
- ❖ ***ortho*Toluidine ou D.Toluidine** [2-méthylaniline]
ou [*orthométhylaniline*]
et ses sels
- ❖ ***para*Chloro-*ortho*toluidine** ou 4-chloro, *ortho*toluidine
et ses sels
- ❖ **Ditolybase** [4,4'-méthylène *bis* (2-méthylaniline)]
et ses sels

Dérivés de la benzidine

- ❖ *ortho*-Dianisidine (O.dianisidine)
[3,3'-diméthoxybenzidine] et ses sels

- ❖ *ortho*-Tolidine (O.Tolidine)
[3,3'-diméthylbenzidine] et ses sels

- ❖ Colorants azoïques
 - direct black 38
 - direct blue 6
 - direct brown 95

Autres colorants azoïques dérivés de la benzidine (non réparés en MPI) (1)

Azoïque : $Ar-N=N-Ar$

- **Dérivés de la benzidine** : direct orange 1
direct orange 8
direct black 4
direct brown 2
direct blue 2
direct red 21

Autres colorants azoïques dérivés de la benzidine (non réparés en MPI) (2)

- Dérivés de la 3,3'-diméthoxybenzidine
 - direct blue 25
 - direct blue 1

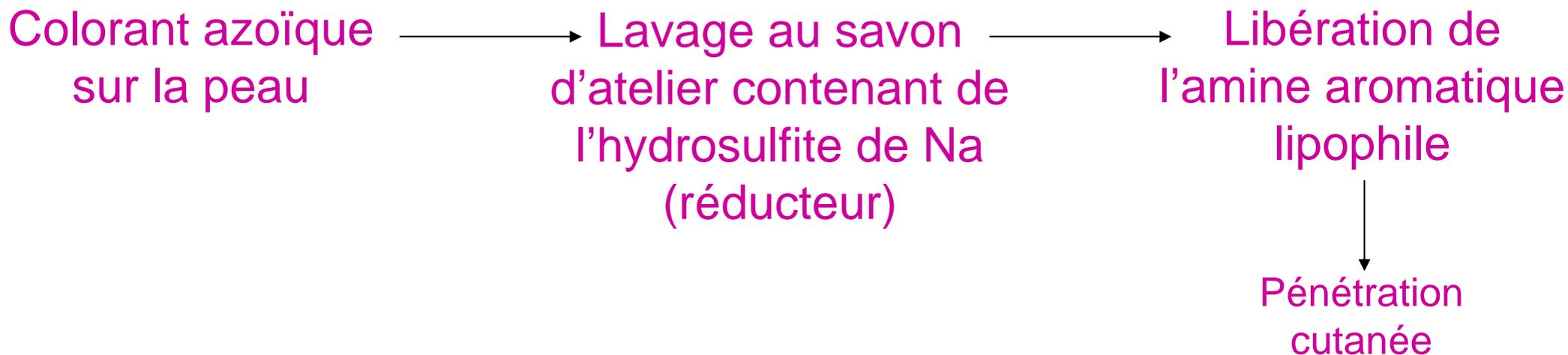
- Dérivés de la 3,3'-diméthylbenzidine
 - acid red 114
 - direct red 2
 - direct red 29

