

Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

EN
RÉSUMÉ

AUTEUR :

F. Vicens, interne en santé au travail

L'utilisation d'indicateurs biologiques, de susceptibilité, d'exposition et d'effets contribue à l'évaluation des risques chimiques pour l'individu, améliorant ainsi les pratiques préventives. Les biomarqueurs d'effets, particulièrement d'effets précoces, permettent de vérifier l'efficacité de ces pratiques, d'alerter des risques à un stade d'anomalies biologiques réversibles avec une prise en charge plus précoce des sujets sensibles, d'améliorer la connaissance des dangers et des mécanismes d'action toxique des substances. Cependant, la validation de ces tests n'est pas effective, les recommandations quant à leur utilisation font défaut et leur manque de spécificité nécessite fréquemment de les associer à d'autres tests. Une définition précise du terme « biomarqueur d'effets précoces » permettrait d'indiquer leurs objectifs, de préciser leurs limites et de clarifier les aspects éthiques de leur utilisation en santé au travail.

L'homme au sein de son environnement, professionnel ou non, est exposé à des agents toxiques externes susceptibles d'altérer sa santé.

Dans le domaine professionnel, la prévention des risques pour le salarié est basée sur l'application des 9 principes généraux inscrits dans le Code du travail (article L. 4121-2) :

- éviter les risques ;
- évaluer les risques qui ne peuvent pas être évités ;
- combattre les risques à la source ;
- adapter le travail à l'homme ;
- tenir compte de l'évolution de la technique ;
- remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou par ce qui l'est moins ;
- planifier la prévention ;
- prendre des mesures de protection collective ;
- donner des instructions appropriées aux travailleurs.

Dans le cadre de la démarche globale d'évaluation des risques, il est nécessaire de mesurer l'impact des méthodes de prévention technique collective et individuelle sur les expositions. Dans ce but, les dosages

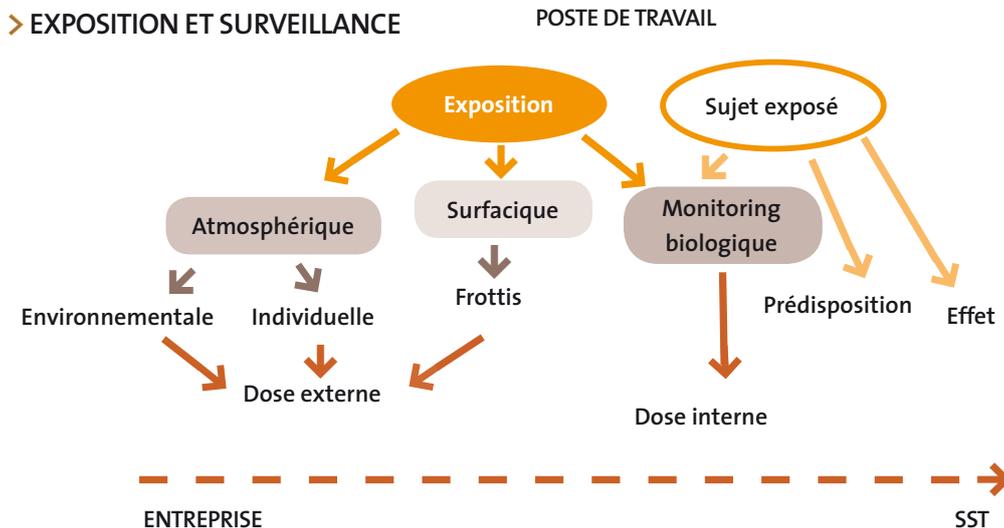
des substances toxiques sur le lieu de travail constituent traditionnellement la principale méthode d'identification des risques de toxicité auxquels sont exposés les travailleurs. Il s'agit alors de mesures de doses externes, telles que des prélèvements atmosphériques ou surfaciques, révélant le niveau d'exposition des salariés à des substances toxiques.

Cependant, l'évaluation de la seule dose externe est insuffisante pour apprécier le risque chimique pour l'individu. En effet :

- tous les produits auxquels le salarié est exposé ne sont pas connus, certains échappant par conséquent à la surveillance directe ;
- les conditions de travail sont variables en fonction de la charge physique et de l'utilisation d'équipements de protection individuelle notamment ;
- du fait des variations individuelles de prédisposition, les substances chimiques, pour un même niveau d'exposition, peuvent affecter certains sujets et pas d'autres ;
- l'exposition d'un individu à un xénobiotique peut conduire à une série d'événements biologiques à l'origine ou non d'une pathologie. C'est pourquoi, outre les dosages externes, des biomarqueurs sont

Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

↓ **Figure 1**



utilisés comme indicateurs d'événements biologiques (figure 1). Or, si l'évaluation de l'exposition par la détermination des doses externes est souvent du ressort de l'employeur, les mesures biologiques révélant la dose interne reçue par un sujet exposé et nécessitant un prélèvement individuel sont de la responsabilité du service de santé au travail et particulièrement du médecin du travail.

interne, d'une dose interne à une dose biologiquement efficace (indicateurs biologiques d'exposition), d'un effet biologique précoce à l'altération d'une structure ou d'une fonction et éventuellement à une maladie (indicateurs bio-

logiques d'effets). Enfin, il existe certains biomarqueurs qui permettent d'évaluer la sensibilité de l'individu aux effets d'une exposition (biomarqueurs de susceptibilité en principe génétique) (figure 2).

