

# Examination of various biomarkers measuring genotoxic endpoints from Barcelona airport personnel

*Etude des effets génotoxiques chez le personnel de l'aéroport de Barcelone à l'aide de divers biomarqueurs*

Pitarque M, Creus A, Marcos R, Hughes JA, Anderson D.

*Mutation Research*

**Référence** : 1999; 440:195-204

**Bibliographie** : 47 références

## Analyse commentée par :

Luc Mosqueron, Vincent Nèdellec Consultant -  
Nathalie Seta, Faculté de pharmacie Paris V

### Glossaire

**MN** : test des micronoyaux

**SCE** : échange de chromatides sœurs

**CIRC** : Centre international de recherche contre le cancer

**US-EPA** : US Environmental Protection Agency

## Résumé

### Objectifs

L'objectif de cette étude est d'examiner l'effet génotoxique de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques monocycliques (benzène, toluène et xylènes) chez des salariés de l'aéroport de Barcelone (Espagne) à l'aide de divers biomarqueurs sanguins d'effet – échange de chromatides sœurs (SCE), micronoyaux (MN), test des comètes, dosage plasmatique de l'oncoprotéine *ras* p21 – en comparaison avec des témoins sans exposition connue aux substances génotoxiques.

### Méthodes

Trente-neuf salariés de l'aéroport de Barcelone, exposés aux émanations de kérosène, ont participé à l'étude. Un questionnaire a permis de documenter

leurs conditions d'exposition professionnelle et de recenser les facteurs de confusion pouvant affecter les paramètres mesurés. Onze témoins ont été recrutés parmi le personnel de l'Université de Barcelone. Le statut tabagique des participants a été précisé.

L'exposition individuelle aux hydrocarbures a été évaluée à l'aide de dosimètres passifs portés par les volontaires durant une journée de travail (huit heures) ; le benzène, le toluène et les xylènes ont été quantifiés par chromatographie gazeuse et détection par ionisation de flamme. Parallèlement, un prélèvement sanguin a été effectué sur chaque sujet afin de procéder d'une part à la réalisation de divers tests de génotoxicité sur des cultures de lymphocytes périphériques et d'autre part au dosage de l'oncoprotéine *ras* p21 dans le plasma.

Dans les cellules lymphocytaires des sujets exposés et des témoins, les auteurs ont évalué la fréquence d'échange de chromatides sœurs (SCE), le nombre total de micronoyaux (MN) et le score moyen au test des comètes. Par ailleurs, ils ont procédé à la recherche de la protéine *ras* p21, protéine plasmatique de 21 kDa produit de l'expression de l'oncogène *ras*.

### Résultats

Les salariés de l'aéroport, plus âgés que les témoins ( $48 \pm 4$  versus  $35 \pm 1$  ans), présentent par ailleurs un tabagisme plus fréquent ( $56$  versus  $37$  %).

Les expositions individuelles moyennes en benzène, toluène et xylènes mesurées chez les employés de l'aéroport au cours de leur activité professionnelle sont du même ordre de grandeur que celles mesurées dans une étude préalable dans les rues du centre de

Barcelone à intense trafic automobile (0,10 *versus* 0,06 mg/m<sup>3</sup> pour le benzène, 0,13 *versus* 0,28 mg/m<sup>3</sup> pour le toluène et 0,13 *versus* 0,14 mg/m<sup>3</sup> pour les xylènes). En revanche, les niveaux d'exposition chez les salariés de l'aéroport sont moins élevés que ceux relevés par ailleurs dans les stations-service (0,91 mg/m<sup>3</sup> de benzène, 1,58 mg/m<sup>3</sup> de toluène et 0,89 mg/m<sup>3</sup> de xylènes).

L'étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative des SCE ou des MN entre le personnel de l'aéroport et les sujets non exposés. Il est néanmoins souligné que les sujets exposés fumeurs présentent des taux de SCE plus élevés que les salariés non fumeurs ; cette différence n'est pas observée chez les non-exposés. Les auteurs suggèrent un possible effet inhibiteur des hydrocarbures sur la prolifération lymphocytaire. La fréquence de micronoyaux dans les cellules lymphocytaires est significativement plus faible chez les ouvriers de la zone aéroportuaire que chez les sujets non exposés. De plus, on ne note pas de différence significative dans l'expression de l'oncogène *ras* entre les deux groupes de population.

En revanche, la mise en œuvre du test des comètes semble constituer un outil suffisamment sensible pour mettre en évidence l'action génotoxique des hydrocarbures monocycliques, y compris chez des sujets potentiellement faiblement exposés : ce test montre que les dommages génétiques sont significativement plus importants chez les sujets exposés que chez les témoins. On n'observe pas d'effet significatif du tabac dans les deux groupes. En revanche, les sujets fumeurs exposés aux hydrocarbures présentent des scores significativement plus élevés que les sujets fumeurs non exposés.

