

Étude des effets biologiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) en liant biomarqueurs d'exposition et biomarqueurs d'effet

Marie-Cécile CHALBOT | chalbot@uab.edu

University of Alabama at Birmingham - School of Public Health, Environmental Health Sciences - Birmingham, Alabama - États-Unis

Mots clés : Biomarqueurs d'effet, fonction ovarienne, hydroxy-HAP, inflammation, santé cardiovasculaire

La surveillance biologique des expositions aux contaminants de l'environnement permet de déterminer la quantité de contaminant qui est absorbée par l'organisme. L'étude des biomarqueurs d'effet permet d'estimer la dose qui induit un effet biologique et de comprendre les facteurs influençant l'apparition de maladies ou de pathologies (1). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) sont des polluants issus de la combustion incomplète de la matière organique. Ils sont émis dans l'air principalement par le chauffage au bois résidentiel et le trafic ; on les trouve à l'état gazeux et dans les particules. Les HAPs se forment aussi lors de la cuisson de grillades et dans les fritures, ils peuvent être présents dans l'alimentation (2). Certains composés de la famille des HAPs sont des cancérigènes connus, comme le benzo[*a*]pyrène. Les métabolites des HAPs réagissent avec l'ADN pour former des adduits, entraînant l'élimination des bases sur lesquelles ils sont liés ou des mutations s'ils ne sont pas éliminés. Ils induisent aussi des réactions inflammatoires et la production d'espèces réactives de l'oxygène, augmentant alors le risque de dommages oxydatifs de l'ADN (3). Les HAPs ont aussi des propriétés perturbatrices endocriniennes (4). Ils entrent dans l'organisme à la fois par inhalation, ingestion d'aliments et par contact avec la peau. Dans les articles commentés dans cette note, l'exposition aux HAPs est déterminée par la mesure de leurs métabolites. On obtient ainsi une dose interne qui intègre chaque mode d'exposition. Ensuite, ces marqueurs sont liés à différents effets biologiques que l'on peut tester. L'article de Luderer et al. présente l'analyse d'effets endocriniens sur le cycle menstruel et l'article de Barthe et al. cible les effets sur l'inflammation, la santé vasculaire et les dommages à l'ADN.

Association entre les biomarqueurs d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la fonction reproductive pendant les cycles menstruels de la femme

Luderer U. et al. (2017). Associations between urinary biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and reproductive function during menstrual cycles in women. *Environ Int*, vol.100: p.110-120.

Résumé

L'exposition aux hydrocarbures polycycliques aromatiques a un effet sur la fertilité des femmes, notamment d'après des études d'exposition à la fumée de cigarette ou chez les fumeurs. L'objectif de cette étude est de corrélérer biomarqueurs d'exposition aux HAPs et biomarqueurs de la fonction reproductive. Les concentrations urinaires de l'hormone lutéinisante (LH) et l'estrone-3-glucuronide (E3G) de 51 femmes (dont six fumeuses) vivant en Californie, ont mesurées pendant plusieurs mois à partir d'urine recueillie sur une tige absorbante et placée dans un moniteur de fertilité. Les données ont été collectées à partir du 6^e jour du cycle jusqu'à la fin de la période d'ovulation, pour un total de 305 cycles menstruels, toutes participantes

confondues. L'urine a été collectée au dixième jour de deux (trois participants) ou trois cycles (48 participants) pour faire l'analyse de dix métabolites hydroxylés des HAPs (OH-HAPs). Cette étude a mis en évidence un effet de l'exposition aux HAPs sur la durée de la phase folliculaire et sur les concentrations en LH pendant cette phase, le moment où a lieu le pic de LH et sur les modifications des concentrations en E3G lors de l'ovulation. Une approche statistique bayésienne a montré que les concentrations en OH-HAPs améliorent le modèle de référence ajusté sur les variables dont les effets endocriniens sont connus (indice de masse corporelle, apport d'alcool ou de caféine, activité physique, etc...). Les effets observés peuvent être opposés, en fonction du métabolite étudié. Une augmentation des métabolites du fluorène est associée à une augmentation de la concentration maximale de LH avant et pendant le pic, alors qu'une augmentation des métabolites du naphthalène et du phénanthrène sont associés à une diminution de cette concentration. Le fait de fumer induit une augmentation importante des concentrations en métabolites de l'estradiol, mais n'a pas d'effet sur l'hormone LH. Certains métabolites des HAPs induisent une augmentation ou une diminution d'E3G, en proportions moindres.

