

De l'exposition aux effets: Utilisation de marqueurs biologiques en surveillance des populations vulnérables

Pierre Ayotte, PhD

Département de médecine sociale et préventive,
Université Laval

Unité de recherche en santé publique,
Centre de recherche du CHUQ-CHUL

Laboratoire des biomarqueurs,
Direction de la toxicologie humaine, INSPQ

10^{es} JOURNÉES ANNUELLES DE SANTÉ PUBLIQUE
24 octobre 2006

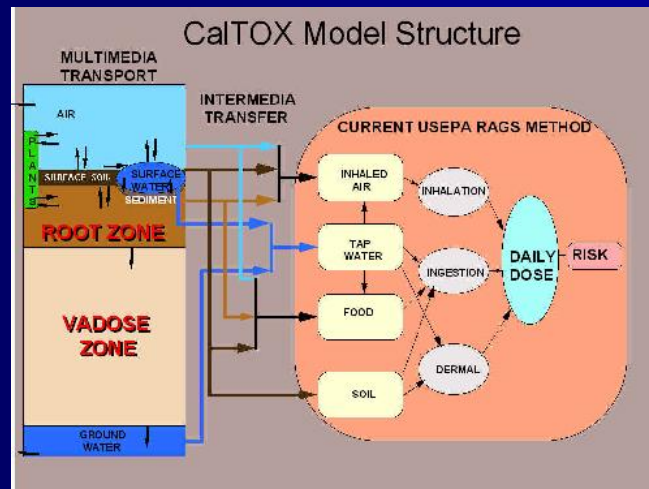


Plan de la présentation

- Introduction
- Les différents types de biomarqueurs
- Les différents milieux biologiques
- Aspects méthodologiques: validation du biomarqueur et contrôle de qualité
- Exposition aux POPs des populations éloignées nordiques
- Conclusion

Cette présentation a été effectuée le 24 octobre 2006, au cours du Symposium "La santé des populations vulnérables : des défis scientifiques et éthiques, de la mesure à la diffusion des résultats" dans le cadre des Journées annuelles de santé publique (JASP) 2006. L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP, à l'adresse <http://www.inspq.qc.ca/jasp>.

Exposition multimedia/multivoies



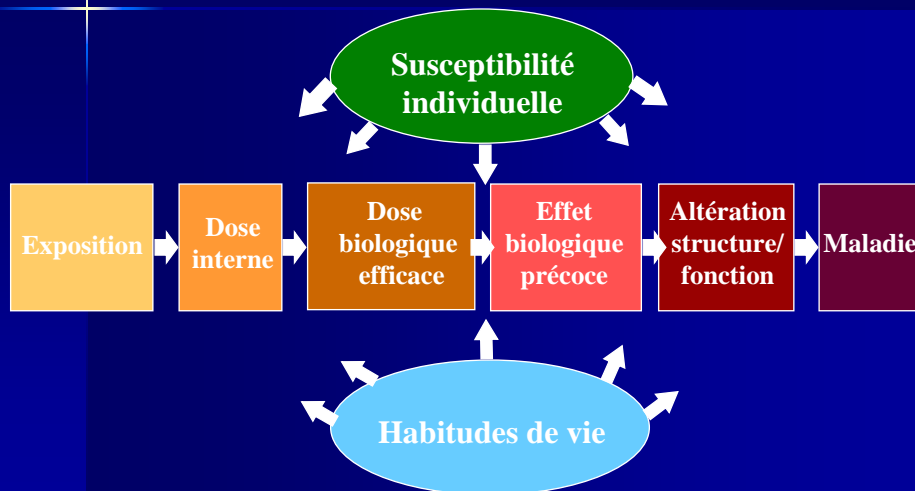
Introduction Approches pour l'évaluation des risques toxicologiques

- Dose d'exposition vs dose journalière acceptable
- Biomarqueurs dans les fluides/tissus biologiques vs valeurs de référence

Biomarqueur - Définition

- Changement mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire ou physiologique chez un individu qui est en lien avec son exposition à une ou plusieurs substances toxiques

Les différents types de biomarqueurs



Dose interne

- **Concentration d'une substance (ou de son métabolite) dans un fluide/tissu biologique**
 - *p,p'*-DDE (métabolite de l'insecticide DDT) dans les lipides plasmatiques
 - Alkylphosphates (métabolites des insecticides OP dans l'urine)

