



Université Mohammed V-Agdal  
Faculté des Sciences de Rabat  
Laboratoire de Zoologie et de Biologie générale



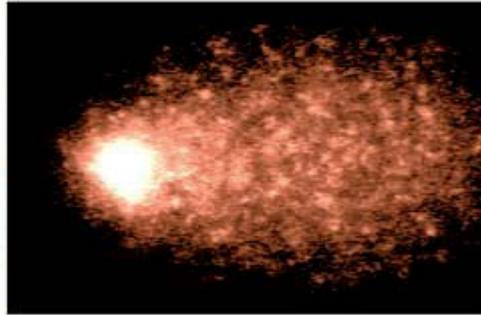
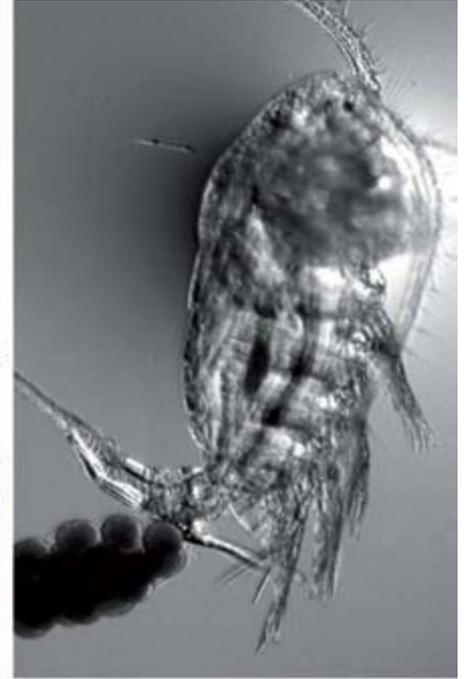
# Cours sur Toxicologie -Ecophysiologie



Module M19  
SVI- S5 (BE)

Pr. Naciri M.

# GENOTOXICITE



# Qu'est-ce que la génotoxicité?

- La génotoxicité d'un produit chimique est une caractéristique chimique intrinsèque dérivée du potentiel électrophile du produit, c'est-à-dire de son aptitude à se lier, dans les macromolécules cellulaires, à des sites nucléophiles tels que l'acide désoxyribonu-cléique (**ADN**), porteur de **l'information génétique**.
- **La génotoxicité** est donc **une toxicité** qui s'exerce sur le matériel génétique des cellules.

# Qu'est-ce que la génotoxicité?

La génotoxicité se définit comme la capacité de certains agents dits « **génotoxiques** » à induire des **dommages à l'ADN** pouvant conduire à **des mutations géniques** ou **chromosomiques**.

Ces dommages, une fois fixés dans le génome, peuvent avoir des conséquences **délétères** sur la santé des organismes exposés et/ou de leur descendance :

- mortalité embryonnaire,
- malformations congénitales,
- infertilité,
- cancers, etc.

# GENOTOXICITE

- On considère deux classes d'agents **généotoxiques**:
  - **les généotoxiques directs** qui sont capables de modifier directement la structure de l'ADN
  - **des progénéotoxiques** qui nécessitent une activation métabolique préalable avant de pouvoir exercer leurs effets généotoxiques.

On parle dans ce cas de processus de **bioactivation**.

# GENOTOXICITE

- En raison de la grande variété de structures et de modes d'action des substances génotoxiques, il existe un grand nombre de **dommages à l'ADN possibles**.
- Ces altérations structurales de l'ADN appelées lésions primaires concernent principalement **des modifications des bases** constitutives de l'ADN ou des **cassures** affectant un seul ou les deux brins de l'ADN.

# Dommmages à l'ADN

- Il y a tout d'abord **les adduits** encombrants qui correspondent à l'entité chimique résultant de l'établissement d'une liaison covalente entre une molécule chimique électrophile et un site nucléophile d'une base de l'ADN.
- Parmi les sites nucléophiles, les azotes aromatiques, les groupements hydroxyles et carbonyles des bases constitutives de l'ADN sont les cibles privilégiées des génotoxiques.

