



Université Mohammed V  
AGDAL - RABAT



Faculté des Sciences de Rabat

## **Cours en Ecotoxicologie**

### **Module M19 : Biologie Marine et Ecotoxicologie**

#### **Element 2 : Biologie Marine**

**SVI5- BE**

**Pr. Mariam Naciri**  
**Année 2011-2012**

# **Cours 1 : Les produits chimiques génotoxiques**

**1/ Qu'est-ce que la génotoxicité?**

**2/ La génotoxicité, la mutagénicité et la cancérogénicité**

**3/ La toxicité génétique et l'identification du risque**

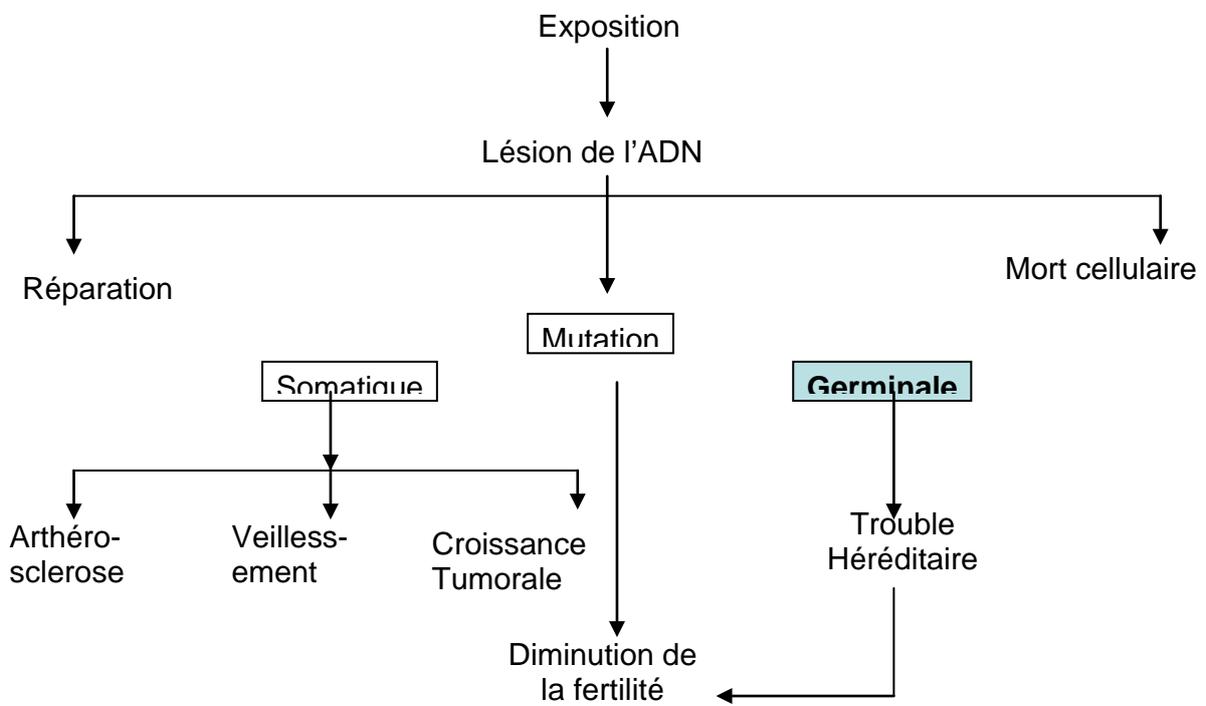
**4/ La surveillance biologique génétique**

