

## 2

## Métabolisme et mécanisme d'action des principales substances cancérogènes d'origine professionnelle

La plupart des substances présentes en milieu professionnel font l'objet d'une métabolisation lorsqu'elles arrivent dans l'organisme. Ces processus de biotransformation surviennent essentiellement au niveau du foie, mais d'autres tissus sont également susceptibles de métaboliser ces xénobiotiques, que ce soit au niveau des voies d'entrée de l'organisme (poumons, peau, tube digestif) ou au niveau des organes ou tissus de stockage (moelle osseuse dans le cas du benzène) ou des organes d'élimination.

Les processus mis en route sont généralement multiétapes et font appel à des réactions préliminaires d'oxydation pour rendre les molécules plus polaires (réaction de phase I) et à des réactions de conjugaison avec un ligand comme les sulfates, l'acide glucuronique, l'acétate ou le glutathion (réactions de phase II).

Nous donnerons quelques exemples de ces métabolismes et des enzymes qui interviennent dans la transformation de substances industrielles reconnues comme cancérogènes.

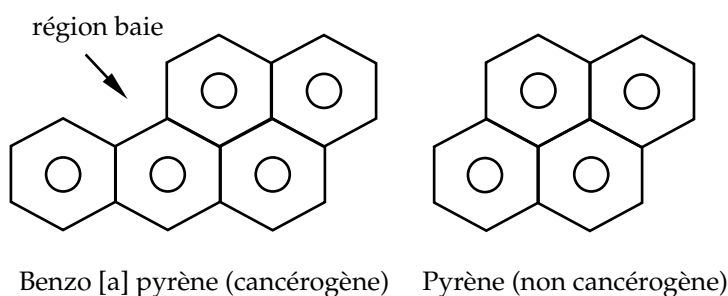
Toutefois, tous les mécanismes de cancérogenèse ne passent pas par la formation de métabolites actifs. Certaines substances, comme les métaux, ont des interactions particulières avec l'ADN et les protéines. D'autres, comme les fibres d'amiante, font intervenir d'autres mécanismes d'action comme le stress oxydatif.

### Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les populations à risque sont celles exposées aux produits de combustion. Ainsi, les premiers cancers professionnels caractérisés sont ceux du scrotum décrits chez les ramoneurs par Percival Pott en 1775. Les études épidémiologiques ont montré que certains hydrocarbures aromatiques polycycliques

(HAP) étaient responsables de cancers respiratoires, de la vessie, de la peau, des voies aérodigestives supérieures, des systèmes lymphatique et hématopoïétique et des voies digestives. Les principales industries concernées sont les cokeries, la fabrication de l'aluminium, la fabrication d'électrodes au carbone, les raffineries de pétrole, les usines à gaz, les couvreurs de toitures. De nombreux autres travaux professionnels exposent également aux HAP, notamment l'utilisation d'huiles de coupe, l'exposition aux gaz d'échappement de véhicules, le travail dans les fonderies de métaux et l'asphaltage des routes. Parmi les expositions environnementales aux HAP les plus fréquentes, la pollution urbaine d'origine automobile ou industrielle et le tabagisme passif sont les sources les plus importantes après le tabagisme actif.

Les HAP comme le benzo[a]pyrène font l'objet de réactions d'oxydation de phase I qui peuvent conduire à des composés oxygénés mutagènes et cancérigènes selon le niveau d'attaque sur la molécule. Pour être cancérigène, la molécule d'HAP doit posséder une région baie et être dissymétrique, comme le montre la figure 2.1.



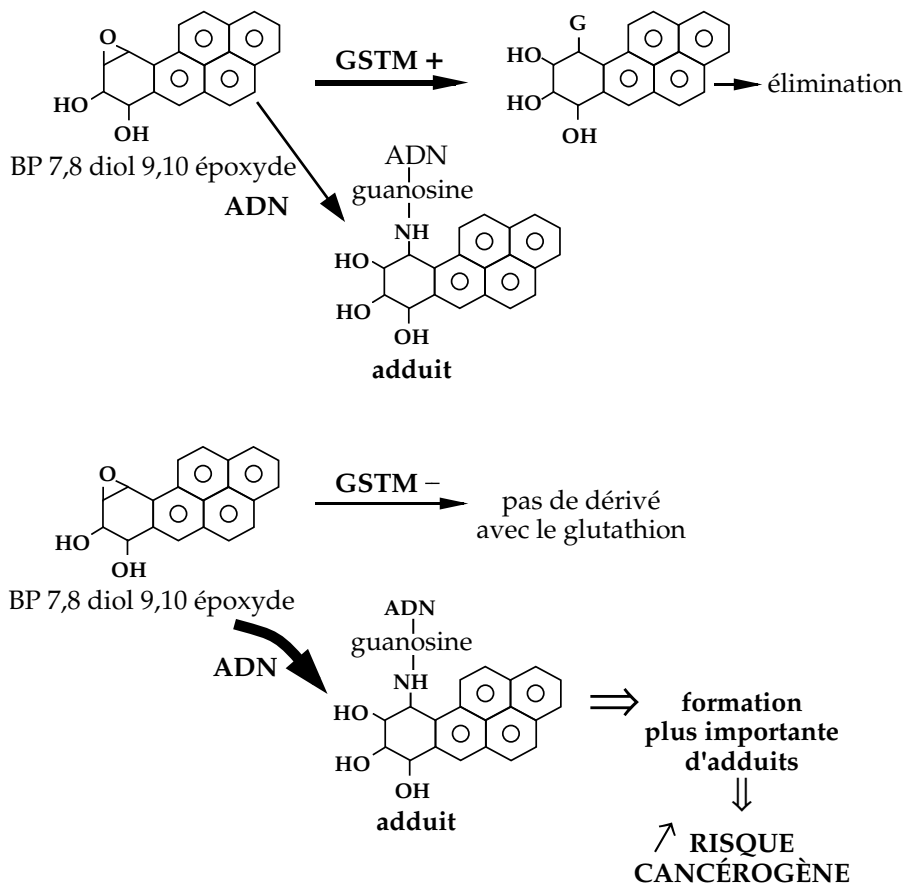
**Figure 2.1 : Structure chimique du benzo[a]pyrène (cancérigène) et du pyrène (non cancérigène)**

Cette configuration gouverne les modalités d'oxydation de la molécule en raison des zones de concentration en électrons.

La figure 2.2 représente les différentes voies métaboliques du benzo[a]pyrène et montre la grande complexité de l'ensemble des réactions enzymatiques. Par rapport au risque cancérigène, la formation d'adduits à l'ADN semble être le mécanisme principal.

Si l'on prend la voie qui passe par le BP 7,8 oxyde → BP 7,8-diol → anti BP 7,8-diol 9,10 oxyde qui est le cancérigène ultime, il y a d'une part les variations d'activité de CYP1A1, des époxyde hydrolases microsomales, mais aussi une possible inactivation par conjugaison avec le glutathion par la glutathion S-transférase dont l'activité est déterminante pour limiter la formation d'adduits à l'ADN. En effet, chez les individus *GSTM1* nul, la métabolisation est détournée vers la formation d'adduits à l'ADN, comme le montre la figure 2.3.





**Figure 2.3 : Limitation de la formation d'adduits à l'ADN par la GSTM**  
 BP : benzo[a]pyrène ; GSTM : glutathion S-transférase

De plus, le métabolisme du benzo[a]pyrène peut être influencé par le métabolisme oxydatif. En effet, il a été observé expérimentalement que la peroxydation lipidique pouvait initier l'époxydation du 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]pyrène (Dix et Marnett, 1983). Une telle interaction a été observée (Byczkowski et Kulkarni, 1990) avec des générateurs de radicaux libres comme l'amiante, le dioxyde de soufre ou le vanadium réduit. Cela montre qu'il existe probablement des mécanismes de cocancérogenèse qui interviennent en dehors des réactions enzymatiques pour la production de cancérogènes ultimes, ce qui pourrait expliquer la potentialisation de ces effets cancérogènes entre par exemple l'amiante et les HAP.

La présence des HAP dans le cytoplasme entraîne une induction spécifique de certaines des enzymes métabolisant les xénobiotiques. En effet, un récepteur cytoplasmique très spécifique des HAP, l'*Aryl hydrocarbon receptor* (AhR) est

lié à divers facteurs cytoplasmiques tels que les *Heat shock protein 90* (Hsp90) et les AhR *interacting protein* (AIP). L'association entre l'Ahr, les Hsp 90 et l'AIP confère au récepteur cytoplasmique une reconnaissance spécifique et optimale vis-à-vis de certains ligands et notamment des HAP. Dès sa pénétration dans la cellule, le benzo[a]pyrène se lie spécifiquement à l'Ahr ; cette liaison est corrélée à la fois avec la dissociation de l'Ahr des autres facteurs, les hsp90 et les AIP et avec l'accumulation nucléaire du complexe B[a]P-Ahr. Dans le noyau, l'Ahr, toujours associé au B[a]P, se lie spécifiquement à une protéine nucléaire, l'*Ah receptor nuclear translocator* (Arnt) pour constituer un hétérodimère considéré comme un facteur de transcription crucial dans l'induction de l'expression de plusieurs gènes. Ainsi, le B[a]P est capable d'induire l'expression génique du CYP 1A1 et des GST alpha (Whitlock, 1999).

## Hydrocarbures aromatiques benzéniques

Le chef de file de ces hydrocarbures est le benzène, constitué uniquement d'un noyau aromatique, ce qui le distingue de ses homologues supérieurs qui possèdent une ou plusieurs chaînes latérales aliphatiques comme le toluène, l'éthylbenzène ou les xylènes par exemple. Cette différence est essentielle dans la formation de métabolites toxiques, car il est plus facile d'oxyder une chaîne latérale aliphatique qu'un noyau aromatique et les métabolites seront donc de nature très différente. Seul le benzène est considéré comme cancérigène et sera présenté ici.

Les populations exposées sont celles de l'industrie pétrolière, des raffineries au transport des produits, en passant par l'échantillonnage, la distribution et l'utilisation des produits (l'essence sans plomb contient 2 % à 3 % de benzène). Les ouvriers du caoutchouc utilisent le benzène comme solvant et sont exposés aussi bien par voie cutanée que pulmonaire. L'utilisation du benzène comme solvant a fortement diminué depuis quelques années, notamment dans les colles utilisées dans l'industrie de la chaussure et dans la fabrication des peintures.

Environ 50 % du benzène qui arrive au niveau sanguin est éliminé surtout par voie pulmonaire, et plus faiblement sans métabolisation, par voie urinaire. Le reste est soit stocké dans le tissu adipeux et la moelle osseuse, soit métabolisé au niveau hépatique et, à un degré moindre, dans la moelle osseuse.

Le CYP2E1 transforme le benzène en époxybenzène qui est spontanément réarrangé en phénol, lui-même métabolisé ultérieurement par le CYP2E1 en hydroquinone (Koop et coll., 1989). L'hydroquinone et ses métabolites hydroxylés sont convertis dans la moelle osseuse par la myéloperoxydase en benzoquinones (Eastmond et coll., 1987 ; Smith et coll., 1989), qui sont des substances hématotoxiques et génotoxiques pouvant être reconverties par les NQO1 en métabolites hydroxylés moins toxiques. Une étude (Rothman et

coll., 1997a) a montré que les individus présentant une toxicité hématologique au benzène avaient une activité CYP2E1 forte et une activité NAD(P)H : quinone oxydoréductase (NQO1) faible. La figure 2.4 reprend les données

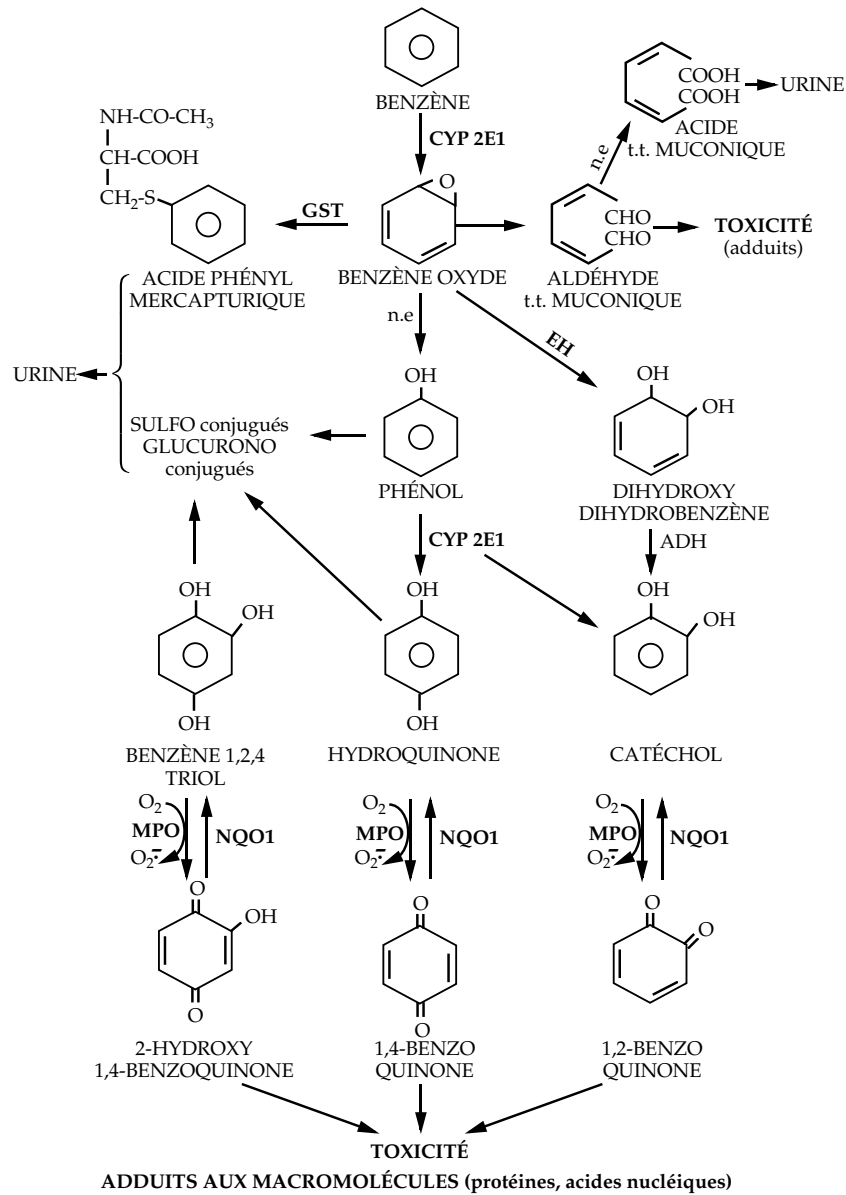


Figure 2.4 : Métabolisme du benzène par le CYP2E1, la NQO1 (NAD(P)H-quinone oxydoréductase), la GST (glutathion-S-transférase), l'ADH (alcool déshydrogénase) et l'EH (époxyhydrolase)

relatives aux diverses voies métaboliques d'inactivation et de transformation du benzène en métabolites toxiques.

