

**Année 2004**



**Société de médecine du**  

---

**travail et d'ergonomie de Lyon**

**N° 332**

**Mars – Avril 2004**

**Sommaire**

	<b>Page :</b>
1 – Inscription, réinscription à la Société: 2	
2 – Prochaines réunions de la Société	2
3 – Compte-rendu de la réunion du 27 février 2004 : Conférence du Pr Botta : de la génotoxicité à la cancérogenèse	2
4 – Informations diverses :	4

## 1 - INSCRIPTION, RÉINSCRIPTION À LA SOCIÉTÉ:

Merci de renvoyer le plus rapidement possible votre formulaire de réinscription pour l'année 2004, accompagné de votre règlement ( le montant de la cotisation annuelle reste fixé à 26 euros ).

## 2 – PROCHAINES RÉUNIONS DE LA SOCIÉTÉ

le **vendredi 23 avril 2004** la réunion de la Société se tiendra de **14h à 17h**, à l'**Espace Sarrazin**, 8 rue Jean Sarrazin Lyon 8eme ( à coté de la maison de la Danse ) – tramway T2 station Bachut

Nous accueillerons le Professeur **Dominique Peyramond**, spécialiste des maladies infectieuses. Le thème de la réunion sera :

**“ Légionelloses, leptospiroses, SRAS,  
grippe aviaire...  
Risques infectieux émergents.  
Problématiques pour le médecin du travail”**

+++++

Les Journées Nationales de médecine et santé au travail se déroulant du 8 au 11 juin 2004 à Bordeaux, il n'y aura pas de réunion de notre Société en juin.



## 3 - COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 27 FEVRIER 2004 :

Merci à Thierry Fustier et à Raymonde Palustran pour leurs précieuses prises de notes.

### **INTERRELATIONS GÉNOTOXICITÉ- MUTAGENÈSE-CANCÉROGENÈSE: INTÉRÊT D'UNE DÉTECTION PRÉCOCE EN MÉDECINE DU TRAVAIL**

cette réunion de la Société s'est tenue dans le cadre prestigieux de l'auditorium du **Centre International de Recherche sur le Cancer**, où nous avons été très aimablement accueillis par son nouveau directeur, le docteur Peter Boyle.

Alain Botta, professeur de médecine du travail à la faculté de Marseille, est directeur du laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse Environnementale.

Il a pu pendant près de trois heures et de manière très didactique nous présenter les résultats des travaux de recherches actuellement en plein essor sur les interactions entre l'exposition prolongée à un environnement génotoxique et l'accroissement du risque de cancer.

Leurs objectifs sont non seulement la compréhension des mécanismes moléculaires des interrelations entre génotoxicité, mutagenèse et carcinogenèse, mais également le développement de nouvelles approches de la détection précoce des risques par la validation de biomarqueurs applicables en écotoxicologie.

En voici un bref résumé :

### **1 – Introduction :**

Plus de **15 millions** de composés chimiques sont décrits dans les Chemical Abstracts, dont **600 000** nouveaux produits par an, parmi lesquels **500 à 1 000** seront mis sur le marché.

Les mutations dues à un certain nombre de ces produits entraînent des effets différés à point de départ précoce: ce sont les **états pré-cancéreux** (latence de 20 à 40 ans). *La génotoxicité agit dans les 24h, la tumeur apparaît après 20 à 40 ans. (deux mois de la cellule cancéreuse à la tumeur, entre 20 et 40 ans de la mutation à la cellule cancéreuse).*

Le **fractionnement des doses** sur une longue période favorise l'effet aléatoire des initiateurs sur des **gènes critiques**, dont le déterminisme d'action est stochastique ( lié au hasard ).

Ces **mutations multiples** agissent sur des gènes critiques à la fois par perte de fonctions de gènes supprimeurs de tumeurs et par gain de fonctions oncogènes.

**Le cancer est une pathologie différée à point de départ précoce. La détection précoce de la génotoxicité est donc un acte de prévention de la cancérogenèse.**

Il existe une implication forte de l'**hérédité** dans les capacités de biotransformation et de réparation de l'organisme : les polymorphismes des gènes impliqués dans les bio activations et les bio détoxifications métaboliques sont des facteurs participant à

- l'**inégalité** des humains devant le cancer
- la **prédisposition** aux cancers liés à l'environnement
- la **sensibilité accrue** de certains sujets aux cancérogènes .

Comment, partant de là, préciser des valeurs limites d'exposition ( VLE) applicables à tous ?

Le rôle des **facteurs acquis** intervient dans l'induction enzymatique (*formation de radicaux libres par exemple*).

## 2 – La bioactivation électrophile :

Deux conditions sont nécessaires à un mutagène pénétrant dans l'organisme: **être électrophile (lipophile)**, c-à-d, avoir une double liaison et rencontrer un **ADN accessible** (phase S de la mitose où la double hélice est déroulée alors que dans les phases G0 et G1 l'ADN est pelotonné).