Attention

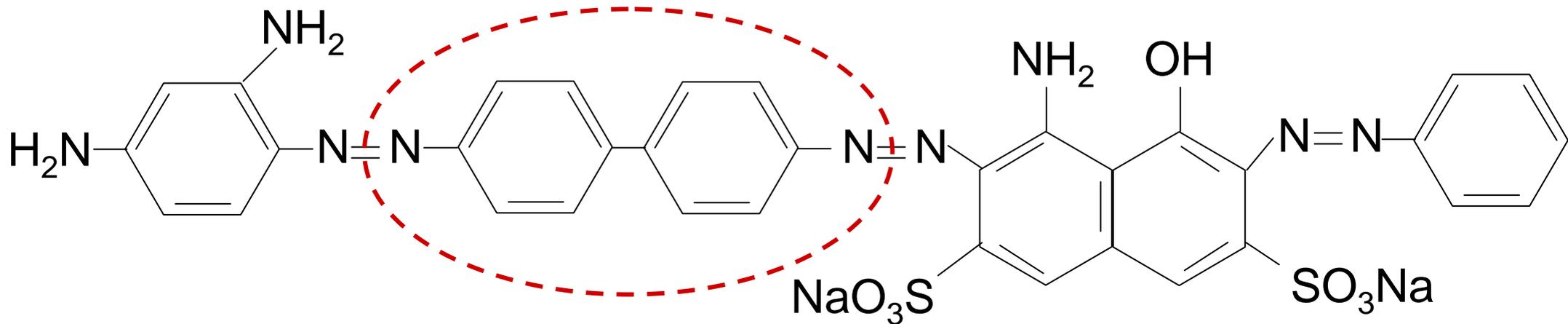
- Les composés azoïques libèrent, par réduction, l'amine aromatique



Exemple :

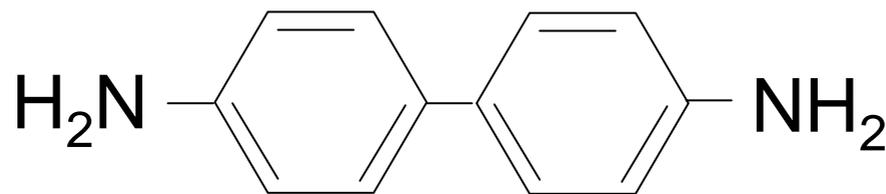


- Les colorants azoïques dérivés de la benzidine peuvent être métabolisés par réduction « in vivo » et libérer la benzidine
⇒ Indication d'une biosurveillance par dosage de la benzidine urinaire



Direct Black 38

Azoréductase



Benzidine

Mélanges complexes réparés en MPI (Tableau 16 bis)

- Goudrons, huiles et brais de houille
- Suies de combustion du charbon

Attention

- Les huiles de houille comprennent les 5 fractions de distillation :
 - phénoliques (monocyclique)
 - naphtaléniques (bicyclique)
 - acénaphténiques (HAP)
 - anthracéniques (HAP)
 - chryséniques (HAP)
- Seuls travaux retenus : fabrication de l'aluminium par électrolyse selon procédé Söderberg

Procédé Söderberg

- Usines de production d'aluminium
- Procédé à anode continue



- Réduction Al^{3+} en Al° dans une cuve d'électrolyse avec anode (réductrice) composée de coke (le réducteur) et de brai de houille (liant)
- anode dite « continue » : elle cuit en continu par passage du courant électrique
- Le brai est chauffé et dégage des HAP

Attention

Procédé remplacé par électrolyse avec anodes « pré-cuites »
Dégagement d'HAP très réduit.

Autres amines aromatiques cancérogènes pour la vessie (non réparées en MPI) (1)

2-acétylamino fluorène

para-Toluène diamine (*p*-toluène diamine)

4-chloroaniline

3,3'-dichlorobenzidine

3,3'-dihydroxybenzidine

4-amino toluène (*para*-toluidine ou *p*-toluidine)

4-chloro-*o*-toluidine [4-chloro-*ortho*-toluidine
ou 4-chloro-2-aminotoluène]

2,4,6 trichloroaniline

2,4,6 triméthylaniline

2,4,5 triméthylaniline

2,4 et 2,6-diméthylaniline [2,4 et 2,5-xylidinène]

Biphénylamine

4,4'-diaminodiphénylméthane (MDA)

4,4'-diamino-3,3'-dichlodiphénylméthane

4,4'-diamino-3,3'-diméthylphénylméthane

para-Toluène diamine (*p*-toluène diamine)

[2,5 – toluène diamine]

Ortho-Phénylène diamine (2-aminoaniline)

Autres composés et préparations cancérogènes vésicaux avérés ou fortement suspectés

Fumée de tabac (HAP, nitroHAP, amines aromatiques, nitrosamines)