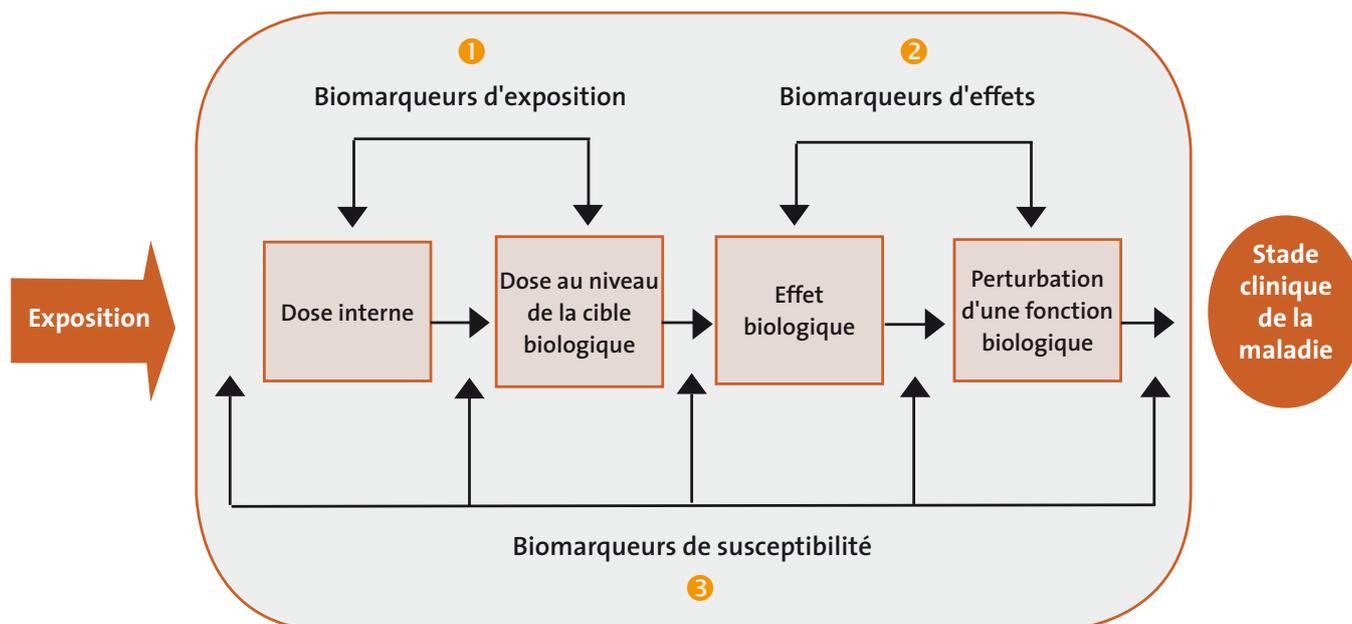
↓ **Encadré 1**

> CLASSIFICATION ET DÉFINITIONS DES BIOMARQUEURS SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (D'APRÈS [1])

- Biomarqueur :** « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré(e) dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie ».
- Biomarqueur de susceptibilité :** « indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique » (exemples : N-acétyltransférase, glutathion-S-transférase, enzymes du cytochrome P450, α 1-antitrypsine, glucose-6-phosphate deshydrogénase...).
- Biomarqueur d'exposition :** « substance exogène, métabolite primaire ou réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible, mesurée dans un compartiment de l'organisme » (exemples : acide t t-muconique urinaire, métallothionéine urinaire...).
- Biomarqueur d'effets :** « altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte confirmée ou possible de l'état de santé ou à une maladie » (exemples : protoporphyrine-zinc, acide delta-aminolévulinique urinaire, cholinestérases...).

↓ Figure 2

> BIOSURVEILLANCE



PROBLÉMATIQUE DES BIOMARQUEURS D'EFFETS PRÉCOCES

S'il existe des définitions pour les biomarqueurs de susceptibilité, d'exposition et d'effets, il n'en est pas de même des biomarqueurs d'effets précoces. Ils sont en fait généralement assimilés aux biomarqueurs d'effets.

S'intéresser plus spécifiquement aux biomarqueurs d'effets précoces amène divers questionnements. En effet, l'indicateur biologique d'effets précoces doit être un outil prédictif dont la recherche vise à déceler une pathologie en lien avec une exposition professionnelle avant qu'une symptomatologie n'apparaisse. Il doit donc se situer entre le biomarqueur d'exposition et le biomarqueur d'effets (figure 3 p. 26).

Mais les effets précoces doivent-ils forcément avoir un lien avec une exposition particulière ? À l'heure actuelle, où les expositions à des risques chimiques sont plutôt chroniques, de faibles doses et de sources de polluants multiples, le lien devient très difficile à établir. Les biomarqueurs d'effets précoces seraient donc un reflet global des expositions d'un individu. De plus, suite à la découverte d'effets précoces, se dirige-t-on forcément vers le développement d'une pathologie pour l'individu ? Cela revient à s'interroger sur la frontière entre le normal et le pathologique. Or, le passage d'un état physiologique à un état pathologique est plutôt un *continuum* avec une succession possible de réactions, d'abord simplement physiologiques puis pouvant aboutir progressivement à un état réellement pathologique (figure 4 p. 26).