L'action des mutagènes est soit directe par leur **site électrophile** soit le plus souvent indirecte par l'intermédiaire des sites électrophiles de leurs **catabolites** qui sont de trois types : radicaux libres, états de transition, carbocations.

Il existe un certain nombre d'électrophiles directs ( Chrome VI, Nickel, Antimoine, Arsenic, Cadmium, Béryllium, Formaldéhyde, Epoxydes), et des Electrophiles indirects: Alcanes → nitropentane, HAP→ benzoapyrène.

Au total, on peut dire que la cancérogenèse ( **C** ) est la somme de facteurs environnementaux ( **E** ) et de facteurs génétiques ( **H** ), au travers de circonstances favorisantes.

$$C = E + H$$

Autrement dit, E représente les mutations **acquises** et H les mutations **héréditaires**.

## 3 – Liaisons à l'ADN :

Les toxiques bioactifs se lient aux protéines pour donner des **haptènes** dans l'allergie ou aux acides nucléiques pour donner des **mutagènes**. Dans les deux cas ces protéines liées par des liaisons covalentes (fortes) avec des molécules toxiques constituent des **adduits** .(*La détection de ces adduits, faciles à mettre en évidence, est un marqueur précoce de l'exposition*).

Les allergènes et les cancérogènes ont les mêmes capacités de liaisons avec les protéines cellulaires, selon un mécanisme identique.(*Cas probant du formaldéhyde qui est à la fois allergène et mutagène*).

Les cibles cellulaires nucléophiles du xénobiotique électrophile déterminent donc son type d'action : membrane cellulaire→allergie, enzyme cytoplasmique→toxicité chimique classique, ADN ( ARN ) →génotoxicité.

## 4 – La mutagenèse :

Les mutations sont **aléatoires**, les facteurs les favorisant peuvent être :

- **génétiques**: transmission des mutations

germinales exclusivement par les spermatozoïdes, ce qui pourrait expliquer les leucémies du nourrisson,

- environnementaux **physiologiques** (hormones, métabolites habituels de l'organisme) ,

- environnementaux **naturels** tels que l'**oxygène** de l'air, générateur d'espèces radicalaires ou radicaux libres ( *l'oxygène étant par ce mécanisme le principal facteur de l'apoptose cellulaire, mort programmée de la cellule*), les rayonnements cosmiques ou telluriques (parfois protecteurs à faible dose car stimulant les mécanisme de réparation cellulaire), les UV, les virus oncogènes...

- **iatrogènes**,

- **domestiques** (tabac, alcool), et bien sûr,

- **professionnels**.

Toute substance électrophile est suspecte d'être cancérogène ( notamment si elle est porteuse d'une double liaison).

## Les mécanismes de toxification et détoxification :

Les mono-oxygénases (**Cytochrome P450**) **toxifient** les espèces électrophiles,

La Glutathion S Transférase, la N acetyl Transférase, **détoxifient** les espèces électrophiles .

Par exemple, dans la voie de détoxification **des amines aromatiques**, ceci explique que les acétyleurs lents qui détoxifient peu ces substances ont une augmentation du risque d' amino-tumeurs vésicales( par déviation du métabolisme vers la voie oxydative productrice de radicaux N-oxydes électrophiles).

## 5– Le lien entre la mutagenèse et la cancérogenèse :

C'est par la faillite programmée des mécanismes de régulation/réparation que l'on va passer de la mutagenèse à la cancérogenèse.

Les **proto-oncogènes** sont naturellement présents et associés à la prolifération cellulaire. (Ils sont activés lors de l'embryogenèse et réprimés lors de la foetogenèse). Dans les cellules adultes, ils sont physiologiquement peu actifs, mais activables par simple mutation.

**Les gènes suppresseurs de tumeur**, actifs à l'état physiologique selon trois mécanismes (arrêt du cycle cellulaire, réparation des lésions de l'ADN ou par apoptose), peuvent être rendus inactifs par mutation.

Ce sont les **gardiens du génome**, tels que **P53**, APC, Rb, véritables gènes de contrôle et de régulation de la prolifération cellulaire, agissant en permanence sur la balance entre gènes oncogéniques et gènes suppresseurs. Leur défaillance héréditaire ou à la suite d'une mutation est responsable de la cancérogenèse (*P53 est muté et défaillant dans le cancer du sein, du colon, de l'ovaire*).

L'utilisation des **puces à ADN** (DNA chips) permettra de savoir, par simple prélèvement de

cellules endobuccales ou prise de sang (lymphocyte T), si chez un individu, P53 est muté ou non. (*Ce qui pose le délicat problème de la sélection génétique en vue de l'aptitude à l'exposition aux cancérigènes*).

La cancérogenèse expérimentale est facilement obtenue par l'activation/inactivation de trois **gènes critiques**: activation de proto-oncogène, inactivation de P53, activation des gènes codant la télomérase (cette dernière restaure les télomères, et, en empêchant l'apoptose, rend la cellule immortelle).

