



## Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID: 6210

**To cite this version:** Pfohl-Leszkowicz, Annie (2010) Implication du polymorphisme d'enzymes de métabolisation et/ou de réparation dans le suivi de travailleurs exposés au styrène, à des solvants, des pesticides ou à l'arsenic. *Bulletin de veilles scientifiques* (n°10). pp. 118-122. ISSN 1950 - 4764

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@listes.diff.inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@listes.diff.inp-toulouse.fr)

## Facteurs de susceptibilité individuelle aux risques environnementaux et professionnels

# Implication du polymorphisme d'enzymes de métabolisation et/ou de réparation dans le suivi de travailleurs exposés au styrène, à des solvants, des pesticides ou à l'arsenic

Annie PFOHL-LESZKOWICZ

Institut National Polytechniques de Toulouse - ENSA Toulouse - Département BioSyM agrobiopole - UMR CNRS 5503 - Auzeville-Tolosane

Mots clés : **Arsenic, Cytochrome 2E1, Exposition professionnelle, Glutathion-S-transférase, Pesticide, Polymorphisme génétique, Réparation ADN, Styrène**

Les cancérogènes environnementaux sont convertis, par des enzymes de métabolisation (dits de phase I ou de fonctionnalisation) et des enzymes de phase II ou de conjugaison), en métabolites réactifs pouvant se fixer à l'ADN. La plupart de ces enzymes sont polymorphes : le polymorphisme<sup>1</sup> génétique est la base de la susceptibilité individuelle. Il est défini comme une différence par rapport au gène de référence, observée chez au moins 1 % des individus. Pour des expositions équivalentes, deux individus de même poids, même âge, même sexe peuvent avoir des taux plasmatiques<sup>2</sup> de toxiques ou de métabolites variant de 1 à 1000 s'expliquant par des capacités d'absorption, de métabolisation et d'élimination différentes régulées génétiquement. La réponse toxique d'un individu vis-à-vis d'un contaminant va dépendre de ses capacités à transporter la substance, à la métaboliser et à réparer les lésions initiales sur l'ADN. Les enzymes de réparation sont aussi polymorphes. L'identification de certains variants alléliques<sup>3</sup> de gène comme marqueurs de susceptibilité<sup>4</sup> peut constituer un outil précoce de diagnostic et de pronostic.

### Génotypage<sup>5</sup> et phénotypage<sup>6</sup> du cytochrome<sup>7</sup> P450 2E1 CYP2E1 pour le suivi des individus exposés professionnellement au Styrène

Le styrène est utilisé dans la fabrication de pièces en plastique pour bateau, ainsi que dans d'autres secteurs industriels comme celui de la fabrication des résines polyester (matériaux composites). L'exposition au styrène peut se produire par voie inhalatoire et cutanée. 90 % du styrène absorbé (c'est-à-dire étant passé dans le sang) est transformé en acide mandélique (MA) et phénylglyoxylique (PGA), métabolites éliminés dans les urines. La surveillance biologique aux expositions au styrène est fondée sur la mesure de ces métabolites urinaires en fin de poste (mesure faite après les 8 heures de travail). Une différence interindividuelle importante du taux de ces métabolites est observée chez les travailleurs exposés à des quantités équivalentes en styrène. Cette différence interindividuelle semble liée à la métaboli-