Aussi, idéalement, les biomarqueurs d'effets précoces doivent permettre de révéler des modifications biochimiques à un stade subclinique, lorsque la modification de l'organisme est encore complètement réversible.

CARACTÉRISTIQUES DES BIOMARQUEURS D'EFFETS PRÉCOCES

INTÉRÊTS

Les domaines d'application des indicateurs biologiques d'effets précoces étant très nombreux, leurs intérêts sont donc multiples [1].

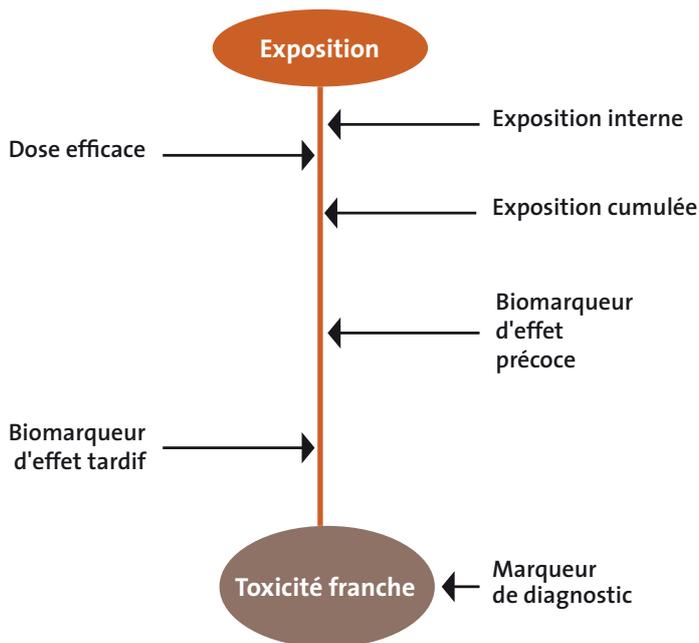
EN SANTÉ AU TRAVAIL

D'un point de vue général, les indicateurs biologiques d'effets précoces vont s'inscrire, tout comme la surveillance atmosphérique, les

Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

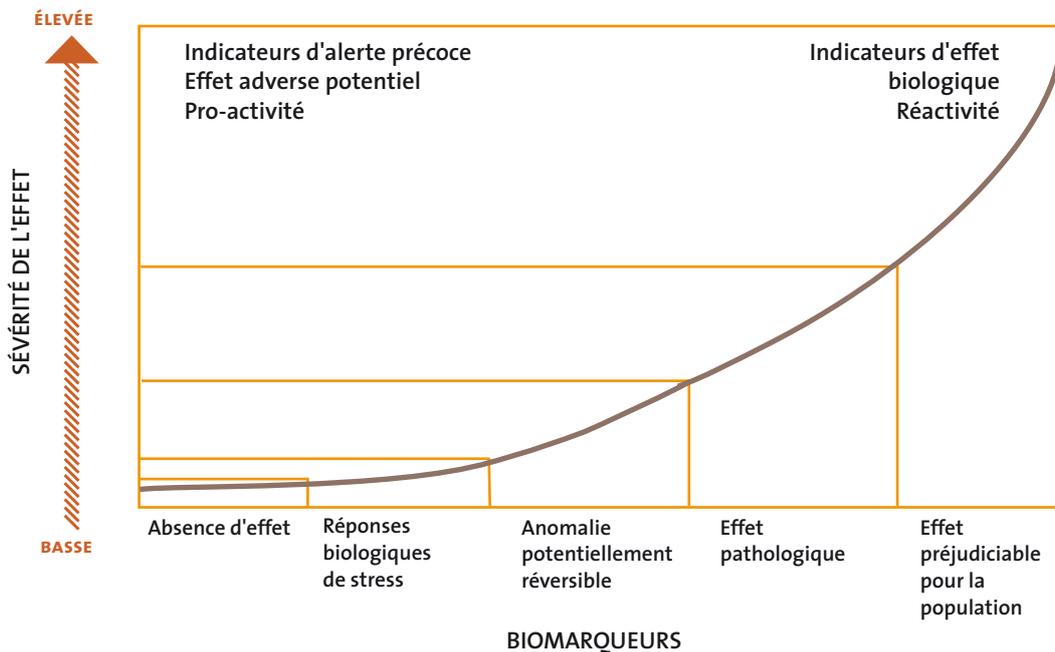
↓ Figure 3

➤ LES DIFFÉRENTS BIOMARQUEURS EN FONCTION DE L'EXPOSITION [2]



↓ Figure 4

➤ BIOMARQUEURS ET EFFETS



analyses surfaciques, la biométrie, les méthodes de prévention technique collective et individuelle, dans une démarche globale d'évaluation des risques. L'intérêt est donc préventif avec pour but d'améliorer la protection de la santé des salariés.