Arsenic (eau de boisson)

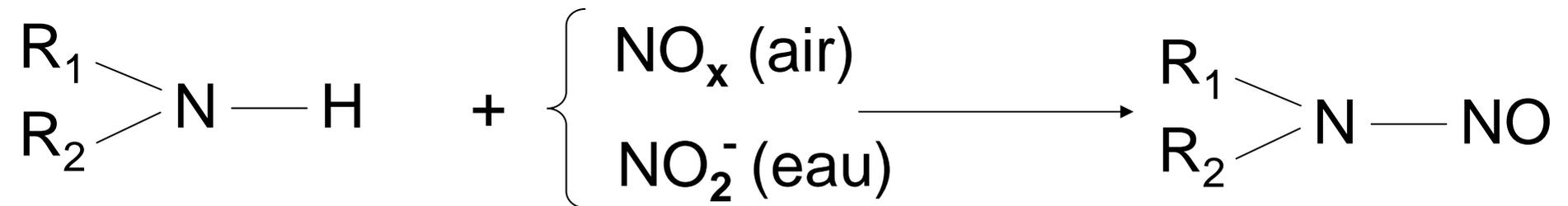
Perchloréthylène

Perfluoro-octane-sulfonyle

Acide aristolochique (dérivé nitrophénanthrénique)
composant des « herbes chinoises » amaigrissantes

LES NITROSAMINES

Amine secondaire + agent nitrosant \longrightarrow nitrosamine



Où peut-on retrouver des nitrosamines ?

- ❖ dans : fumée de tabac, cosmétiques, aliments (fromages traités aux nitrites, poissons et aliments fumés)
- ❖ formées « in vivo » au pH gastrique
- ❖ dans des expositions professionnelles: présence fortuite par néo-formation.

Nitrosamines cancérogènes

N-nitroso-diméthylamine (diméthylnitrosamine)

N-nitroso-diméthyléthylamine

N-nitroso-diéthylamine

N-nitroso-diéthanolamine

N-nitroso-di-n-propylamine

N-nitroso-di-iso-propylamine

N-nitroso-di-n-butylamine

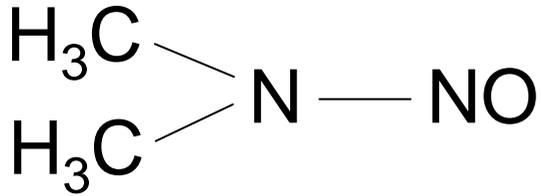
N-nitroso-phénylméthylamine

N-nitroso-phényléthylamine

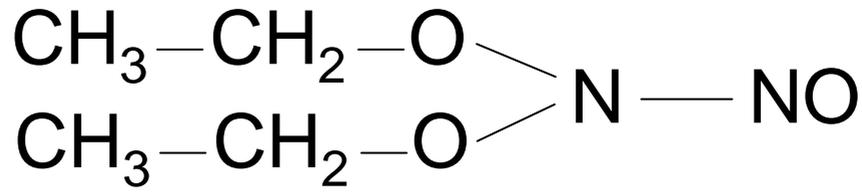
N-nitroso-morpholine

N-nitroso-pipéridine

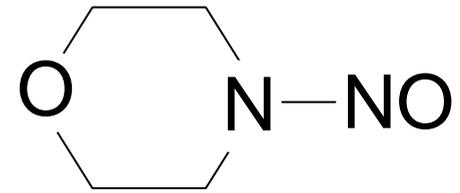
N-nitroso-pyrolidine



N-nitroso-diméthylamine
(NDM)



N-nitroso-diéthanolamine
(NDE)



N-nitroso-morpholine
(NM)

- NDM et NM retrouvées dans l'air ambiant d'usines de production de caoutchouc et de pneumatiques
- NM retrouvée dans l'air ambiant des fonderies et tanneries
- NDE retrouvée dans huiles de coupe minérales et synthétiques
- L'atmosphère de toute entreprise qui produit ou utilise des amines (production de détergents et de colorants) peut être contaminée par des nitrosamines