sation du styrène. La première étape de métabolisation du styrène en 7,8 époxy-styrène (SO) est due au CYP 2E1. Le SO forme des adduits<sup>8</sup> à l'ADN responsables d'aberrations chromosomiques, d'échanges de chromatides sœurs et de micronoyaux dans les lymphocytes. Le CYP 2E1 est présent majoritairement dans le foie, bien qu'il soit aussi exprimé dans le poumon, le rein, la muqueuse nasale et la moelle osseuse. Cette enzyme présente un polymorphisme chez l'Homme. Les variants CYP2E1\*5B sont associés à une activité réduite de l'activité de ce cytochrome comparée aux individus homozygotes<sup>9</sup> de type sauvage. Des études préliminaires laissent penser que les différences interindividuelles de mesure des métabolites MA + PGA dans les urines des travailleurs seraient dues à ce polymorphisme. Le but de l'étude de **Prieot-Castello et al. (2008)** est d'une part de développer une méthode d'analyse du polymorphisme du CYP 2E1 à partir des cellules buccales et d'autre part d'étudier si le génotypage et phénotypage de ce CYP peut être utilisé pour optimiser le suivi biologique de l'exposition au styrène chez des travailleurs. Une population de 49 travailleurs exposés au styrène, d'âge moyen 43,4 ans, a été sélectionnée et comparée à 49 travailleurs non exposés présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de taille, de mode de vie. Le génotypage a été réalisé à partir de l'ADN extrait des cellules buccales par PCR (poly chain reaction), quant au phénotypage, il a été réalisé par mesure de l'expression du CYP2E1 (quantification de l'ARN messenger<sup>10</sup> (ARNm)) dans les lymphocytes. Une corrélation positive et significative a été mise en évidence entre l'excrétion urinaire des deux métabolites urinaires (MA & PGA) du styrène et l'expression du CYP 2E1 dans le sang, confirmant que cet isoforme<sup>11</sup> contribue largement à la métabolisation du styrène chez l'Homme. Du fait de l'existence d'une grande variation dans l'activité du CYP 2E1, il est important de prendre en compte cette notion dans l'interprétation du suivi biologique. Dans cette étude, les auteurs montrent, sur le plan statistique, que les individus hétérozygotes<sup>12</sup> CYP 2E1\*5B excrètent moins de MA & PGA que les homozygotes. Une tendance identique (mais non significative) est observée pour les individus CYP2E1\*6.

L'étude de **Priot-Castello *et al.* (2008)**, bien que préliminaire, ouvre des perspectives intéressantes en termes d'évaluation de l'exposition au styrène. Le génotypage et le phénotypage devraient permettre un meilleur suivi biologique des individus exposés au styrène. Cette étude met en avant également la possibilité d'utiliser les cellules buccales, ce qui représente une méthode moins invasive, plus rapide et moins chère que l'utilisation de lymphocytes. Le nombre d'individus impliqués dans cette étude étant toutefois faible, ce type d'étude devrait être réalisé à plus grande échelle pour en augmenter la significativité et ainsi en consolider les conclusions.

### **Influence du polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation et de réparation de l'ADN dans l'apparition des aberrations chromosomiques (CA)<sup>13</sup> des travailleurs exposés à des solvants organiques**

Des études épidémiologiques (IARC, 1989 ; Lynge *et al.*, 1997) ont conduit le CIRC (centre international de la recherche sur le cancer) à classer l'exposition aux peintures comme cancérigène. Les peintures et diluants contiennent des solvants organiques. Plus de la moitié de ces peintures ou solvants est utilisée pour peindre les voitures. Les travailleurs concernés par ces activités sont exposés à un mélange de solvants incluant : benzène, toluène, xylène, alcools. Le benzène en est l'un des constituants principaux, bien connu pour être clastogène<sup>14</sup> et cancérigène. Le benzène est métabolisé en phénol et hydroquinone, puis ré-oxydé en benzoquinone par le CYP2E1. Les autres solvants suivent en général les mêmes voies métaboliques. Le stress oxydatif et les benzoquinones produites sont responsables de l'effet génotoxique (cassure d'ADN, oxydation des bases pontage, adduits à l'ADN) conduisant à des CA et à la formation de micronoyaux. La conjugaison aux glutathion grâce aux glutathion-S-transférases<sup>15</sup> permet de limiter les dommages oxydatifs et faciliter l'élimination. Des études préliminaires ont mis en évidence une corrélation entre le polymorphisme du CYP2E1 et la fréquence des aberrations chromosomiques chez les travailleurs exposés. Les génotypes GSTM1 et GSTT1 « nuls » sont aussi corrélés à une augmentation de CA et risque de cancers. Les cassures simple brin et double brins sont respectivement réparées par XRCC1<sup>16</sup> et XRCC3. Ces deux enzymes sont polymorphes. Trois polymorphismes codants majeurs ont été mis en évidence pour XRCC1 (XRCC1<sup>194</sup> Arg/Trp ; XRCC1<sup>280</sup> Arg/His ; XRCC1<sup>399</sup> Arg/Gln), un seul pour XRCC3 (XRCC3<sup>241</sup> Thr/Met). Dans cette étude croisée, il s'agit d'étudier la fréquence des CA chez les travailleurs en fonction du polymorphisme des enzymes de métabolisation (CYP2E1, GSTM1 et GSTT1) et des enzymes de réparation XRCC1 & XRCC3. La population de l'étude de **Hoyos-**