Le benzène n'est pas myélotoxique par lui-même. Ce sont ses métabolites, en particulier la benzoquinone et l'acide transmuconique qui peuvent réagir avec l'ADN pour former des adduits (Snyder et Hedli, 1996). La formation de métabolites fortement toxiques est proportionnellement plus importante à doses faibles qu'à doses élevées. Il est donc dangereux de faire des extrapolations linéaires de risque de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou d'anémie à partir des doses fortes, qui pourraient sous-estimer le risque des expositions à faibles doses (Henderson, 1996).

## Amines aromatiques

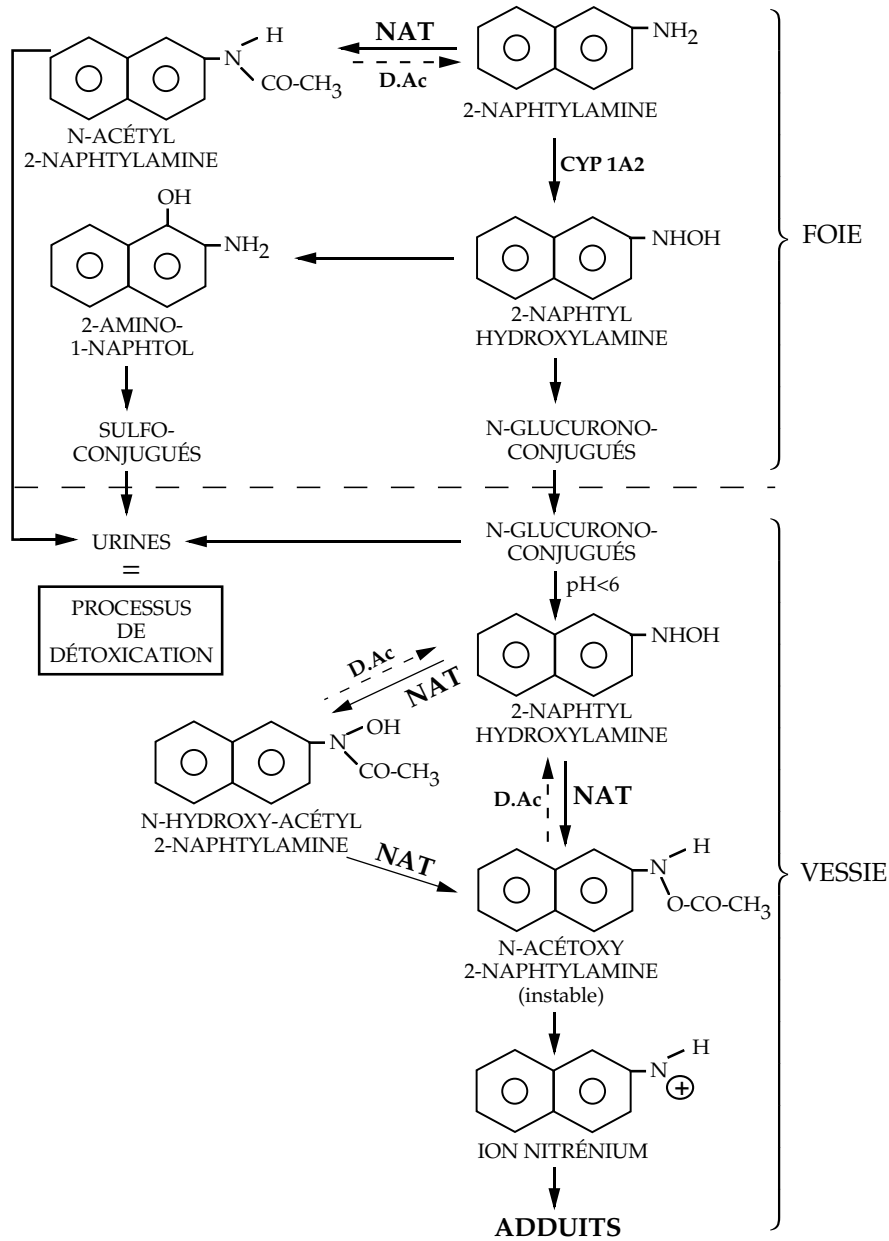
C'est un chirurgien allemand, Rehn, qui en 1895, fut le premier à faire le lien entre cancers de la vessie et ouvriers travaillant dans l'industrie des colorants à base de magenta.

En dehors de l'industrie des colorants, les principales sources d'exposition aux amines aromatiques cancérigènes sont l'industrie du caoutchouc, du textile, du cuir et du papier, la production de mousses polyuréthane, de résines époxy, l'industrie chimique, la coiffure, la photographie. Enfin, il ne faut pas oublier la fumée de tabac. La connaissance du rôle cancérigène des amines aromatiques a conduit à une réduction de l'exposition et des utilisations.

Le CIRC a classé comme cancérigènes dans le groupe 1 les amines suivantes : 4-aminobiphényle, 2-naphtylamine, benzidine. Les substances suivantes : 3,3'-diméthoxybenzidine, 3,3'-diméthylbenzidine, 2,2'-dichloro-4,4'-méthylènedianiline (MOCA), 4,4'-diaminodiphénylméthane, et 4-chloroaniline, 4,4' bis-O-toluidine sont dans le groupe 2.

Le métabolisme de chacune de ces amines étant régi par les mêmes règles, seul le métabolisme de la 2-naphtylamine est schématisé dans la figure 2.5, à titre d'exemple.

Le rôle de NAT 1 et 2 et de CYP1A2, deux enzymes essentielles dans le métabolisme des amines aromatiques, a été évalué dans l'apparition de cancers de la vessie. Il faut insister sur le rôle de l'acidité des urines qui conditionne l'obtention du cancérigène ultime. Le taux d'adduits à l'ADN de cellules urothéliales est 10 fois plus élevé (et la quantité de benzidine libre plus importante) chez des ouvriers exposés à la benzidine ayant un pH urinaire inférieur à 6 que chez ceux ayant un pH supérieur à 7 (Rothman et coll., 1997b). Néanmoins, la benzidine pourrait réagir de façon différente vis-à-vis de la N-acétylation, qui conduit chez l'homme à des dérivés mono- et diacétylés dans l'urine des ouvriers exposés (Sciarini et Meigs, 1961 ; Dewan et coll., 1988). La monoacétylbenzidine est sujette à une N-hydroxylation *via* les CYP450, conduisant à des métabolites réactifs expérimentalement (Frédéric



**Figure 2.5 : Métabolisme de la 2-naphtylamine**

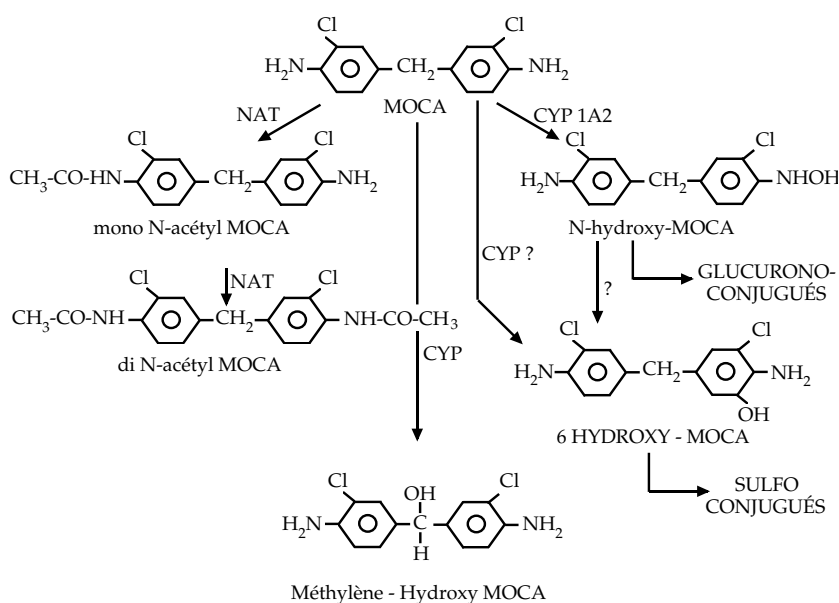
NAT : *N*-acétyltransférase ; D. Ac : *D*-acétylase ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

et coll., 1985) et il a été démontré que le dérivé monoacétyl *N*-hydroxylé était un puissant cancérigène de la vessie. L'activité NAT rapide peut donc être



associée à une augmentation du risque cancérigène pour la vessie. Cependant, un autre mécanisme a été proposé : la benzidine est facilement métabolisée par la prostaglandine H synthétase en une di-imine activée dans la vessie humaine (Zenser et coll., 1980 ; Flammang et coll., 1989), alors que les benzidines mono- et diacétylées ne sont pas des substrats pour cette enzyme (Josephy, 1989). On peut penser que l'activité *N*-acétyltransférase lente peut être associée à une augmentation des cancers de la vessie induits par la benzidine. Néanmoins, une étude chez des ouvriers chinois exposés seulement à la benzidine montre que le polymorphisme NAT lent n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer vésical et qu'il aurait même un effet protecteur (Hayes et coll., 1993). Dans l'étude faite sur la même cohorte, il n'y a pas de différence dans les taux d'adduits à l'ADN chez les « acétyleurs lents » et « rapides » (Rothman et coll., 1996). Le fait que l'adduit prédominant soit le dérivé monoacétylé montre que la *N*-acétylation est bien une étape de l'activation de la benzidine, sans que les polymorphismes *NAT1* et *NAT2* aient d'influence.

Même s'il existe des mécanismes identiques pour les diverses amines aromatiques, chacune peut donc présenter des particularités liées par exemple à la stabilité de certains métabolites. Ainsi, la 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) ou MOCA peut donner chez l'homme des dérivés *N*-acétylés et *N*-glucuronidés comme il est montré dans la figure 2.4, mais elle peut aussi donner de la mono-*N*-hydroxy MOCA, de la 6-hydroxy MOCA et enfin un composé d'oxydation sur le maillon méthylène (figure 2.6).



**Figure 2.6 : Métabolites de la MOCA identifiés chez l'homme**  
 NAT : N-acétyltransférase ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

Enfin, il faut rappeler que certains colorants peuvent se dégrader dans l'organisme et libérer des amines aromatiques cancérogènes qui n'étaient pas libres dans les préparations commerciales. C'est ainsi que des bactéries intestinales peuvent libérer la benzidine à partir de produits colorants comme le *direct black 38*, le *direct green 1* et le *direct red 28*.

## Monochlorure de vinyle

L'exposition professionnelle au monochlorure de vinyle (MCV) s'observe essentiellement chez les ouvriers employés dans la production du monomère, la polymérisation du polychlorure de vinyle (PCV) et la fabrication d'objets en PVC à partir des résines de polymérisation, les plus exposés étant les personnels travaillant dans la polymérisation.

Le MCV a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 1 des cancérogènes pour l'homme en raison d'études épidémiologiques ayant montré une relation entre l'apparition d'hémangiosarcomes du foie, cancers relativement rares, et d'hépatomes et l'exposition à ce produit (IARC, 1987).

Le métabolisme du MCV est schématisé sur la figure 2.7. Il passe par la formation d'une fonction époxy.

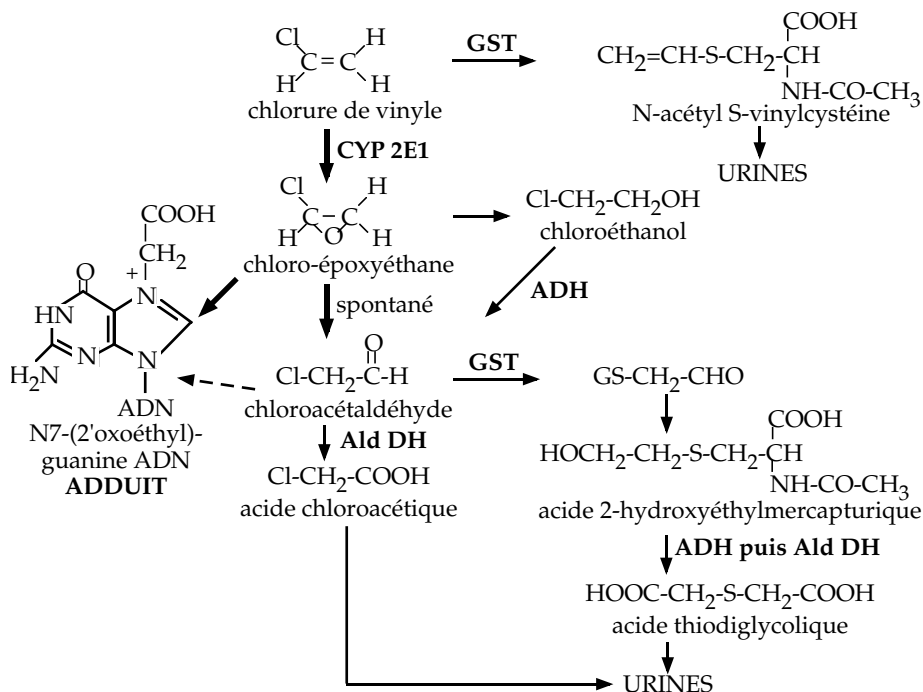
Le chloroépoxyéthane ainsi formé serait le métabolite actif, mais le chloroacétaldéhyde peut aussi donner les mêmes adduits à l'ADN (Eberle et coll., 1989 ; Swenberg et coll., 1992). Si le CYP2E1 a un rôle important dans la formation du métabolite actif, la GST et l'aldéhyde déshydrogénase peuvent aussi moduler les quantités d'intermédiaires réactifs.

