

## Effets sur le développement foetal de l'exposition humaine à des xénobiotiques

Les effets carcinogènes des expositions environnementales *in utero*

Période : avril 2009 à août 2009

Larissa TAKSER

Université de Sherbrooke – Département Obstétrique Gynécologie – Sherbrooke, Québec – Canada

Mots clés : Cancer, Exposition prénatale, Fœtus, Grossesse

Cette note couvre les effets carcinogènes des expositions *in utero* aux substances environnementales anthropiques. Durant la période couverte par la note, très peu d'études abordent ce sujet.

**Modulation par les antioxydants plasmatiques de l'effet de l'exposition prénatale aux HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) sur la formation des adduits HAP-ADN dans le sang du cordon**

## Analyse

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des polluants communs qui se trouvent dans l'eau, l'air ambiant et la nourriture. Certains HAP, sont reconnus potentiellement mutagènes<sup>(1)</sup> et cancérigènes par leur capacité de se lier à l'ADN de façon irréversible. La formation des adduits<sup>(2)</sup> HAP-ADN est une étape intermédiaire critique à la formation des tumeurs. Les adduits HAP-ADN, servant comme biomarqueurs d'effet carcinogène, ont été associés au risque de cancer chez l'Homme et chez l'animal. Les auteurs de l'étude (Kelvin *et al.*, 2009) ont émis l'hypothèse d'un effet protecteur des antioxydants sur la formation des adduits HAP-ADN suite à l'exposition aux HAP *in utero*. L'étude porte sur 328 grossesses recrutées au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>e</sup> trimestre et suivies jusqu'à l'accouchement. L'exposition aux HAP (pyrène et 8 HAP cancérigènes) a été estimée au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse par monitoring individuel de 48 heures utilisant une pompe à air au niveau de la zone de respiration. La concentration des adduits HAP-ADN a été estimée par la mesure de l'adduit au benzo(a)pyrène, B(a)P-ADN, dans le sang maternel et du cordon. Les micronutriments suivants ont été analysés : vitamine A,  $\alpha$ - et  $\gamma$ -tocophérol,  $\alpha$ - et trans- $\beta$ -carotène,  $\beta$ -cryptoxanthine, lutéine/zeaxanthine et trans-lycopène. Pour l'analyse finale, les 5 derniers nutriments ont été regroupés sous forme d'une variable « caroténoïdes ». Les résultats de cette étude démontrent que l'association positive entre l'exposition aux HAP et la présence d'adduits B(a)P-ADN dans le sang du cordon est plus forte et statistiquement significative seulement chez les sujets ayant une faible concentration en  $\alpha$ -tocophérol et caroténoïdes. Les concentrations « faibles » ont été définies comme les valeurs inférieures à la médiane de la distribution dans la population étudiée. Les auteurs concluent à un possible effet protecteur des

micronutriments contre les effets délétères des HAP sur l'ADN et contre le risque de cancer associé à l'exposition prénatale aux HAP.

## Commentaire

L'étude est de bonne qualité. Les mesures d'exposition et d'effets sont fiables et valides. Toutefois, il faut noter que l'exposition aux HAP était mesurée uniquement dans l'air ambiant et pas dans d'autres milieux, bien que l'information sur les autres sources potentielles des HAP ait été collectée par questionnaire. La taille d'échantillon est assez importante (328 grossesses) mais la puissance statistique n'est pas indiquée. Les auteurs discutent les limites et les biais potentiels, mais il est peu probable qu'ils influencent significativement les résultats rapportés. Comme mécanisme biologique les auteurs proposent une hypothèse plausible d'induction d'une enzyme de détoxification – glutathion-S-transférase – par les antioxydants). Cette étude suggère que les enfants des familles ayant un faible apport en micronutriments ont un risque plus élevé de développer des dommages d'ADN face aux expositions environnementales. Les résultats de cette étude sont importants de point de vue de la prévention potentielle des dommages induits par les cancérigènes environnementaux qui agiraient par le même mécanisme de toxicité – dommages de l'ADN, chez le fœtus et le jeune enfant. La contribution de cette étude à la connaissance scientifique est significative, dans la mesure où très peu de travaux ont été publiés jusqu'ici dans ce domaine sur le fœtus en particulier.

## Impact de la période et de la durée de l'exposition à l'arsenic sur l'apparition des lésions prolifératives et des néoplasies<sup>(3)</sup> chez la souris C3H

### Analyse

L'exposition chronique à l'arsenic *via* l'eau potable durant la vie entière constitue un problème de santé publique dans de nombreux pays. Les études épidémiologiques rapportent une association entre arsenic et cancers de la peau, du rein, du foie, des poumons et de la vessie. Dans les zones contaminées, la durée de l'exposition peut excéder 50 ans, sachant que la période de latence pour la cancérogenèse peut s'étendre sur 25 à 45 ans. Quelques études épidémiologiques suggèrent que l'exposition à l'arsenic, en particulier *in utero* et durant l'enfance, pourrait être associée aux cancers de la vessie et des poumons à l'âge adulte (Marshall *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2006). Les études expérimentales confirment ces observations. Toutefois, il est difficile de distinguer les effets de l'exposition précoce des effets des expositions plus tardives en se fondant sur les données existantes. L'objectif l'étude d'Ahlborn *et al.* (2009) est de tester, différentes « fenêtres » de susceptibilité à l'exposition chronique à l'arsenic. Les auteurs ont comparé l'exposition *in utero* seulement (du jour 8 au jour 19 de la gestation) aux expositions chroniques en commençant l'exposition à partir de la gestation (jour 8 de gestation), de la pré-puberté (jour 21 post-natal) et de la post-puberté (jour 56 post-natal). Les souris ont reçu l'arsénite de sodium ajouté à de l'eau potable à une concentration d'environ 85 ppm ou 8 mg/kg. L'apport individuel en arsenic n'a pas été estimé. L'euthanasie des animaux a été faite au jour postnatal 365. Les effets sur la croissance, le poids des organes et l'histologie ont été évalués. Les analyses d'arsenic dans le foie des animaux ont été faites à 3 reprises durant l'expérience. Les résultats indiquent une augmentation de l'hyperplasie de la vessie chez les animaux exposés à l'arsenic en période postnatale par rapport à ceux qui ont été exposés *in utero* uniquement et aux souris témoins. Curieusement, le groupe contrôle a développé un nombre important des néoplasies de la glande surrénale, du foie et de l'utérus.

