Le potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

Évaluation du potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

Sophie LANGOUET

Mots-clés : amines hétérocycliques aromatiques, biotransformation, foie, hépatocytes, lymphocytes, marqueurs d'exposition, métabolisme, produits chimiques, toxicité

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont une famille de substances qui se forment lors de la cuisson de viande et de poisson et qui sont également présentes dans la fumée de cigarette ou les gaz d'échappement. Plusieurs d'entre elles se sont révélées cancérogènes pour les rongeurs et les primates dans des études de longue durée. Elles sont classées par le Circ (Centre international de recherche sur le cancer) comme cancérogènes possibles pour l'homme voire même cancérogènes probables.



L'ensemble des AHA n'a pas encore été totalement identifié. Ainsi, les AHA connues ne seraient responsables que de 30% des effets mutagènes de la viande grillée. De plus, leur métabolisme (ensemble des réactions biochimiques qui les transforment après ingestion) n'est pas complètement connu.

Comme de nombreux produits chimiques, elles ne sont cancérogènes qu'après biotransformation, notamment au niveau du foie, organe qui possède le système enzymatique le plus performant.

Les effets génotoxiques sont bien établis chez l'animal et la question se pose de l'extrapolation à l'homme de ces résultats. En effet, la manière dont les AHA sont prises en charge par le foie peut être très différente entre l'homme et l'animal. À ce jour, seule l'activation métabolique hépatique de deux principales AHA (le PhIP et le MelQx) a été décrite chez l'homme et aucune information n'existe sur la biotransformation de la vingtaine d'AHA identifiées.

Le projet de recherche : TOXAHA

Le projet présenté vise à évaluer chez l'homme le potentiel toxique et cancérogène de quatre principales AHA[56] présentes dans l'environnement. Pour ce faire :

- Nous étudions comment ces principales AHA sont transformées et/ou bioactivées dans des cellules humaines ;
- Nous identifions les adduits à l'ADN formés par les produits de transformation (c'est-à-dire des fixations covalentes à l'ADN). Ces adduits sont des potentiels biomarqueurs d'exposition, c'est-à-dire que leur présence dans des échantillons biologiques pourrait révéler une exposition aux AHA. De tels biomarqueurs sont des outils précieux en matière de prévention ;
- Nous évaluons leur génotoxicité (c'est-à-dire la toxicité des produits de transformation des

UMR 1085 Inserm, Institut de Recherche en Santé Environnement Travail (Irset), Université Rennes 1

[56] PhIP, MelQx, IQ et AαC.

AHA pour les gènes), toxicité qui a pour conséquence d'induire des mutations de l'ADN pouvant mener à des cancers.

Ces travaux seront menés à l'aide de modèles cellulaires humains des plus pertinents : hépatique (foie), lymphocytaire (sang) et colique (intestin).

Des techniques de spectrométrie de masse[57] multidimensionnelle très récentes permettent d'identifier et de quantifier les adduits à l'ADN dérivés de ces composés présents dans les cellules. Cette analyse permet de :

- Préciser le mécanisme d'action des principales AHA (quel produit de transformation est actif), de découvrir des marqueurs d'exposition (des adduits dont la présence serait une signature de l'exposition des individus) ainsi que d'identifier des gènes de susceptibilité associés à des effets mutagènes et/ou toxiques des AHA ;
- Établir quelles sont les AHA mutagènes et cancérogènes dans des conditions identiques à celles auxquelles l'homme est réellement exposé ;
- Proposer une nouvelle stratégie d'évaluation du pouvoir cancérogène/mutagène des AHA chez l'homme.

« Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) se forment lors de la cuisson de la viande et du poisson ; elles sont également présentes dans la fumée de cigarette ou les gaz d'échappement. »

Résultats :

Les travaux se sont concentrés particulièrement sur un type d'AHA, la AαC[58], qui semble particulièrement toxique. On a ainsi pu déterminer les mécanismes de transformation de cette AHA dans les cellules du foie. Ces cellules transforment ces composés toxiques en leur greffant un composé "glucuronide", dans le but d'en améliorer la solubilité, en vue d'une élimination par les urines. C'est une famille d'enzymes, les UGT, qui effectue cette étape. Dans le cas des AαC, il se forme un glucuronide particulier qui a une forte affinité pour l'ADN et forme des adduits à l'ADN. Nous avons observé les effets des AHA sur trois types de cellules humaines (foie, lymphocytes (globules blancs), intestin). Une forte variabilité en fonction des donneurs des cellules a été mise en évidence. Plusieurs AHA montrent des mécanismes de bioactivation qui mènent à la formation d'adduits que nous pouvons quantifier.

Outre son intérêt pour la compréhension du mécanisme d'action des AHA, contaminants très présents dans notre environnement, cette étude a permis d'identifier de nouveaux marqueurs d'exposition (des adduits à l'ADN) associés aux effets génotoxiques des AHA.

Nous avons également démontré que l'amine hétérocyclique aromatique AαC est particulièrement apte à former des adduits avec l'ADN et paraît être liée à la survenue de certains cancers chez les femmes.

Enfin, notre étude a mis en évidence de fortes variations de susceptibilité entre individus, et aussi permis de mieux comprendre comment la toxicité des AHA pouvait varier entre l'homme et l'animal. Ces variations dépendent des mécanismes de biotransformation spécifiques à l'espèce et montrent la nécessité de reconsidérer la classification de la génotoxicité des AHA chez l'homme.

L'équipe :

Sophie Langouët
UMR 1085 Inserm, IRSET, Université Rennes 1
Valérie Fessard
Anses, Fougères
Robert Turesky
University of Minnesota Cancer Center, Minneapolis

Durée : 18 mois

Financement : 30 K€

Contacts : sophie.langouet@inserm.fr

[57] Cette technique consiste à mesurer la masse de molécules (ou de fragments de celles-ci) ce qui permet de les identifier.
[58] Pour 2-amino-9H-pyrido (2,3-b)indole Amino- α-carboline.