Comme la biométrie, ils permettent d'intégrer les différentes voies d'absorption et sources d'exposition et de prendre en compte les conditions réelles d'exposition ainsi que les facteurs individuels. D'un point de vue épidémiologique, les biomarqueurs d'effets précoces vont contribuer à évaluer l'état de santé des salariés, à étudier les mécanismes de toxicité des substances chimiques et à étudier l'histoire naturelle des maladies.

D'un point de vue collectif, ils vont permettre d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention, de détecter des groupes à risque mais également d'être un élément pour la détermination des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

Enfin, au niveau individuel, ils vont contribuer à l'évaluation des effets des expositions et pourront également permettre le dépistage précoce d'une pathologie et en optimiser la prise en charge.

EN DEHORS DE LA SANTÉ AU TRAVAIL

Les biomarqueurs d'effets précoces peuvent également être utiles en santé environnementale (évaluation des effets sur la santé d'une exposition humaine à des produits chimiques environnementaux, gestion des situations de pollution locale, aide à la mise en place de mesures sanitaires ou politiques en matière d'environnement), en pharmacologie (lors des phases de recherche et de développement des médicaments, lors

de processus de prise de décision réglementaire pour l'agrément des médicaments ou pour définir une médecine personnalisée) et en médecine clinique (évaluer les personnes à risque pour une maladie en particulier, évaluer la sévérité et la progression d'une maladie, orienter le traitement ou en évaluer la réponse).

LIMITES

Elles peuvent être classées en trois catégories : techniques, liées aux connaissances et d'ordre éthique. Les biomarqueurs d'effets précoces présentent des contraintes techniques communes à tous les tests de dépistage. D'une part en matière de faisabilité, il est nécessaire que le prélèvement soit simple, rapide, peu invasif pour être acceptable par le salarié, peu onéreux et avec des laboratoires disponibles pour l'analyse. D'autre part en matière de validité, le test doit être suffisamment sensible, spécifique et avec une bonne valeur prédictive. Il est également nécessaire qu'il soit reproductible, avec des techniques de dosage fiables, normalisées, interprétables et pour lesquelles existent des contrôles intra- et inter-laboratoires. Enfin, il faut que les informations apportées soient utiles, utilisables et qu'elles ne puissent être obtenues de manière plus simple [3].

Il existe aussi des limites liées aux connaissances. En effet, la compréhension actuelle des mécanismes de toxicité des substances chimiques et des mécanismes physiopathologiques des lésions et des maladies n'est pas toujours suffisante pour supporter le développement de biomarqueurs d'effets précoces [2]. Par exemple, les organes cibles primaires ne sont pas toujours connus, les processus

de développement d'un cancer (mutagénèse, tumorigénèse) sont encore difficilement prévisibles et le rôle des molécules de stress oxydatif dans le développement de différentes pathologies ne permet pas encore de prédire les effets potentiels sur l'organisme ou les populations [4]. De plus, outre cette faible connaissance des mécanismes qui lient exposition, marqueur et effet toxique recherché, la difficulté est renforcée par des expositions multiples (aiguës et chroniques), des étiologies le plus souvent multifactorielles et des variabilités intra- et inter-individuelles. Ce constat se traduit concrètement par des valeurs de référence et des valeurs guides seuils peu nombreuses. De ce fait, la communication de résultats et leur traduction en actions sont difficiles et des précautions quant à l'interprétation des résultats, en recherche comme en pratique courante, sont nécessaires.

Enfin, il existe des limites d'ordre éthique. En effet, la nécessité d'un prélèvement biologique pose toujours le problème de la protection de la vie privée et de la confidentialité. D'autre part, plus spécifiquement pour la génotoxicologie, est-il acceptable de déterminer des paramètres biologiques en relation avec un risque de développement d'un cancer, sans lien clairement établi de causalité entre l'exposition, les biomarqueurs et leur association statistique avec la survenue d'un cancer. Il est donc nécessaire de bien apprécier la signification de biomarqueurs tels que la formation d'adduits et les limites interprétatives des analyses afin d'éviter toute dérive à leur utilisation [5].



Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

BIOMARQUEURS D'EFFETS PRÉCOCES DISPONIBLES

Il est impossible de réaliser une liste exhaustive de biomarqueurs d'effets précoces, d'autant que leur pertinence sera souvent dépendante du contexte envisagé et de leur association à d'autres biomarqueurs. De plus, en s'intéressant aux biomarqueurs d'effets précoces, on ne pourra associer avec certitude une modification biologique à une exposition spécifique, ni même parfois à une éventuelle pathologie précise.

EN MÉDECINE DE SOINS

Le [tableau I, page de droite](#), présente quelques exemples d'indicateurs biologiques d'effets précoces, classés par spécialités.

IMPACT DES NANOMATÉRIAUX SUR LA SANTÉ

Cet exemple permet d'illustrer une utilisation pratique des biomarqueurs d'effets précoces en pneumologie.

Les nanomatériaux soulèvent actuellement de nombreuses questions. Leur utilisation concerne de plus en plus de domaines d'activités et les données, notamment toxicologiques, sont de plus en plus nombreuses. De plus, ils permettent d'aborder les principaux biomarqueurs intéressants en pneumologie.