Composés aminés à **activité mutagène démontrée** (1)

- *m*-phénylène diamine (*métaphénylène* diamine)
- 2,4-diaminoanisole [1,3-diamino-4-méthoxy-benzène]
- 2-méthyl-1,4-phénylène diamine
- *m*-toluène diamine (méta toluène diamine)
- 4-nitro-*o*-phénylène diamine
- 2-nitro-*p*-phénylène diamine

Composés aminés à **activité mutagène démontrée** (2)

- 2,4 2,5 et 2,6-diaminotoluène
- 4-chloroaniline
- 3,3'-diméthoxybenzidine
- 3,3'-diméthyl benzidine
- o -toluidine

Problème des teintures capillaires

Colorants

4 nitro-*o*-phénylène diamine
m-phénylène diamine
p-phénylène diamine
résorcinol
aminophénols

↓
contact cutané (rat)

↓
lipophilie

↓
Pénétration percutanée

↓
Urines

(suite)

contact cutané (rat)



Pénétration percutanée



Urines



Test d'Ames ⊕

Souches TA98 + S9Mix

YG 1041 + S9Mix

YG1041 – S9Mix

Pas de données chez l'homme !

- **Salariés de l'agro-alimentaire** : industrie de la volaille, des charcuteries, du lait, du beurre, des fromages, des biscuits, du chocolat
 - amines aromatiques, nitrosamines
- **Industrie du caoutchouc** : fabricants d'articles en caoutchouc (pneumatiques, roues, chambre à air, valves, colles, résines, textiles, accessoires automobiles, tuyaux, revêtements)
 - amines aromatiques (benzidine, auramine, MOCA, chloro-anilines, naphtylamine, magenta...)
 - nitrosamines

➤ Fabrication de chaussures et tous les métiers du travail du cuir

- amines aromatiques (tous colorants)

➤ Activités de détachage

- perchloréthylène

➤ Activités de recherche (secteur public et privé) :
technicien de laboratoire

- amines aromatiques (Benzidine, MOCA,...)

➤ **Chimistes** : entreprises de fabrication, de transformation ou d'utilisation de produits chimiques (produits d'entretien, produits phytosanitaires, cosmétiques, colorants,...)

- HAP, amines aromatiques, colorants azoïques

➤ **Métiers de la coiffure et de l'esthétique** : coloristes, permanentistes....

- amines aromatiques

➤ **Goudronneurs** : revêtements en produits noirs
(bitume, asphalte, enrobés)

- HAP (benzo-a-pyrène, benzo-anthracène),
brais, goudrons

➤ **Imprimeurs** : reproduction en grands nombre de
documents, héliographe, lithographe,
sérigraphe

- amines aromatiques

➤ **Applicateurs de produits isolants** : isolation thermique, acoustique, protection incendie

- brais, goudrons

➤ **Fabrication de pâte à papier, livres, journaux**

- amines aromatiques, nitrosamines

➤ **Professions exposées aux fluides de coupe**

- HAP , nitrosamines

- Maçons fumistes : HAP
- Fabrication de pesticides : surtout chlordiméform (exposition à la 4-chloro-orthotoluidine)
- Peintres et poseurs de moquettes et revêtements : application de peintures et vernis de composition complexe, peinture au pistolet, peintre tapissier, vernisseur
 - amines aromatiques

➤ Métiers de la plasturgie : transformation des matières plastiques

- amines aromatiques durcisseurs de résines époxydiques et de polyuréthanes (notamment MOCA)