On a alors la séquence suivante : procancérigène – cancérogène proximal – cancérogène électrophile – adduit – cellule initiée. Cette dernière est soit réparée, soit transformée en cellule maligne sous l'action d'un promoteur.

Cette cellule maligne donnera naissance à une **tumeur** qui ne sera **dépister** que lorsqu'elle atteindra, en quelques mois, un gramme ( soit  $10^9$  cellules ).

## 6– Possibilités actuelles de détection précoce de la génotoxicité :

Quels sont les marqueurs utilisables en médecine du travail?

- les biomarqueurs de **susceptibilité individuelle** testent les prédispositions héréditaires ( *puces à ADN* ). Sur les 32000 gènes efficaces dans l'organisme, 10000 sont impliqués par la toxicologie. Il existe actuellement des puces à ADN de 10000 gènes.

- les biomarqueurs **d'exposition** (dosimétrie moléculaire), par exemple les thioethers urinaires.

- les biomarqueurs **d'effets** ( effets biologiques précoces)

Sont actuellement utilisés, principalement en laboratoire :

**Le test d'Ames**, qui recherche les mutagenèses : c'est le plus simple, il consiste à faire restaurer par le produit mutagène, la capacité de développement d'une colonie de Salmonella Typhi mutée en la rendant dépendante de la présence d'un nutriment aminé (Histidine).

**Le test des comètes** étudie la trace laissée par la migration en immunofluorescence des noyaux (traînée si adduits)

**Le test des micronoyaux** met en évidence la présence, dans le cytoplasme, de matériel chromatinien extranucléaire, repérant ainsi les substances clastogènes ou aneugènes.

Les **puces à ADN** sont un échantillonnage de gènes, dont les propriétés oncogènes ou suppressives induites par le xénobiotique sont révélées par une fluorescence distincte (rouge ou verte). On peut ainsi dresser une carte d'identité de la susceptibilité individuelle à un mutagène et détecter éventuellement l'absence d'un gène protecteur.

## 7– Quelques définitions :

- **génotoxicité** : toxicité directe ou indirecte vis-à-vis du génome, par une liaison covalente entre une molécule électrophile et un ADN ou une protéine ;

- **xénobiotique promoteur** : substance qui favorise la transmission de la mutation aux cellules filles (substance mitogène) ;

- **adduit** : Xénobiotique + ADN liés par une liaison covalente ;

- **mutation** : Modification permanente et **héritable** du nombre ou de la structure des gènes ayant une conséquence phénotypique. On parle de mutations géniques ( un ou plusieurs gènes en cause, chromosomiques (un seul chromosome en cause), ou de mutations génomiques (plusieurs chromosomes) ;

- **réverser** : passer de la lésion génique au génome normal c-à-d ADN sans mutation (thérapie génique) ;

- **mutation somatique** : intéresse la totalité des lignées de l'individu ;

- **mutation germinale** : intéresse la lignée des cellules de la reproduction ;

- **mutagène ou génotoxique** : substance qui augmente significativement le nombre de mutations par inefficacité des mécanismes de réparation ;

- **cancérogenèse** : résultat du dysfonctionnement à la suite d'une mutation d'un proto-oncogène ou d'un gène suppresseur de tumeur ; NB : **tous les mutagènes sont des cancérogènes potentiels**

- **effet clastogène** : qui provoque des lésions structurales du chromosome ;

- **effet aneugène** : qui aboutit à la perte complète d'un chromosome ;

- **effets épi génétiques ou interaction épi génomique floue** : effet mutagène par modification de l'environnement génomique par opposition à la génotoxicité par liaison chimique covalente. (C'est le mode d'action supposé des mutagènes minéraux ou « physiques » tels que la fibre d'amiante se comportant comme un dipôle chargé, la silice ou des poussières non spécifiques dans la métallurgie qui se chargent d'oxyde de fer; on évoque également le rôle de la chaleur qui conduit à des « cassures » chromosomiques ou celui de l'acide lactique rendu responsable des sarcomes chez les sportifs de haut niveau).

+++++

Monsieur Botta a eu l'amabilité de mettre à notre disposition le fichier Power-Point de son intervention : si vous souhaitez le recevoir par mail, adresser un courrier électronique à

[pierre-michel.choasson@edf.fr](mailto:pierre-michel.choasson@edf.fr)

## 4 – INFORMATIONS DIVERSES

### Rencontres Ciné Travail

L'association Ciné Travail organise le **vendredi 29 avril 2004 à 18h30** à la bibliothèque de la Part-Dieu une séance dont le sujet est : Porto Marghera (Italie) : pollution et lutte d'un salarié exposé pour faire reconnaître la dangerosité du site.

Pour plus de détails : [Cinetravail@aol.com](mailto:Cinetravail@aol.com)