**Giraldo *et al.* (2009)** inclut 400 hommes sains. Deux cents travailleurs étaient exposés depuis plus de 5 ans au même mélange (21,58% toluène ; 17,45% isobutane ; 15,77% m-xylène ; 11,45% hexane ; 8,58% novène ; 6,76% 2,3-diméthylhexane ; 8,01 éthylbenzène ; 5,79 % p-xylène ; 3,55 % octane et environ 50 autres produits dont le taux < 1%) dans le cadre d'une activité de peinture de voitures. Ces individus étaient exposés 8h par jour sans aucune protection (ni masque, ni gants). La population témoin a été recrutée parmi les administratifs de l'université voisine, sans exposition à ces solvants. Les fumeurs, ex-fumeurs et personnes ayant subi des traitements médicaux susceptibles d'entraîner des mutations ont été exclus. L'âge moyen dans les groupes exposé et témoin était comparable. Le sang de tous les individus a été collecté pour l'analyse des aberrations chromosomiques et génotypage. La fréquence des CA est associée au statut « exposé » (3,43 ± 0,18% versus 2,52 ± 0,13 %) et ce bien que les doses soient faibles. La différence entre exposés et référents est significative à partir de 5 ans d'exposition. Pour tester l'implication du polymorphisme des divers enzymes, le risque relatif (RR) a été calculé en prenant comme référence le génotype 'sauvage'. Il y a une fréquence significativement plus élevée de CA chez les travailleurs GSTM1 nul (RR 1,33, 95 % CI 1,31-1,69) ; XRCC1<sup>194</sup> Arg/Trp, Trp/Trp (RR 1,23 95 % CI 1,08-1,4), CYP2E1 C1/C1 (= type sauvage) (RR 1,2, 95 % CI 1,05-1,37) ; GSTT1 positif (RR 1,49 ; 95% CI 1,31-1,69) ; XRCC1<sup>280</sup> Arg/Arg (RR 1,44, 95 % CI 1,26-1,64) et XRCC3<sup>241</sup> Thr/Thr (RR 1,54, 95 % CI 1,34-1,76).

L'étude de **Hoyos-Giraldo *et al.* (2009)** montre que les CA sont influencées par l'exposition aux solvants de peintures, mais également par la susceptibilité génétique liée aux polymorphismes d'enzymes de métabolisation et de réparation. De ces résultats il peut être tiré comme conclusion que si la réparation des dommages à l'ADN est correcte, l'impact du polymorphisme des enzymes de métabolisation sera moindre. En complément de méthodes de protection adéquates, la mesure des CA associée au génotypage peut constituer un outil de surveillance des dommages génétiques chez les travailleurs exposés. Elle présente par ailleurs une valeur prédictive du risque de développer un cancer.

### **Augmentation des dommages à l'ADN chez les producteurs de fruits exposés aux pesticides en relation avec le polymorphisme du GSTP1 et de l'enzyme de réparation XRCC1**

Des méta-analyses (Zahm *et al.*, 1997 ; Khuder & Mutgi, 1997) ont montré que les agriculteurs exposés aux pesticides avaient un risque plus élevé de développer des leucémies et des myélomes que les individus non exposés. Les pesticides organophosphorés comme le parathion ou mala-