Les nanomatériaux constituent une nouvelle famille d'agents chimiques. En effet, à l'échelle du milliardième de mètre, la matière acquiert de nouvelles propriétés fondamentales (mécaniques, chimiques, optiques, biologiques...). Pour l'organisme, les risques toxicologiques vont être liés à trois voies

de pénétration : digestive, cutanée et surtout respiratoire. Les nanomatériaux inhalés se déposent dans le système respiratoire à différents étages selon leur taille et leurs propriétés (voies aériennes supérieures, alvéoles...). Ils peuvent ainsi être à l'origine, outre d'une inflammation pulmonaire, d'une inflammation généralisée car ils sont capables de franchir les barrières biologiques et atteindre de ce fait, divers organes tels que le foie, le cœur ou le système nerveux central ([figure 5, p. 30](#)). La détection précoce de leur présence au sein de l'arbre respiratoire est donc primordiale.

L'étude de l'inflammation pulmonaire se réalise par l'analyse de biomarqueurs obtenus par des méthodes de recueil invasives, semi-invasives ou non invasives.

Les techniques invasives, telles que l'analyse du liquide bronchoalvéolaire ou la bronchoscopie avec biopsies bronchiques, sont bien évidemment non utilisables en pratique clinique courante de santé au travail.

Les méthodes semi-invasives comprennent :

- la méthodologie du crachat induit, surtout utilisée dans le domaine de la recherche, reflétant des phénomènes se produisant au niveau des voies aériennes proximales ;
- les biomarqueurs sanguins et urinaires de l'inflammation, reflétant une inflammation plutôt systémique.

Les méthodes non-invasives correspondent à :

- L'analyse de l'air expiré (monoxyde de carbone, monoxyde d'azote...). La mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) est intéressante, notamment à un stade infraclinique [6 à

8]. Toutefois, cette technique nécessite une collaboration importante de la part du patient ainsi qu'un appareillage conséquent.

- L'analyse du condensat d'air expiré (CAE). Il s'agit d'une technique très prometteuse. En effet, elle présente de multiples intérêts puisqu'elle est non invasive, assez rapide, peu coûteuse et permet l'identification de biomarqueurs de plus en plus nombreux. Les principaux sont actuellement des biomarqueurs de stress oxydant (le peroxyde d'hydrogène, le 8-isoprostane, la nitrotyrosine, les aldéhydes...) et des biomarqueurs de l'inflammation des voies aériennes distales (les cytokines, les prostaglandines, le pH...) [12 à 14]. Ces mesures peuvent être complétées, dans le cadre de l'étude de la toxicité due aux nanomatériaux, par des marqueurs plus généraux tels que les biomarqueurs de stress oxydant et d'altération de l'ADN. L'ensemble des biomarqueurs disponibles aujourd'hui afin d'analyser les effets des nanomatériaux sur la santé sont basés sur des connaissances grandissantes en pharmacocinétique et pharmacodynamie ainsi que sur les connaissances des mécanismes de toxicité et les organes cibles. Cependant, le recul est encore faible depuis le début de leur utilisation.

De plus, il apparaît nécessaire d'utiliser un panel de biomarqueurs permettant de confronter les effets locaux et systémiques, le stress oxydant, les lésions sur l'ADN... afin d'affiner le diagnostic. Une revue de la littérature de 2012 propose ainsi un tableau regroupant les biomarqueurs les plus pertinents à utiliser pour déterminer les effets toxiques des nanomatériaux ([tableau II, p. 30](#)) [36].