Commentaire

Cette étude montre que l'exposition aux HAPs a un effet sur le cycle menstruel et sur les concentrations hormonales détectées dans les urines, ce qui peut être considéré comme un effet perturbateur endocrinien. C'est une des premières études qui aborde les effets d'une exposition aux HAPs sur la production de LH, chez des femmes en âge de procréer, sans se limiter aux effets de la fumée tabagique. Une diminution du taux de LH chez des jeunes filles avant la puberté a été observée pour une exposition prénatale à la fumée de cigarette (5). La méthode utilisée pour mesurer les biomarqueurs de la fonction reproductive est facile à mettre en œuvre, fiable et peu coûteuse. Cependant, les concentrations en hormones ne prennent pas en compte la concentration en créatinine de l'urine. D'autre part, les analyses des métabolites d'HAPs dans les urines n'ont pas été faites pour chaque cycle. Le fait de fumer a un effet œstrogénique plus important que certains métabolites d'HAPs qui ont été détectés séparément. Chez les fumeuses, les HAPs sont absorbés par inhalation, ce qui est la principale source d'exposition. Les concentrations en HAPs étant élevées dans la fumée de cigarette et la vitesse de sécrétion des métabolites dans les urines lors de l'inhalation entraînent des différences par rapport aux autres modes d'absorption. D'autres constituants de la fumée de cigarette absorbés et métabolisés par l'organisme peuvent avoir aussi un effet sur la production d'hormones durant le cycle. Il serait pertinent d'isoler l'effet de l'alimentation sur la fonction reproductrice, et éventuellement recommander aux femmes de réduire leur exposition afin d'augmenter leurs chances d'avoir un enfant. Une autre étude a révélé que les concentrations en OH-HAPs sont plus faibles dans une cohorte au Danemark que la cohorte NHANES* aux Etats-Unis (6). Il serait également intéressant de comparer les marqueurs d'effets dans des populations ayant différents niveaux d'exposition.

Association entre les processus d'inflammation, les dommages à l'ADN et l'exposition aux polluants de l'environnement

Barth A. et al. (2017). Association between inflammation processes, DNA damage, and exposure to environmental pollutants. *Environ Sci Pollut Res*, vol.24(1): p.353-362.

Résumé

La pollution de l'air extérieur, en particulier la pollution par les particules, est un facteur de risque de maladies respiratoires, cardiovasculaires, de diabète et de certains cancers. L'explication la plus probable serait la capacité d'engendrer un stress oxydatif et une inflammation. Depuis peu, la communauté scientifique s'intéresse à l'effet de la pollution de l'air sur la fonction endothéliale. Cette étude a pour objectif de déterminer s'il existe un lien entre l'exposition aux polluants de l'air, les marqueurs d'inflammation et de la fonction endothéliale, ainsi que l'apparition de lésions à l'ADN. Un groupe de 45 chauffeurs de taxi exposés à la pollution de l'air extérieur et un autre de 40 personnes travaillant dans des bureaux, donc non-

exposés (groupe contrôle) et tous non-fumeurs, ont été inclus dans cette étude. Les concentrations en 1-Hydroxypyrene (1-OHP) ont été mesurées dans les urines pour estimer l'exposition aux HAPs. Celles-ci sont significativement plus élevées chez les chauffeurs de taxi par rapport au groupe contrôle ($p < 0.0001$). Les concentrations en cytokines pro-inflammatoires sont significativement plus élevées chez les chauffeurs de taxi ($p < 0.0001$). L'expression des molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) est également fortement augmentée dans les polynucléaires neutrophiles (PNN) chez les chauffeurs de taxi par rapport à celle du groupe contrôle ($p < 0.001$), mais reste similaire dans le cas des monocytes. Ces molécules sont produites dans les leucocytes suite à une inflammation et sont aussi présentes dans l'endothélium. L'activité des enzymes NTPDase dans les plaquettes est également plus forte chez les chauffeurs de taxi par rapport au groupe contrôle. Enfin, les cassures de l'ADN et la fréquence de micronoyaux (MN, marqueur de génotoxicité) dans les cellules buccales sont plus élevées chez les chauffeurs de taxi. Le test des comètes qui révèle les cassures d'ADN, réalisé en présence d'enzymes de réparation met en évidence des dommages oxydatifs chez les chauffeurs de taxi, alors que pour le groupe contrôle, aucun dommage n'est observé. L'étude montre une association entre le biomarqueur d'exposition et le pourcentage d'ICAM-1 dans les neutrophiles, les quantités d'ADN endommagé et la fréquence des micronoyaux ($p < 0.05$). Les concentrations du marqueur pro-inflammatoire IL-6 sont positivement corrélées aux dommages à l'ADN et au nombre de micronoyaux ($p < 0.001$). En comparaison, les concentrations en 1-OHP sont faiblement corrélées aux dommages à l'ADN. Les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle limiter les réponses inflammatoires peut diminuer l'apparition de cancers dus à la pollution.