thion deviennent des intermédiaires réactifs (paraoxon ou malaoxon) après métabolisation via le CYP 3A4/5. Ces métabolites sont ensuite hydrolysés par la paraoxonase (PON). Le paraoxon est hydrolysé en diéthylphosphate et 4 nitrophénol, ou bien conjugué au glutathion. Dans une étude précédente, les auteurs ont mis en évidence une relation entre les dommages à l'ADN (mesurés par le test des comètes), et le polymorphisme de la GSTP1 chez des travailleurs exposés aux pesticides. Le polymorphisme du CYP 3A5 semblait également exercer une influence. Les capacités de réparation des dommages à l'ADN par les systèmes XRCC1 et XPD<sup>17</sup> sont aussi impliquées dans la carcinogénicité des pesticides. Dans cette étude, **Wong et al. (2008)** ont étudié l'implication du polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation (CYP 3A et GST) et de réparation (XRCC1 et XPD). Pour cela, ils ont comparé 135 producteurs de fruits exposés aux pesticides à 106 personnes non exposées. L'exposition présente et passée aux pesticides et le type d'exposition (lors de la dilution, du mélange, de l'épandage ou du lavage du matériel) ainsi que la fréquence d'utilisation ont été répertoriés. Environ 40 pesticides différents ont été utilisés : insecticides organophosphorés, insecticides carbamates, insecticides pyréthrinoïdes, fongicides, régulateur de croissance. L'exposition a fait l'objet d'une classification qualitative (forte, faible, nulle) car aucune mesure de l'air ambiant n'a été réalisée. L'analyse des cassures d'ADN et le génotypage ont été réalisés sur le sang des individus prélevé au milieu de la semaine de traitement. Les individus les plus exposés aux pesticides ont des dommages à l'ADN plus importants reflétés par la taille de queue de la comète qui est d'autant plus grande que l'exposition est élevée. La taille de la comète est significativement plus importante chez les individus exprimant le génotype GSTP1 Ile-Ile (comparé au Ile-Val/Val-Val,  $p=0,03$ ). Il en est de même pour les individus fortement exposés et porteurs du génotype XRCC1<sup>399</sup> Arg/Arg (comparés aux XRCC1<sup>399</sup> Arg-Gln/Gln-Gln,  $p=0,03$ ). Une relation est également observée avec le génotype XPD<sup>312</sup> Asp-Asp associé à plus de dommages à l'ADN que pour Asp-Asn/Asn-Asn ( $p<0,01$ ). Par contre il n'y a aucun lien avec le CYP 3A5, XRCC1<sup>194</sup>, XRCC1-77 ni XPD<sup>751</sup>. Une analyse par régression linéaire multiple montre que les individus les plus à risque sont ceux ayant le génotype GSTP1 Ile-Ile et XRCC1<sup>399</sup> Arg/Arg.

Ce génotype XRCC1<sup>399</sup> Arg/Arg est associé à une augmentation d'adduits à l'ADN, une augmentation des mutations au niveau du gène suppresseur de tumeur p53 et un allongement du cycle cellulaire. Il est intéressant de noter que les individus XRCC1<sup>399</sup> Gln présentent moins de dommages à l'ADN sans doute en raison d'une augmentation de l'apoptose.

Les auteurs ne confirment pas l'implication du CYP 3A5, mais ceci est sans doute dû au fait du nombre limité d'individus et donc à une sous-représentation de certains polymorphismes. Les populations n'étaient pas totalement équivalentes du point de vue âge (plus âgée chez les exposés), ce qui a pu entraîner un léger biais malgré la prise en compte partielle du facteur âge dans les analyses multivariées. En effet les comètes sont plus importantes chez les sujets ayant plus de 54 ans. Néanmoins, cette étude suggère l'importance non seulement des enzymes de métabolisation (GSTP1), mais également celles de réparation (XRCC) dans la susceptibilité des individus lors d'exposition aux pesticides. Un lien avec la formation d'adduit à l'ADN a été établi.

### **Rôle des enzymes de réparation de l'ADN dans le développement de cancer de la vessie lors d'exposition à l'arsenic**