L'implication des génotypes CYP2E1 dans la corrélation entre l'exposition au MCV et l'altération de la fonction hépatique (mesurée par l'alanine aminotransférase sérique) dépend des doses d'exposition. À faibles doses, le génotype CYP2E1 n'est pas impliqué alors qu'il l'est à doses élevées. Une relation inverse est observée avec le génotype GSTT1, chez les ouvriers exposés (Huang et coll., 1997).

## Acrylonitrile

C'est un composé très largement utilisé à travers le monde, pour la fabrication de fibres acryliques, de résines ABS (acrylonitrile-butadiène-styrène), de résines styrène-acrylonitrile, de caoutchoucs synthétiques à base de nitriles, de l'adiponitrile et de l'acrylamide. C'est un produit volatil ( $E^{\circ}$  : 77,3 °C) dont les vapeurs sont plus lourdes que l'air ( $d$  : 1,83).

Il est classé par le CIRC comme cancérogène possible pour l'homme dans le groupe 2B (IARC, 1999). Les études épidémiologiques qui ont montré un



**Figure 2.7 : Métabolisme du monochlorure de vinyle**

CYP : cytochrome P450 ; GST : glutathion S-transférase ; ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase.

excès de risque de cancers pulmonaires chez les ouvriers exposés souffrent de gros défauts méthodologiques. En revanche, les études expérimentales ont montré une augmentation de l'incidence de tumeurs gliales du système nerveux central ainsi que des tumeurs malignes mammaires, des carcinomes des glandes de Zimbal, des tumeurs hépatocellulaires et des angiosarcomes extra-hépatiques.

L'acrylonitrile, soluble dans l'eau et les solvants organiques, pénètre dans l'organisme aussi bien par voie cutanée que pulmonaire (Rogaczewska et Piotrowski, 1968).

Il est métabolisé selon deux voies principales. La première conduit au 2-cyanoéthylglutathion, sous l'influence d'une GST, puis à l'acide S-(2 cyanoéthyl) mercapturique et enfin à l'acide S-(2 cyanoéthyl) thioacétique (Kedderis et coll., 1993a). La seconde consiste en une époxydation de la double liaison sous l'influence du CYP2E1 (Guenguerich et coll., 1981, 1991) mais également d'autres cytochromes P450. Une époxy hydrolase permet de transformer le 2-cyanoéthylène oxyde (CEO) formé en un diol, l'aldéhyde 2-cyanoglycolique chez l'homme alors que cette voie de détoxification du CEO ne serait pas active chez les rongeurs (Kedderis et Batra, 1993).

Le CEO peut également réagir avec le glutathion pour donner des métabolites soufrés urinaires. Deux isomères peuvent être formés, les conjugués 1- et 2-S-glutathion-1 cyanoéthanol (Van Bladder et coll., 1981 ; Kedderis et coll., 1993b). Le dérivé 1-glutathion donne, après acétylation de la cystéine, la *N*-acétyl-S-(1-2-hydroxyéthyl) cystéine. Le dérivé 2-glutathion perd d'abord le groupement nitrile et conduit, après acétylation de la cystéine, au *N*-acétyl-S-(2-hydroxyéthyl) cystéine, éliminé tel quel dans les urines ou sous forme d'acide thioglycolique après métabolisation.

Le métabolisme du 2-cyanoéthylène oxyde peut également conduire à la formation de cyanoacétaldéhyde, non identifié, mais qui peut provenir d'un réarrangement spontané du CEO. Le cyanoacétaldéhyde peut ensuite donner l'acide cyanoacétique par oxydation et le 2-cyanoéthanol par réduction. Une deuxième voie métabolique du CEO passe par un réarrangement en pyruvoni-trile qui peut être hydrolysé en acide acétique comme l'acide cyanoacétique. Enfin, le CEO peut réagir avec une époxy hydrolase pour former une cyanhydrine, la glycolaldéhyde-cyanohydrine, qui perd un HCN avec formation d'aldéhyde glycolique. Quant aux cyanures libérés, ils sont oxydés en thiocyanates par la rhodanase. Ce métabolisme est schématisé figure 2.8.

L'acrylonitrile forme des adduits avec les macromolécules. Avec les protéines, comme l'hémoglobine, il réagit avec les résidus valine N-terminaux (Lawrence et coll., 1996). Les adduits N-(2-cyanoéthyl) valine sur l'hémoglobine peuvent être mesurés chez les individus exposés professionnellement à l'acrylonitrile. Peter et Bolt (1981) ont montré qu'il n'était pas nécessaire d'avoir une activation métabolique pour former des adduits aux protéines microsomales, et que la formation de ces adduits était inhibée par les dérivés soufrés. Cette alkylation directe a également été démontrée par Guengerich et coll. (1981). En revanche, l'activation métabolique paraît nécessaire pour la formation d'adduits à l'ADN. D'autre part, elle augmente encore le taux d'adduits aux protéines. Enfin, l'acrylonitrile s'est avéré mutagène, surtout après bioactivation.

Il existe très peu d'études concernant l'influence du polymorphisme génétique sur le métabolisme et les effets mutagènes ou cancérigènes de l'acrylonitrile. Néanmoins, l'activité glutathion S-transférase constitue sans aucun doute une protection vis-à-vis de la formation d'adduits directs par l'acrylonitrile ou indirects par son époxy.

## Oxyde d'éthylène

Époxyde le plus simple, c'est un gaz dont le seuil olfactif est très élevé (500 à 600 ppm), d'où la possibilité d'inhalation de quantités importantes en l'absence de protection. L'oxyde d'éthylène (OE) est préparé par oxydation de l'éthylène en présence d'air ou d'oxygène. La presque totalité de l'OE produit

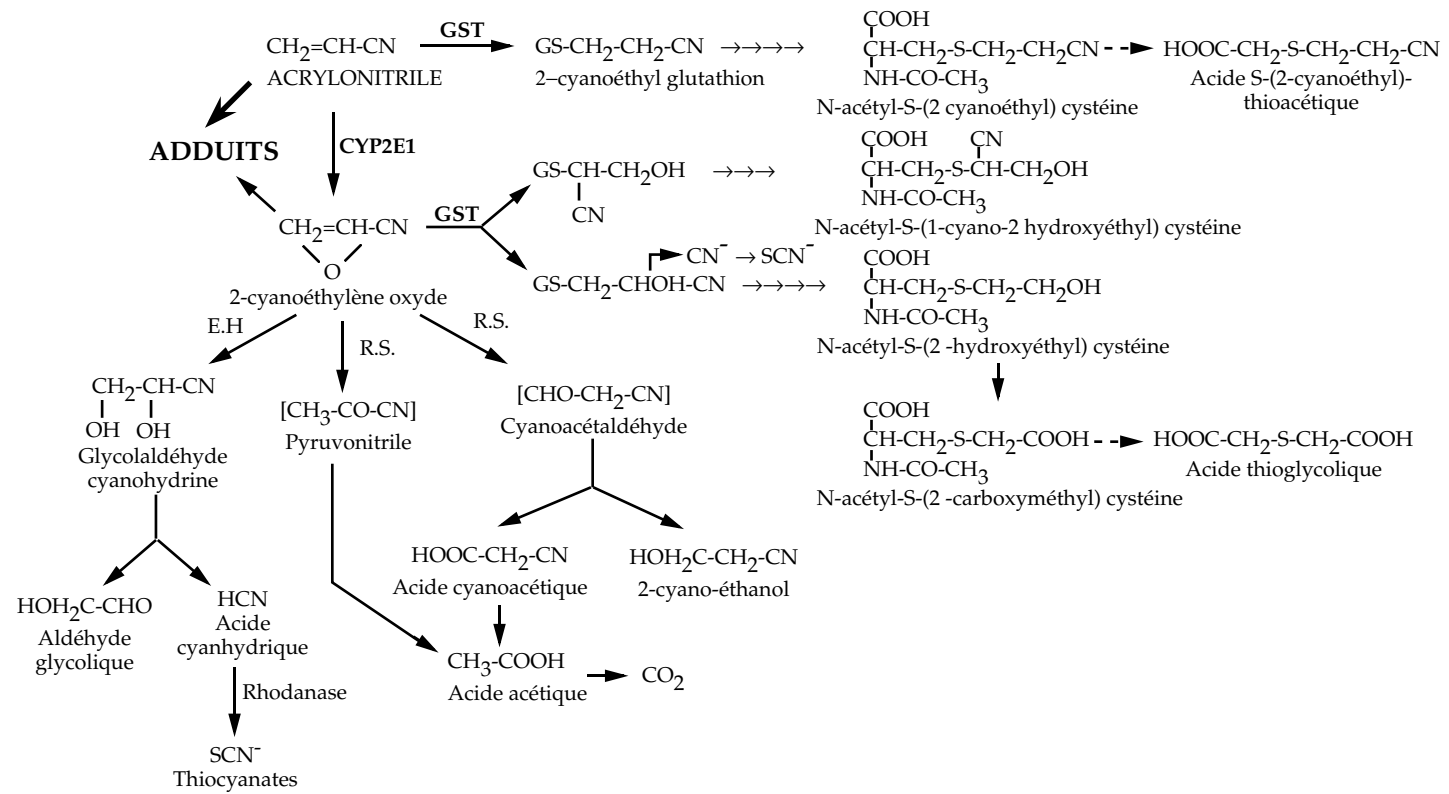


Figure 2.8 : Métabolisme de l'acrylonitrile

est utilisée comme intermédiaire en synthèse chimique, surtout pour l'éthylène glycol, les éthers de glycol, les éthanolamines, des surfactants et de nombreux produits chimiques. Dans l'industrie chimique, les niveaux d'exposition sont beaucoup plus bas que dans les secteurs d'utilisation comme agent de stérilisation, notamment en milieu hospitalier, où des fuites des appareils pressurisés sont fréquentes, mais aussi dans les cliniques vétérinaires, les cabinets dentaires, les laboratoires de recherche en microbiologie, l'industrie des cosmétiques ou de la fabrication d'objets stériles pour usage médical.

L'OE pénètre facilement par voie respiratoire avec une rétention alvéolaire de 70-80 %. Sa demi-vie est assez brève, de 14 à 42 minutes selon les auteurs. Il peut éventuellement se former de l'OE dans l'organisme par oxydation de l'éthylène. L'oxyde d'éthylène est un substrat pour la GSTT1 mais pas pour la GSTM1 (Müller et coll., 1998). Il est éliminé par conjugaison avec le glutathion et par hydrolyse, conduisant à la formation d'éthylène glycol qui peut être dosé dans le sang (Wolfs et coll., 1993). Les produits conjugués au glutathion ou les thioéthers urinaires sont éliminés en quantités plus importantes après exposition à l'OE. *In vitro*, l'altération des érythrocytes des sujets exposés serait liée à la capacité de liaison avec le glutathion (Hallier et coll., 1993), montrant l'importance des génotypes de GST dans la détoxification de l'OE.

L'OE, qui est très électrophile, alkyle les groupements nucléophiles des macromolécules comme l'ADN ou l'hémoglobine. Il se fixe sur le N-7 de la guanine des acides nucléiques et sur l'histidine et surtout la valine des protéines. On peut ainsi doser les adduits N-2 hydroxyéthyl de la valine à l'hémoglobine, qui sont stables pendant toute la durée de vie des hématies.

Le CIRC a classé l'OE dans le groupe 1 des cancérogènes pour l'homme en raison de l'apparition de cancers lymphatiques et hématopoïétiques. Le métabolisme de l'OE est schématisé sur la figure 2.9.

## 1,3-butadiène

C'est un composé gazeux à température ordinaire. Disponible dans le commerce sous forme liquéfiée, c'est un sous-produit du craquage des produits pétroliers, mais il peut être aussi fabriqué à partir de l'éthanol. Après craquage, on le trouve dans les coupes de distillation de composés en C4 où sont également présents l'isobutène, le 1- et le 2-butène. Le 1,3-butadiène est purifié par distillation ou par extraction.