➤ Pompiers, enquêteurs incendie, inspecteurs sécurité incendie, tunneliers

- HAP, goudron, suies, nitrosamines

➤ **Activités en raffinerie** : pétrole, gaz

- HAP, nitroHAP
- Amines aromatiques, nitrosamines

➤ **Activités du textile** : tissage, coloration des fibres

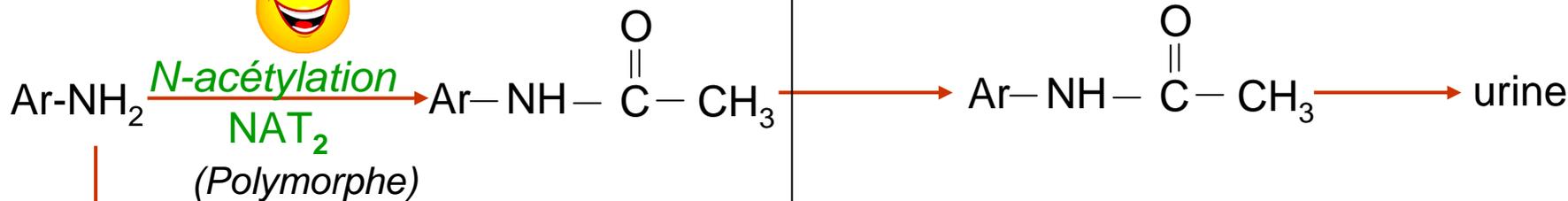
- amines aromatiques (colorants)

↳ **Toutes activités productrices d'HAP** :
fonderies, cokeries, production d'aluminium
(procédé söderberg), ramonage.....

FOIE

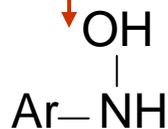


VESSIE

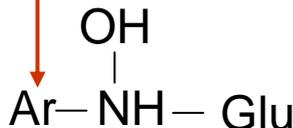


N-hydroxylation

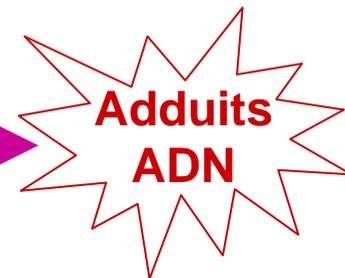
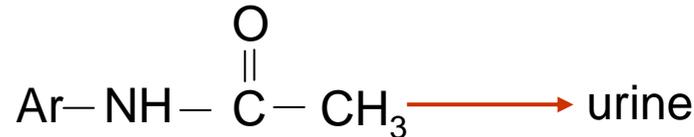
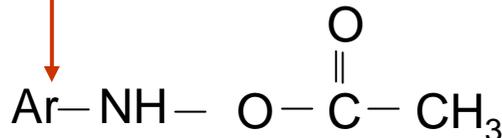
Mono-oxygénases CYP450
 (Polymorphes)
 Myélopéroxydase
 Prostaglandine synthase



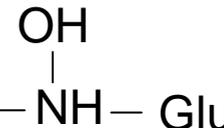
N-glucuronidation



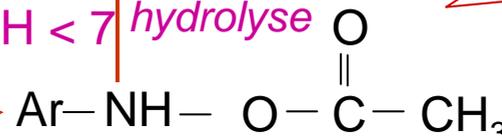
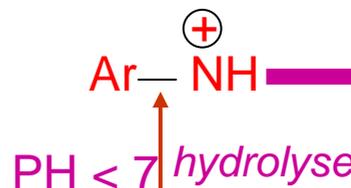
O-acétylation



PH < 7 β-glucuronidase



Test d'AMES ± βglucuronidase



urine

urine³²

Biomarqueurs d'exposition :

➤ Dosage urinaire des amines par CPG/MS ou CLHP/MS

benzidine

diphénylamine

3,3'-diméthylbenzidine

3,3'-dichlorobenzidine

3,3'-diméthoxybenzidine

2-naphtylamine

ortho, méta et paratoluidine

2-chloroparatoluidine

MOCA (méthylène-bis-ortho-chloro aniline)

MOCA

- ❖ Pic d'excrétion rapide (3-5 h)
- ❖ Demi-vie d'élimination longue (20-26 h)
- ❖ Pas de relation entre taux urinaire et niveau d'exposition
- ❖ Pas de relation entre concentration urinaire et effets sur la santé
- ❖ Comparer début/fin de poste

➤ Dosage des métabolites urinaires des HAP

CLHP/fluorescence ou CPG/MS ou CLHP/MS

1-hydroxypyrrène (<240 ng/g créatininurie)

