

RAPPORT D'ÉTUDE
DRC-09-103110-14517A

08/03/2010

**Notions de sous-populations sensibles en lien
avec l'évaluation toxicologique**

INERIS

maîtriser le risque |
pour un développement durable |

Programme DRC 08 opération A

Notions de sous-populations sensibles en lien avec l'évaluation toxicologique

Expertise et Evaluations en Toxicologie (ETSC)

Pôle dangers et Impacts sur le Vivant (VIVA)

Direction des Risques Chroniques (DRC)

Client : Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer

Liste des personnes ayant participé à l'étude : A. Droissart-Long

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

TABLE DES MATIÈRES

1. GLOSSAIRE	8
2. INTRODUCTION	9
3. LES SOUS-GROUPES METABOLIQUES	10
3.1 Les enfants.....	10
3.2 Les personnes âgées	15
3.3 Les femmes enceintes	20
3.4 Les femmes ménopausées	21
4. LES SOUS-GROUPES GENETIQUES	21
4.1 Genre	21
4.2 troubles génétiques sanguins.....	22
4.3 Troubles de la régulation homéostatique	24
4.4 Les troubles immunologiques.....	25
4.5 Autres troubles génétiques.....	25
4.6 Les génotypes des mécanismes de détoxification	25
4.7 Conclusion	27
5. LES SOUS-GROUPES « NUTRITIONNELS »	27
5.1 Déficits alimentaires	27
5.2 Consommateurs d'alcool.....	28
5.3 Consommateurs de tabac	29
5.4 Conclusion	30
6. LES SOUS-GROUPES « PATIENTS FONCTIONNELS »	30
6.1 Augmentation de l'absorption par inhalation	30
6.2 Augmentation des volumes de distribution.....	31
6.3 Variations du métabolisme et de l'élimination	32
6.4 Autres maladies : atteintes cutanées.....	33
7. LES PATIENTS « AUTRES PATHOLOGIES »	33
7.1 Les diabétiques	33
7.2 L'obésité.....	33
7.3 Prise de médicaments : impacts pharmacologiques sur le patient	33

8. TABLEAUX RECAPITULATIFS	35
8.1 Effets locaux.....	35
8.2 Effets systémiques	36
8.3 Prévalence des différentes maladies en France.....	38
9. CONCLUSION	41
10. BIBLIOGRAPHIE.....	42
11. LISTE DES ANNEXES	45

RESUME

Lors de l'évaluation toxicologique de substances, l'intégralité de la population générale doit être considérée, particulièrement les populations les plus sensibles. A ce titre, une liste non exhaustive de ces populations a été dressée ici :

- les sous-groupes métaboliques (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, femmes ménopausées...)
- les sous-groupes génétiques (genre, troubles génétiques sanguins, troubles de la régulation homéostasiques, troubles immunologiques...)
- les sous-groupes nutritionnels (déficits alimentaires, alcooliques, fumeurs...)
- les sous-groupes « patients fonctionnels » (maladies diminuant la toxicocinétique des xénobiotiques)
- et les sous-groupes « patients autres pathologies » (obèses, diabétiques...)

La classification en population sensible varie en fonction des personnes exposées et des substances étudiées.

L'étude de ces sous-groupes permet de mieux anticiper la réponse de ces catégories de populations à des expositions de substances bien particulières (irritants respiratoires, métaux lourds, polluants atmosphériques...). Cependant cette approche n'est pas toujours aisée du fait du coût et du temps nécessaires pour établir les profils. Ainsi lors de l'évaluation toxicologique et lors d'élaboration de VTR pour une population générale, des facteurs d'incertitudes protecteurs et génériques par défaut sont souvent utilisés.

1. GLOSSAIRE

ACUTEX : Programme européen ACUTEX (ACUTe EXposure)

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

COV : Composés organiques volatils

CYP1A1 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450

CYP1A2 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP1B1 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP2C9 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP2C19 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP2D6 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est largement impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP2E1 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP3A4 : Cette protéine appartient à la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Elle est impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques

CYP450 : cytochrome P 450

G6-PD : Enzyme érythrocytaire G6-PD (Glucose 6 Phosphate Dehydrogénase)

HbE : forme anormale de l'hémoglobine dont le gène β de la globine a muté

HbS : hémoglobine anormale causant une modification de la forme des hématies (faucille) caractéristique de la drépanocytose

HMP : hexoses mono-phosphate

IFEN : Institut français de l'environnement

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

PNSE : Plan national Santé-Environnement

2. INTRODUCTION

Lors d'évaluation toxicologique, l'intégralité de la population générale doit être considérée particulièrement les individus les plus sensibles

Ces individus peuvent être regroupés en sous-groupes de populations sensibles en fonction de facteurs tels que les périodes de développement, les conditions génétiques, les déficiences nutritionnelles, les maladies prédisposantes et les habitudes personnelles. Ainsi plusieurs types de sous populations peuvent être définis : les sous-groupes métaboliques (enfants, personnes âgées, femmes enceintes), les sous groupes génétiques, les sous-groupes nutritionnels, les sous-groupes « patients fonctionnels » et les « patients autres pathologiques » (Redmond, 1981).