**5/ La surveillance biologique cytogénétique**

**6/ Les problèmes liés aux études de surveillance biologique chez l'humain**

**7/ La pertinence de la surveillance biologique génétique aux fins de l'évaluation du risque de cancer**

**8/ Considérations éthiques et surveillance biologique génétique**



**Figure 1** Représentation schématique du processus génotoxique et de ses répercussions sur la santé humaine

| <b>Solvants</b>                | <b>Produits chimiques recherchés</b>                                  | <b>Urine/sang</b> | <b>Techniques analytiques</b>  |
|--------------------------------|---|-------------------|--|
| N,N-diméthylformamide          | N-méthylformamide   | Urine             | Chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique (CG-DTI)   |
| 2-Ethoxyéthanol et son acétate | Acide éthoxyacétique  | Urine             | Extraction, dérivaison et chromatographie en phase gazeuse avec détection à ionisation de flamme (CG-FID)        |
| Hexane                         | 2,4-Hexanedione   | Urine             | Extraction, (hydrolyse) et CG-FID  |
|                                | Hexane  | Sang              | CG-FID avec espace de tête   |
| Méthanol                       | Méthanol  | Urine             | CG- FID avec espace de tête  |
| Styrène                        | Acide mandélique  | Urine             | Filtration et CLHP-UV  |
|                                | Acide phénylglyoxylique   | Urine             | Filtration et CLHP-UV  |
|                                | Styrène   | Sang              | CG-FID avec espace de tête   |
| Sulfure de carbone             | Acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique                               | Urine             | Chromatographie liquide haute performance avec détection ultraviolette (CLHP-UV)                                 |
| Toluène                        | Acide hippurique  | Urine             | Filtration et CLHP-UV  |
|                                | <i>o</i> -Crésol  | Urine             | Hydrolyse, extraction et CG-FID  |
|                                | Toluène   | Sang              | CG-FID avec espace de tête   |
| Trichloroéthylène              | Toluène   | Urine             | CG-FID avec espace de tête   |
|                                | Acide trichloroacétique (TCA)   | Urine             | Colorimétrie ou estérification et chromatographie en phase gazeuse avec détection à capture d'électrons (CG-DCE) |
|                                | Composés trichlorés totaux (TCA + trichloroéthanol libre et conjugué) | Urine             | Oxydation et colorimétrie, ou hydrolyse, oxydation, estérification et CG-DCE                                     |
|                                | Trichloroéthylène   | Sang              | CG-DCE avec espace de tête   |
| Xylènes                        | Acides méthylhippuriques (trois isomères, séparés ou combinés)        | Urine             | CG-FID avec espace de tête   |

| <b>Solvants</b>                | <b>Produits chimiques recherchés</b>                                  | <b>Urine/Sang</b> | <b>Techniques analytiques</b>  |
|--------------------------------|---|-------------------|--|
| N,N-diméthylformamide          | <i>N</i> -méthylformamide   | Urine             | Chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique (CG-DTI)   |
| 2-Ethoxyéthanol et son acétate | Acide éthoxyacétique  | Urine             | Extraction, dérivation et chromatographie en phase gazeuse avec détection à ionisation de flamme (CG-FID)  |
| Hexane                         | 2,4-Hexanedione   | Urine             | Extraction, (hydrolyse) et CG-FID<br><br>CG- FID avec espace de tête   |
|                                | Hexane  | Sang              |  |
| Méthanol                       | Méthanol  | Sang              | CG- FID avec espace de tête  |
| Styrène                        | Acide mandélique<br>Acide phénylglyoxylique                           | Urine<br>Urine    | Filtration et CLHP-UV<br>Filtration et CLHP-UV   |
|                                | Styrène   | Sang              | CG-FID avec espace de tête   |
| Sulfure de carbone             | Acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique                               | Urine             | Chromatographie liquide haute performance avec détection ultraviolette (CLHP-UV)   |
| Toluène                        | Acide hippurique<br><i>o</i> -Crésol                                  | Urine<br>Urine    | Filtration et CLHP-UV<br>Hydrolyse, extraction et CG-FID   |
|                                | Toluène<br>Toluène  | Sang<br>Urine     | CG-FID avec espace de tête<br>CG-FID avec espace de tête   |
| Trichloroéthylène              | Acide trichloroacétique (TCA)   | Urine             | Colorimétrie ou estérification et chromatographie en phase gazeuse avec détection à capture d'électrons (CG-DCE)<br><br>Oxydation et colorimétrie, ou hydrolyse, oxydation, estérification et CG-DCE<br><br>CG-DCE avec espace de tête |
|                                | Composés trichlorés totaux (TCA + trichloroéthanol libre et conjugué) | Urine             |  |
|                                | Trichloroéthylène   | Sang              |  |
| Xylènes                        | Acides méthylhippuriques (trois isomères, séparés ou combinés)        | Urine             | CG-FID avec espace de tête   |

