

## Facteurs de susceptibilité individuelle aux risques environnementaux et professionnels

# Intérêt des indicateurs biologiques de susceptibilité dans l'évaluation des expositions chimiques

Période : avril 2009 à août 2009

Catherine TOMICIC

Institut universitaire romand de Santé au Travail – Groupe « Stratégies d'évaluation » – Lausanne – Suisse

Mots clés : Susceptibilité individuelle, Indicateurs biologiques, Risques chimiques

La variabilité interindividuelle au sein de la population générale se manifeste à plusieurs niveaux aussi bien externe pour des différences physiologiques qu'interne pour des différences toxicocinétiques<sup>(1)</sup> et toxicodynamiques<sup>(2)</sup>.

Face à une agression chimique par exemple, nous ne réagissons en effet pas tous de manière identique. Entre le moment de l'exposition à un composé toxique et la maladie, une suite d'événements biologiques peut survenir. La façon dont cette suite d'événements se développera chez une personne dépend de sa susceptibilité individuelle aux risques chimiques. Celle-ci peut être déterminée par des facteurs génétiques, physiopathologiques (âge, sexe, grossesse, hormones, maladies, alimentation, etc.) et environnementaux.

## Polymorphisme génétique du CYP2E1 – indicateurs biologiques de susceptibilité lors d'expositions professionnelles au styrène

### Analyse

La famille des cytochromes P450<sup>(3)</sup> joue un rôle important dans le métabolisme des solvants, particulièrement le CYP2E1, identifié comme l'enzyme principale intervenant dans le métabolisme du styrène (groupe 2B selon le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC)). Une dizaine de variantes génétiques ont été identifiées, les plus fréquentes étant l'allèle de référence CYP2E1\*1 et trois variantes (CYP2E1\*5B, CYP2E1\*6, CYP2E1\*7B).

Rueff *et al.* (2009) ont procédé à une revue de la littérature concernant les effets génétiques du styrène et les différents indicateurs biologiques existant pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. Les auteurs consacrent un paragraphe aux indicateurs biologiques de susceptibilité et présentent différentes études sur le polymorphisme génétique du CYP2E1. Une recherche *in vitro* (Laffon *et al.*, 2003) met en évidence une relation entre le polymorphisme du CYP2E1\*6 et les modifications d'ADN dans les leucocytes humains. Plusieurs études *in vivo* (Vodicka *et al.*, 2001 et 2003; Haufroid *et al.*, 2001; Godderis *et al.*, 2004) démontrent un lien entre le génotype du CYP2E1 et les effets biologiques observés dus à des expositions professionnelles au styrène. Ces observations sont généralement de faibles puissances statistiques et parfois contradictoires.

Une étude récente réalisée par une équipe scientifique espagnole, Prieto-Castelló *et al.* (2009), apporte de nouveaux éléments. Les chercheurs ont investigué la possible utilisation des variantes génétiques du CYP2E1 pour l'évaluation des risques lors d'expositions professionnelles au styrène.

Une population de 49 travailleurs exposés au styrène (concentration moyenne dans l'air : 362,7 mg/m<sup>3</sup> ou 85,1 ppm) et un groupe contrôle ont été sélectionnés. Les principaux métabolites du styrène, l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique, ont été mesurés dans l'urine. Pour le génotypage du CYP2E1, les chercheurs ont développé une nouvelle méthode à partir d'échantillons de salive, qui présente l'avantage d'être non-invasive. Le phénotypage du CYP2E1 a été déterminé à partir d'échantillons de sang selon une méthode de quantification relative.

Les fréquences obtenues pour les différents génotypes sont cohérentes avec des valeurs de la littérature. Les résultats sont les suivants :

- 1 - une induction du CYP2E1, chez les travailleurs exposés au styrène dont l'expression du CYP2E1 dans les lymphocytes sanguins était corrélée à l'intensité de l'exposition évaluée par la somme des concentrations urinaires des deux métabolites (acides mandélique et phénylglyoxylique) ;
- 2 - une relation entre le phénotype et le génotype du CYP2E1 (de manière significative pour le CYP2E1\*5) avec la variante hétérozygote présentant une activité plus faible que celle de type sauvage ;
- 3 - une relation entre le génotype et les concentrations urinaires en métabolites du styrène (à la limite du statistiquement significatif pour le CYP2E1\*5).