Ces groupes vont être étudiés tout au long du présent document.

Calabrese dans son ouvrage de 1978 (Annexe1), propose plusieurs paramètres pouvant aider à la construction de populations sensibles et énumère 27 groupes potentiels génétiques, comme les albinos pour les expositions à la lumière ultra-violette, l'induction de l'hydrolase d'aryl hydrocarbure comme un facteur étiologique pour les cancers du poumon en présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), la sensibilité respiratoire à certains irritants en lien avec l' α 1-antitrypsine sérique... D'autres groupes sont également proposés en lien avec des déficiences nutritives impliquées dans des sensibilités à certains polluants (Calabrese, 1978)..

L'identification de groupes d'individus comme des sous-groupes de populations sensibles amènent à penser que probablement tous les individus à un moment de leur vie feront partie d'un sous-groupe sensible pour l'exposition à des substances toxiques.

La définition de sous-groupes de populations sensibles est couramment retrouvée dans l'évaluation des dangers et des risques d'une substance et dans l'élaboration de VTR. Pour les VTR, lors de l'étape de définition des facteurs d'incertitudes, plusieurs paramètres sont pris en compte afin d'obtenir une valeur couvrant une population la plus large possible. Parmi ces paramètres d'incertitudes, le paramètre intra-espèce permet de tenir compte de la variabilité de la réponse individuelle au sein d'une population générale, ainsi que l'existence de groupes ayant une sensibilité accrue à une substance. La valeur communément retenue pour ce facteur est 10 (HealthCanada, 2008).

Le présent document n'a pas pour vocation de récapituler l'ensemble des populations sensibles de la population générale et d'être exhaustif. La majorité des populations les plus couramment rencontrées est toutefois étudiée.

3. LES SOUS-GROUPES METABOLIQUES

A certaines périodes de la vie la capacité de métabolisation de certaines substances par l'organisme est modifiée. Ces stades métaboliques sont souvent retrouvés aux deux extrémités de la vie (enfant et personnes âgées) ou lors de périodes particulières de la vie (grossesse, ménopause).

3.1 LES ENFANTS

Plusieurs stades d'évolution peuvent être distingués sous ce terme, au cours desquels la toxicocinétique ou les voies d'exposition vont modifier la sensibilité aux xénobiotiques¹ :

- les prématurés (avant 37 semaines de grossesse),
- les bébés à terme (entre 37 et 42 semaines de grossesse),
- les nouveau-nés (entre 0 et 28 jours),
- les nourrissons (29 jours à 1 an),
- les enfants pré-scolarisés (avant 6 ans),
- les enfants scolarisés
- puis les adolescents (entre 12 et 18 ans) (ACUTEX*, 2003).

3.1.1 TOXICOCINETIQUE

La toxicocinétique chez le jeune enfant est différente de celle de l'adulte. Les éléments clés en terme d'évaluation toxicologique sont présentés ci-après.

3.1.1.1 ABSORPTION

L'immaturité des mécanismes de contrôle de l'homéostasie² au niveau de l'absorption gastro-intestinale et de l'excrétion biliaire, ainsi que celle de la barrière hémato-encéphalique contribue à la sensibilité accrue des très jeunes individus aux effets toxiques de certaines substances. Ainsi, par exemple, chez le nourrisson, certaines substances sont plus absorbées et retenues que chez l'adulte (manganèse par exemple). (HealthCanada, 2008).

¹ Xénobiotique : substance étrangère à l'organisme vivant

² Homéostasie : la capacité que peut avoir un système à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures

3.1.1.2 DISTRIBUTION

La distribution des substances dans l'organisme chez les enfants est différente de celle des adultes.

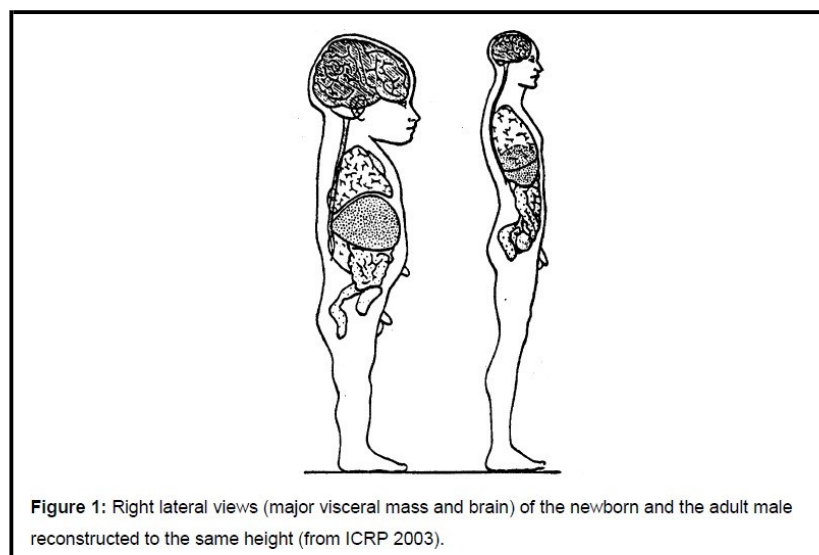
- Compartiments de distribution

Au niveau du cerveau, la barrière hémato-encéphalique est immature (fonction atteinte entre 3 et 6 mois), cet organe est donc moins bien protégé des effets des xénobiotiques chez l'enfant.