3-hydroxybenzo-a-pyrène

3-hydroxybenz(a)anthracène

} En évaluation

Début/fin de poste

Pour 1-OHP excrétion biphasique (pics à 2 - 4,6 h et 18,3 – 27,8 h)

Attention

- ❖ Le 1-OH P est un métabolite du pyrène, HAP non cancérogène
- ❖ Le pyrène est toujours présent dans les mélanges complexes d'HAP mais en concentrations très variables
- ❖ Le 3-OH BaP est faiblement concentré dans les urines. Nécessité d'une technique très sensible (CPG ou CLHP/MS/MS) très coûteuse.
- ❖ Attention à la présence fréquente de nitro-HAP plus cancérogènes que les HAP non substitués. Ils répondent au test d'Ames

➤ Test d'Ames appliqué aux urines

Souches TA98 + S9Mix

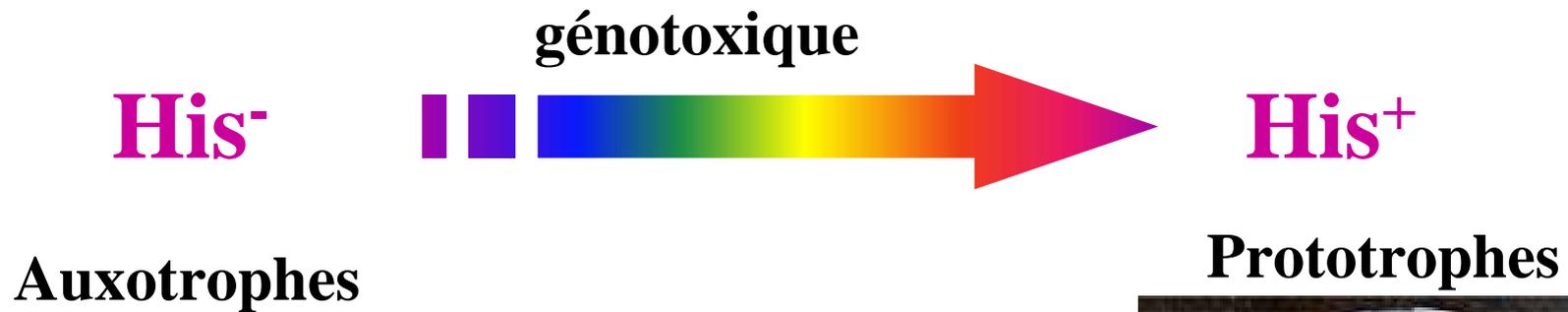
YG 1041 + S9Mix

YG1041 – S9Mix

Intéressant surtout en comparaison avant/après exposition

TEST D'AMES

Quantification des mutations réverses chez des souches bactériennes hypersensibles de *Salmonella typhimurium* rendues auxotrophes pour l'histidine par manipulation génétique



Comparaison début/fin de poste
Vérification de l'efficacité d'une mesure de prévention



Biomarqueurs d'effets :

➤ Adduits aux protéines: globine surtout (Hb)