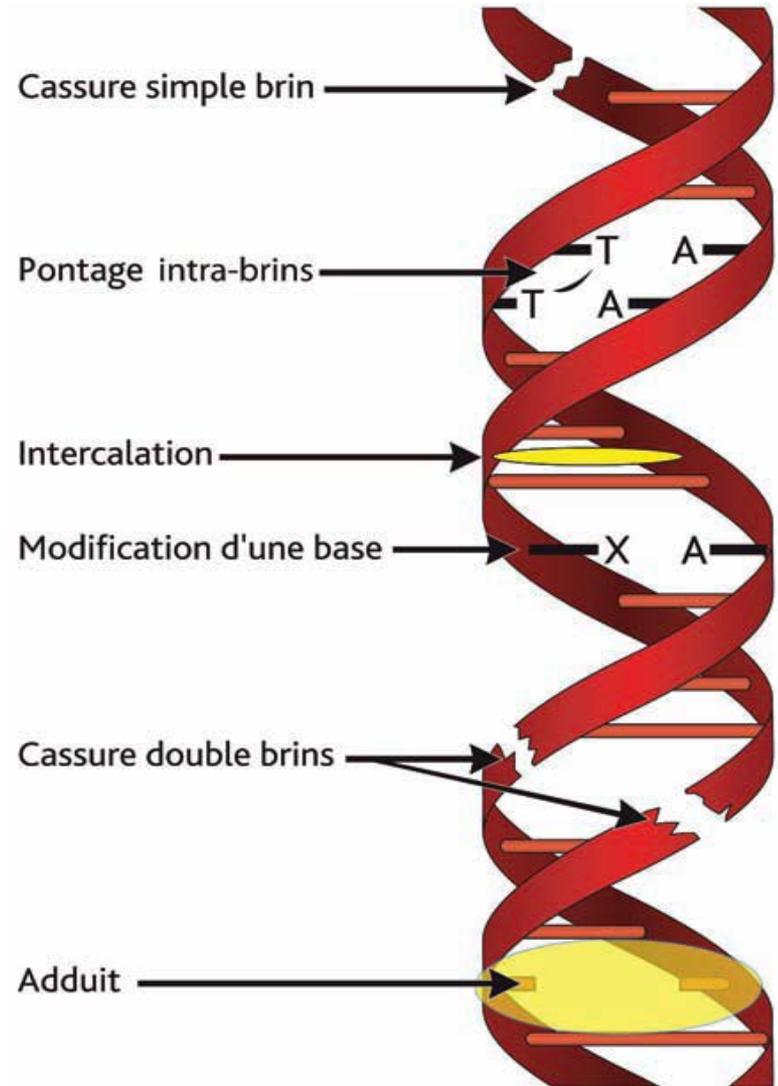


Figure 1 : les différents types de lésions primaires de l'ADN

# Dommmages à l'ADN

- Certains agents mutagènes tels que **les HAP** et **les amines aromatiques** sont capables de réaliser ce type de liaison entraînant la formation d'un complexe appelé **adduit** (pour produit d'addition).
- Cette lésion entraîne une modification de la structure spatiale de l'ADN au voisinage de l'adduit qui va perturber sa reconnaissance par **l'ADN polymérase** (enzyme) au cours du processus de **réplication**.
- La formation et la persistance de telles lésions de l'ADN sont des étapes clé vers **la mutagenèse** et **le développement tumoral**.

# Dommmages à l'ADN

- Il y a ensuite **les micro-adduits** formés par l'alkylation d'une base azotée de l'ADN.
- Ces modifications bien que minimales perturbent la reconnaissance de la base par l'ADN polymérase lors de la duplication de l'ADN.
- **Les nitrosourées, les alkylsulfonates** et les **cyclophosphamides** qui sont largement utilisés comme agents chimiothérapeutiques pour le traitement du cancer sont pour la plupart **des agents alkylants**.

# Les agents alkylants

- Un **agent alkylant** est un composé capable d'ajouter des groupements alkyle à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules.
- Certains d'entre eux (agents alkylants antinéoplasiques (anticancer) ) sont utilisés pour arrêter la croissance des tumeurs par le « cross-linking » des bases guanine de l'ADN, ce qui empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer ; ceci prévient la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser.

# Les génotoxiques environnementaux

- Les agents génotoxiques peuvent être de nature physique, chimique ou biologique.
- **Les mutagènes physiques** sont principalement:
  - **les radiations ionisantes** hautement énergétiques telles que les rayons X ou gamma
  - **les radiations non ionisantes** comme la lumière ultraviolette.
- **Les mutagènes biologiques** sont notamment:
  - des virus tels que les rétrovirus.

Dans ce cours, nous nous intéresserons uniquement aux **agents chimiques** et plus particulièrement aux **polluants organiques**.

# Les génotoxiques environnementaux

- Pour évaluer le potentiel génotoxique d'une molécule ou d'une famille de molécules, des tests in vitro ont été développés tels que **le test d'Ames** (Maron et Ames, 1983) ou **le SOS Chromotest** (Quillardet et al, 1982) (Voir polycop ).
- Ces tests ont permis de démontrer le caractère génotoxique ou pro-génotoxique d'un grand nombre de polluants chimiques principalement de nature organique.

# Les polluants chimiques

- Les nitrosamines
- Les Hydrocarbures aromatiques Polycyclique (HAP).
- Les amines aromatiques
- Les pesticides
- Les solvants organiques
- Les métaux lourds
- Les médicaments anticancéreux

# Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont constitués d'atomes de carbone et d'hydrogène dont la structure comprend au moins deux cycles benzéniques qui peuvent être substitués.
- Le nombre de composés de cette famille est ainsi quasiment illimité étant donné la multiplicité des combinaisons structurales possibles.
- Les HAP sont principalement d'origine **pyrogénique**, c'est-à-dire qu'ils proviennent essentiellement de la combustion incomplète haute température de la matière organique.

# Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

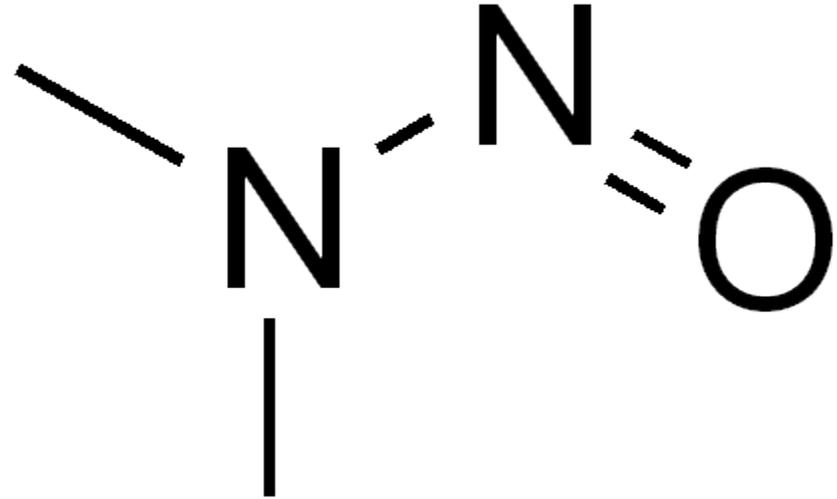
- Les sources principales sont **anthropiques** et concernent:
  - les systèmes de chauffage,
  - les gaz d'échappement automobile,
  - la production d'énergie (centrales thermiques),
  - la production industrielle (aciérie, bois...)
  - l'incinération de déchets.