Les professions les plus exposées sont celles impliquées dans la production de caoutchoucs synthétiques (où le butadiène est associé au styrène, au chloroprène ou à des nitriles), de matières plastiques y compris les polymères ABS (acrylonitrile butadiène styrènes) et des copolymères avec le méthacrylate de méthyle. C'est aussi un intermédiaire de la synthèse du chloroprène et de

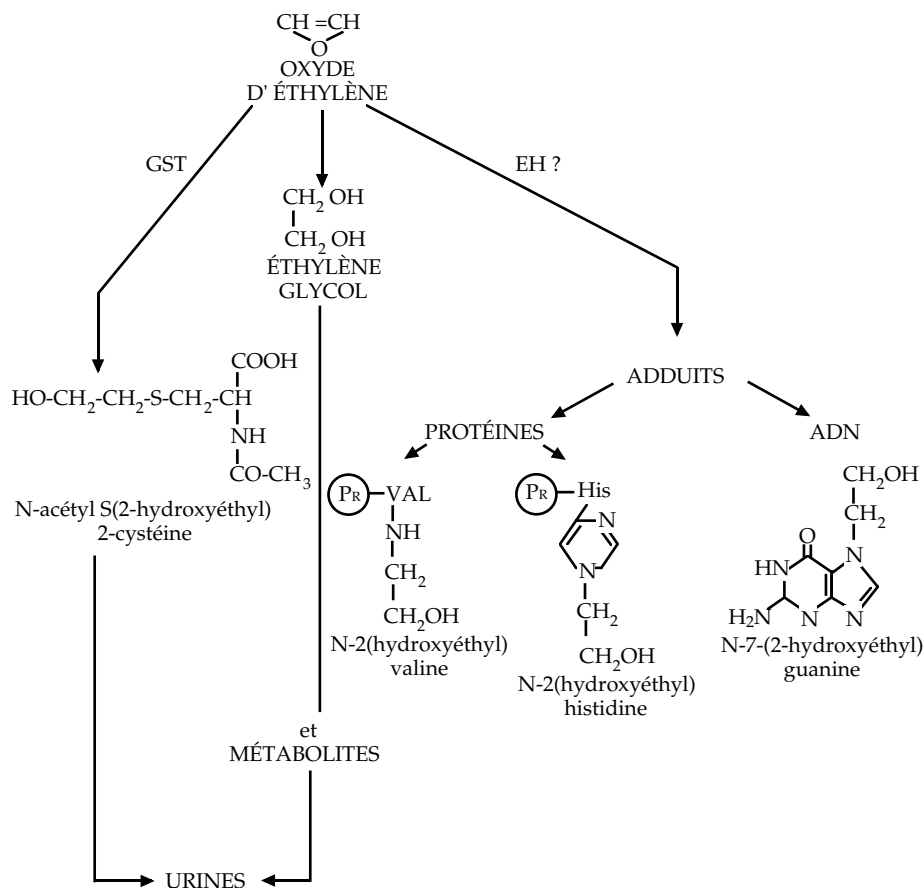
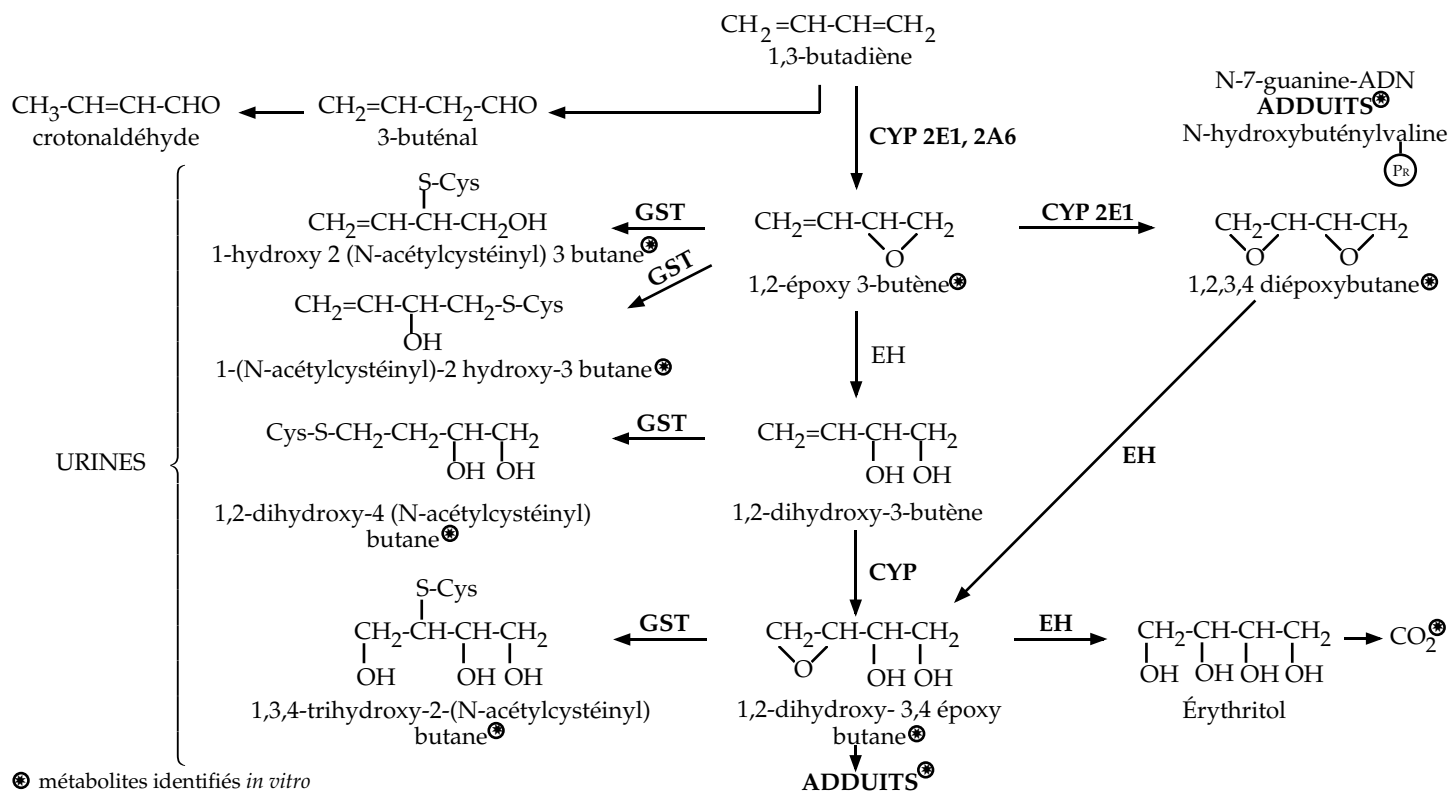


Figure 2.9 : Métabolisme de l'oxyde d'éthylène

l'adiponitrile. Son métabolite, le diépoxybutane a été proposé comme agent liant dans les fibres textiles (IARC, 1999).

Le 1,3-butadiène est d'abord métabolisé sur l'une des deux doubles liaisons en 1,2-époxy 3-butène sous l'action des CYP2E1 et CYP2A6 puis sur la deuxième double liaison sous l'influence du CYP2E1 et pour une part plus faible du CYP2A6 et CYP2C9 (Seaton et coll., 1995 ; Krause et Elfar, 1997). La détoxification est assurée par les GST qui conduisent à des métabolites éliminés dans les urines (figure 2.10).

Il a été montré dans deux études (Uuskula et coll., 1995 ; Sorsa et coll., 1996) que les sujets déficients en GSTM1 ou GSTT1 pourraient présenter plus de risques mutagènes (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients pour cette activité. Les mono- et diépoxy forment des liaisons covalentes avec l'ADN, principalement avec la guanine



**Figure 2.10 : Métabolisme du 1,3-butadiène**

GST : glutathion-S-transférase ; CYP : cytochrome P450 ; EH : époxyhydrolase ; \* métabolites identifiés *in vivo*



en position N-7 (Selzer et Elfarra, 1996) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine (N-hydroxybuténylvaline) (Adler et coll., 1995).

Le CIRC a classé le 1,3-butadiène comme probablement cancérigène chez l'homme (2A). Un excès significatif de cancers lymphohématopoïétiques a été trouvé dans une cohorte américaine d'ouvriers employés à la fabrication du monomère. Un excès de leucémies a été mis en évidence dans une autre cohorte d'ouvriers impliqués dans la fabrication de l'ABS (IARC, 1999).

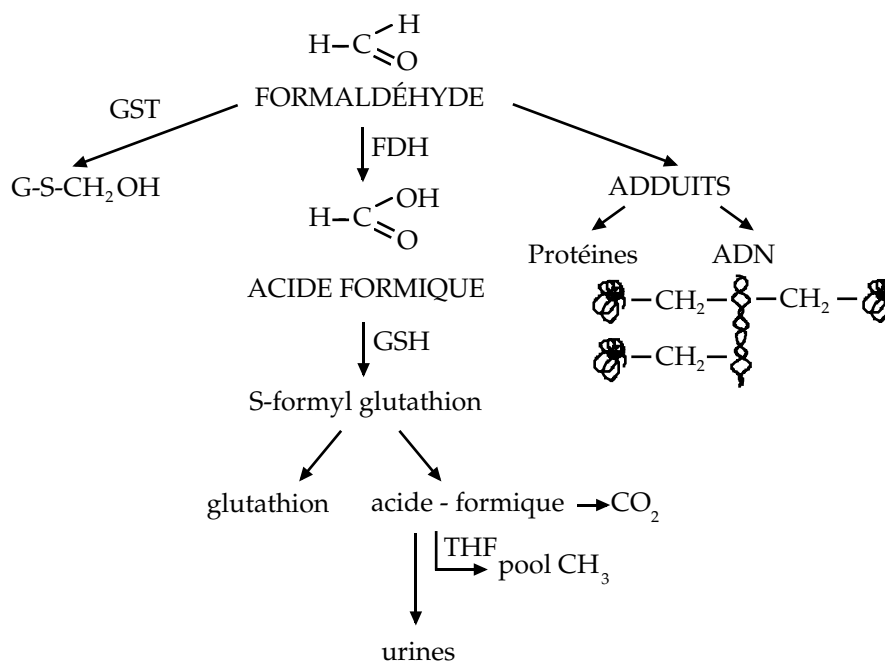
## Formaldéhyde

Aldéhyde le plus simple, le formaldéhyde a une très forte réactivité chimique qui est à l'origine de ses utilisations industrielles, mais aussi de ses effets sur l'organisme. Le formaldéhyde est cancérigène chez l'animal, mais les études épidémiologiques sont équivoques, c'est pourquoi il a été classé comme probablement cancérigène pour l'homme (2A) par le CIRC (IARC, 1995).

Les professions les plus à risque sont celles impliquées dans la fabrication du formaldéhyde par oxydation du méthanol, dans la synthèse de résines urée formol, de mélanine, de résines acétal utilisées comme colles et adhésifs (élaboration des agglomérés à base de bois). La fabrication des mousses polyuréthane et la synthèse chimique en utilisent des quantités importantes. Les propriétés antimicrobiennes du formaldéhyde lui valent d'être largement utilisé pour la désinfection dans les hôpitaux, dans la formulation de produits cosmétiques et pharmaceutiques. En anatomo-pathologie, il entre dans la formulation de produits de conservation des tissus biologiques. Les professions les plus fréquemment exposées sont celles de la chimie, du bois, du papier, des hôpitaux. Mais il existe aussi des sources environnementales comme les gaz d'échappement des véhicules, les fumées d'incinération y compris la fumée du tabac, les émanations domestiques de formol à partir des résines isolantes et même à partir des apprêts présents sur les tissus lors du repassage. Le formol peut aussi se former au cours des opérations de fonderie des métaux. La vitrification des parquets représente une source non négligeable d'exposition professionnelle et domestique.

Le formaldéhyde, qui est très soluble dans l'eau et très réactif, se dépose essentiellement au niveau des voies respiratoires supérieures, nez et rhinopharynx, qui sont précisément les localisations des cancers en rapport avec l'exposition à ce produit. À ce niveau, deux mécanismes vont limiter la toxicité du formol, d'une part la « clairance muqueuse », d'autre part sa métabolisation. Le formol réagit d'abord avec les protéines et les polysaccharides de la couche muqueuse, ce qui diminue d'autant l'exposition des cellules épithéliales. Mais, à forte dose, le formol inhibe la fonction muco-ciliaire. Dans la cellule épithéliale, il réagit avec les protéines et les acides nucléiques au niveau des fonctions  $-NH_2$  ou en faisant des pontages méthyléniques entre les protéines et les acides nucléiques (*cross-links*) (Conolly et coll., 1995)

et en provoquant des cassures mono- et double brin de l'ADN (Titenko-Holland et coll., 1996). Une protection contre la formation d'adduits et de pontages est la réaction avec le glutathion (Conaway et coll., 1996) et sa transformation par l'intermédiaire de la formaldéhyde déshydrogénase en acide formique qui soit est éliminé dans les urines, soit est métabolisé dans le pool  $\text{CH}_3$  via la voie dépendante du tétrahydrofolate (figure 2.11).



**Figure 2.11 : Métabolisme du formaldéhyde**

FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GST : glutathion *S*-transférase

Le formol est donc un cancérigène direct par action sur l'ADN et sur la prolifération cellulaire (Monticello et coll., 1991). Il provoque des mutations ponctuelles du gène p53 dans les cellules nasales de rat (Monticello et coll., 1996). L'effet toxique du formaldéhyde est dû à sa forte réactivité chimique plus qu'à une transformation métabolique. Une exacerbation des effets mutagènes peut se produire en cas de déplétion en glutathion.

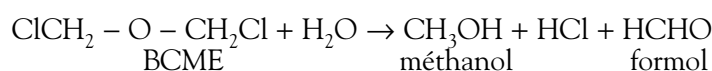
### **Bis-chlorométhyl éther (BCME) et chlorométhyl-méthyl-éther (CMME)**

42 Le BCME est un produit volatil, très peu soluble dans l'eau. Les principales sources d'exposition sont les dispositifs de laboratoire qui l'utilisent comme

agent de méthylation en synthèse organique. Le CMME, dont les formes commerciales contiennent 1 % à 8 % de BCME est également utilisé en synthèse. Il existe aussi des expositions professionnelles involontaires dues à l'utilisation de formaldéhyde ou de produits libérant du formaldéhyde avec des ions chlorure en milieu acide (acide chlorhydrique ou eau de Javel), selon la réaction :



Le BCME en présence d'eau se décompose avec formation de formol :



Les professions les plus exposées sont celles de l'industrie textile, de la fabrication des résines urée-phénol, polyacétal, mélamine, de la synthèse organique, les laboratoires d'anatomo-pathologie et la production de colorants. Les concentrations observées dans l'atmosphère sont de l'ordre de la ppb (partie par billion) mais sont suffisantes pour induire des cancers bronchopulmonaires, comme l'indiquent des études épidémiologiques montrant des risques relatifs très élevés (de l'ordre de 10). Le CIRC (IARC, 1987) a classé le BCME et le CMME technique dans le groupe 1 des substances cancérigènes.