Ces observations vont dans le sens de l'hypothèse de la réduction de l'activité enzymatique du CYP2E1 en présence d'allèles mutants conformément à ce qui a été observé dans des études antérieures.

Les chercheurs ont pris en compte quelques variables confondantes, dont les plus importantes pour ce genre de cas de figure : la consommation d'alcool et de tabac ainsi que

l'obésité. Les variations associées à ces paramètres ne sont pas statistiquement significatives.

#### Commentaire

Même si une faible proportion d'individus est porteuse du génotype hétérozygote, cette étude est encourageante pour l'utilisation des variantes génétiques du CYP2E1 comme indicateurs biologiques de susceptibilité lors d'expositions professionnelles au styrène.

L'étude ne détaille pas suffisamment les données relatives à l'évaluation de l'exposition des travailleurs au solvant dans l'air. Davantage d'informations sur la stratégie d'échantillonnage du styrène atmosphérique seraient utiles. Par ailleurs, l'étendue des niveaux de solvant mesurés dans l'air indique une variabilité importante, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile.

### Proposition d'indicateurs biologiques de susceptibilité dans l'évaluation des expositions professionnelles au cadmium

#### Analyse

**Nordberg (2009)** a publié un article très intéressant sur la toxicologie du cadmium, substance classée dans le groupe 1 par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC). Il a retracé l'histoire des connaissances sur les effets toxiques ainsi que sur l'évaluation du risque lié aux expositions environnementales et professionnelles de la substance métallique. Après le premier rapport en 1858 sur des symptômes aigus ressentis chez les humains, il n'y a pas eu de progrès des connaissances sur les effets toxiques du cadmium pendant les 50 années suivantes. Dès les années 1950, des études toxicologiques témoignent des effets au niveau des poumons, des os et des reins observés chez des travailleurs exposés au cadmium. Au Japon, le Ministère de la Santé a publié en 1968 une déclaration sur les symptômes de la maladie *Itai-Itai*<sup>(4)</sup> consécutive à l'empoisonnement par le cadmium. Durant les 50 dernières années, la compréhension du mécanisme des effets toxiques dus au cadmium s'est améliorée avec la découverte de la métallothionéine, protéine non-enzymatique de faible poids moléculaire, qui joue un rôle important dans le métabolisme et la détoxification des métaux. Selon des études récentes (Lu *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 2006) l'expression génétique de la métallothionéine dans les lymphocytes ainsi que les auto-anticorps contre la métallothionéine dans le plasma sanguin seraient des indicateurs biologiques potentiels de susceptibilité lors d'expositions au cadmium. A cadmiurie égale, les individus qui ont une forte expression du gène de la métallothionéine dans leurs lymphocytes circulants ont une enzymurie plus faible; les personnes chez lesquelles une augmentation de la concentration circulante des anticorps antimétallothionéines est observée ont un excès de risque de néphropathie tubulaire.

Chang *et al.* (2009) ont récemment montré que l'expression génétique de la métallothionéine (en particulier les isoformes de métallothionéines I (MT-I)) dans les lymphocytes circulants est

bien un biomarqueur potentiel lors d'expositions professionnelles au cadmium. La population étudiée consistait d'un groupe de travailleurs (n = 91; groupe contrôle: n = 26) issu d'une fonderie de cadmium installée dans la province du Hunan en Chine. Les niveaux d'expression génétique des MT-I chez les personnes exposées augmentaient avec la concentration en cadmium dans l'urine ainsi qu'avec celle dans le sang. Un dysfonctionnement rénal a pu être mis en évidence pour les expositions élevées au cadmium, indiquant également une corrélation entre les indices de dysfonction rénal et les niveaux d'expression génétique de l'isoforme MT-IA. L'analyse statistique a pris en compte des potentiels covariables comme par exemple la fumée active.