Une seconde source de HAP dite **pétrogénique** concerne le déversement direct de produits pétroliers dans l'environnement.

Les émissions naturelles, proportionnellement plus réduites, interviennent lors des feux de forêt ou durant les éruptions volcaniques.

# Les nitrosamines

- Les nitrosamines sont des produits essentiellement composés d'azote et d'oxygène. qui ont une structure du type:
- Elles sont issues de la réduction des nitrates et des nitrites.



# Les nitrosamines

- Elles peuvent être produites naturellement par:
  - fermentation bactérienne
  - procédés industriels tels que la production de caoutchouc,
  - la transformation et la conservation du poisson,
  - la transformation du cuir...

Ces composés peuvent être présents:

- les conserves alimentaires,
- les boissons fermentées,
- le tabac et les fumiers.

# Les amines aromatiques

- Les composés aromatiques aminés sont des hydrocarbures aromatiques dans lesquels au moins un hydrogène du cycle a été remplacé par un groupement aminé.
- Les amines aromatiques sont utilisées dans de nombreuses industries.
- On les trouve principalement dans:
  - l'industrie du caoutchouc,
  - la synthèse des colorants,
  - la fabrication des durcisseurs,
  - le secteur de la recherche.

# Les pesticides

- **Les pesticides** désignent les substances ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables, qu'il s'agisse de **plantes**, **d'animaux**, de **champignons** ou **de bactéries**.
- Il en existe principalement trois catégories :
  - les herbicides,
  - les fongicides
  - les insecticides.

Ces composés sont dispersés principalement par voie atmosphérique.

- Une fois dans le compartiment atmosphérique, les pesticides peuvent être dégradés sous l'effet des rayonnements solaires ou dans le cas contraire être transportés par les courants atmosphériques parfois sur de longues distances

# Les solvants organiques

- Les solvants sont des substances inertes ayant la propriété de dissoudre ou de diluer d'autres substances sans les modifier chimiquement.
- Ils sont fréquemment utilisés dans l'industrie car ils permettent la dispersion des substances non hydrosolubles.
- On en trouve dans les peintures, vernis, laques, colles, encres, colorants, matières plastiques, pesticides, carburants, mais aussi dans les produits cosmétiques et dans les médicaments.

# Les métaux lourds

- De nombreux métaux lourds dont le cadmium, le chrome, le cuivre, le mercure, le nickel et le zinc sont connus pour être potentiellement génotoxiques.
- La mutagénicité du chrome VI a clairement été démontrée.

Ce composé induit des cassures simples brins et des pontages protéine-ADN

- Les autres espèces métalliques pourraient agir par des mécanismes indirects tels que la production d'espèces réactives de l'oxygène ou encore l'inhibition des systèmes de réparation de l'ADN.

# Les médicaments anticancéreux

- Les anticancéreux prescrits dans les chimiothérapies ont pour but de détruire les cellules tumorales ou de stopper leur croissance.
- Paradoxalement un grand nombre de ces substances sont elles-mêmes génotoxiques:
  - Bléomycine
  - Carboplatine
  - Cisplatine
  - Dacarbazine
  - Daunomycine

Les cytostatiques alkylants tels que **le cisplatine** forment des ponts stables par liaison covalente entre bases des deux brins ou d'un même brin d'ADN.

Lors de la mitose, l'ADN ne peut plus se dédoubler empêchant ainsi sa réplication.

# Les médicaments anticancéreux

- Les cytostatiques intercalants, comme **la bléomycine**, s'insèrent entre deux paires de bases consécutives de l'ADN entraînant une déformation de la double hélice voire une cassure de l'un ou des deux brins d'ADN empêchant alors sa transcription.
- Enfin, les inhibiteurs de **topoisomérase** tels que **l'étoposide**, stoppent l'entrée en mitose des cellules tumorales en se fixant sur la topoisomérase II inhibant de ce fait le déroulement de la molécule d'ADN nécessaire au processus de la réplication

# Mollusques bivalves

- Les moules sont des mollusques bivalves filtreurs qui se nourrissent de plancton et de matières organiques. Ils ont tendance à accumuler les contaminants issus de la colonne d'eau et du matériel particulaire.
- Leur mode de nutrition par filtration, leur large répartition et leur abondance, leur relative tolérance aux fluctuations du milieu et à la pollution et enfin leur faible capacité de métabolisation des polluants font des bivalves des espèces sentinelles de choix pour la surveillance biologique de la contamination des milieux aquatiques.
- Les moules peuvent intégrer les fluctuations niveaux de contamination sur le court terme et les concentrations dans les tissus reflètent les phases de contamination qui ne peuvent être détectées par l'analyse en routine de la qualité de l'eau

