

Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Lydie Sparfel

▶ **To cite this version:**

Lydie Sparfel. Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques : Étude des effets génotoxiques et immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les lymphocytes humains : identification de biomarqueurs géniques d'exposition à ces contaminants. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2018, Cancer et environnement, 12, pp.29-31. anses-01926984

HAL Id: anses-01926984

https://anses.hal.science/anses-01926984

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Étude des effets génotoxiques et immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les lymphocytes humains : identification de biomarqueurs géniques d'exposition à ces contaminants

Pr Lydie SPARFEL, Université de Rennes 1, Irset UMR Inserm 1085, Rennes

Dr Elisa Boutet, Toxalim UMR 1331 Inra-INP-UPS, Université Paul Sabatier, Toulouse

Projet de recherche de 2014 à 2018 – Financement : 163.659 € (Itmo Cancer) – *Contact : lydie.sparfel@univ-rennes1.fr*

Mots-clés : hydrocarbure aromatique polycyclique, benzo[*a*]pyrène, lymphocyte T, exposition *in vitro*, génotoxicité, immunotoxicité, cancers, mélanges

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) appartiennent à une famille de composés organiques très répandus. Ils sont principalement générés pendant la combustion incomplète des matières organiques. Ils peuvent avoir une origine naturelle (feux de forêts, éruptions volcaniques), mais ont surtout une origine anthropique impliquant des processus industriels ou urbains comme les combustions de pétrole et de charbon, les incinérations de déchets ou le fonctionnement des moteurs à essence et diesel. Ils sont aussi présents dans la fumée de tabac et dans les produits alimentaires grillés ou fumés. Du fait de cette présence ubiquiste, les expositions humaines aux HAP sont non seulement d'origine professionnelle mais aussi d'origine domestique, notamment *via* l'alimentation ou la pollution de l'air.

Les effets des HAP sur la santé

Des études épidémiologiques sur l'exposition professionnelle aux HAP ont mis en évidence un risque accru de survenue de cancers du poumon chez les travailleurs exposés aux fumées de goudron ou chez les ouvriers des cokeries, de cancers cutanés liés aux travaux de la gazéification du charbon ou à la distillation de la houille et de cancers de la vessie chez les travailleurs des unités de production d'aluminium[80]. Ainsi, parmi les HAP : le benzo[*a*]pyrène (B[*a*]P) est reconnu cancérogène avéré pour l'homme[81]; le dibenz[*a,h*]anthracène (DB[*a,h*]A) cancérogène probable[82], le chrysène (Chr) cancérogène possible[83]. Les autres effets des HAP sur la santé humaine, cardiovasculaires, reprotoxiques ou immunosuppresseurs, ne sont que partiellement connus et ont surtout été documentés à partir d'études expérimentales chez l'animal.



Illustration 10 : La pollution de l'air (Source : Getty images)

L'homme est généralement exposé, non pas à un seul HAP, mais à des mélanges d'HAP. L'évaluation du risque cancérogène induit par une exposition aux mélanges d'HAP s'appuie, traditionnellement, sur un HAP de référence : le B[*a*]P[84] dont le potentiel toxique est pris pour unité. Cependant, de nombreuses incertitudes persistent du fait d'éventuelles interactions pouvant conduire à des effets synergiques ou antagonistes entre différents HAP présents dans un mélange.

Les lymphocytes : cellules clés de l'immunité

La toxicité des HAP sur le système immunitaire pourrait contribuer à leurs effets néfastes sur la santé humaine. En effet, ce système, en nous protégeant des agressions extérieures, est en

[80] Tableaux 16bis et 36bis des maladies professionnelles.
[81] Groupe 1, CIRC.
[82] Groupe 2a, CIRC.
[83] Groupe 2b, CIRC.
[84] Cette famille regroupe plus d'une centaine de HAP identifiés, qui ont la particularité d'être présents dans l'environnement sous forme de mélanges plus ou moins complexes, difficiles à caractériser et à mesurer.

première ligne face à une exposition à des contaminants environnementaux. Son affaiblissement est aujourd'hui largement reconnu quant au développement de nombreuses pathologies liées à l'environnement, notamment les cancers.