L'arsenic est un cancérigène dont la présence dans l'eau est réglementée. L'ingestion *via* l'eau d'arsenic inorganique provoque des cancers de la peau, des poumons et de la vessie, voire des reins. Pour des expositions inférieures à 10µg/L, divers effets sont observés : perturbation endocrinienne ; dérégulation hormonale ; modification de la transcription ; altération de cycle cellulaire ; prolifération cellulaire. Des études préliminaires (Applebaum *et al.*, 2007 ; Thirumaran *et al.*, 2006). mettent en avant le fait que le développement du cancer de la peau par exposition à l'arsenic est modulé par la capacité de réparation des dommages à l'ADN, notamment XRCC3 et ERCC2. Le but de l'étude d'**Andrew et al. (2009)** était de tester ces hypothèses sur le modèle du cancer de la vessie. Sur la base du registre des cancers du New Hampshire, 342 individus souffrant de cancer de la vessie et exposés à l'arsenic ont été comparés à 549 personnes témoins. L'exposition à l'arsenic a été évaluée par la mesure de l'arsenic dans les ongles. Cette mesure constitue un biomarqueur<sup>18</sup> reflétant l'exposition par l'eau de boisson contenant l'arsenic sur une période de 6 à 12 mois. Les populations étudiées étaient majoritairement composées d'hommes d'origine caucasienne, de moyenne d'âge de 62 ans. Une fréquence plus élevée de cancers de la vessie est observée en relation avec une contamination importante en arsenic chez les hétérozygotes XRCC3 comparés aux homozygotes 'type sauvage' (OR 2,8 [1,1-7,3]). Le statut de fumeur a été pris en compte pour établir une nouvelle stratification de la population. L'élévation du risque pour les individus XRCC3<sup>-241</sup> est significatif uniquement pour les fumeurs et les anciens fumeurs lors d'une forte exposition à l'arsenic (> 90<sup>ème</sup> percentile de la concentration d'arsenic dans les ongles, OR 2,9 [1,2-8,2]) comparé au non fumeurs (> 90<sup>ème</sup> percentile concentration arsenic dans les ongles, OR 1,3 [0,1-12]). Une association non significative est observée avec le polymorphisme ERCC2 D312N (= XPD 312) (pour

les fumeurs OR 2,7 (0,8-9) versus OR 1,4 (0,1-19) pour les non-fumeurs).

Cette étude confirme l'implication de l'arsenic dans le développement du cancer de la vessie. Les risques apparaissent d'autant plus élevés que les individus sont fumeurs (ou ex fumeurs) et qu'ils ont le polymorphe XRCC3-241 ou ERCC2 D312N des enzymes de réparation.

La puissance statistique limitée de cette étude résulte en partie du faible nombre d'individus fortement exposés inclus, mais permet malgré tout de mettre en évidence l'implication majeure des enzymes de réparation et l'effet synergique entre tabagisme et arsenic. Cette étude confirme que la mesure du taux d'arsenic dans les ongles constitue un bon biomarqueur d'exposition.

## Conclusion générale

Les quatre études analysées avaient pour but de mettre en évidence les associations possibles entre l'exposition à divers polluants, l'apparition de cancer ou altération du matériel génétique et le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de réparation. Les polluants pris en compte sur le lieu de travail étaient le styrène, les solvants, les pesticides. Une étude portait sur certains polluants environnementaux (arsenic dans l'eau). Divers biomarqueurs (métabolites urinaires, aberrations chromosomiques, cassures de l'ADN) ont été analysés et permettent d'établir des associations non seulement avec l'exposition aux polluants, mais également avec la susceptibilité individuelle.

Le polymorphisme du CYP2E1 joue un rôle important dans le métabolisme du styrène et des solvants organiques contenus dans les peintures. Certains génotypes de ce CYP entraînent une diminution du taux de métabolites urinaires du styrène, ne traduisant pas une plus faible exposition. Les caractéristiques enzymatiques doivent donc être prises en considération dans le suivi des travailleurs. Ce polymorphisme associé au caractère GST M1 & T1 nul, ainsi qu'au polymorphisme d'enzymes de réparation, augmente les risques de cancer, pouvant être reflétés par la mesure des aberrations chromosomiques chez les individus exposés aux solvants organiques. Ces études mettent en avant l'implication de plusieurs polymorphismes et pointent l'importance primordiale des enzymes de réparation. Suivant le polluant, un même génotype pourra augmenter le risque, le diminuer ou ne pas exercer d'influence. Ainsi XRCC1<sup>194</sup> augmente les risques liés aux solvants, alors qu'il n'intervient pas dans le risque « pesticides ». Dans le cas de XRCC3<sup>241</sup>, ce sont les