Tableau I

EXEMPLES DE BIOMARQUEURS D'EFFETS PRÉCOCES

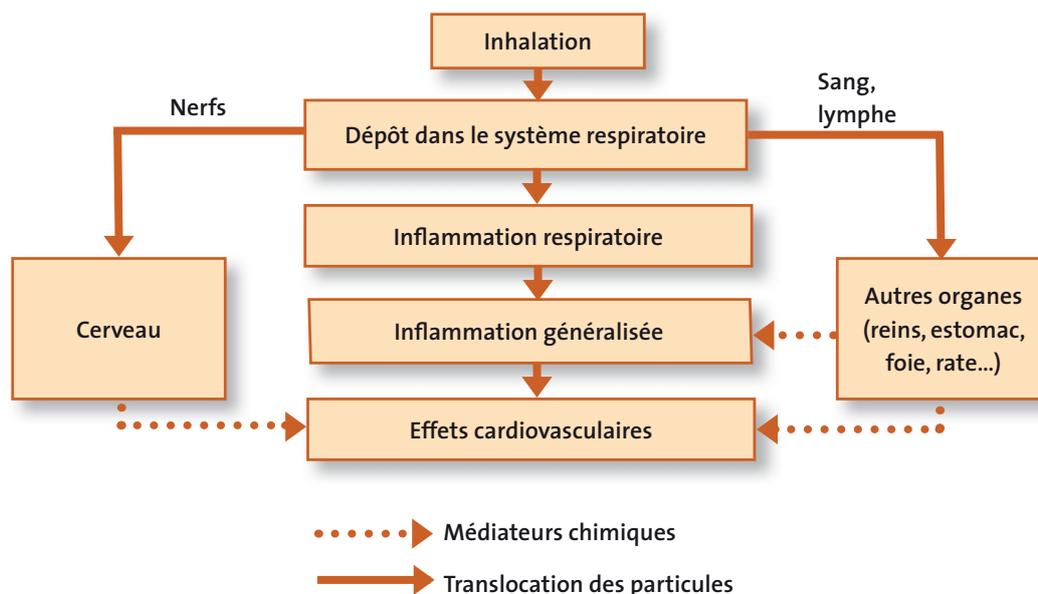
Pneumologie	<p>Analyse des gaz expirés (monoxyde de carbone ou CO, monoxyde d'azote ou NO, fraction exhalée de monoxyde d'azote ou FeNO) [6 à 8]</p> <p>Analyse du condensat de l'air exhalé (CAE) (domaine de la recherche et de l'épidémiologie) [9 à 15]</p>
Cardiovasculaire [16, 17]	<p>Apolipoprotéine B</p> <p>C-Reactive Protein</p> <p>Peptides natriurétiques</p>
Neurologie	<p>Acétylcholinestérase et estérase neurotoxique ou <i>neuropathy target esterase</i> (en lien avec les organophosphorés) [18, 19]</p> <p>Recherches en cours pour des marqueurs de la maladie d'Alzheimer (dosage de protéines dans le liquide céphalo-rachidien, test sanguin du IHD-Amy) [20].</p>
Néphrologie	<p>Atteinte glomérulaire : microalbuminurie [21]</p> <p>Atteinte tubulaire : α1-microglobuline, <i>retinol binding protein</i> ou RBP, protéine de liaison à la vitamine D, lysozyme, ribonucléase, protéine de Tamm Horsfall, β-N-acétylglucosaminidase ou βNAG... [22 à 24]</p> <p>Recherches en cours sur l'intérêt du dosage de la cystatine C, la <i>kidney injury molecule-1</i> ou KIM-1... [25]</p>
Hépatologie	<p>Recherches en cours (enzymes de la famille des paraoxanases, protéines du stress cellulaire telles que les Hsps et les molécules chaperonnes...) [26]</p>
Génotoxicité	<p>Test des aberrations chromosomiques, des micronoyaux, des échanges de chromatides-sœurs et des comètes [27, 28]</p> <p>Test des adduits à l'ADN [29]</p>
Cancérologie	<p>Marqueurs tumoraux (AFP, ACE, HCG, PSA, thyrocalcitonine...) [30]</p> <p>Tumeurs de vessie : il existe un protocole de surveillance médicale bien établi avec la réalisation d'une cytologie urinaire</p> <p>Recherches en cours pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le mésothéliome pleural (protéine soluble apparentée à la mésothéline, ostéopontine, fibuline-3, microARNs) [31], - les cancers pulmonaires (raccourcissement des télomères des lymphocytes du sang circulant) [32], - les cancers du rein (dosage sanguin de trois protéines : nicotinamide N-méthyltransférase, L-plastine et <i>nonmetastatic cells 1 protein</i>) [33], - les cancers hormonodépendants et notamment le cancer de la prostate avec des études sur le gène Pten, le gène PCA3 et des gènes de fusion [34].



Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

↓ Figure 5

➤ DEVENIR ET EFFETS POTENTIELS SUR L'ORGANISME DES NANOMATÉRIAUX INHALÉS [35]



↓ Tableau II

➤ BIOMARQUEURS D'EXPOSITION, D'EFFETS PRÉCOCES ET D'EFFETS DISPONIBLES POUR L'ÉTUDE DES EFFETS DES NANOMATÉRIAUX SUR LA SANTÉ [36]

Biomarqueurs d'exposition	<ul style="list-style-type: none"> - Particules présentes dans les condensats d'air exhalé - Particules dans le sang circulant - Particules captées dans des cellules spécialisées (macrophages) - Analyse de l'élément dans les fluides biologiques (pour les métaux, dosage des oxydes métalliques)
Biomarqueurs de dose efficace/d'effets précoces	<ul style="list-style-type: none"> - Produits de la peroxydation lipidique dans les condensats d'air exhalé ou dans le sang (malondialdéhyde [MAD], substances réactives de l'acide thiobarbiturique [T-BARS], diènes conjugués, leucotriène B₄ [LTB₄], isoprostanes F₂ et 8) - Lésions oxydatives de l'ADN (8-OH-dG [désoxyguanine], 8-oxo-Guanidine) - Dosage du NO exhalé et des produits liés au stress nitré (3-nitrotyrosine) - Composés carbonyles (4-HNE [4-hydroxynonenal]) dans les condensats d'air exhalé - Protéines pulmonaires sériques (CC16 [protéines de cellules de Clara]) - Facteurs d'activation et d'agrégation plaquettaire ou favorisant les thromboses - Protéines de phase aiguë d'inflammation (dosage de la <i>C-Reactive Protein</i> par méthode ultrasensible, IL-6 [interleukine], sTNF-RII [facteur de nécrose tumorale]) - Facteurs de coagulation (fibrinogène, PAI-1 [inhibiteur de l'activateur du fibrinogène]), microagrégats de sang - Activité du facteur tissulaire (TF) dans le plasma - Molécules d'adhésion vasculaire (V-CAM-1) - Régulation du récepteur GPIIb/IIIa [glycoprotéine] dans les plaquettes
Biomarqueurs d'altération de structure/de fonction	<ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs de fibrose - Essais de transformation cellulaire - Micronoyaux - Cassures des brins d'ADN (test des comètes modifié FPG [formamidopyrimidine-DNA glycosylase] - Endo III [endonucléase-III]) - Diminution de méthylation de l'ADN - MicroARNs