Des effets immunotoxiques des HAP ont été décrits dans des modèles animaux, rapportant des altérations de l'immunité. Si ces modèles sont pertinents pour l'étude en Immunologie, il est aussi clairement établi que la transposition à l'homme de ces données expérimentales est incertaine.

Le projet de recherche : TOXLYMIX

Dans la mesure où le lymphocyte est une cible importante de la toxicité des contaminants environnementaux dont la dérégulation participe à de nombreux troubles, le projet TOXLYMIX propose de renforcer les connaissances sur les effets génotoxiques et immunotoxiques d'une exposition aux HAP et sur l'identification des mécanismes mis en jeu, dans un modèle de lymphocytes T humains normaux. Chez l'homme, l'exposition aux HAP se traduit par la présence de nombreux adduits à l'ADN dans les lymphocytes, associée à un risque de développement de certains cancers. De plus, les expositions professionnelles au coke et aux bitumes entraînent une diminution de la prolifération des lymphocytes T et celles aux fumées de feu de bois produisent des changements dans les populations lymphocytaires. L'utilisation de cultures primaires de lymphocyte T humains peut se révéler utile pour mieux comprendre la régulation par les HAP de la réponse immune et proposer de nouveaux biomarqueurs d'exposition à ces contaminants environnementaux.

Méthodologie

Les lymphocytes étant facilement accessibles par simple ponction sanguine, des expériences ont été réalisées *in vitro* sur différentes cultures primaires indépendantes de lymphocytes T humains, issus de concentrés leuco-plaquettaires[85]. La caractérisation des effets génotoxiques du B[*a*]P, seul et en mélange binaire avec un autre HAP, a été réalisée en mesurant les adduits et les dommages à l'ADN. Les profils d'expression génique ont été analysés à l'aide d'une approche transcriptomique pangénomique sans *a priori*.

Résultats

Les résultats obtenus révèlent les effets génotoxiques du B[*a*]P dans les lymphocytes T humains. Ces effets sont liés à la production d'adduits à l'ADN dérivés du B[*a*]P et à la survenue de dommages ; la présence d'autres HAP tels que le DB[*a,h*]A ou le Chr en mélange binaire avec le B[*a*]P est capable de moduler cette production d'adduits. De manière intéressante, la survenue de dommages à l'ADN est suivie de l'apparition de mutations sans altération de la viabilité cellulaire dans ce modèle. Ces résultats décrivent pour la première fois le caractère mutagène du B[*a*]P dans les lymphocytes T humains en culture primaire, renforçant le lien récemment rapporté entre exposition aux HAP et survenue de lymphomes. Parallèlement, les résultats de l'analyse globale transcriptomique des lymphocytes exposés au B[*a*]P permettent de disposer d'un certain nombre de gènes cibles du HAP et d'aborder les bases moléculaires de ses effets toxiques vis-à-vis du lymphocyte. En identifiant un certain nombre de signatures géniques liées à une altération de la migration lymphocytaire, ils révèlent un nouveau mécanisme potentiel d'immunotoxicité du B[*a*]P. Au total, ce travail identifie les lymphocytes T humains normaux comme un bon modèle pour étudier les effets génotoxiques et immunotoxiques des HAP et prédire les problèmes de santé publique liés à l'exposition à ces contaminants.

[85] Provenant de l'Établissement Français du Sang, Rennes.

Publications :
Benzo[*a*]pyrene-induced DNA damage associated with mutagenesis in primary human activated T lymphocytes. Marie Liamin, Elisa Boutet-Robinet, Emilien L. Jamin, Morgane Fernier, Laure Khoury, Benjamin Kopp, Eric Le Ferrec, Julien Vignard, Marc Audebert, Lydie Sparfel. *Biochem. Pharmacol.*, 137: 113-124 – 2017
Toxicogenomic signature of human T lymphocytes exposed to benzo[*a*]pyrene. Marie Liamin, Hélène Le Mentec, Bertrand Evrard, Frédéric Chalmel, Laurence Huc, Elisa Boutet-Robinet, Eric Le Ferrec, Lydie Sparfel, *Biochem. Pharmacol.*