Dose biologiquement efficace

- **Mesure de la quantité de la substance au site d'action**
 - Carboxyhémoglobine: intoxication au CO
 - Adduits de benzo(a)pyrène diol-époxyde sur les nucléotides de l'ADN

Effet biologique précoce

- **Changement survenant tôt dans la séquence d'évènements menant à la maladie**
 - Inhibition de la cholinestérase plasmatique – insecticide OP
 - Présence de β_2 -microglobuline dans l'urine – dommage tubulaire rénal

Altération structure/fonction

- **Modification mesurable de structure ou de fonction d'un organe/tissu**
 - Modification des paramètres spirométriques – fonction pulmonaire
 - Réponse vaccinale diminuée lors d'une exposition à un agent immunotoxique

Avantages de l'approche des biomarqueurs

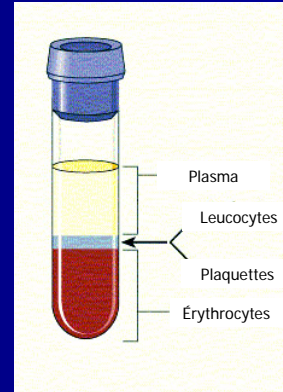
1. Elle intègre toutes les voies d'exposition
2. Elle tient compte des comportements individuels qui modulent l'exposition
3. Elle permet d'intégrer la contribution de plusieurs substances qui agissent par un même mécanisme d'action
 - ex. inhibition des cholinestérases
4. Le biomarqueur peut être en lien étroit avec les effets sur la santé
 - ex.: plombémie

Désavantages de l'approche des biomarqueurs

1. Prélèvement invasif peut réduire le taux de participation
2. Complexité des manipulations; préservation des échantillons
3. Coûts analytiques parfois prohibitifs
4. Spécificité de la mesure pour l'exposition à l'étude
5. Peu de valeurs de références disponibles

Sang

- Sang entier
 - Métaux: Pb, Hg, Cd...
- Plasma
 - Substances liposolubles
 - Organochlorés
 - Composés bromés ignifuges
- Érythrocytes
 - Adduits à l'hémoglobine
- Leucocytes
 - Adduits à l'ADN
 - Génotypage
- Prélèvement invasif
- Manipulations complexes nécessitant un personnel qualifié



Urine

- Métabolites de toxiques
 - Alkyl phosphates (insecticides OP)
 - HAP (métabolites hydroxylés)
 - As
- Peu invasif
- Collecte compliquée (urines de 24 heures)
- Ajustement pour la dilution
- Contamination possible



Cheveux

- Hg, Se, As
- Non invasif
- Reconstruction de l'exposition passée
- Taux de croissance variables (6-36 mm/mois)
- Possibilité de contamination externe



Ongles

- As, Se
- Non invasif
- Reconstruction de l'exposition passée
- Taux de croissance peu variable (0.9-1.5 mm/mois)
- Représente l'exposition intégrée 12-18 mois avant le prélèvement



Biomarqueurs - Validation

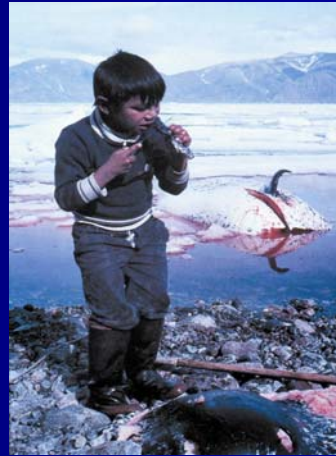
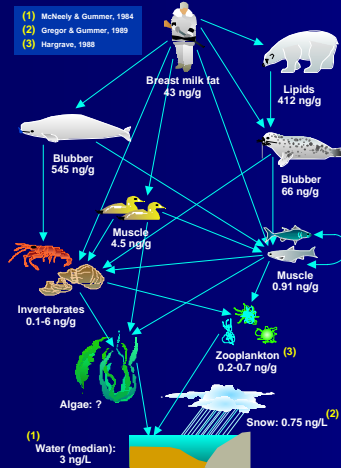
- La validation d'un biomarqueur est une étape critique qui doit être réalisée avant son application
 - Faisabilité (coût, manipulations...)
 - Précision (reproductibilité)
 - Variation intra-individuelle
 - Variation interindividuelle
 - Sensibilité
 - Spécificité