**Tableau 1 :** Exemples de techniques analytiques utilisées pour la surveillance biologique d'une exposition à des solvants organiques

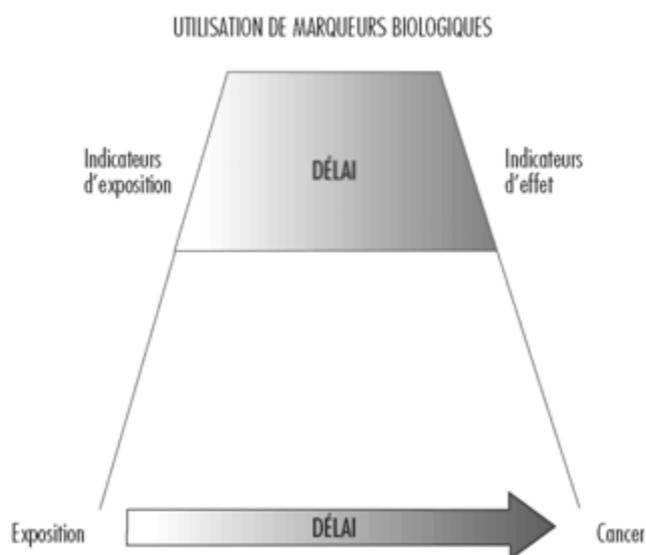


**Figure 2 :** Relations entre génotoxicité et cancérogénicité

| Classification des agents cancérogènes | Rapport génotoxicité/cancérogénicité | %  |
|--|--------------------------------------|----|
| 1: cancérogènes humains avérés         | 24/30                                | 80 |
| 2A: cancérogènes humains probables     | 14/20                                | 70 |
| 2B: cancérogènes humains potentiels    | 72/128                               | 56 |
| 3: non classés                         | 19/66                                | 29 |

Sources: CIRC

**Tableau 2** : Génotoxicité des produits chimiques évalués par le CIRC



**Figure 3** : Intérêt du pouvoir prédictif des marqueurs biologiques aux fins de la prévention des risques dans certaines populations

| <b>Marqueurs de surveillance génétique</b>     | <b>Echantillons cellulaires/tissulaires</b>       |
|--|---|
| Aberrations chromosomiques                     | Lymphocytes                                       |
| Echanges entre chromatides sœurs               | Lymphocytes                                       |
| Micronoyaux                                    | Lymphocytes                                       |
| Mutations ponctuelles (gène HPRT, par exemple) | Lymphocytes et autres tissus                      |
| Adduits à l'ADN                                | ADN isolé de cellules/tissus                      |
| Adduits protéiniques                           | Hémoglobine, albumine                             |
| Cassures de brin d'ADN                         | ADN isolé de cellules/tissus                      |
| Activation d'oncogène                          | ADN ou protéines spécifiques isolées              |
| Mutations/oncoprotéines                        | Différents tissus et cellules                     |
| Réparation d'ADN                               | Cellules isolées à partir d'échantillons sanguins |

**Tableau 3 :** Marqueurs biologiques utilisés pour la surveillance génétique en cas d'exposition à des produits génotoxiques. Echantillons cellulaires/tissulaires les plus couramment utilisés



**Figure 4 :** Chromosomes de lymphocytes humains à la métaphase montrant une mutation chromosomique induite (flèche pointée vers un fragment acentrique)