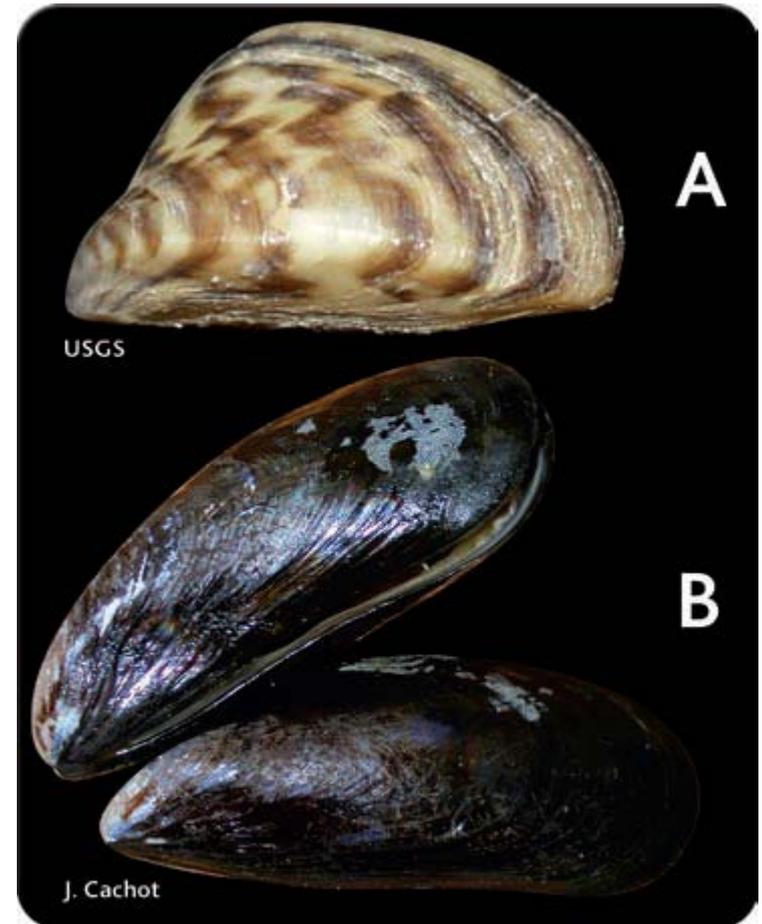


Figure 2 : Mollusques bivalves d'eau douce, *Dreissena polymorpha* (A) ou marin, *Mytilus edulis*

# LES PRODUITS CHIMIQUES GÉNOTOXIQUES

- **La surveillance biologique** utilise des échantillons de liquides biologiques ou d'autres milieux biologiques faciles à prélever soit pour:
  - **évaluer l'exposition** à des substances spécifiques ou non spécifiques ou à leurs métabolites,
  - **évaluer les effets** biologiques d'une telle exposition.
- **La surveillance biologique** permet de mesurer l'exposition totale subie par un individu par les différentes voies:
  - (poumons, peau, tractus gastro-intestinal)
  - sources d'exposition (air, alimentation, mode de vie ou profession).

# LES PRODUITS CHIMIQUES GÉNOTOXIQUES

- Etant donné les différences interindividuelles de constitution génétique, les réponses à une exposition chimique varient d'un sujet à l'autre.
- La surveillance génétique des effets précoces, a recours à des techniques visant à rechercher:
  - **les lésions cytogénétiques,**
  - **les mutations ponctuelles**
  - **les adduits à l'ADN**

dans des tissus représentatifs

# Qu'est-ce que la génotoxicité?

- La génotoxicité d'un produit chimique est une caractéristique chimique intrinsèque dérivée du potentiel électrophile du produit, c'est-à-dire de son aptitude à se lier, dans les macromolécules cellulaires, à des sites nucléophiles tels que l'acide désoxyribonu-cléique (**ADN**), porteur de **l'information génétique**.
- **La génotoxicité** est donc **une toxicité** qui s'exerce sur le matériel génétique des cellules.