homozygotes Thr/thr qui ont le plus de risque vis-à-vis des solvants de peinture, alors que ce sont les hétérozygotes qui sont le plus à risque dans le cas des cancers de la vessie liés à l'arsenic. Dans toutes les études, un parallélisme entre les biomarqueurs d'exposition et /ou d'effet, le développement de cancer et le génotypage et/ou phénotypage a été mis en évidence. La validation de ces biomarqueurs et le génotypage des individus dans des cas d'exposition spécifique constituent des outils pour l'évaluation et la gestion du risque (suivi de l'efficacité de moyens de protections, notamment). Il a aussi été mis en évidence la possibilité d'utiliser les cellules buccales (à la place des lymphocytes) pour la réalisation de ces analyses, ce qui constitue une amélioration dans les études de suivi biologique, dans la mesure où ces prélèvements sont simples, moins coûteux et non invasifs. Ces études montrent aussi qu'il faut rester vigilant en termes de limites acceptables établies pour une exposition à un seul produit. Il est important de considérer les éventuels effets synergiques entre produits, ainsi que la plus grande susceptibilité de certains individus de par leur patrimoine génétique vis-à-vis de certaines enzymes impliquées dans la toxification/ détoxification et réparation des dommages.

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Biotransforming enzyme, Cytochrome, Cytogenetic markers, DNA repair, Environmental pollution, Genetic polymorphism, Genetic susceptibility, Glutathione-S-transferase, Occupational pollution.

## Publications analysées

Andrew AS, Mason RA, Kelsey KT *et al.* DNA repair genotype interacts with arsenic exposure to increase bladder cancer risk. *Toxicol. Lett.* 2009; 187(1):10-4.

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. *Mut. Res.* 2009; 666(1-2):8-15.

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.* 2009; 192(1):34-9.

Wong RH, Chang SY, Ho SW *et al.* Polymorphisms in metabolic GSTP1 and DNA-repair XRCC1 genes with an increased risk of DNA damage in pesticide-exposed fruit growers. *Mut. Res.* 2008 ; 654(2):168-75.

## Revue de la littérature

Applebaum KM, Karagas MR, Hunter DJ *et al.* Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire. *Environ. Health Perspect.* 2007 ; 115(8):1231-6.

Atkinson TJ. A review of the role of benzene metabolites and mechanisms in malignant transformation: summative evidence for a lack of research in nonmyelogenous cancer types. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2009 ; 212(1):1-10.

Dougherty D, Garte S, Barchowsky A *et al.* NQO1, MPO, CYP2E1, GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and biological effects of benzene exposure--A literature review. *Toxicol. Lett.* 2008 ; 182(1-3):7-17.

IARC. Occupational exposures in paint manufacture and painting. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 1989 ; 47:329-442.

Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am. J. Ind. Med.* 1997 ; 32(5):510-6.

Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 ; 8(3) 406-19.

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.

Thirumaran RK, Bermejo JL, Rudnai P *et al.* Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis.* 2006 ; 27(8):1676-81.

Zahm SH, Ward MH, Blair A. Pesticides and cancer. *Occup. Med.* 1997 ; 12(2):269-89.

## Publications non sélectionnées

Betti M, Neri M, Ferrante D *et al.* Pooled analysis of NAT2 genotypes as risk factors for asbestos-related malignant mesothelioma. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009 ; 212(3): 322-9.

*Cet article n'a pas été sélectionné car il ne correspond pas à une étude originale mais à une synthèse de deux études contradictoires et il n'y pas de données concernant l'exposition.*

Ekhart C, Rodenhuis S, Smits PH *et al.* An overview of the relations between metabolising enzymes and drug transporters and survival after cancer drug treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2009 ; 35(1):18-31.

*Cet article n'a pas été retenu car il porte sur l'impact du polymorphisme génétique vis-à-vis de médicaments anticancéreux (anthracycline et cis platine). Néanmoins, il met en avant*

*le fait que le pronostic vital des individus varie en fonction de leur patrimoine génétique et de la manière dont ils vont métaboliser et éliminer les substances.*

Hu SW, Lin P, Chen CC. Association of Cytochrome P450 1B1 gene expression in peripheral leukocytes with blood lipid levels in waste incinerator workers. *Ann. Epidemiol.* 2008 ; 18(10):784-91.