Commentaire

Cette étude assez complète montre une association entre une exposition élevée aux HAPs et des dommages à l'ADN. Ces effets sont dus à l'augmentation de l'inflammation induite par les HAPs quand ils sont absorbés par l'organisme. Cette étude a mis en évidence une forte corrélation entre les taux d'interleukine IL-6 et les dommages à l'ADN. On sait que les métabolites des HAPs forment des adduits à l'ADN entraînant l'élimination de ses bases. L'inflammation peut donc avoir également un effet sur la stabilité de l'ADN. L'avantage de cette étude est que différents biomarqueurs prenant en compte la réponse cellulaire (inflammation et dysfonction endothéliale) et des effets physiologiques (dommages à l'ADN) ont été analysés. L'inflammation induite par l'exposition aux HAPs a également un effet sur la fonction endothéliale. Cette étude corrobore aussi l'hypothèse selon laquelle l'inflammation serait à l'origine de maladies cardio-vasculaires, notamment l'artériosclérose (7). Les PNN sont les premières cellules auto-immunes impliquées dans une réponse inflammatoire lorsque des lésions de l'endothélium se forment. La surexpression des cellules d'adhésion favorise l'apparition de plaque d'athérome. Le mécanisme implique aussi les plaquettes qui activent les neutrophiles lors de l'apparition

d'athérosclérose. D'autre part, cette étude montre qu'il existe une faible corrélation entre les concentrations en 1-OHP (biomarqueur d'exposition aux HAP) et les dommages à l'ADN. Ceci s'explique par la présence d'autres constituants dans les polluants susceptibles d'induire une inflammation, par exemple le noir de carbone, les particules fines et les métaux lourds. Une autre étude a mis en évidence des associations entre les particules fines et les ICAM circulant dans le sang (8). Les chauffeurs de taxi sont exposés aux polluants émis par le trafic, donc soumis à une exposition spécifique. L'exposition à d'autres types de contaminants peut avoir des effets biologiques similaires. L'utilisation de ces biomarqueurs peut s'avérer intéressante pour comparer différents types d'émissions, en milieu professionnel ou non.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux publications étudient les associations entre biomarqueurs d'exposition aux HAPs et biomarqueurs d'effets. La première étude montre des effets perturbateurs endocriniens car l'exposition aux HAPs a un effet sur les taux d'hormones lors du cycle menstruel, alors que la deuxième met en évidence l'effet de l'inflammation sur la santé vasculaire et la structure de l'ADN. Dans la première étude, plusieurs métabolites d'HAPs sont dosés alors que dans la deuxième, seul le métabolite hydroxylé 1-OHP est quantifié. Bien que 1-OHP soit un marqueur adéquat de l'exposition à l'ensemble des HAPs, il est observé dans la première étude que des effets différents et parfois contraires sont observés pour des métabolites, du fait de la relation structure-fonction des HAPs. Analyser les dix métabolites des HAPs dans les urines pour étudier les relations entre biomarqueurs d'exposition et biomarqueurs d'effets semble plus approprié. Les concentrations en 1-OHP dans la première étude sont du même ordre de grandeur que celles de la population peu exposée dans la deuxième étude. Ces biomarqueurs d'effet sont donc importants à mesurer dans des études de surveillance biologique à grande échelle, sur des cohortes françaises et internationales, et également en milieu professionnel. Les données de ces publications montrent l'intérêt de réduire les émissions des HAPs dans l'air et l'impact non négligeable de l'alimentation sur l'exposition aux HAPs.