# Processus génotoxique et de ses répercussions sur la santé humaine

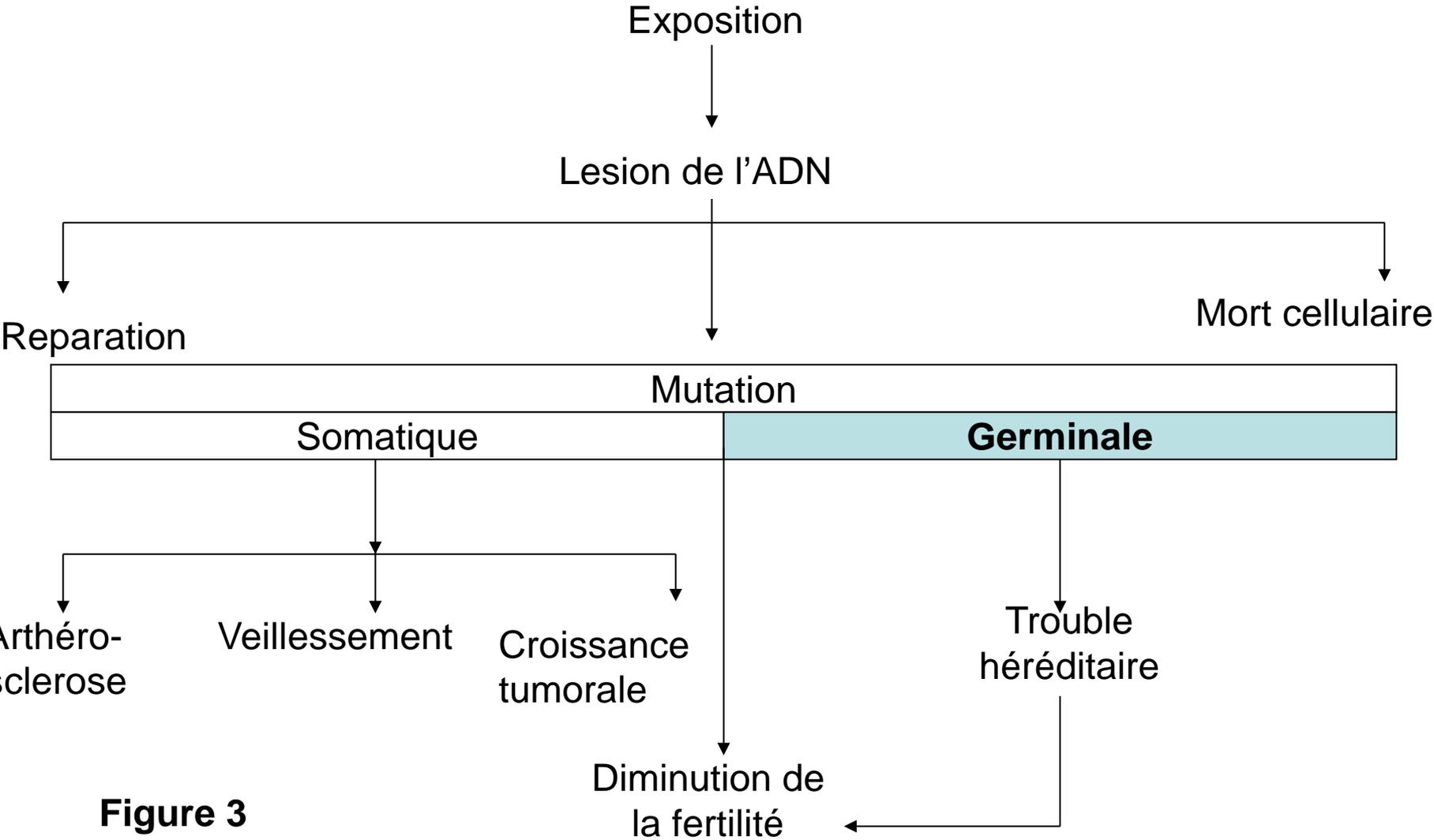


Figure 3

# Exemples des techniques analytiques utilisées pour la surveillance biologique d'une exposition à des solvants organiques

Solvants	Produits chimiques recherchés	Urine/sang	Techniques analytiques
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
	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

**Tableau 1**

# Exemples des techniques analytiques utilisées pour la surveillance biologique d'une exposition à des solvants organiques

Solvants	Produits chimiques recherchés	Urine/sang	Techniques analytiques
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
	Toluène	Urine	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)
	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

**Tableau 1**

# La génotoxicité

- La définition de la génotoxicité, telle qu'établie dans un rapport de consensus du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), est large et inclut à la fois **des effets directs** et **indirects** sur l'ADN:

# La génotoxicité

- 1) **Induction de mutations** (géniques, chromosomiques, génomiques, par recombinaison) qui, à l'échelle moléculaire, sont des événements semblables à ceux qui participent à **la cancérogenèse**;
- 2) Événements indirectement associés à la mutagenèse (synthèse non programmée de l'ADN ou échange de chromosomes sœurs);
- 3) Lésions de l'ADN (**formation d'adduits**) pouvant conduire à des mutations.

# Relations entre génotoxicité et cancérogénicité



- Différents arguments expérimentaux indirects permettent de confirmer la relation entre **génotoxicité** et **cancérogénicité** (Figure 4).
- C'est cette corrélation qui sert de fondement à l'utilisation des **marqueurs biologiques** de génotoxicité comme **indicateurs du risque de cancer chez l'humain.**

Figure 4:

**DE NOMBREUX AGENTS CANCÉROGÈNES INDUISENT ...**

- Mutations géniques
- Amplification génique
- Réarrangements chromosomiques
- Aneuploïdie

**DE NOMBREUX AGENTS CANCÉROGÈNES POUR L'HUMAIN ...**

... sont génotoxiques dans les tests de routine

**LA CANCÉROGÈNE COMPORTE DES MUTATIONS ...**

... ponctuelles ou des réarrangements chromosomiques activant des proto-oncogènes ou inactivant des gènes suppresseurs de tumeurs

**LE CANCER EST ASSOCIÉ À ...**

... des syndromes d'instabilité

**DE NOMBREUX AGENTS CANCÉROGÈNES GÉNÈRENT ...**

... des intermédiaires électrophiles qui se fixent par des liaisons covalentes à l'ADN sur des sites cibles de tumeurs