## Commentaires

Ce travail indique, dans une population potentiellement exposée au benzène et ses dérivés alkylés, que le test des comètes est un indicateur biologique plus sensible que les tests classiques (SCE ou MN). Seule cette technique semble capable de détecter les dommages induits sur l'ADN chez des sujets exposés à de faibles niveaux d'hydrocarbures. Ceci semble confirmer les résultats déjà décrits pour le benzène et ses dérivés.

Selon les auteurs, l'analyse des SCE et des MN ne montre pas d'effet génotoxique chez les salariés de l'aéroport de Barcelone car les niveaux d'exposition aux hydrocarbures (benzène, toluène et xylènes) sont assez faibles (le personnel travaille le plus souvent à l'extérieur des bâtiments, dans des conditions de ventilation maximales favorisant une diminution de l'exposition aux hydrocarbures). Ces résultats confirment les observations faites au sein d'autres populations de salariés chargés de la maintenance aéroportuaire. Les auteurs tentent assez largement d'expliquer les résultats *a priori* surprenants obtenus sur les MN (différence d'âge entre les deux groupes, capacité des cellules endommagées à entrer dans un processus d'apoptose ou meilleure capacité de résistance et de réparation des lésions de l'ADN, capacité d'adaptation chez les sujets exposés avec diminution de la production de radicaux oxygénés et diminution des lésions génétiques...) sans jamais toutefois se montrer très convaincants.

Les résultats affichés dans cet article doivent être interprétés avec prudence car certains points de l'étude méritent d'être discutés :

- l'étude souffre, comme cela est d'ailleurs remarqué par les auteurs, d'un certain manque de puissance (39 sujets exposés *versus* 11 sujets non exposés). Par exemple, si l'article suggère que le dosage plasmatique de l'oncoprotéine *ras* p21 ne constitue pas un biomarqueur suffisamment sensible pour mettre en évidence le potentiel génotoxique des hydrocarbures pour des niveaux d'exposition relativement faibles, il convient de souligner que seuls 6 échantillons plasmatiques chez les sujets non exposés et 26 chez les exposés ont été analysés ;
- si la description des tests génétiques est présentée en détail, l'article décrit peu le protocole mis en œuvre pour évaluer l'exposition environnementale : il serait intéressant de préciser la chronologie respectée entre les mesures individualisées des hydrocarbures et les prélèvements sanguins (ces derniers ont-ils été effectués à l'issue de la période de mesure de l'exposition aux hydrocarbures, à distance de celle-ci afin de prendre en compte le métabolisme des substances... ?) ;
- l'évaluation de l'exposition aux hydrocarbures est lacunaire ; les témoins sont considérés par les auteurs comme non exposés mais aucune mesure de leur exposition n'a permis d'objectiver ce fait.

Par ailleurs, les conditions réelles de travail et d'exposition potentielle des salariés recrutés ne sont pas décrites ; il aurait été souhaitable de présenter les niveaux d'exposition professionnelle en fonction des différents postes occupés par exemple ; de plus, les auteurs considèrent les niveaux d'exposition au kérosène des salariés de l'aéroport comme faibles, après les avoir comparés à ceux de l'exposition à l'essence (rue à fort trafic et station-service), sans discuter de la comparabilité en terme de composition de ces deux carburants ;

- on regrettera également que les deux groupes n'aient pas été appariés sur l'âge et le statut tabagique, facteurs influençant assez largement les tests de génotoxicité ;
- enfin, une analyse et une présentation plus détaillée des données collectées auraient pu permettre d'augmenter le pouvoir discriminant de l'étude en individualisant les résultats pour chacun des trois agents dangereux. En effet, les auteurs adoptent tout au long de leur travail une approche

globale considérant les sujets comme exposés aux trois agents ; une approche sélective et individualisée par polluant aurait été pertinente car seul le benzène est classé comme cancérigène chez l'homme (respectivement classe 1 et A du CIRC et de l'US-EPA) ; le toluène et les xylènes sont considérés par les deux instances comme des substances inclassables du point de vue de leur potentiel cancérigène (classe 3 et D) ; l'US-EPA précise d'ailleurs que le toluène n'induit pas de résultats positifs dans les tests de génotoxicité.

## Conclusion

---

Cette étude peu convaincante n'apporte pas d'éléments clairs sur les effets génotoxiques du benzène et ses dérivés alkylés chez l'homme lors d'une exposition chronique à faibles doses, du fait notamment des limites du protocole sur l'évaluation de l'exposition environnementale.