

Recherche de nouveaux biomarqueurs d'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à travers l'étude des lésions de l'ADN chez l'homme

Caroline MARIE

**Thèse de doctorat : Santé. Environnement :
Université Joseph Fourier Grenoble 1 : 2007, 234 pages
Directeurs de thèse : Anne Maître, Jean-Luc Ravanat**

Résumé

Les HAP sont des polluants ubiquitaires de l'environnement. Certains d'entre eux, comme le benzo[a]pyrène (B[a]P) sont cancérigènes pour l'homme. Il est donc primordial d'évaluer l'exposition des individus au B[a]P. Pour cela, la mesure des adduits de l'ADN est d'un intérêt majeur puisqu'elle permet de quantifier la dose génotoxique. Deux voies métaboliques du B[a]P conduisent à la formation de divers adduits de l'ADN. Afin de définir de nouveaux biomarqueurs d'exposition, nous avons cherché à identifier la nature chimique des adduits majoritairement formés dans des modèles cellulaires de kératinocytes et d'hépatocytes humains exposés au B[a]P. Pour cela, une méthode analytique par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem a été mise au point pour permettre le dosage spécifique de sept adduits, avec une limite de détection de l'ordre de 1 adduit/108 nucléosides normaux. Les adduits majoritaires sont les adduits stables du diol-époxyde du B[a]P (BPDE), et les cinétiques de formation et de réparation sont différentes entre les deux types cellulaires. Chez l'homme, la méthode analytique développée ne nous a pas permis de mettre en évidence ces adduits que ce soit dans l'urine de sujets exposés professionnellement aux HAP ou dans l'ADN lymphocytaire de sujets fumeurs. De plus les nucléosides oxydés dans l'urine s'avèrent ne pas être de bons biomarqueurs d'effet des HAP. Les adduits stables du BPDE apparaissent donc comme des biomarqueurs pertinents de l'exposition au B[a]P, mais il est nécessaire d'améliorer la limite de détection de notre méthode pour permettre leur dosage chez l'homme.