**LES ADDUITS À L'ADN ...**

... induisent des erreurs de codage et la possibilité de mutations

# La génotoxicité, la mutagénicité et la cancérogénicité

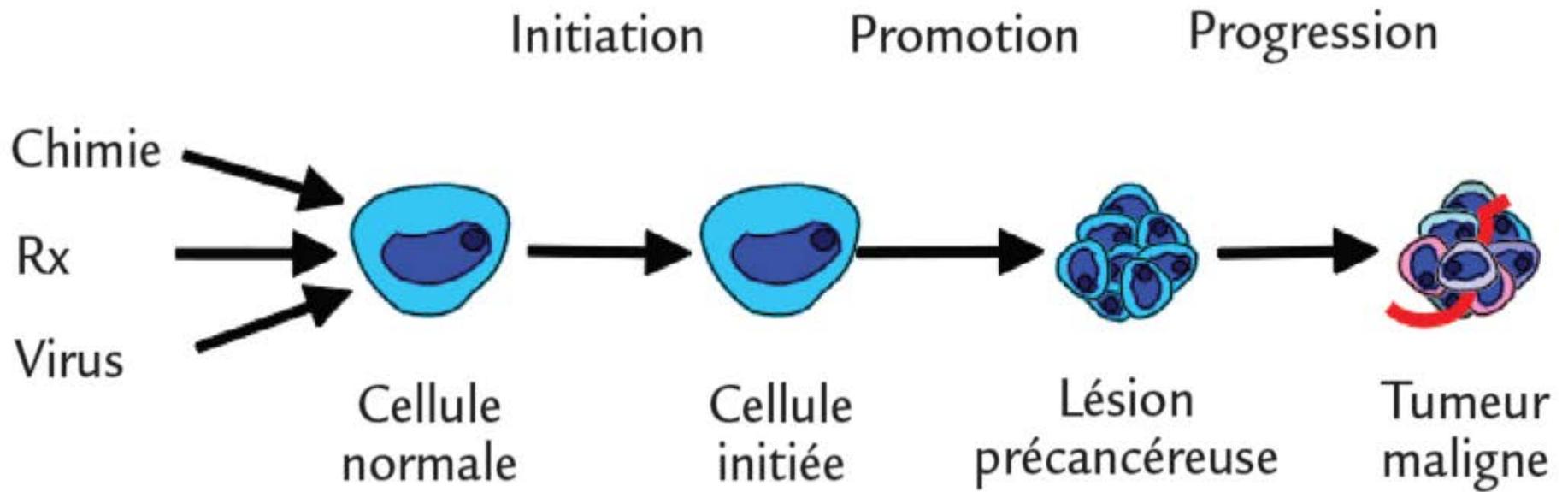
- La **génotoxicité** précède ainsi **la mutagénicité**, mais il faut rappeler que la plupart des **lésions génotoxiques** sont réparées et ne sont jamais exprimées sous forme de mutations.
- Les mutations somatiques sont induites au niveau cellulaire et, dans le cas où elles conduisent à la mort cellulaire ou à des atteintes malignes, elles peuvent se manifester par des troubles variés au niveau des tissus ou de l'organisme lui-même.

# La génotoxicité, la mutagénicité et la cancérogénicité

- Les mutations sont des **modifications héréditaires permanentes** des lignées cellulaires, touchant soit les cellules somatiques, soit les cellules germinales (cellules sexuelles).
- Elles peuvent donc affecter l'organisme par modification des cellules somatiques ou être transmises à la descendance en raison des lésions induites au niveau des cellules sexuelles.

# Les liens entre certaines expositions et des cancers sont-ils établis ?

- Les liens de causalité avec certains agents sont de plus en plus étudiés :
  - Les rayonnements solaires et UV artificiels dans l'augmentation de l'incidence des mélanomes,
  - Le radon, qui serait responsable d'environ 13% des cancers du poumon,
  - Une dioxine (2, 3, 7,8 TCDD) est reconnue cancérigène pour l'homme par le CIRC,
  - Certains pesticides sont mis en cause dans l'augmentation des tumeurs cérébrales,



**Figure 5 : MODÈLE GÉNÉRAL DE LA CANCÉROGÉNÈSE**

# Le processus génotoxique

- La figure 2 représente de manière schématique le processus génotoxique, depuis l'exposition jusqu'aux effets prévisibles.