GENERAL CONCLUSION

These two publications study the associations between biomarkers of exposure to PAHs and biomarkers of effect. The first study shows endocrine disrupting properties because exposure to PAHs has an effect on hormone levels during the menstrual cycle, while the second demonstrates the effect of inflammation on vascular health and the DNA structure. In the first study, several PAH metabolites are measured whereas in the second 1-OHP only is measured. Even though 1-OHP is an adequate marker of exposure to all PAHs, it is observed in the first study that different and sometimes contrary effects are observed for different metabolites, due to the structure-function relationship of the PAHs. Analyzing the ten metabolites of PAHs in urine to study the relationship between exposure biomarkers and effect biomarkers seems more appropriate. The concentrations of 1-OHP in the first study are of the same order of magnitude as those of the low-exposure population in the second study. These biomarkers of effect are therefore important to measure in large-scale biological surveillance studies, on French and international cohorts, and also on the working environment. The data from these publications show the value of reducing wood heating or at least their emissions and the significant impact of food on exposure to PAHs.

Lexique

Endothélium : Tissu qui constitue la paroi interne des artères. Les biomarqueurs de la fonction endothéliale sont des indicateurs de l'intégrité des artères.

HAP mono-hydroxylés (OH-HAP) : Métabolites des HAPs.

1-Hydroxypyrrène (1-OHP) : Métabolite du pyrène, marqueur d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Hormone lutéinisante (LH) : Hormone fabriquée par l'hypophyse chez la femme et qui déclenche l'ovulation.

Œstrone-3-glucuronide (E3G) : Métabolite de l'œstradiol, hormone féminine de la famille des œstrogènes. E3G s'accumule dans les urines au moment de l'ovulation.

Molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) : Protéines transmembranaires de la famille des immunoglobulines qui permettent aux leucocytes de s'accrocher sur les cellules endothéliales.

Micronoyaux (MN) : Noyaux présents dans le cytoplasme de cellules pendant la division cellulaire. Ils peuvent provenir de fragments de chromosomes sans centromères ou de chromosomes entiers qui ne peuvent pas migrer vers les pôles de la cellule en division.

NTPDase : Enzyme qui prend part à l'hydrolyse des nucléotides et est mesurée lorsque les plaquettes sont incubées avec de l'ATP. Lorsque l'ATP est hydrolysée en ADP, l'ADP induit alors l'agrégation des plaquettes

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey.

Perturbateur endocrinien (1-OHP): Molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme

Polynucléaires neutrophiles (PNN): Cellules sanguines circulantes qui interviennent dans l'inflammation.

Publications de référence

1 Ryan PB. et al. (2007). Using biomarkers to inform cumulative risk assessment. *Environ Health Perspect*;115 (5): 833-40.

2 Santonicola S. et al. (2017). Comparative study on the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk and infant formula and risk assessment. *Chemosphere*;175 : 383-90.

3 Sun H. et al. (2017). Dose-response relationship between urinary polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites and urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Chinese general population. *Chemosphere*;174 :506-14.

4 Teil MJ et al. (2016). Endocrine disruptive compounds in gaseous and particulate outdoor air phases according to environmental factors. *Chemosphere*;146 : 94-104.

5 Gollenberg AL et al.(2015). In utero exposure to cigarette smoking, environmental tobacco smoke and reproductive hormones in US girls approaching puberty. *Horm Res Paediatr*;83 (1):36-44.

6 Rosofsky A et al. (2017).Exposure to multiple chemicals in a cohort of reproductive-aged Danish women. *Environ Res*;154:73-85.

7 Soehnlein O. (2012).Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*;110 (6):875-88.

8 Pope CA. et al. (2016). Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res*;119 (11):1204-14.

Revues de la littérature

Haines DA. et al. (2016) An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian health measures survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health*; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.002>.

Ewa B, Danuta MS. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J Appl Genet* 2016; doi:10.1007/s13353-016-0380-3.

Yang L. et al. (2017). Biomarkers of the health outcomes associated with ambient particulate matter exposure. *Sci Total Environ*;579 ():1446-59.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.