*Cet article n'a pas été sélectionné car les résultats obtenus sont trop préliminaires pour pouvoir avoir une application directe dans l'évaluation du risque.*

Suh YJ, Ha EH, Park H *et al.* GSTM1 polymorphism along with PM<sub>10</sub> exposure contributes to the risk of preterm delivery. *Mutat. Res.* 2008 ; 656(1-2):62-7

*L'article n'a pas été sélectionné car la note d'actualité scientifique se limite aux expositions à certains produits chimiques.*

Yang Y, Tian Y, Jin X *et al.* A case-only study of interactions between metabolic enzyme polymorphisms and industrial pollution in childhood acute leukemia. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2008 ; 28(2):161:66.

*L'article n'a pas été sélectionné car nous avons limité notre note aux expositions à certains produits chimiques auxquels peuvent être exposés des adultes.*

## Lexique

<sup>1</sup> Polymorphisme : Lorsqu'il existe plus de deux allèles différents pour un gène, et qu'il y a plus de 1 % d'une population qui possède cet allèle, on dit que le gène est polymorphe.

<sup>2</sup> Taux plasmatique : Concentration du toxique au niveau sanguin.

<sup>3</sup> Allèle : Version possible d'un gène (enchaînement de nucléotides). Chez un individu chaque gène est représenté par deux allèles, situé au même locus (même zone du gène).

<sup>4</sup> Susceptibilité : Prédisposition.

<sup>5</sup> Génotype : Détermine les caractères génétiques (séquence ADN) d'un individu, constituant le phénotype, et se transmet des parents à leurs descendants. Le génotype d'un individu est la composition allélique de tous les gènes d'un individu.

<sup>6</sup> Phénotype : Ensemble des caractères observables d'un individu.

<sup>7</sup> Cytochrome P450 : Enzymes principalement localisés dans le foie et qui ont pour but de métaboliser les substances en dérivés plus hydrosolubles révélant des fonctions hydroxyles, amines ou thiol. Les cytochromes sont des hémoprotéines regroupés en plusieurs familles en fonction de leur structure protéique. Ils sont dénommés CYP. Le premier chiffre correspond à la famille, la lettre à une sous famille, le deuxième chiffre à l'isoforme.

<sup>8</sup> Adduit : Entité correspondant à la fixation covalente d'une molécule chimique sur une des bases de l'ADN.

<sup>9</sup> Homozygote : Lorsque les deux allèles d'un gène chez un individu sont identiques, on dit qu'il est homozygote pour ce gène.

- <sup>10</sup> ARN messenger : Information génétique contenue au sein de l'ADN n'est pas utilisée directement par la cellule pour fabriquer des protéines. Celle-ci utilise pour cela des copies transitoires de l'information génétique qui sont les ARN messagers ou ARNm.
- <sup>11</sup> Isoformes : Groupe de protéines à séquence similaire et fonction identique.
- <sup>12</sup> Hétérozygote : Lorsque les deux allèles sont différents, l'individu est hétérozygote pour ce gène.
- <sup>13</sup> Aberration chromosomique : Anomalies soit du nombre, soit de la structure des chromosomes. Cette unité structurale n'apparaît en tant que chromosome que durant les divisions cellulaires. Chaque chromosome forme deux chromatides qui à leur tour donneront un nouveau chromosome. Le chromatide correspond à l'un des deux nucléofilaments du chromosome.
- <sup>14</sup> Clastogène : Modification de la structure du chromosome (cassure de l'ADN ou aberration chromosomique)
- <sup>15</sup> GST (Glutathion-S-Transférase) : Enzyme permettant la conjugaison d'un xénobiotique au glutathion (tripeptide).
- <sup>16</sup> XRCC1 (X-Ray réparation) : Système de réparation intervenant pour réparer les dommages dus aux rayonnements X. L'enzyme permet l'incorporation directe de la base manquante.
- <sup>17</sup> XPD ou ERCC2 et XPB ou ERCC3 : Hélicases intervenant dans le système de réparation par excision de nucléotides. Les hélicases sont des enzymes déroulant la molécule d'ADN.
- <sup>18</sup> Biomarqueur : Outils puissants permettant d'élucider l'étiologie et le mécanisme biologique intervenant tout le long de la chaîne de développement d'une maladie partant de l'exposition externe jusqu'à la manifestation de la maladie.