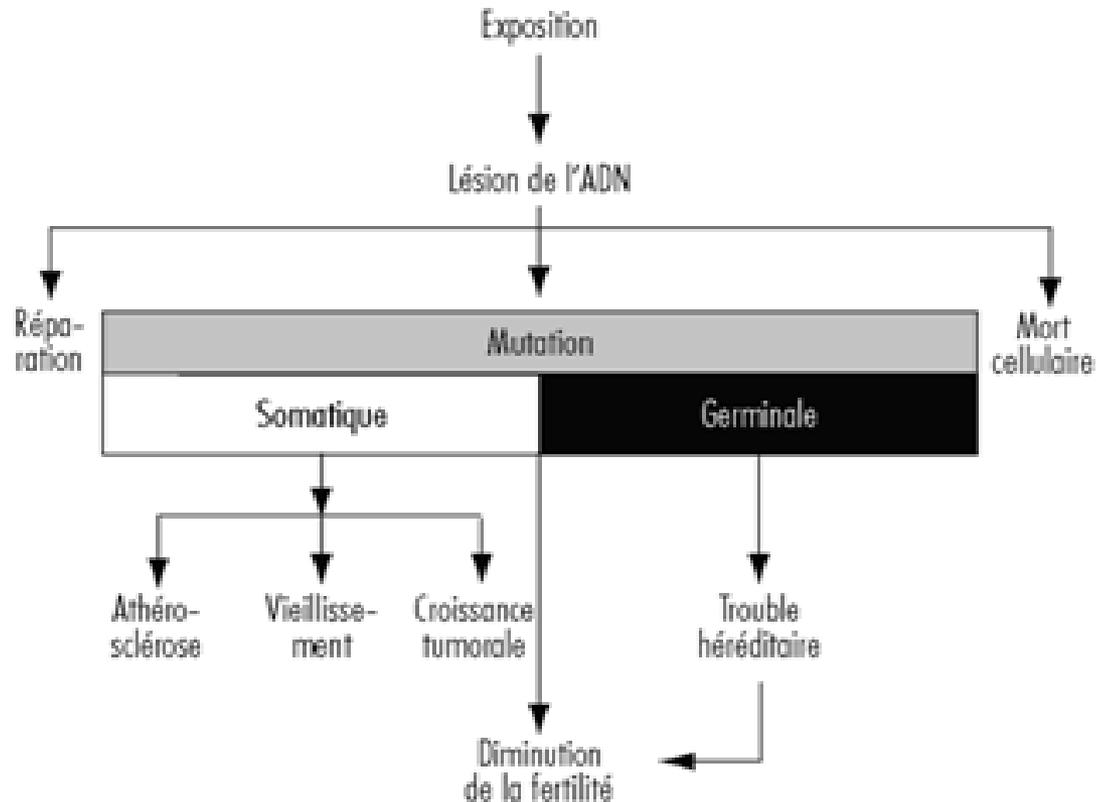


Figure 2

# La toxicité génétique et l'identification du risque

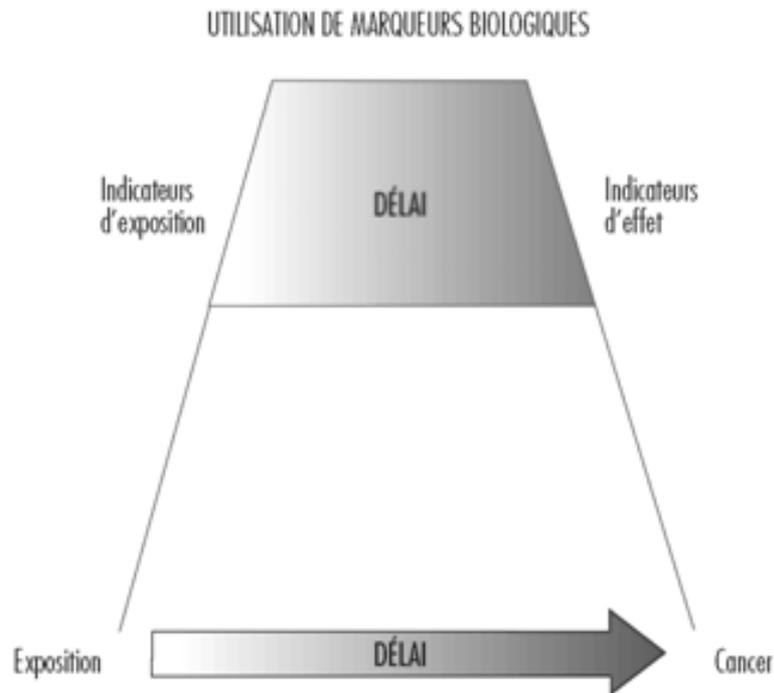
- Le rôle des altérations génétiques en **cancérogenèse** explique l'importance des tests de toxicité génétique aux fins de l'identification des agents cancérogènes potentiels.
- Différents tests à court terme permettent de détecter des signes de génotoxicité ayant un rapport probable avec le processus de cancérogenèse.

# La toxicité génétique et l'identification du risque

<b>Classification des agents cancérogènes</b>	<b>Rapport génotoxicité/ cancérogénicité</b>	<b>%</b>
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

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

# La toxicité génétique et l'identification du risque



**Figure 6:** Intérêt du pouvoir prédictif des marqueurs biologiques aux fins de la prévention des risques dans certaines populations

# Echantillons cellulaires/tissulaires les plus couramment utilisés

Marqueurs de surveillance génétique	Echantillons cellulaires/tissulaires
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.

# La surveillance biologique généétique

- La surveillance génétique applique les méthodes de toxicologie génétique à la surveillance biologique des effets génétiques ou à l'évaluation de l'exposition génotoxique de groupes d'individus exposés du fait de leur activité professionnelle, de leur environnement ou de leur mode de vie.
- La surveillance génétique peut ainsi identifier précocement les expositions génotoxiques auxquelles des groupes d'individus sont soumis, ce qui permet de mettre en évidence les populations à haut risque et de définir les priorités d'intervention.

# La surveillance biologique généétique

- L'utilisation de marqueurs biologiques prédictifs dans une population exposée permet dans tous les cas de gagner du temps (par rapport aux techniques épidémiologiques) et d'intervenir avant que n'apparaissent des effets nocifs, comme une pathologie cancéreuse (voir figure 3).

# La surveillance biologique génétiqúe

- Les méthodes employées actuellement pour la surveillance biologique des expositions génotoxiques et des effets biologiques précoces sont présentées dans le tableau 3.
- Les échantillons utilisés à cette fin doivent répondre à plusieurs critères, notamment être faciles à obtenir et être représentatifs du tissu cible.

# La surveillance biologique génétique

- Les altérations reconnaissables de la molécule d'ADN incluent la formation d'adduits à l'ADN et la réorganisation de la séquence d'ADN.
- Les lésions par formation d'adduits à l'ADN sont décelées par diverses techniques:
  - le postmarquage au P ou
  - l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-adduits.

# La surveillance biologique généétique

- La détection des cassures de brin d'ADN se fait traditionnellement à l'aide de techniques **d'éluotion alcaline** ou de déroulement.
- Les mutations peuvent être mises en évidence par le séquençage de l'ADN d'un gène spécifique, comme le gène HPRT.

# La surveillance biologique génétiq

- La génotoxicité peut aussi être contrôlée indirectement par **la détection des adduits protéiques** (sur l'hémoglobine, par exemple) ou par la détermination de **l'activité réparatrice de l'ADN**.
- En tant que stratégie de surveillance, les contrôles peuvent être effectués de manière ponctuelle ou continue; dans tous les cas, les résultats obtenus doivent contribuer à l'amélioration de la sécurité des conditions de travail.

# Mutation chromosomique induite



(flèche pointée vers un fragment acentrique)

**Figure 7:** Chromosomes de lymphocytes humains à la métaphase montrant une mutation chromosomique induite

# La surveillance biologique cytogénétique

- Des fondements théoriques et empiriques relient cancer et lésions chromosomiques.
- Les mutations touchant l'activité ou l'expression de gènes de facteurs de croissance sont des étapes clés de la cancérogenèse.

# La surveillance biologique cytogénétique

- De nombreux types de cancers ont été associés à des aberrations chromosomiques, spécifiques ou non.
- Dans plusieurs maladies héréditaires qui frappent l'être humain, on a pu établir une corrélation entre l'instabilité chromosomique et une sensibilité accrue au cancer.