### Commentaire

L'étude d'Ahlborn *et al.* (2009) aborde un sujet très pertinent en termes de risques sanitaires notamment. Cependant, la description de la méthodologie n'est pas assez détaillée pour imaginer le protocole d'une étude aussi complexe. Par exemple, le nombre de femelles gestantes n'est pas indiqué et on ne peut donc pas interpréter les raisons des variations importantes du nombre de souriceaux : 41 témoins *versus* 10 souris du groupe exposé après le jour 56 (post-puberté). Par ailleurs, on ne sait pas si les souris du même groupe proviennent de la même portée. Toutes ces informations sont pourtant cruciales pour évaluer la qualité d'un modèle développemental.

Les conclusions émises dans la discussion sont trop affirmatives pour une étude dont les résultats sont obtenus à partir d'un

nombre très limité des animaux. Par exemple, seules des tendances statistiquement non significatives ont été observées dans le groupe exposé uniquement pendant la vie *in utero*.

Mais les auteurs concluent que l'exposition *in utero* augmente le nombre des néoplasies urogénitales. En fait, il s'agit plutôt d'une étude exploratoire n'apportant pas d'arguments solides sur le danger de l'exposition à l'arsenic *in utero* en comparaison avec l'exposition postnatale.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

La revue des deux articles parus durant la période couverte par la note permet de constater que la recherche sur les expositions *in utero* et leur potentiel cancérogène reste limitée.

D'une part, les études épidémiologiques mettent de plus en plus souvent en évidence des associations entre les expositions prénatales et le risque de cancer. Concernant les contaminants cancérogènes pénétrant le placenta et agissant *via* le mécanisme de dommages d'ADN tels que les HAP, les biomarqueurs indiquent des effets toxiques précoces au niveau de l'ADN. Compte tenu de l'irréversibilité de ces liaisons avec l'ADN et le rôle que l'ADN joue dans la croissance chez l'enfant, il est fort probable que ces expositions puissent contribuer au développement des cancers de l'adulte. La publication de Kelvin *et al.* (2009) est d'autant plus intéressante qu'elle définit une population à risque pour les effets génotoxiques. Pour les contaminants agissant comme des perturbateurs endocriniens (par exemple : phtalates), les données épidémiologiques ont atteint une masse critique suffisante pour associer certains cancers aux expositions prénatales (Main *et al.*, 2009). D'autre part, compte tenu du fait que le délai entre une exposition *in utero* et le développement d'un cancer est long (souvent de l'ordre de plusieurs dizaines d'années), la méthode expérimentale est pertinente pour répondre à la question sur l'impact de ces expositions sur la santé à l'âge adulte. L'étude d'Ahlborn *et al.* (2009) a tenté d'aborder cette question pour l'arsenic. D'autres études récentes, telles que celle de Cameron *et al.* (2009) sur le cancer du sein, suggère un lien causal entre les expositions prénatales et le développement du cancer. En conclusion, la recherche sur le développement de certains cancers en lien avec des expositions prénatale aux cancérogènes d'origine environnementale est actuellement en développement. À l'heure actuelle, la preuve incluant les données épidémiologiques et expérimentales n'existe que pour quelques substances (par exemple : dieldrine).

## Les effets carcinogènes des expositions environnementales *in utero*

Larissa TAKSER

### Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Cord blood, Environmental exposure, Gestation, Pregnancy, Prenatal exposure.

### Publications analysées

**Ahlborn GJ, Nelson GM, Grindstaff RD *et al.*** Impact of life stage and duration of exposure on arsenic-induced proliferative lesions and neoplasia in C3H mice. *Toxicology*. 2009 ; 262(2):106-13.

**Kelvin EA, Edwards S, Jedrychowski W *et al.*** Modulation of the effect of prenatal PAH exposure on PAH-DNA adducts in cord blood by plasma antioxidants. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009 ; 18(8):2262-8.

### Revue de la littérature

**Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J.** Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr. Dev.* 2009 ; 14:167-73.

### Publications de référence

**Cameron HL, Foster WG.** Developmental and lactational exposure to dieldrin alters mammary tumorigenesis in Her2/neu transgenic mice. *PLoS ONE*. 2009 ; 4(1):e430.

**Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y *et al.*** Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007 ; 99(12):920-8.

**Smith AH, Marshall G, Yuan Y *et al.*** Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic *in utero* and in early childhood. *Environ. Health Perspect.* 2006 ; 114(8):1293-6.

### Lexique

- (1) Mutagène : indique que le produit peut modifier le génome, c'est-à-dire provoquer des mutations sur l'ADN.
- (2) Adduits à l'ADN : (Pour addition et produits) produit de réaction entre un produit chimique et l'ADN suite à une exposition aux produits chimiques environnementaux qui, après pénétration dans l'organisme, sont activés en composés très réactifs qui se fixent par liaison covalente à l'ADN. Ils peuvent être mutagènes et cancérigènes.
- (3) Néoplasie : formation histologique nouvelle. Le terme est souvent utilisé pour désigner les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.