#### Commentaire

**Nordberg (2009)** qui condense les connaissances d'un produit sur une durée de 150 ans, rappelle que les mécanismes de toxicité renferment beaucoup de secrets et une amélioration de leur compréhension mène à d'autres façons d'évaluer un risque chimique. Il présente l'évolution des connaissances toxicologiques par rapport à une substance et l'adaptation des indicateurs biologiques au fur et à mesure de leur utilisation et de la présence du polluant dans l'environnement.

Les nouveaux potentiels biomarqueurs de susceptibilité lors d'expositions au cadmium montrent qu'il est possible de mettre en évidence des effets toxiques précoces. La nécessité de pouvoir détecter des effets biologiques précoces dus à des expositions chimiques est en constante augmentation, que ce soit pour les métaux, les solvants, les poussières de bois, les pesticides ou encore les perturbateurs endocriniens.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

La surveillance biologique est un outil de plus en plus utilisé dans l'évaluation de risques chimiques lors d'expositions professionnelles. Différents indicateurs biologiques existent, dont les indicateurs biologiques, d'effets et de susceptibilité.

Les sociétés occidentales sont en présence d'un phénomène qui prend de l'ampleur. Les expositions à des risques chimiques dites aiguës laissent de plus en plus la place à celles dites chroniques, de faibles doses et de sources de polluants multiples, ce qui justifie l'intérêt de développer des indicateurs biologiques d'effets et de susceptibilité. Par contre, comme on peut le constater dans les articles présentés, les mécanismes de toxicité des substances étudiées doivent être connus en profondeur, ce qui n'est pas toujours le cas, surtout pour des polluants qui ont été introduits récemment dans notre environnement. En effet, ces derniers ne nous permettent pas d'avoir assez de recul par rapport à leurs effets à long terme.

Néanmoins, la variabilité interindividuelle due à la susceptibilité doit absolument trouver sa place dans l'établissement des normes d'expositions professionnelles (Lutz, 2002; Nielson et Ovrebø, 2008).

## Intérêt des indicateurs biologiques de susceptibilité dans l'évaluation des expositions chimiques

Catherine TOMICIC

Une des missions principales des spécialistes du domaine de la santé est de protéger la population des agressions chimiques, en tenant compte des personnes les plus sensibles, et de ne pas tolérer des abus de ce genre d'approche qui pourraient mener à une marginalisation sociale de certains individus (dépistage génétique lors d'embauches professionnelles).

### Mots clés utilisés pour la recherche

Biological indicators of susceptibility, Biomarkers of susceptibility, Environmental exposure, Environmental risk, Individual susceptibility, Occupational exposure, Occupational risk.

### Publications analysées

**Nordberg GF.** Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238(3):192-200.

**Prieto-Castelló MJ, Cardona A, Marhuenda D et al.** Use of the CYP2E1 genotype and phenotype for the biological monitoring of occupational exposure to styrene. *Toxicol. Lett.* 2010; 192(1):34-9.

### Revue de la littérature

**Bozina N, Bradamante V, Lovrić M.** Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh. Hig Rada Toksikol.* 2009; 60(2):217-42.

**Fowler BA.** Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238(3):294-300.

**Rueff J, Teixeira JP, Santos LS et al.** Genetic effects and biotoxicity monitoring of occupational styrene exposure. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 399(1-2):8-23.

### Publications de référence

**Chang X, Jin T, Chen L et al.** Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2009; 234(6):666-72.

**Chen L, Jin T, Huang B et al.** Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China. *Toxicol. Sci.* 2006; 91(1):104-12.

**Godderis L, De Boeck M, Haufroid V et al.** Influence of genetic polymorphisms on biomarkers of exposure and genotoxic effects in styrene-exposed workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 2004; 44(4):293-303.

**Haufroid V, Buchet JP, Gardinal S et al.** Importance of genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes for the

interpretation of biomarkers of exposure to styrene. *Biomarkers.* 2001; 6(3):236-49.

**Laffon B, Perez-Cadahia B, Pávaro E et al.** Individual sensitivity to DNA damage induced by styrene *in vitro*: influence of cytochrome p450, epoxide hydrolase and glutathione S-transferase genotypes. *Toxicology.* 2003; 186(1-2):131-41.