# La surveillance biologique cytogénétique

- La surveillance cytogénétique des personnes exposées à des produits chimiques ou à des rayonnements cancérogènes ou mu-tagènes permet de mettre en évidence les effets sur le matériel génétique.
- Mais alors que les aberrations chromosomiques sont étudiées depuis plusieurs dizaines d'années chez les personnes exposées à des rayonnements ionisants dans leur travail, seuls quelques agents cancérogènes ont donné lieu à des résultats clairement étayés dans la sphère des produits chimiques.

# La surveillance biologique cytogénétique

- Les lésions chromosomiques observables en microscopie sont constituées par des aberrations chromosomiques structurelles dans lesquelles on observe d'importantes modifications morphologiques et par des échanges de chromatides sœurs qui consistent en un échange symétrique de matériel chromosomique entre deux chro-matides sœurs.
- Les micronoyaux proviennent de fragments acen-triques de chromosomes ou de chromosomes entiers abandonnés. Ce type d'altérations est illustré à la figure 4.

# La surveillance biologique cytogénétique

- Les lymphocytes humains circulants conviennent bien aux études de surveillance, car ils sont faciles à obtenir et permettent d'intégrer l'exposition sur une période relativement longue.
- L'exposition à de nombreux produits chimiques mutagènes peut accroître la fréquence des aberrations chromosomiques ou des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes circulants des sujets exposés.
- L'intensité des lésions observées est pratiquement corrélée à l'exposition, bien que cette corrélation n'ait été démontrée que pour quelques produits chimiques.

# La surveillance biologique cytogénétique

- Lorsque les tests cytogénétiques effectués sur des lymphocytes circulants révèlent une atteinte du matériel génétique, les résultats ne peuvent servir à estimer le risque qu'à l'échelle d'une population.
- Une augmentation de la fréquence des **aberrations chromosomiques** dans une population devrait être considérée comme le signe d'un risque accru de cancer, mais les tests cytogénétiques ne permettent pas de prévoir le risque de cancer sur une base individuelle.

# La surveillance biologique cytogénétique

- Les lésions génétiques somatiques observées sur les lymphocytes circulants d'un prélèvement n'ont guère de signification à l'échelle individuelle puisque la plus grande partie des lymphocytes porteurs de lésions génétiques sont détruits et remplacés.

# La surveillance biologique cytogénétique



**Figure 8.** Pertinence des marqueurs de surveillance biologique génétique pour la prévision des risques de cancer

- Les études de génotoxicité effectuées chez les personnes exposées font appel à des tests très divers en dehors des tests chromosomiques, tels que les lésions de l'ADN, l'activité réparatrice de l'ADN ou les adduits à l'ADN et aux protéines.
- Certains de ces tests peuvent être plus pertinents que d'autres pour la prévision des risques cancérogènes. **Les lésions génétiques stables** (réarrangements chromosomiques, délétions et mutations ponctuelles, par exemple) sont très significatives, car leur relation avec la cancéro-genèse est connue.

- La signification des adduits à l'ADN dépend de la méthode d'identification de l'agent chimique concerné et de la relation de cause à effet avec l'exposition.
- Certains des tests utilisés, comme ceux portant sur les échanges de chromatides sœurs (SCE), la synthèse non programmée de l'ADN (UDS), les protéines se fixant à l'ADN monobrin (SSB) ou les cassures de brin d'ADN sont des indicateurs ou des marqueurs génétiques potentiels, mais leur validité n'est pas établie, faute de connaître les mécanismes conduisant à des altérations génétiques.
- Il est clair que le marqueur génétique le plus pertinent chez l'humain serait l'induction d'une mutation spécifique ayant un rapport direct avec des processus cancéreux chez les rongeurs exposés au produit chimique étudié.

# Considérations éthiques et surveillance biologique génétique

- Les progrès rapides des techniques de génétique moléculaire, l'évolution accélérée du séquençage du génome humain et la mise en évidence du rôle des gènes suppresseurs de tumeurs et des proto-oncogènes en cancérogenèse humaine soulèvent des questions de nature éthique quant à l'interprétation, à la communication et à l'utilisation des informations personnelles de ce type.
- Le développement rapide des techniques d'analyse des gènes humains permettra bientôt d'identifier de nouveaux gènes de sensibilité héréditaires chez les sujets sains asymptomatiques qui se prêteront aux dépistages génétiques (US Office of Technology Assessment, 1990).

Produits/exposition	Tests cytogénétiques <sup>1</sup>					
	Humain			Animal		
	AC	SCE	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	+			-		

**Tableau 5.** Produits cancérogènes pour l'humain utilisés en milieu professionnel et ayant fait l'objet de tests cytogénétiques

Produits/exposition	Tests cytogénétiques <sup>1</sup>					
	Humain			Animal		
	AC	SCE	MN	AC	SCE	MN
<b>GROUPE 2A: cancérogènes probables chez l'humain</b>						
Acrylonitrile	-			-		-
Adriamycine	+	+		+	+	+
Cadmium et composés cadmiques	-	(-)		-		
Cisplatine		+		+	+	
Dibromure d'éthylène	-	-		-	+	-
Epichlorhydrine	+			?	+	-
Formaldéhyde	?	?		-		-
Oxyde d'éthylène	+	++		+	+	+

**Tableau 5** Produits cancérogènes pour l'humain utilisés en milieu professionnel et ayant fait l'objet de tests cytogénétiques

Produits/exposition	Tests cytogénétiques <sup>1</sup>				
	Humain		Animal		
	AC	SCE MN	AC	SCE	MN
<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 5.** Produits cancérogènes pour l'humain utilisés en milieu professionnel et ayant fait l'objet de tests cytogénétiques