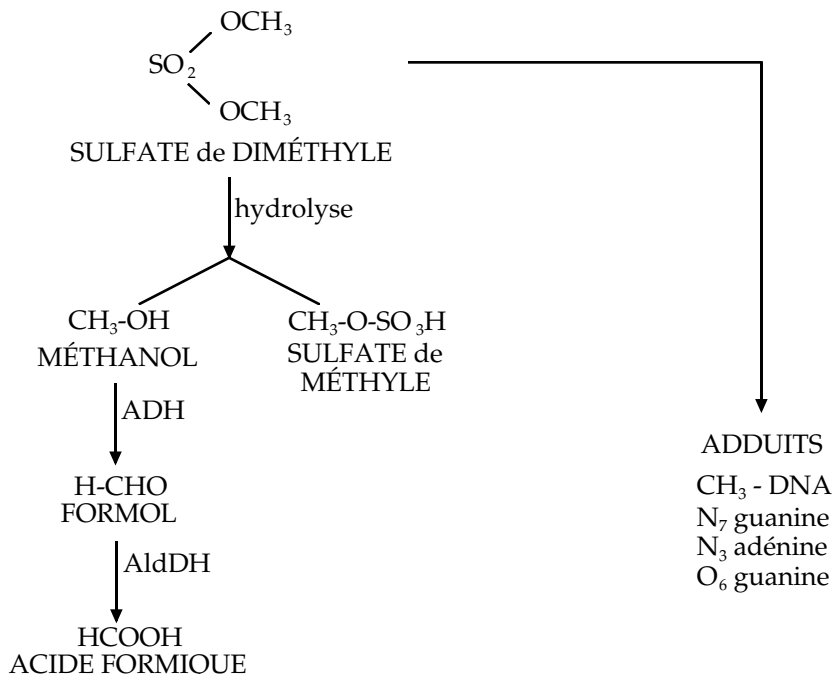
Le mécanisme d'action du BCME est lié à sa décomposition non enzymatique dans les liquides biologiques avec formation *in situ* de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique. Le schéma métabolique du formaldéhyde peut s'y appliquer (figure 2.11).

## Sulfate de diméthyle

C'est un produit utilisé essentiellement comme agent méthylant en synthèse organique. Il est rapidement décomposé dans l'eau avec formation de méthanol et de sulfate de monométhyle. Ces propriétés permettent d'expliquer son métabolisme.

La demi-vie sanguine est extrêmement brève (disparition du sang, 3 minutes après injection intraveineuse). Il s'agit en fait d'un toxique de contact avec irritation cutanée, oculaire et des voies respiratoires. Son métabolisme résumé dans la figure 2.12, consiste en une hydrolyse non enzymatique avec formation de monométhylsulfate et de méthanol, lequel suit les voies métaboliques habituelles.

Mais le sulfate de diméthyle peut directement alkyler l'ADN à condition qu'il en reste suffisamment pour franchir la membrane nucléaire. Le monométhylsulfate n'est pas alkylant et ne se décompose pas (Mathison et coll., 1995). Il produit des adduits par réaction de substitution sur les N<sub>7</sub> de la guanine et N<sub>3</sub>



**Figure 2.12 : Métabolisme simplifié du sulfate de diméthyle (d'après Mathison et coll., 1995)**

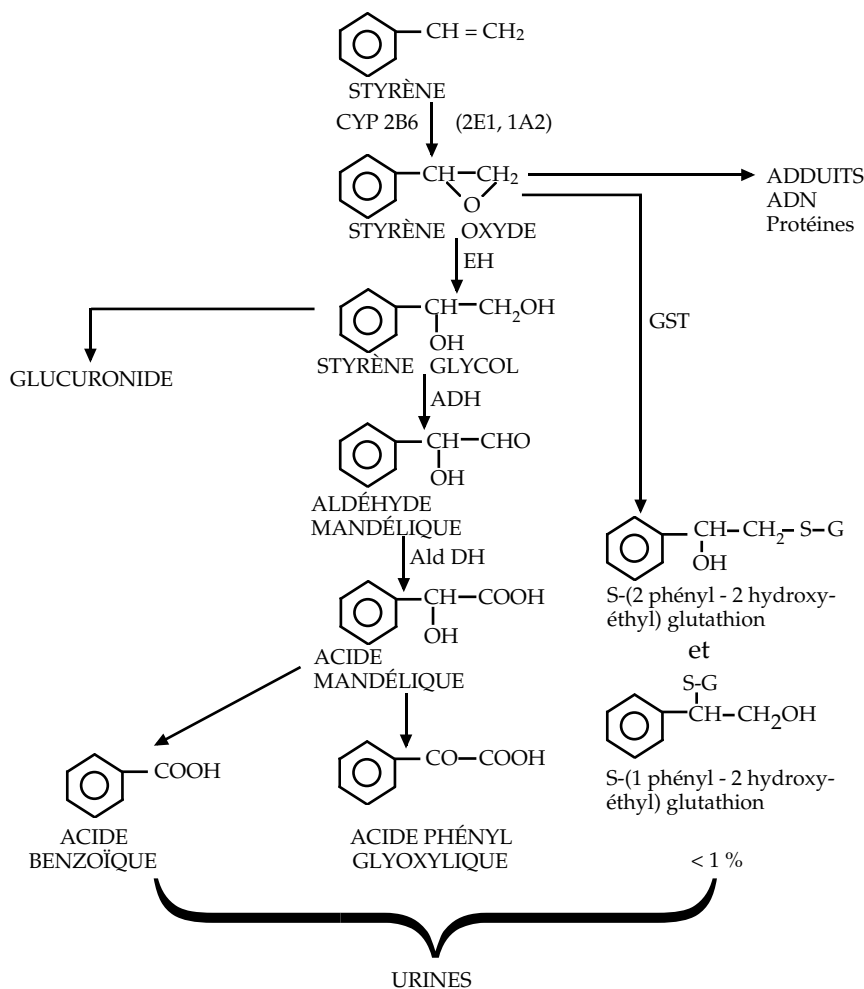
ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase

de l'adénine, secondairement sur le O<sub>6</sub> de la guanine (Lawley, 1974). Le sulfate de diméthyle est classé par l'IARC dans le groupe 2A des substances probablement cancérogènes pour l'homme.

## Styrène oxyde

Si le styrène est classé en groupe 2B par le CIRC, le styrène oxyde est classé dans le groupe 2A. Il est utilisé en synthèse chimique. Par réduction, il donne du phényl 2-éthanol connu en parfumerie sous le nom d'« huile de roses ». Avec l'éthanolamine, il donne un intermédiaire d'un antihelminthique, le tétramisole. On trouve le styrène comme diluant de résines époxy, dans la fabrication de résines de polyuréthane-polyester. C'est un piègeur d'acide utilisé pour stabiliser les liquides hydrauliques. Il peut être polymérisé ou copolymérisé avec d'autres époxy mais aussi avec des fibres textiles. Il peut aussi se former lorsque les résines de polystyrène sont mises en présence de peroxydes. Les industries concernées sont l'industrie des polymères, la fabrication des bateaux en résine, l'industrie textile.

Le métabolisme du styrène oxyde est très mal connu chez l'homme. Il faut l'extrapoler à partir de celui du styrène dont il est le premier métabolite (figure 2.13).



**Figure 2.13 : Métabolisme de l'époxystyrène et du styrène**

CYP : cytochrome P450 ; EH : époxyhydrolase ; GST : glutathion-S-transférase ; ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase

L'exposition est aussi bien pulmonaire que cutanée. Styrène et styrène oxyde sont partiellement stockés dans le tissu adipeux.

L'isoenzyme responsable de l'oxydation du styrène en styrène oxyde est le CYP2B6 qui est plus actif que le CYP2E1 et le CYP1A2 (Nakajima et coll., 1993). L'hydrolyse du styrène oxyde par l'époxyhydrolase conduit à la

formation de styrène glycol avec un rapport des énantiomères S/R = 3. Ce dernier est ensuite oxydé en acide mandélique et acide phénylglyoxylique qui sont les principaux métabolites retrouvés dans les urines (Summer et Fennell, 1994 ; Bond, 1989). La voie métabolique passant par le glutathion et les GST est mineure. La formation d'acides phénylglyoxylique et mandélique est inhibée par l'alcool au niveau de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase (Cerny et coll., 1990).

Le styrène oxyde donne des adduits à l'ADN (Phillips et Farmer, 1994), le plus important étant la 7-alkylguanine ; les autres sites de fixation sont les N<sub>2</sub> et O<sub>6</sub> de la guanine, les N<sub>1</sub> et N<sub>6</sub> de l'adénine, les N<sub>3</sub>, N<sub>4</sub> et O<sub>2</sub> de la cytosine et le N<sub>3</sub> de la thymine (Savela et coll., 1986). Le styrène oxyde forme également des adduits aux protéines, notamment l'hémoglobine et l'albumine au niveau des histidines (Phillips et Farmer, 1994).

## Fibres

De nombreuses fibres naturelles, en particulier l'amiante, ont été utilisées dans l'industrie et le bâtiment à des fins d'isolation thermique ou phonique. Les principales fibres naturelles sont l'amiante avec ses deux formes : la serpentine (chrysotile) et les amphiboles (actinolite, amosite, antophyllite, crocidolite, trémolite) ainsi que des fibres asbestiformes, soit des argiles fibreuses comme l'attapulgite et la sépiolite, soit d'autres silicates comme le talc, la wollastonite, la némalite ou des zéolites (ériorite et mordénite).

À côté des fibres naturelles, d'autres fibres ont été fabriquées industriellement. Elles peuvent être classées en fibres vitreuses (laine de verre, laine de roche, fibres céramiques), en fibres cristallines (alumine, graphite, carbure de silicium, zéolithes synthétiques) et en fibres organiques (para-amide, cellulose).

Les éléments à prendre en considération pour évaluer le potentiel cancérigène de ces fibres sont résumés ici à partir d'un remarquable travail détaillé (Kane et coll., 1996) :

- la longueur et le diamètre : les fibres les plus longues sont incomplètement phagocytées, génèrent une plus grande quantité d'espèces réactives de l'oxygène et interfèrent plus directement avec la mitose et la ségrégation des chromosomes ;
- la composition chimique, en particulier la teneur en fer et en magnésium, notamment à la surface des fibres ;
- la réactivité de surface, en particulier capacités d'adsorption, par exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques ou de macromolécules biologiques (surfactant, immunoglobulines, ADN) ;
- la durabilité, fonction de la solubilité *in vitro* ;
- la biopersistance, fonction des phénomènes de clairance, de la solubilité *in vivo* et du phénomène de *leaching* (solubilisation intracellulaire).

Plusieurs hypothèses ont été émises quant au mécanisme de cancérogenèse des fibres (Kane et coll., 1996) :

- génération de radicaux libres par des réactions de type Fenton, qui lèsent l'ADN (figure 2.14). La susceptibilité individuelle au stress oxydant et aux mécanismes de réparation de l'ADN dépend de nombreux facteurs endogènes et exogènes (vitamines antioxydantes de l'alimentation par exemple) et endogènes telle la susceptibilité génétique liée à un défaut de réparation de l'ADN (Yang et coll., 1984), à une absence de GSTM1 chez les individus déficitaires (Pelin et coll., 1995), puisque l'un des mécanismes de défense passe par la réduction des hydroperoxydes par le glutathion (figure 2.15) ;

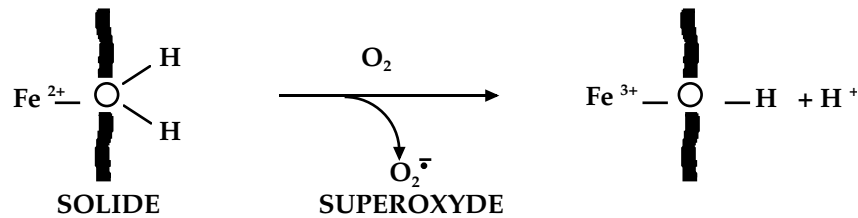


Figure 2.14 : Mécanismes possibles de génération d'ions superoxyde à la surface des fibres d'amiante (d'après Zalma et coll., 1987)

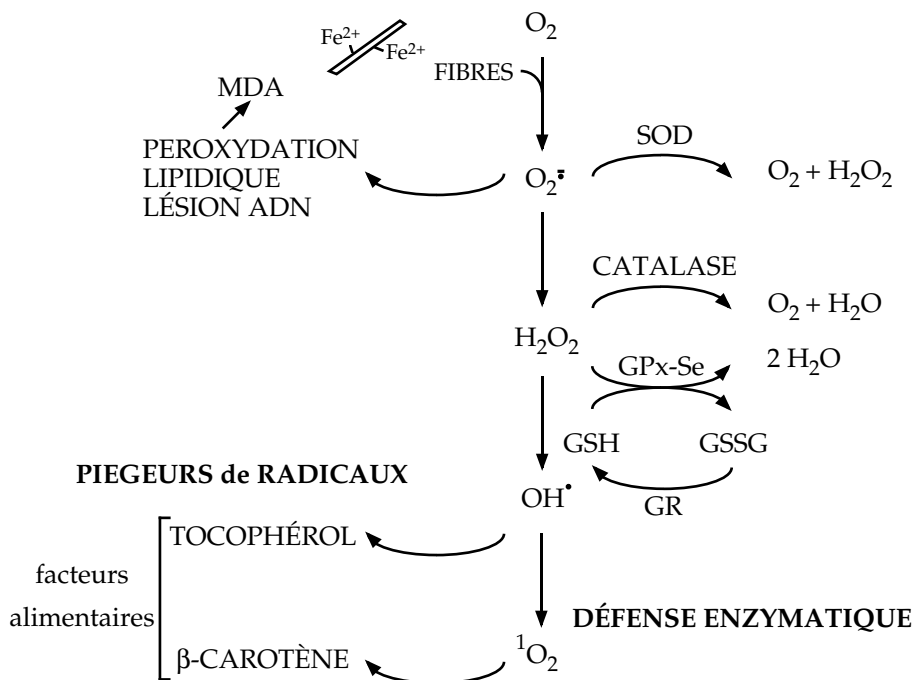


Figure 2.15 : Mécanismes de défense contre la formation d'espèces réactives de l'oxygène

- interférence physique avec la mitose, mais il ne semble pas y avoir de susceptibilité individuelle à ce niveau ;
- stimulation de la prolifération des cellules cibles ;
- inflammation chronique conduisant au relargage prolongé dans le poumon d'espèces réactives de l'oxygène, de cytokines et de facteurs de croissance ;
- effet cocancérogène ou transporteur de cancérogènes chimiques. Il a été montré que les fibres de crocidolite ou de chrysotile augmentent l'activation métabolique du benzo[a] pyrène par l'intermédiaire du stress oxydatif, mais aussi en augmentant la pénétration dans l'épithélium pulmonaire.