**Lu J, Jin T, Nordberg GF et al.** The application of metallothionein (MT) gene expression in peripheral blood lymphocytes (PBLs) as a biomarker of cadmium exposure. *Biometals.* 2004; 17(5):569-70

**Lutz WK.** Differences in individual susceptibility to toxic effects of chemicals determine the dose-response relationship and consequences of setting exposure standards. *Toxicol. Lett.* 2002; 126(3):155-8.

**Nielsen GD, Ovrebo S.** Background, approaches and recent trends for setting health-based occupational exposure limits: a minireview. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51(3):253-69.

**Vodicka P, Soucek P, Tates AD et al.** Association between genetic polymorphisms and biomarkers in styrene-exposed workers. *Mutat. Res.* 2001; 482(1-2):89-103.

**Vodicka P, Koskinen M, Stetina R et al.** The role of various biomarkers in the evaluation of styrene genotoxicity. *Cancer Detect. Prev.* 2003; 27(4):275-84.

### Publications non sélectionnées

**Ayçiçek A, Sargin R, Kenar F et al.** Can Rh antigens be a risk factor in noise-induced hearing loss? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266(3):363-6.

*Fait partie du thème de la veille scientifique mais pas tout à fait du sujet de la note d'actualité scientifique: nuisance physique et non chimique.*

**Hirvonen A.** Gene-environment interactions in chronic pulmonary diseases. *Mutat. Res.* 2009; 667(1-2):132-41.

*Fait partie du thème de la veille scientifique mais pas tout à fait du sujet de la note d'actualité scientifique: focalise sur les maladies pulmonaires chroniques.*

**Hoyos-Giraldo LS, Carvajal S, Cajas-Salazar N et al.** Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes. *Mutat. Res.* 2009; 666(1-2):8-15.

*Fait partie du thème de la veille scientifique et également du sujet de la note d'actualité scientifique mais l'article met plus en avant les analyses des indicateurs biologiques d'effets.*

**Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S et al.** Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(6):964-9.

*Fait partie du thème de la veille scientifique et également du sujet de la note d'actualité scientifique.*

**Shaik AP, Jamil K.** Individual susceptibility and genotoxicity in workers exposed to hazardous materials like lead. *J. Hazard. Mater.* 2009; 168(2-3):918-24.

*Fait partie du thème de la veille scientifique et également du sujet de la note d'actualité scientifique mais l'article met plus en avant les analyses des indicateurs biologiques d'effets.*

## Lexique

- (1) Toxicocinétique: étude du devenir des substances toxiques dans l'organisme vivant au cours du temps. La toxicocinétique des substances est généralement décrite par quatre processus: absorption, distribution, métabolisme et élimination. La variabilité biologique est associée à des changements dans ces quatre processus.
- (2) Toxicodynamique: effet des substances toxiques au niveau des principaux organes et systèmes susceptibles d'être atteints. La susceptibilité interindividuelle dans la réponse à un toxique peut être due à la variabilité de l'affinité des récepteurs par exemple ou encore à celle des processus de réparation.
- (3) Famille des cytochromes P450: le métabolisme des xénobiotiques est généralement divisé en deux étapes. La première étape, dite de phase 1, est catalysée par une classe d'enzymes, les mono-oxygénases ou enzymes du cytochrome P450 (CYP). Les gènes codant pour ces protéines sont connus et présentent un haut degré de polymorphisme. En plus du polymorphisme génétique, d'autres facteurs, comme l'âge, le sexe ou l'origine ethnique, peuvent influencer leur activité enzymatique.
- (4) Maladie *Itai-Itai*: littéralement: maladie *aïe-aïe*. Dans les années 50, des cas d'intoxication massive au cadmium sont survenus dans la préfecture de Toyama, au Japon. Le cadmium a été déversé dans les cours d'eau des montagnes par les industries minières. L'eau contaminée fut utilisée pour l'irrigation des champs de riz. L'intoxication au cadmium provoque un ramollissement des os et une insuffisance rénale. La maladie est ainsi nommée à cause des violentes douleurs localisées à la colonne vertébrale et aux articulations.