CONCLUSION

Dans le cadre de la prévention des risques chimiques, particulièrement en milieu professionnel, il apparaît indispensable de disposer d'indicateurs d'effets et notamment d'effets précoces fiables. En effet, les indicateurs « de terrain », utilisables dans la pratique quotidienne, permettent de vérifier l'efficacité des mesures de prévention technique et de cibler, si besoin, les actions de renforcement de la prévention. De plus, ils prennent en compte les sujets les plus sensibles et alertent des risques pour l'ensemble des salariés à un stade d'anomalies biologiques réversibles. Dans le cadre des études épidémiologiques, les indicateurs biologiques d'effets précoces sont

nécessaires pour la connaissance des dangers et les mécanismes d'action des substances en évitant d'attendre des lésions graves. L'étude de ces marqueurs permet d'évaluer des effets biologiques précoces pouvant survenir plusieurs années avant l'apparition d'une symptomatologie, ce qui est utile pour certaines pathologies à longue période de latence telles que les cancers. Par ailleurs, la prise en compte des sujets sensibles est un élément déterminant dans l'élaboration des valeurs limites d'exposition professionnelle.

La nécessité de déterminer des indicateurs biologiques d'effets précoces, et ce notamment pour l'ensemble des pathologies d'organes rencontrées au niveau professionnel, explique que la recherche soit riche et incessante. Les avancées

scientifiques, en protéomique et toxicogénomique notamment, permettent de découvrir de plus en plus de biomarqueurs d'effets et d'effets précoces. Cependant, s'ils peuvent être utilisables en recherche et en épidémiologie, leur utilisation en pratique courante nécessite encore de valider bon nombre de ces biomarqueurs, d'établir des recommandations et de promouvoir des campagnes de validation auprès de la profession. De plus, le manque de spécificité des biomarqueurs d'effets précoces (comparativement aux biomarqueurs d'exposition) ne permet pas, la plupart du temps, de les utiliser seuls ; il est nécessaire de les associer à d'autres examens complémentaires (autres biomarqueurs, imagerie...), rendant l'intérêt en pratique clinique souvent plus faible.

POINTS À RETENIR

- L'utilisation de biomarqueurs, de susceptibilité, d'exposition et d'effets contribue à l'amélioration des pratiques préventives du risque chimique en santé au travail.
- Ces mesures biologiques, nécessitant un prélèvement individuel, sont de la responsabilité du service de santé au travail et particulièrement du médecin du travail.
- Idéalement, les biomarqueurs d'effets précoces doivent permettre de révéler des modifications biochimiques à un stade subclinique, lorsque la modification de l'organisme est encore complètement réversible.
- Les indicateurs biologiques d'effets précoces contribuent également à mieux connaître les mécanismes d'action des substances et sont un élément pour la détermination des valeurs limites d'exposition professionnelle.
- Les avancées scientifiques en protéomique et toxicogénomique permettent de découvrir de plus en plus de biomarqueurs et de biomarqueurs d'effets précoces.
- Le manque de spécificité des indicateurs biologiques d'effets précoces nécessite souvent de les associer à d'autres examens complémentaires.
- Pour la pratique courante, l'utilisation d'indicateurs biologiques d'effets précoces nécessite encore de valider des tests et d'établir des recommandations.

Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | CASTELEYN L, BIOT P, VISO AC - Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe. Temps forts de la Conférence tenue à Paris les 4 et 5 novembre 2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009 ; (HS) : 3-7.
- 2 | BENFORD DJ, HANLEY AB, BOTTRILL K, OEHLISCHLAGER S ET AL. - Biomarkers as predictive tools in toxicity testing – The report and recommendations of EVCAM Workshop 40. *Altern Lab Anim.* 2000 ; 28 : 119-31.
- 3 | IOANNIDIS JP, PANAGIOTOU OA - Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA.* 2011 ; 305 (21) : 2200-10.
- 4 | KONFORTE D, DIAMANDIS EP - Is early detection of cancer with circulating biomarkers feasible? *Clin Chem.* 2013 ; 59 (1) : 35-37.
- 5 | BOTTA A - Réflexions sur l'utilisation des tests génétiques en Santé au Travail. *Sens Public.* 2006 ; 03 : 1-5.
- 6 | TOSSA P, PARIS C, ZMIROU-NAVIER D, DEMANGE V ET AL. - Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 (6) : 738-44.
- 7 | OLIN AC, ROSENGREN A, THELLE DS, LISSNER L ET AL. - Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 181 (4) : 324-27.
- 8 | BOHADANA AB, HANNHART B, GHEZZO H, TECULESCU D ET AL. - Exhaled nitric oxide and spirometry in respiratory health surveillance. *Occup Med.* 2011 ; 61 (2) : 108-14.
- 9 | CUVELIER A - Analyse des condensats de l'air exhalé dans la BPCO : une technique d'avenir ou un remake des années 80 ? *Rev Mal Respir.* 2003 ; 20 (5-C2) : 6S17-20.
- 10 | CHÉROT-KORNOBIS N, HULO S, DE BROUCKER V, HASSOUN S ET AL. - Induced sputum, exhaled NO, and breath condensate in occupational medicine. *J Occup Environ Med.* 2012 ; 54 (8) : 922-27.
- 11 | FIREMAN E, LERMAN Y, STARK M, SCHWARTZ Y ET AL. - Detection of occult lung impairment in welders by induced sputum particles and breath oxidation. *Am J Ind Med.* 2008 ; 51 (7) : 503-11.
- 12 | FÉLIX PM, FRANCO C, BARREIROS MA, BATISTA B ET AL. - Biomarkers of exposure to metal dust in exhaled breath condensate: methodology optimization. *Arch Environ Occup Health.* 2013 ; 68 (2) : 72-79.
- 13 | GOLDONI M, CAGLIERI A, POLI D, VETTORI MV ET AL. - Determination of hexavalent chromium in exhaled breath condensate and environmental air among chrome plating workers. *Anal Chim Acta.* 2006 ; 562 (2) : 229-35.
- 14 | RENKIN C, CORHAY JL, LOUIS R - La place de l'analyse du condensat de l'air exhalé dans les maladies pulmonaires obstructives. *Rev Med Liege.* 2008 ; 63 (4) : 193-98.
- 15 | CORRADI M, GERGEOVA P, MUTTI A - Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 ; 10 (2) : 93-98.
- 16 | IOANNIDIS JP, TZOULAKI I - Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012 ; 110 (5) : 658-62.
- 17 | COUDERC R, LEFEVRE G, FIESSINGER JN - Intérêt des marqueurs biologiques dans les maladies cardiovasculaires. *Bull Acad Natl Méd.* 2012 ; 196 (1) : 217-22.
- 18 | LIONETTO MG, CARICATO R, CALISI A, GIORDANO ME ET AL. - Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine : new insights and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2013 : 1-8.
- 19 | LOTTI M, MORETTO A, ZOPPELLARI R, DAINESE R ET AL. - Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Arch Toxicol.* 1986 ; 59 (3) : 176-79.
- 20 | DE MEYER G, SHAPIRO F, VANDERSTICHELE H, VANMECHELEN E ET AL. - Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol.* 2010 ; 67 (8) : 949-56.
- 21 | ALTER ML, KRETSCHMER A, VON WEBSKY K, TSUPRYKOV O ET AL. - Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clin Lab.* 2012 ; 58 (7-8) : 659-71.
- 22 | VERMEULEN R, ZHANG L, SPIERENBURG A, TANG X ET AL. - Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene. *Carcinogenesis.* 2012 ; 33 (8) : 1538-41.
- 23 | RUANGYUTTIKARN W, PANYAMOON A, NAMBUNMEE K, HONDA R ET AL. - Use of the

- kidney injury molecule-1 as a biomarker for early detection of renal tubular dysfunction in a population chronically exposed to cadmium in the environment. *Springerplus*. 2013 ; 2 : 533-40.
- 24 | HAN WK - Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *Curr Biomark Find*. 2012 ; 2012:2 : 77-85.
- 25 | CHOLLET-DALLON E, STOERMANN-CHOPARD C, MARTIN PY - La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire. *Rev Méd Suisse*. 2006 ; 55 (<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=31090>).
- 26 | AMACHER DE - A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Hum Exp Toxicol*. 2002 ; 21 (5) : 253-62.
- 27 | SUSPIRO A, PRISTA J - Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett*. 2011 ; 207 (1) : 42-52.
- 28 | SCHEEPERS PT - The role of biomarkers in chemicals management. *Trends iAnalyt Chem*. 2011 ; 30 (3) : 415-21.
- 29 | SILINS I, HÖGBERG J - Combined toxic exposures and human health : biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 ; 8 (3) : 629-47.
- 30 | SOLASSOL J, BOULLE N, MAUDELONDE T, MANGÉ A - Protéomique clinique : vers la détection précoce des cancers ? *Med Sci*. 2005 ; 21 (8-9) : 722-29.
- 31 | PASS HI, LEVIN SM, HARBUT MR, MELAMED J ET AL - Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 (15) : 1417-27.
- 32 | PAVANELLO S, PESATORI AC, DIONI L, HOXHA M ET AL - Shorter telomere length in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*. 2010 ; 31 (2) : 216-21.
- 33 | SU KIM D, CHOI YD, MOON M, KANG S ET AL - Composite three-marker assay for early detection of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 ; 22 (3) : 390-98.
- 34 | CIMA I, SCHIESS R, WILD P, KÄELIN M ET AL - Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 ; 108 (8) : 3342-47.
- 35 | Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. Éditions INRS ED 6050. Paris : INRS ; 2012 : 48 p.
- 36 | BERGAMASCHI E - Human biomonitoring of engineered nanoparticles: an appraisal of critical issues and potential biomarkers. *J Nanomat*. 2012 ; 2012 :1-12.