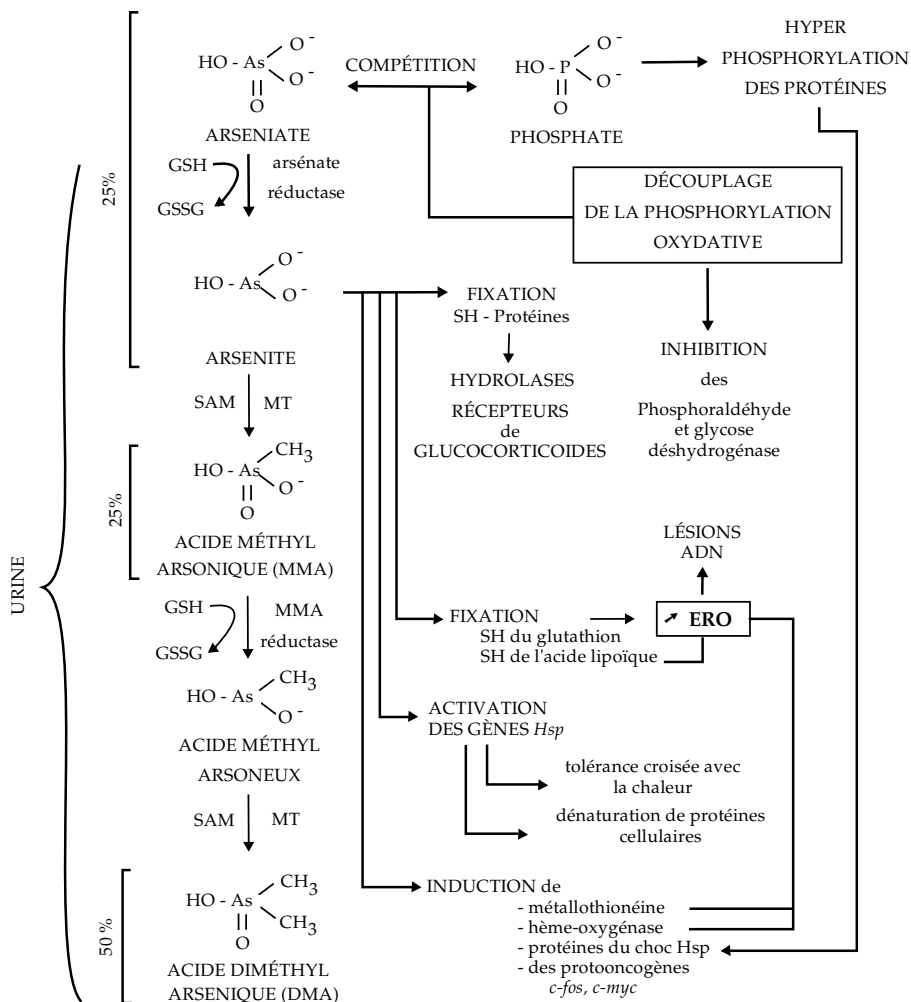
Si la formation d'espèces réactives de l'oxygène représente l'un des mécanismes d'action des fibres, le facteur génétique de susceptibilité qui semble le plus important est la présence d'un génotype GST actif ou non. Les GST peuvent être incriminées dans le métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase, et participer ainsi à la médiation de la réponse inflammatoire par formation de leucotriènes (Granstrom et coll., 1987). Dans les poumons, le GSTM3 peut être induit par l'amiante chez les sujets GSTM1 nuls (mais pas chez les GSTM1+). Les hydroperoxydes organiques sont des substrats des GSTM, mais ils peuvent avoir aussi l'eau oxygénée comme substrat (Comstock et coll., 1994). Ces enzymes ont une activité glutathion peroxydase avec l'ADN hydroperoxydé (Tan et coll., 1986).

## Arsenic

C'est un sous-produit de la métallurgie des métaux non ferreux (cuivre, plomb, zinc, or). Les arsénites et arséniates sont présents dans la formulation d'herbicides et d'insecticides pour les traitements agricoles des vignes et des pelouses. Certains d'entre eux sont colorés et utilisés comme pigments dans l'industrie du verre, de la céramique, des porcelaines ou en poterie, dans la fabrication des peintures. Le trioxyde  $As_2O_3$  est utilisé en verrerie. L'arsenic métal sert à durcir des métaux comme le plomb, le cuivre et les bronzes. L'arséniure de gallium est actuellement utilisé dans la fabrication de semi-conducteurs. Beaucoup de personnes ont été imprégnées par l'arsenic autour des fonderies de cuivre, de plomb et de zinc, autour des mines d'or ou par des eaux fortement contaminées.

Les niveaux d'exposition les plus élevés se trouvent dans la métallurgie du cuivre. Après inhalation ou ingestion de poussières, les dérivés de l'arsenic parviennent au foie où ils sont l'objet d'une détoxification en dérivés méthylés qui sont éliminés dans les urines. Les reins et poumons ont une capacité de détoxification moindre (Marafante et coll., 1985 ; Georis et coll., 1990). Cette méthylation nécessite une réduction préalable des arséniates en arsénites par l'arsénate réductase (non isolée). Le métabolisme des dérivés de l'arsenic est schématisé dans la figure 2.16.





**Figure 2.16 : Métabolisme de l'arsenic et mécanismes d'action**

MT : méthyl transférase ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé ; SAM : S- adénosyl méthionine ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; HSP : *heat shock proteins*

Les arsénites sont méthylés par le groupement méthyle de la S-adénosyl méthionine en présence d'une méthyltransférase pour former l'acide mono-méthyl arsonique qui est ensuite réduit par le glutathion avant une seconde méthylation qui conduit à l'acide diméthyl arsénique (Aposhian, 1997 ; Scott et coll., 1993). D'après Concha et coll. (1998) et Aposhian (1996), le polymorphisme de la S-adénosyl méthyltransférase (Vega et coll., 1995) pourrait expliquer les différences observées de taux de métabolites méthylés dans les populations exposées mais aussi par rapport à d'autres mammifères. L'induction des méthyltransférases a été suggérée à de fortes doses d'arsenic, comme

cela a été observé chez des enfants argentins mais pas chez des adultes (Concha et coll., 1998). Il y aurait une influence de la dose et de l'âge. On peut ajouter à ces facteurs des déficiences nutritionnelles en donneurs de méthyle qui conduisent, chez la souris, à une plus grande rétention d'arsenic. Une étude effectuée au sein de la population de Taïwan a montré que la capacité de métaboliser l'arsenic et sa rétention dans l'organisme étaient significativement modifiées par les polymorphismes *GSTM1* et *GSTT1* (Chiou et coll., in Jager et Ostroski-Wegman, 1997).

Les arsénates découplent la phosphorylation oxydative par compétition avec les phosphates (Aposhian, 1989), ce qui a aussi pour conséquence d'inhiber l'activité des phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase et glucose déshydrogénase (Bencko, 1986). Les arsénites agissent différemment. Ils ont une forte activité pour les groupements thiols des protéines (surtout les hydrolases), du glutathion et de l'acide lipoïque (Bencko, 1986). La déplétion en glutathion et en acide lipoïque qui sont deux antioxydants peut conduire à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène et donc à des lésions de l'ADN.

L'arsenic est aussi un inducteur de nombreuses protéines comme la métallothionéine, agent protecteur contre les espèces réactives de l'oxygène (Albores et coll., 1992) tout comme l'hème oxygénase (Keyse et Tyrrell, 1989). Il provoque l'induction des protéines de choc (Hsp pour *heat shock proteins*) (Deaton et coll., 1990) avec dénaturation des protéines cellulaires, par combinaison avec les thiols voisins dans le cas des arsénites. L'induction de l'Hsp28 peut être la conséquence de l'hyperphosphorylation de la protéine par traitement à l'arsénite (Huang et coll., 1995).

Les effets de l'arsénite sur l'expression des gènes peuvent être liés aux changements dans la phosphorylation des protéines, non seulement pour l'Hsp28, mais aussi de la sous-unité p34 du RPA, une protéine de liaison à l'ADN nécessaire pour la réparation de l'ADN. Or cette protéine est modulée par la protéine phosphatase 2A (PP2A) qui est inhibée par l'arsenic. Le suppresseur de tumeur p53 est d'ailleurs également modulé par la phosphorylation réversible (Guy et coll., 1993). Les protooncogènes *c-fos* et *c-myc* peuvent subir une induction de leur expression par l'arsénite (Gubits, 1998 ; Li et coll., 1992). L'arsénite inhibe également la glutathion réductase, l'ADN ligase (Li et Rossman, 1989) et les récepteurs des glucocorticoïdes qui ont des groupements thiols voisins (Hamilton et coll., 1998 ; Lopez et coll., 1990).

Le cotraitement avec des rayons UV augmente fortement les lésions de l'ADN provoquées par l'arsénite et, comme ce dernier peut également inhiber la réparation de l'ADN, une explication peut être donnée à l'apparition de cancers cutanés. Parmi les effets des arsénites, il est intéressant de noter qu'ils diminuent la formation des CYP, peut-être par induction de l'hème oxygénase (Sardana et coll., 1981 ; Albores et coll., 1992 ; Falkner et coll., 1993) et peut-être par d'autres mécanismes (Jacobs et coll., 1999).

Les bases mécanistiques de la cancérigénicité des dérivés de l'arsenic sont très mal connues. Les effets semblent plus liés à des interactions au niveau du cytoplasme qu'à des effets nucléaires et l'ADN ne semble pas être la cible essentielle de la cancérigénicité de l'arsenic. Pour certains auteurs, l'arsenic apparaît plus comme un promoteur, au même titre que les esters de phorbol. Mais il a en plus des interactions avec des protéines spécifiques *in vivo* qui peuvent constituer la base de ses effets toxiques et cancérigènes. Les données relatives au polymorphisme génétique sont encore moins bien comprises, même si les études en population générale ont montré l'influence des polymorphismes *GSTT1* et *GSTM1* (Chiou et coll., *in* Jager et Ostrowski-Wegman, 1997).

Le CIRC a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme (IARC, 1987). Les principaux sites en milieu professionnel sont le poumon et secondairement la vessie, le foie, le tube digestif, la peau et les organes hématolymphatiques. Dans les populations exposées à de fortes teneurs en arsenic dans l'eau (Chili, Argentine, Taïwan, Mexique), les cancers cutanés prédominent.

## Chrome et dérivés

Le chrome provient d'un minerai, la chromite, qui est à la base de la métallurgie et de la fabrication des briques réfractaires. Les professions exposées au chrome métal sont les ouvriers employés dans la fabrication des aciers au chrome ou aciers inoxydables, des ferrochromes et d'autres alliages spéciaux. Les professions dans l'industrie chimique exposées au Cr(III) sont celles impliquées dans la préparation des sels de chrome. L'oxyde  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  est utilisé comme pigment vert dans l'industrie du verre ou de la céramique, comme catalyseur, comme abrasif ou pour la fabrication de réfractaires. Certains sels sont utilisés dans le tannage des cuirs, le mordantage des textiles. Les dérivés du Cr(VI) sont utilisés dans le tannage des peaux, en gravure, en photographie. Le trioxyde  $\text{CrO}_3$  est très employé dans le chromage électrolytique, dans la préservation des bois et comme inhibiteur de corrosion. Les chromates solubles de sodium, potassium sont des mordants en teinturerie pour les textiles naturels et artificiels. Les bichromates de sodium et potassium, également hydrosolubles, sont les bases de la chimie du chrome. La fabrication des chromates et bichromates expose à des teneurs importantes en Cr(VI). Les chromates peu solubles (de plomb, calcium, strontium, baryum, zinc) sont utilisés comme pigments pour peintures, encres et en pyrotechnie.

Les composés Cr(VI) sont des oxydants en particulier de la matière organique qu'ils détruisent. La forme stable du Cr est la forme Cr(III). Les professions exposées sont celles impliquées dans la fabrication des chromates et bichromates, la fabrication des pigments à base de chromates, les soudeurs d'aciers au

chrome en particulier avec le procédé manuel MMA (*manual metal arc*), le chromage électrolytique, le tannage des cuirs.

Le CIRC a classé les dérivés du Cr(VI) dans le groupe 1 des substances cancérogènes pour l'homme en raison d'un excès de risque de cancers du poumon, et secondairement de cancers naso-sinusiens. Les dérivés Cr(III) sont classés dans le groupe 3.

Sur le plan métabolique, les dérivés du chrome sont absorbés par voie pulmonaire avec une clairance décroissante des dérivés hexavalents solubles, aux dérivés hexavalents insolubles et aux dérivés trivalents. Il en est de même au niveau cutané et digestif. Le Cr(VI) pénètre dans les cellules où il peut être réduit en Cr(III) avec formation d'espèces intermédiaires.

Le mécanisme d'action du Cr(VI) réside dans sa métabolisation, c'est-à-dire la formation d'espèces Cr(V), Cr(IV) et Cr(III). Ces réductions nécessitent du glutathion, du NADH et du NADPH (Connett et Wetterhahn, 1983 ; Wiegand et coll., 1984), mais des protéines à groupement thiol, la cystéine ou l'eau oxygénée peuvent jouer ce rôle redox (Kawanishi et coll., 1986 ; Shi et Dalal, 1990). Étant donné leur nature anionique (charge négative  $\text{CrO}_4^{2-}$ ), les chromates ne réagissent pas directement avec l'ADN. En revanche, il est probable que les produits de réduction Cr(V), Cr(IV) et Cr(III), mais aussi les espèces activées de l'oxygène puissent jouer un rôle de génotoxiques ultimes.