Laboratoire – Contrôle de qualité

- Blancs
- Matériaux de référence pour la matrice d'intérêt
- Réplicats d'un même échantillon (10%)
- Participation du laboratoire à des programmes de contrôle interlaboratoire
- Certification ISO

Bioamplification des POPs dans la chaîne alimentaire

Biomagnification of dieldrin in the arctic aquatic food chain (wet weight)



Programme de surveillance de l'exposition aux POPs au Nunavik



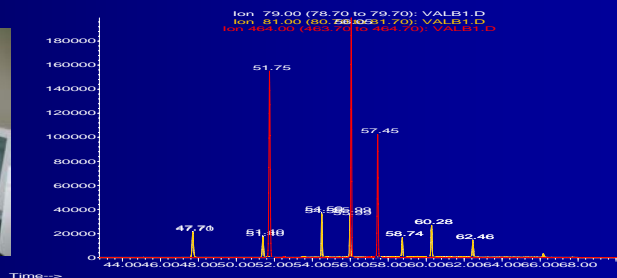
- Situé au nord du 55e parallèle
- 1500 km de Montréal
- 563 515 km²
- 9000 Inuit vivent dans 14 communautés

Études au Nunavik

- Enquête sur la contamination du lait maternel 1989-1990
- Enquête Santé Québec 1992
- Programme de surveillance du sang au cordon 1993-1997
- Étude sur le développement de l'enfant au Nunavik 1996-2001
- Enquête Santé des Inuit 2004