**Figure 5 :** Pertinence des marqueurs de surveillance biologique génétique pour la prévision des risques de cancer

| Produits/exposition  | Tests cytogénétiques <sup>1</sup> |           |        |     |    |
|--|-----------------------------------|-----------|--------|-----|----|
|  | Humain                            |           | Animal |     |    |
|  | AC                                | SCE<br>MN | AC     | SCE | MN |
| <b>GROUPE 1: cancérogènes avérés chez l'humain</b>                     |                                   |           |        |     |    |
| Arsenic et composés arsenicaux   | ?                                 | ?         | +      |     | +  |
| Amiante  |                                   | ?         | -      |     | -  |
| Benzène  | +                                 |           | +      | +   | +  |
| Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhylméthyl éther (qualité technique) | (+)                               |           | -      |     |    |
| Chlorure de vinyle   | +                                 | ?         | +      | +   | +  |
| Composés hexavalents du chrome   | +                                 | +         | +      | +   | +  |
| Composés du nickel   | +                                 | -         | ?      |     |    |
| Cyclophosphamide   | +                                 | +         | +      | +   | +  |
| Fumée de tabac   | +                                 | ++        |        | +   |    |
| Melphalan  | +                                 | +         | +      |     |    |
| Radon  | +                                 |           | -      |     |    |
| <b>GROUPE 2A: cancérogènes probables chez l'humain</b>                 |                                   |           |        |     |    |
| Acrylonitrile  | -                                 |           | -      |     | -  |
| Adriamycine  | +                                 | +         | +      | +   | +  |
| Cadmium et composés cadmiques  | -                                 | (-)       | -      |     |    |
| Cisplatine   |                                   | +         | +      | +   |    |
| Dibromure d'éthylène   | -                                 | -         | -      | +   | -  |
| Epichlorhydrine  | +                                 |           | ?      | +   | -  |
| Formaldéhyde   | ?                                 | ?         | -      |     | -  |
| Oxyde d'éthylène   | +                                 | ++        | +      | +   | +  |
| <b>GROUPE 2B: cancérogènes potentiels chez l'humain</b>                |                                   |           |        |     |    |
| Composés du plomb  | ?                                 | ?         | ?      | -   | ?  |
| DDT  | ?                                 |           | +      |     | -  |
| Diméthylformamide  | (+)                               |           |        | -   | -  |
| Herbicides chlorophénoxy (2,4-D et 2,4,5-T)                            | -                                 | -         | +      | +   | -  |
| Styrène  | +                                 | ? +       | ? +    | +   | +  |
| 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine                          | ?                                 |           | -      | -   | -  |
| Vapeurs de soudage   | +                                 | +         | -      | -   |    |

**Tableau 4 :** Produits cancérogènes pour l'humain utilisés en milieu professionnel et ayant fait l'objet de tests cytogénétiques à la fois chez l'humain et chez l'animal (pouvoir cancérogène avéré, probable ou potentiel)

<sup>1</sup> AC = aberrations chromosomiques, SCE = échanges de chromatides sœurs, MN = micronoyaux.

(-) = relation négative dans une seule étude - = relation négative

(+) = relation positive dans une seule étude + = relation positive

? = sans conclusion possible zone non renseignée = test non effectué

Source: CIRC, *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 43 à 50.

| Nature de l'information   | Destinataires de l'information |                    |           |
|---|--------------------------------|--------------------|-----------|
|   | Personne concernée             | Médecin du travail | Employeur |
| Objet du test   | •                              | •                  | 1         |
| Justification du test   | •                              | 1                  | 1         |
| Risques encourus  | •                              | 1                  | 1         |
| Données confidentielles   | •                              | 1                  |           |
| Mesures envisagées pour améliorer l'hygiène et réduire l'exposition |                                | •                  | 1         |

**Tableau 5 :** Etudes de surveillance biologique génétique en médecine du travail et principes éthiques liés au droit à l'information