Il semble que des CYP450 soient impliqués dans la production des formes Cr(V) et Cr(III) (Garcia et Jennette, 1981). Les chaînes de transport d'électrons et le complexe ferricytochrome *c* :  $\text{O}_2$ -oxydo réductase activent la réduction du Cr(VI) (Rossi et coll., 1988, 1989). Au cours de la réduction du Cr(VI), des espèces réactives de l'oxygène et du soufre se forment. Si ces mécanismes surviennent au niveau extracellulaire et même intracellulaire à distance des sites cibles, on a une réaction de détoxification, mais s'ils se produisent à proximité du noyau, il s'agit d'un processus toxique et cancérogène (de Flora et Wetterhahn, 1990).

Le Cr(III) finalement produit peut réagir très facilement et se lier aux nucléosides puriques, mais aussi à l'oxygène des riboses et aux groupements phosphates (Wolf et coll., 1989). Des ponts ADN-ADN intra- et interbrins sur l'ADN peuvent se former (Cohen et coll., 1990) entraînant une instabilité de l'ADN. Ces ponts altèrent l'efficacité de l'ADN polymérase (Snow et Xu, 1989) qui peut aussi être inhibée par action directe des ions Cr(VI) surtout au niveau des groupements thiols (Beyersmann et Koster, 1987) ou par action des espèces réactives de l'oxygène libérées (Nishio et Uyeki, 1985).

Le métabolisme et le mécanisme d'action des dérivés du chrome dans la cancérogenèse ne semblent pas faire appel de manière importante à des enzymes pour lesquelles l'influence des génotypes a été rapportée dans les études épidémiologiques. Le fait que la réduction du Cr(VI) en Cr(III) puisse être obtenue à partir de nombreux substrats extra- ou intracellulaires en est une explication possible.

## Nickel

Les dérivés du nickel sont très largement utilisés. Les sources d'exposition sont le travail dans les mines, la métallurgie du nickel (où l'on trouve du sous-sulfure  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  et des oxydes comme  $\text{NiO}$ ), la production d'aciers inoxydables et d'aciers au nickel, la fabrication des batteries au nickel, la production et l'usage de catalyseurs, le nickelage électrolytique, le soudage des aciers au nickel et inox, la production de peintures. À côté de ces expositions professionnelles qui se font surtout par voie pulmonaire et éventuellement cutanée, il existe une exposition environnementale autour des sites industriels, ou par l'eau de boisson. Les aliments, en particulier les végétaux en apportent des quantités notables augmentées par l'utilisation d'ustensiles en inox.

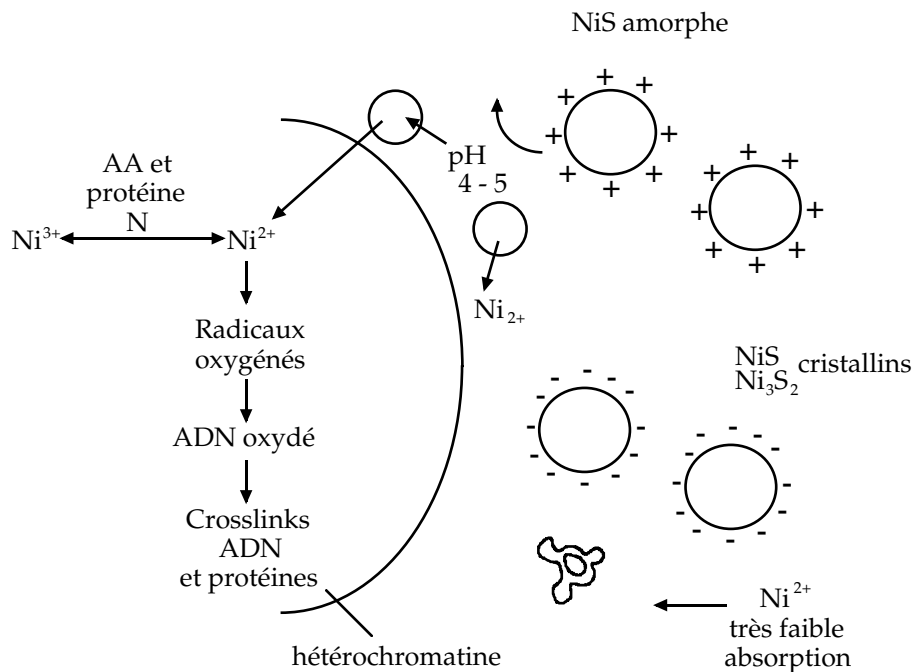
Le CIRC a classé les dérivés du nickel dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme, mais le nickel métal est classé dans le groupe 2B (IARC, 1990). Les dérivés du nickel, en particulier les mattes de nickel, les oxydes, les sulfures et les sels solubles peuvent en effet provoquer des cancers du poumon et des cavités nasales.

Sur le plan métabolique, le nickel qui parvient au niveau pulmonaire a tendance à persister au niveau des poumons. La rétention dépend notamment de la solubilité des composés et du captage cellulaire. La muqueuse nasale peut retenir du Ni pendant de nombreuses années (Torjussen et coll., 1978). Les formes insolubles, après phagocytose par les macrophages, peuvent générer des quantités très importantes d'espèces réactives de l'oxygène, surtout avec le sous-sulfure  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  (Zhong et coll., 1990 ; Huang et coll., 1994), ce qui doit être pris en considération dans les effets toxiques et cancérigènes.

Le mécanisme de la cancérogenèse dépend d'abord de la solubilisation du Ni. Une fois entré dans la cellule, les effets dépendent des doses présentes d'ions  $\text{Ni}^{2+}$ , quel que soit le produit d'origine (Hansen et Stern, 1984 ; Costa et coll., 1981). La capacité de captage par les cellules est directement corrélée à la capacité des dérivés du nickel à élever les taux intracellulaires. Les structures cristallines de  $\text{NiS}$  sont accumulées dans les vacuoles cytoplasmiques en périphérie du noyau où il se produit une acidification progressive avec dissolution puis relargage de  $\text{Ni}^{2+}$  à la périphérie du noyau où ont lieu des interactions préférentielles avec les régions hétérochromatiques. Il se forme alors des complexes ADN-protéines et des cassures de brins d'ADN (Snow et Costa, 1998) (figure 2.17).

Une autre interaction est l'inhibition de la transcription des gènes supresseurs de tumeurs (Lee et coll., 1995) consécutive à la méthylation de l'ADN et aux modifications structurales de la chromatine.

Comme dans le cas du chrome, aucune étude chez l'homme ne s'est intéressée à une éventuelle susceptibilité génétique vis-à-vis de la cancérogénicité des dérivés du nickel.



**Figure 2.17 : Mécanisme de phagocytose sélective et de dissolution plasmatique des ions  $\text{Ni}^{2+}$  au noyau et réactifs lors de leur entrée dans le noyau (d'après Snow et Costa, 1998)**

**En conclusion**, le métabolisme des substances organiques s'avère d'une complexité très variable, mettant parfois en compétition plusieurs voies métaboliques. Certaines d'entre elles mettent en jeu jusqu'à six ou sept systèmes enzymatiques, les uns conduisant vers la formation de métabolites inactifs vis-à-vis de la cancérogénicité, les autres formant des métabolites plus ou moins réactifs susceptibles d'interférer avec l'ADN. Il faut donc tenir compte des équilibres entre ces voies métaboliques qui sont régis par la plus ou moins grande activité de ces enzymes, elle-même liée aux génotypes individuels, pour évaluer les risques cancérogènes.

Pour les dérivés minéraux, les enzymes de phase I et de phase II n'interviennent qu'à titre exceptionnel. La cancérogenèse induite par certains d'entre eux est en fait liée aux interactions directes ou indirectes sur l'ADN comme par exemple la formation d'espèces réactives de l'oxygène, la stabilité des protéines environnantes, la formation de pontages ADN-protéines.

## BIBLIOGRAPHIE

ALBORES A, CEBRIAN ME, CONNELLY JC, BACH EH, BRIDGE JW. Effects of arsenite on hepatic mixed-function oxidase activity in rats. *Xenobiotica* 1992, **22** : 521-597

ALBORES A, KOROPATNICK J, CHERIAN MG, ZELAZOWSKI AJ. Arsenic induces and enhances rat hepatic metallothionein production *in vivo*. *Chem Biol Interact* 1992, **85** : 124-140

APOSHIAN HV. Arsenic toxicology : does methylation of arsenic species have on evolutionary significance. *Metal Ions Biol Med* 1996, **4** : 399-401

APOSHIAN HV. Biochemical toxicology of arsenic. *Rev Biochem Toxicol* 1989, **10** : 265-269

APOSHIAN HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997, **37** : 397-419

BENCKO V. Arsenic. In : Genotoxic and carcinogenic metals : environmental and occupational occurrence and exposure. FISHBEIN L, FURST A, MEHLMAN MA, Eds. Princeton, New Jersey ; *Princeton Scientific Publishing* 1986 : 87-126

BEYERSMAN D, KOSTER A. On the role of trivalent chromium in chromium genome toxicity. *Toxicol Environ Chem* 1987, **14** : 11-22

BOND JA. Review of the toxicology of styrene. *Crit Rev Toxicol* 1989, **19** : 227-249

BYCZKOWKI JZ, KULKARNI AP. Lipid peroxidation and benzo(a)pyrene derivative co-oxygenation by environmental pollutants. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990, **45** : 633-640

CERNY S, MRAZ J, KLEK J, TICHY M. Effect of ethanol on the urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids with human exposure to styrene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990, **62** : 243-247

CHANG WC, CHEN SH, WU HL, SY S, MUROCA S, MORITA L. Cytoprotective effect of reduced glutathione in arsenical induced endothelial cell injury. *Toxicology* 1991, **69** : 101-110

COHEN M, LATTA D, COOGAN T, COSTA M. The reactions of metal with nucleic acids. In : Biological effects of heavy metals. FOULKES E, Ed. Boca Raton, Floride, *CRC Press* 1990 : 19-75

COMSTOCK KE, WIDERSTEN M, HAO XY, HENNER WD, MANNERVICK B. A comparison of the enzymatic and physicochemical properties of human glutathione transferase M4-4 and three other human mu class enzymes. *Arch Biochem Biophys* 1994, **311** : 487-495

CONAWAY CC, WHYSNER J, VERNA LK, WILLIAMS GM. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment : endogenous protection from DNA adduct formation. *Pharmacol Ther* 1996, **71** : 29-55

CONCHA G, NERMELL B, VAHTER MV. Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in northern Argentina. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 355-359

CONNETT PH, WETTERHAHN KE. Metabolims of the carcinogen chromate by cellular constituents structure. *Bond* 1983, **54** : 93-124

- CONOLLY RB, ANDJELKOVITCH DA, CASANOVA M. Multidisciplinary iterative examination of the mechanism of formaldehyde carcinogenicity : the basis for better risks assessment. CIIT activities, Research Triangle Park, NC, *Chemical Industry Institute of Toxicology* 1995, **15** : 1-11
- COSTA M, SIMMONS-HANSEN J, BEDROSSIAN CWM, BONURA J, CAPRIOLI RM. Phagocytosis, cellular distribution and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture. *Cancer Res* 1981, **41** : 2868
- DE FLORA S, WETTERHAHN KE. Mechanisms of chromium metabolism and genotoxicity. *Life Chem Resp* 1990, **2** : 78-84
- DEATON MA, BOWMAN PD, JONES GP, POWANDA MC. Stress protein synthesis in human keratinocytes treated with sodium arsenite, phenyldichloroarsenic and nitrogen mustard. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **14** : 471-476
- DEWAN A, JANI JP, PATEL PS. Benzidine and its metabolites in the urine of workers exposed to direct black 38. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 269-272
- DIX TA, MARNETT JL. Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives to ultimate carcinogens during lipid peroxidation. *Science* 1983, **221** : 77-79
- EASTMOND DA, SMITH MT, IRONS RD. An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **91** : 85-95
- EBERLE G, BARBIN A, LAIB RJ, CIROUSEL F, THOMALE J, BARTSCH H, RAJEWSKI MF. 1-N6-etheno-2' deoxyadenosine and 3-N-etheno 2' deoxycytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis* 1989, **13** : 209-212
- FALKNER KC, MCCALLUM GP, CHERIAN MG, BEND JR. Effect of acute sodium arsenite administration on the pulmonary chemical metabolizing enzymes, CYP 450 monooxygenases, NAD(P)H-quinone acceptor oxidoreductase and glutathione S-transferase in guinea pig. Comparison with effect on liver and kidney. *Chem Biol Interact* 1993, **86** : 51-68
- FLAMMANG TJ, YAMAZOE Y, BENSON RW. Arachidonic acid-dependent peroxidative activation of carcinogenic arylamines by extrahepatic human tissue microsomes. *Cancer Res* 1989, **49** : 1977-1982
- FREDERICK CB, WEISS CC, FLAMMANG TJ, MARTIN CN, KADLUBAR FF. Hepatic N-oxydation, acetyl-transfer and DNA binding of the acetylated metabolites of the carcinogen benzidine. *Carcinogenesis* 1985, **6** : 956-965
- GARCIA JD, JENNETTE KW. Electron transport cytochrome P450 system is involved in the microsomal metabolism of the carcinogen chromate. *J Inorg Biochem* 1981, **14** : 281-295
- GEORIS B, CARDENAS A, BUCHET JP, LAUWERYS R. Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. *Toxicology* 1990, **63** : 73-84
- GRANSTOM E, KUMLIN N. Metabolism of prostaglandins and lipoxygenase products : relevance for eicosanoid assay. In : Prostaglandins and related substances. A practical approach. BENEDETTO RG, MC DONALD-GIBSON RG, NIGAM S, SLATER TF, Eds. Oxford, UK, IRL Press 1987 : 5-27