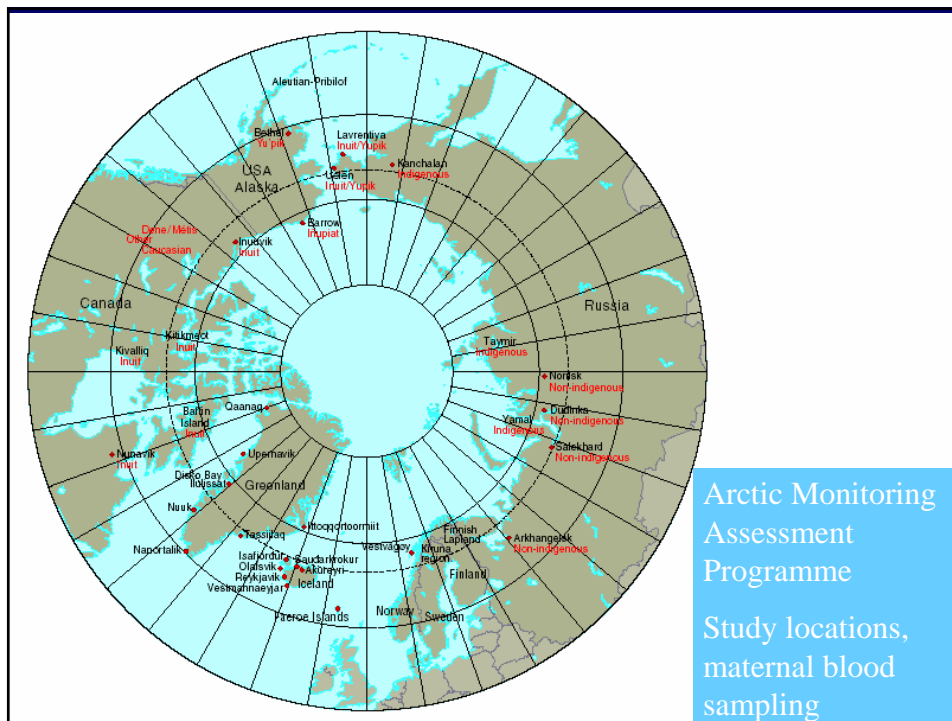
Analyse des organochlorés

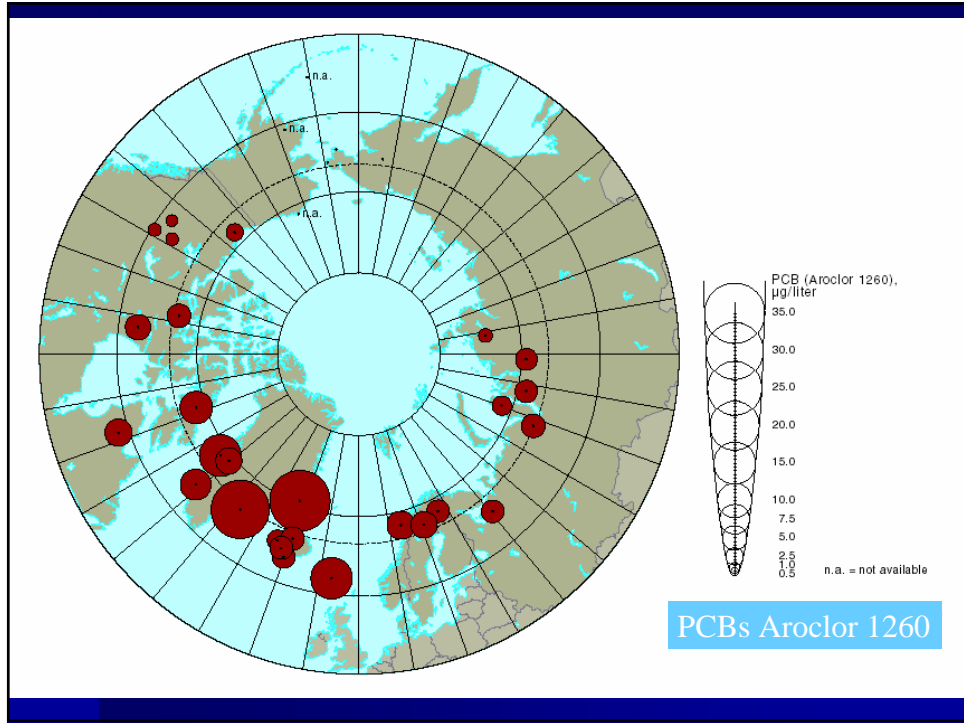
- Les organochlorés peuvent être mesurés dans les lipides extraits du plasma ou du lait maternel
 - Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
 - Précision et reproductibilité élevées
 - Très sensible: limite de détection < 0.02 µg/L (plasma)
 - Coût: 150\$ et plus par échantillon



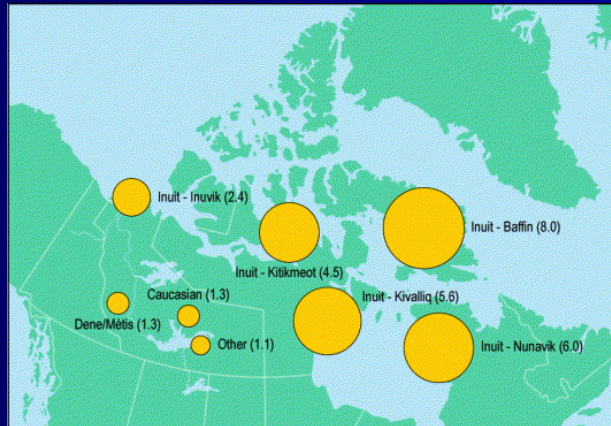
L'exemple des organochlorés

- Spécificité de la mesure biologique
 - Les demi-vies des organochlorés varient de quelques mois à un dizaine d'années pour les composés les plus persistants (BPC no. 153 et *p,p'*-DDE)
 - Les concentrations dans les lipides plasmatiques reflètent l'exposition au cours des dernières années





BPC plasma– Arctique canadien- 1994-2000



Source: Van Oostdam et al., Sci Total Environ. 2005 ;351-352:165-246.

Comité sur la nutrition et la santé au Nunavik

Nunavik Regional Board of Health and Social Services – 2 representatives

Makivik (Nunavik Research Centre) – 2 representatives

Kativik Regional Government – 1 representative

Tulattavik Health Centre (Ungava Coast) 1 representative

Inuullitsivik Health Centre (Hudson Coast) 1 representative

Quebec Public Health National Institute - 1 representative

CHUQ-Public Health Research Unit - 1 representative

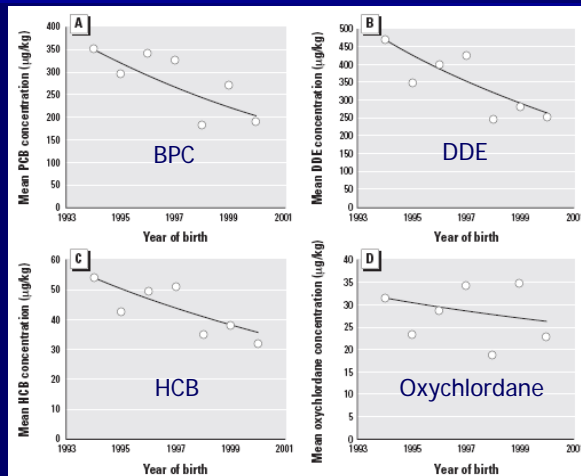
Inuit Tapiriit Kanatami (ITK) - 1 representative

Risques pour la santé liés l'exposition au BPC?