Proposé pour 4-amino biphényle
MOCA
o-toluidine
benzidine

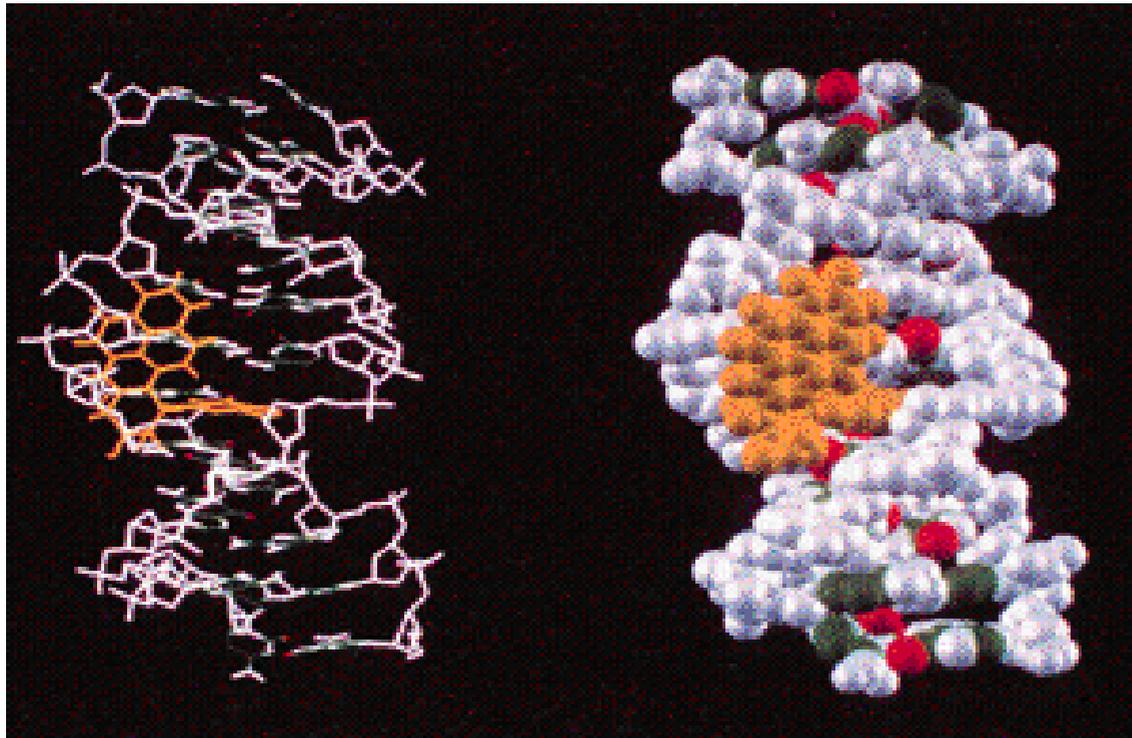
➤ Adduits à l'ADN

Sur cellules vésicales exfoliées

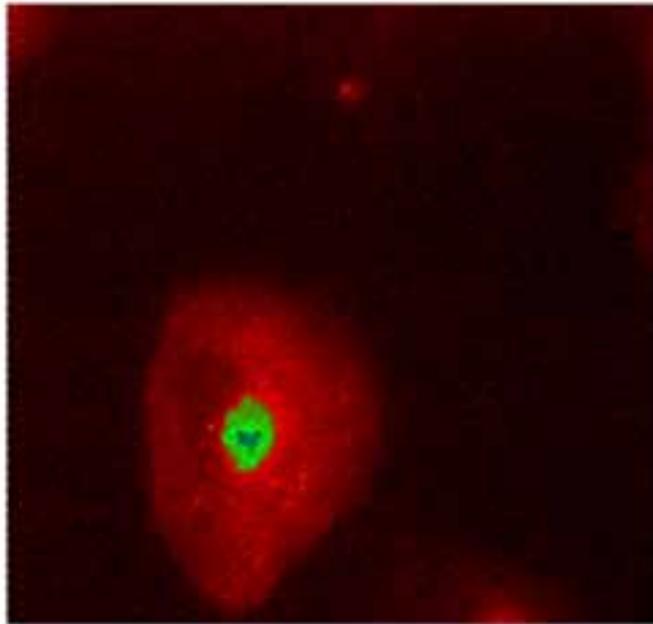
Proposé pour benzidine
nitrosamine
benzo-a-pyrène

ADDUITS A L'ADN

Un nucléotide ayant fixé de manière covalente sur un site nucléophile un xénobiotique ou son catabolite électrophile bio activé forme un adduit



Adduit BPDE-ADN



Adduits BP-transDE

Cellules endobuccales

Pr Alain Botta Biogénotoxicologie

Biomarqueurs de susceptibilité :

Polymorphisme de CYP1A2
NAT2
GSTT₁
GSTM₁

A l'étude