GUBITS RM, FAIRHURST JL. C-fos mRNA levels are increased by the cellular stressors, heat shock and sodium arsenite. *Oncogene* 1988, 3 : 163-168

GUENGERICH FP, GEIGER LE, HOGY LL, WRIGHT PL. *In vitro* metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and nucleic acids. *Cancer Res* 1981, 41 : 51-56

GUENGERICH FP, KIM DH, IWASAKI M. Role of human cytochrome P-450 II E 1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 1991, 4 : 168-169

GUY GR, CAIRNS J, NG SB, TAN YH. Inactivation of a red-ox-sensitive protein phosphatase during the early events of tumor necrosis factor/interleukine 1 signal transduction. *J Biol Chem* 1993, 258 : 2141-2148

HALLIER E, LANGHOF T, DANNAPPEL D, LEUTBECHER M, SCHRODER K et coll. Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, ethylene oxide and dichloromethane in blood cells : influence on the induction of sister chromatid exchanges. *Arch Toxicol* 1993, 67 : 173-178

HAMILTON JW, KALTREIDER RC, BAJENOVA OV, IHNAT MA, MCCAFFREY J et coll. Molecular basis for effects of carcinogenic heavy metals on inducible gene expression. *Environ Health Perspect* 1998, 106 : 1005-1015

HANSEN K, STERN RM. Toxicity and transformation of nickel compounds *in vitro*. In : Nickel in the human environment. SUNDERMAN FW, Ed. *IARC Scientific Publication* 1984 : 193-200

HAYES RB, WENFANG B, ROTHMAN N, BROLY F, CAPORASO N et coll. N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 1993, 14 : 675-678

HENDERSON RF. Species differences in the metabolism of benzene. *Environ Health Perspect* 1996, 104 : 1173-1175

HOBSON J, WRIGHT JL, CHUNG A. Active oxygen species mediate asbestos fiber uptake by tracheal epithelial cells. *FASEB J* 1990, 4 : 3134-3139

HUANG CY, HUANG KL, CHENG TJ, WANG JD, HSIEH LL. The GSTT1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function. *Arch Toxicol* 1997, 71 : 482-488

HUANG RN, HO JC, YIH LH, LEE TC. Sodium arsenite induces chromosome endoreplication and inhibits protein phosphatase activity in human fibroblasts. *Environ Mol Mutagen* 1995, 25 : 188-196

HUANG X, ZHUANG ZX, FRENKEL K, KLEIN CB, COSTA M. Role of nickel and nickel-mediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994, 102 : 281-284

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs. WHO, *IARC Lyon* 1987, 1-42 (Suppl 7) : 373-376

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. *IARC Lyon* 1990, 40

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Formaldehyde. *IARC Lyon* 1995, **62** : 217-375

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals hydrazine and hydrogen peroxide (part one). *IARC Lyon* 1999, **71** : 109-225

JACOBS JM, NICHOLS CE, ANDREW AS, MAREK DE, WOOD SG et coll. Effect of arsenite on induction of CYP 1A, CYP 2B, and CYP 3A in primary cultures of rat hepatocytes. *Toxicol Appl Toxicol* 1999, **157** : 51-59

JAGER JW, OSTROSKI-WEGMAN P. Arsenic : a paradoxal human carcinogen. *Mutat Res* 1997, **386** : 181-184

JOSEPHY PD. Activation of aromatic amines by prostaglandin H synthase. *Free Rad Biol Med* 1989, **6** : 533-540

KANE AB, BOFFETTA P, SARACCI R, WILBURN JD. Mechanisms of fiber carcinogenesis. *IARC Scientific Publications Lyon* 1996, **140**

KAWANISHI S, INOUE S, SANO S. Mechanism of DNA cleavage induced by sodium chromate (VI) in the presence of hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1986, **261** : 5952-5958

KEDDERIS GL, BATRA R. Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile. *Cancerogenesis* 1993, **14** : 685-689

KEDDERIS GL, BATRA R, KOOP DR. Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol* 1993a, **6** : 866-871

KEDDERIS GL, SUMNER SJC, HELD SD, BATRA R, TURNER MJJ, ROBERTS AE, FENELL TR. Dose dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993b, **120** : 288-297

KEYSE SM, TYRRELL RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UV-A radiation, hydrogen peroxide and sodium arsenite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, **85** : 99-103

KOOP DR, LAETHEM CL, SCHNIER GG. Identification of ethanol-inducible P450 isoenzyme 3a(P450IIE1) as a benzene and phenol hydroxylase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **98** : 278-288

KRAUSE RJ, ELFARRA AA. Oxydation of butadiene monoxide to meso- and (±) diepoxybutane by c-DNA-expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat and human liver microsomes : evidence for preferential hydration of meso-diepoxybutane in rat and human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1997, **337** : 176-184

LAWLEY PD. Some chemical aspects of dose-response relationships in alkylation mutagenesis. *Mutat Res* 1974, **23** : 283-295

LAWRENCE RM, SWEETMAN GMA, TAVARES R, FARMER PB. Synthesis and characterisation of peptide adducts for use in monitoring human exposure to acrylonitrile and ethylene oxide. *Teratog Carcinog Mutag* 1996, **16** : 139-148

LEE Y, KLEIN C, KARGALIN B. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation. A new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 1995, **15** : 2547-2557

- LI JH, BILLING PC, KENNEDY AR. Induction of oncogen expression by sodium arsenite in C3H/10T1/2 cells : inhibition of c-myc expression by the Bowman-Berik protease inhibitor. *Cancer J* 1992, **5** : 354-358
- LI JH, ROSSMANN TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite : a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol* 1989, **2** : 1-9
- LOPEZ S, MIYASHITA Y, SIMONS SS. Structurally based selective interaction of arsenite with steroid receptors. *J Biol Chem* 1990, **265** : 16039-16042
- MARAFANTE E, VATER M, ENVOI J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact* 1985, **56** : 225-228
- MATHISON BH, TAYLOR ML, BOGDANFFY MS. Dimethyl sulfate uptake and methylation of DNA in rat respiratory tissues following acute inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1995, **28** : 255-263
- MONTICELLO TM, MILLER FJ, MORGAN KT. Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **111** : 409-421
- MONTICELLO TM, SWENBERG JA, GROSS EA. Correlation of regional and non-linear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res* 1996, **56** : 1012-1022
- MOSSMAN BT, EASTMAN A, LANDESMAN JM, BRESNIK E. Effects of crocidolite and chrysotile asbestos on cellular uptake and metabolism of benzo(a)pyrene in hamster tracheal epithelial cells. *Environ Health Perspect* 1983, **51** : 331-335
- MÜLLER M, KRAMER A, ANGERER J, HALLIER E. Ethylene oxide-protein adduct formation in humans : influence of glutathione-S-transferase polymorphisms. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 499-502
- NAKAJIMA T, ELOVAARA E, GONZALES FJ, GELBOIN FJ, VAINO H, AYOAMA T. Characterization of the human cytochrome P450 isoenzymes responsible for styrene metabolism. In : Butadiene and styrene : assessment of health hazards. SORSA M, PELTONEN K, VAINO H, HEMMINKI K, Eds. *IARC Scientific Publications Lyon* 1993, **127** : 101-108
- NISHIO A, UYEKI EM. Inhibition of DNA synthesis by chromium compounds. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 237-244
- PELIN K, HIRVONEN A, TAAVITSAINEN M, LINNAINMAA K. Cytogenetic response to asbestos fibers in cultured human primary mesothelial cells from 10 different donors. *Mut Res* 1995, **334** : 225-233
- PETER H, BOLT HM. Irreversible protein binding of acrylonitrile. *Xenobiotica* 1981, **11** : 51-56
- PHILIPPS DH, FARMER PB. Evidence for DNA and protein binding by styrene and styrene oxide. *Crit Rev Toxicol* 1994, **24** : S1, S35-S46
- REHN L. Blasengeschwülste bei Fuchsin Arbeitern. *Ark Klin Chir* 1895, **50** : 588
- ROGACZEWSKA T, PIOTROWSKI J. Routes of acrylonitrile absorption in man. *Med Pr* 1968, **19** : 349-353
- ROSSI SC, GORMAN N, WETTERHAHN KE. Mitochondrial reduction of the carcinogen chromate : formation of chromium(V). *Chem Res Toxicol* 1988, **1** : 101-107

ROSSI SC, GORMAN N, WETTERHAHN KE. Mitochondrial reduction of the carcinogen chromate by mitochondrial electron transport chain complexes. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 913-920

ROTHMAN N, BHATNAGAR VK, HAYES RB, ZENSER TV, KASHYAP SK et coll. The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 5084-5089

ROTHMAN N, SMITH MT, HAYES RB, TRAVER RD, HOENER B et coll. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C-->T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997a, **57** : 2839-2842

ROTHMAN N, TALASKA G, HAYES RB, BHATNAGAR VK, BELL DA et coll. Acidic urine pH is associated with elevated levels of free urinary benzidine and N-acetylbenzidine and urothelial cell DNA adducts in exposed workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997b, **6** : 1039-1042

SARDANA MK, DRUMMOND GS, SASSA S, KAPPAS A. The potent heme oxygenase inducing action of arsenic and parasiticidal arsenicals. *Pharmacology* 1981, **23** : 247-253

SAVELA K, HESSO A, HEMMINKI K. Characterization of reaction products between styrene oxide and deoxynucleosides and DNA. *Chem Biol Interact* 1986, **60** : 235-246

SCIARINI LJ, MEIGS JW. The biotransformation of benzidine. II. Studies in mouse and men. *Arch Environ Health* 1961, **2** : 423-428

SCOTT N, HATTELID KM, MCKENZIE NE, CARTER DE. Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathion. *Chem Res Toxicol* 1993, **6** : 102-106

SEATON MJ, FOLLANSBEE MH, BOND JA. Oxydation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2,3,4 diepoxybutane by c-DNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 2287-2293

SELZER RR, ELFARRA AA. Synthesis and biochemical characterization of N1-, N2-, N7-guanosine adducts of butadiene monoxide. *Chem Rev Toxicol* 1996, **9** : 126-132

SHI X, DALAL NS. On the hydroxy radical formation between hydrogen peroxide and biological generated chromium (V) species. *Arch Biochem Biophys* 1990, **277** : 342-350

SMITH MT, YAGER JW, STEINMETZ KL, EASTMOND DA. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1989, **82** : 23-29

SNOW ET, COSTA M. Nickel toxicity and carcinogenesis. In : Environmental and occupational medicine, ROM.W.N. Lippincott-Raven, Philadelphia USA 1998 : 1057-1064

SNOW ET, XU LS. Effects of chromium (III) on DNA replication *in vitro*. *Biol Trace Elem Res* 1989, **21** : 61-71

SNYDER R, HEDLI CC. An overview of benzene metabolism. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 1165-1171

- SORSA M, OSTERMAN-GOLKAR S, PELTONEN K, SAARIKOSKI ST, SRAM R. Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology* 1996, **113** : 77-83
- SUMMER SJ, FENNELL TR. Review of the metabolic fate of the styrene. *Crit Rev Toxicol* 1994, **24** : S1, S11-S33
- SWENBERG JA, FEDTKE N, CIROUSEL F, BARBIN A, BARTSCH H. Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 1992, **13** : 727-729
- TAN KH, MEYER DJ, COLES B, KETTERER B. Thymine hydroperoxide, a substrate for rat Se-dependant glutathione peroxidase and glutathion transferase isoenzymes. *FEBS Lett* 1986, **207** : 231-233
- TITENKO-HOLLAND N, LEVINE AJ, SMITH MT. Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1996, **371** : 237-248
- TORJUSSEN W, HAUG F, ANDERSEN I. Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrometry and with Timms' sulphide silver method. *Acta Otolaryngol* 1978, **86** : 449-463
- UUSKULA M, JARVENTAUS H, HIRVONEN A, SORSA M, NORPPA H. Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 947-950
- VAN BLADEREN PJ, DELBRESSINE LPC, HOOGETERP JJ, BEAUMONT HGM, BREIMER DD et coll. Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotonitrile, and cinnamionitrile by direct conjugation and *via* an intermediate oxidation process. *Drug Metabol Disp* 1981, **9** : 246-249
- VEGA L, GONSEBLATT ME, OSTROWSKI-WEGMAN P. Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes *in vitro* : an individual susceptibility effect detected. *Mutat Res* 1995, **334** : 365-373
- WHITLOCK JP. Induction of cytochrome P450 1A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, **39** : 103-125
- WIEGAND HJ, OTTENWALDER H, SOLT HM. The reduction of chromium (VI) to chromium (III) by glutathione : an intracellular redox pathway in the metabolism of the carcinogen chromate. *Toxicology* 1984, **33** : 341-348
- WOLF T, KASERMANN R, OTTENWALDER H. Molecular interaction of different chromium species with nucleotides and nucleic acids. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 655-659
- WOLFS P, DUTRIEUX M, SCAILTEUR V, HAXHE JJ, ZUMOFEN M, LAUWERYS R. Monitoring of workers exposed to ethylene oxide in a plant distributing sterilizing gases and in units for sterilizing medical equipment. *Arch Mal Prof* 1983, **44** : 321-328
- YANG LL, KOURI RE, CURREN RD. Xeroderma pigmentosum fibroblasts are more sensitive to asbestos fibers than are normal human fibroblasts. *Carcinogenesis* 1984, **5** : 291-294
- ZALMA R, BONNEAU L, GUIGNARD J, PEZERAT H. Formation of oxyradicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos. *Can J Chem* 1987, **65** : 2338-2341

ZENSER TV, MATTAMAL MB, ARMBRECHT MJ, DAVIS BB. Benzidine binding to nucleic acids mediated by the peroxidative activity of prostaglandine endoperoxide synthetase. *Cancer Res* 1980, **40** : 2839-2845

ZHONG Z, TROLL W, KOENIG K, FRENKEL K. Carcinogenic sulfide salts of nickel and cadmium induce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer Res* 1990, **50** : 5764-5770