- Effets sur le développement du système nerveux des enfants à partir de 1 mg/Kg de lipides*
- 11% des mères du Nunavik montraient des concentrations supérieures à cette valeur
- Recommandation du comité sur la nutrition et la santé au Nunavik:
 - Consommer moins de gras de mammifères marins et davantage de poissons (Arctic Char) qui sont moins contaminés mais riches en acides gras oméga-3

*Tilson et al. Neurotoxicol Teratol. 1990 May-Jun;12(3):239-48

Tendances temporelles – Nunavik 1994-2001



Source: Dallaire et al. Environ Health Perspect. 2003 Oct;111(13):1660-4.

Enquête Santé des Inuit

- Automne 2004
- 14 communautés ont été visitées
- 900 participants âgés de 15 à 75 ont été recrutés
- Entrevues et mesures cliniques à bord du brise glace Amundsden



Le brise-glace Amundsen



Amundsen

- Laboratoires à la fine pointe de la technologie pour la recherche dans l'Arctique
- Mesures cliniques, biochimiques, biologie moléculaire, culture cellulaire

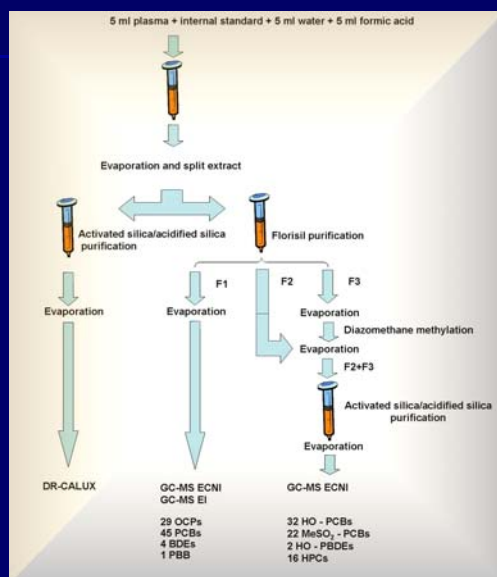


Enquête Santé des Inuit

■ Biomarqueurs d'exposition

- Anciens POPs
 - Organochlorés
- POPs émergents
 - Composés bromés ignifuges
 - Composés perfluoro-alkyles
 - Métabolites hydroxylés des BPC
- Dioxines (DR-CALUX)

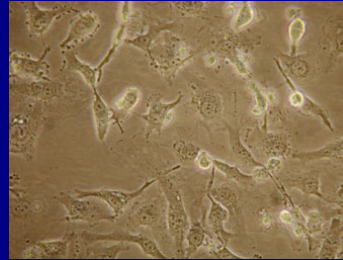
Méthode intégrée d'extraction et de fractionnement des POPs



Source: Dumas et al., Organohalogen Compounds, sous presse

DR-CALUX: Dioxin-Receptor Chemically-Activated LUciferase eXpression

- La lignée cellulaire H4IIE répond à l'activation du récepteur aux dioxines en exprimant la luciférase
- Ce test permet l'analyse des composés similaires à la dioxine à un coût moindre que celui de la méthode classique en chimie analytique



Enquête Santé des Inuit

- Mesures d'effets (enquête transversale):
 - Effets cardiovasculaires
 - Rythme cardiaque
 - Athérosclérose (épaisseur de la l'intima media de la carotide)
 - Statut thyroïdien
 - Ostéoporose (densité osseuse)
 - Génotoxicité (test des comètes, test des micronoyaux)
 - Neurotoxicité (Activité des MAO dans les plaquettes)
 - Stress oxydant

Enquête Santé des Inuit

- Suivi prospectif:
 - Maladies cardiovasculaires
 - Cancer
 - Diabète

Conclusions

- L'utilisation de biomarqueurs valides permet dans bien des cas de mieux caractériser l'exposition des populations vulnérables aux contaminants environnementaux
- L'absence de valeurs de référence pour plusieurs substances limite cependant leur utilisation
- Études épidémiologiques requises pour établir la relation entre les biomarqueurs et les effets sur la santé