Le rapport eau/graisse des nouveau-nés est également différent de celui des adultes : le pourcentage d'eau est augmenté et le pourcentage de graisses est diminué, et n'atteint sa valeur « adulte » que vers 6 mois. La masse relative de graisses est la plus importante autour de 1 an et tend à diminuer jusqu'à la puberté. Ainsi la distribution des substances lipophiles et hydrophiles est différente entre les adultes et les enfants (ACUTEX*, 2003).

Pendant la croissance, les tailles relatives des organes et des tissus varient. La figure 1 illustre ces différences entre les adultes et les enfants. La différence la plus importante se situe au niveau du cerveau. En effet, cet organe représente 10,8% de la masse d'un nouveau-né alors qu'il ne représente que 2 % de la masse chez l'adulte. Le poids relatif du foie varie également considérablement au cours de la vie (chez le nouveau-né 37g/kg et chez l'adulte 25 g/kg) (ACUTEX*, 2003).

Figure 1 : Vue latérale droite (masse viscérale et cerveau) du nouveau-né et de l'adulte mâles modélisé à la même taille



D'après (ICRP, 2003)

- Vecteur de distribution

Les concentrations des protéines plasmatiques est également réduite à la naissance et n'atteint sa valeur « adulte » que vers 12 mois (ACUTEX*, 2003).

La concentration en hématies, en lipides et en protéines sanguines sont âge-dépendante. Les paramètres sanguins sont en général plus faibles pendant l'enfance par rapport aux valeurs de l'adulte avec, cependant, une exception : l'hématocrite est élevé à la naissance (Behrman *et al.*, 1996).

Cependant, bien que les compartiments de dilution des xénobiotiques soient différents entre un adulte et un enfant, ce paramètre ne contribue que très peu à la différence qu'il existe entre les adultes et les enfants sur les différences de temps de demi-vie des substances (Ginsberg *et al.*, 2002).

Les taux de perfusion des organes varient également en fonction de l'âge de l'individu. Il est en effet spécifique aux besoins de chaque organe : par exemple, le cerveau ayant un fort besoin d'apport lors de sa phase de développement entre 3 et 6 ans, son taux de perfusion est donc plus important (ACUTEX*, 2003).

3.1.1.3 METABOLISME

Le métabolisme des enfants est différent de celui des adultes, du fait de l'immatunité hépatique. La maturation de certaines enzymes intervenant en phase I³ ne sera totale qu'à 2 ans (la maturation du CYP2D6* se fait au cours des premières heures, le CYP3A4* dans les premiers jours et le CYP1A2* dans les premiers mois).

De nombreux composés organiques volatils sont métabolisés par le CYP2E1*. Les concentrations de cette enzyme dans des échantillons de foie chez des nouveau-nés sont de l'ordre de 14 % alors qu'elles sont de l'ordre de 50 % chez un enfant d'un an (Vieira *et al.*, 1996).

Pour les enzymes de la phase II⁴ (glucuronyl transférase), leur activité est réduite lors des premières semaines. Cependant, les activités d'autres transférases ne sont pas forcément différentes à la naissance.

Ainsi, du fait de cette immaturité, les temps de demi-vie des xénobiotiques chez les nouveau-nés sont donc allongés par rapport à ceux des adultes (3 à 9 fois plus longs) (Ginsberg *et al.*, 2002). Cette immaturité enzymatique peut conduire à une sensibilité fœtale plus importante que la sensibilité maternelle (Calabrese, 1978).

Par exemple, les embryons, les fœtus et les nouveau-nés ont un système de détoxification enzymatique « immature » qui provoque des accumulations anormales de certaines substances comme les PCB.

De plus, la capacité de métabolisation est diminuée chez le nouveau-né non seulement à cause de l'immatunité de ses enzymes hépatiques mais aussi par modification du flux sanguin hépatique et de l'oxygénation (suppression de l'apport via le cordon ombilical, modification du flux de la veine porte, et fermeture graduelle du canal d'Arantius⁵ pendant la première semaine de vie (Gow *et al.*, 2001).

³ Réactions de phase I : elles regroupent les procédés d'oxydation, d'hydrolyse et de réduction notamment. Les molécules qui subissent cette phase de la métabolisation peuvent devenir plus réactives voire plus toxiques.

⁴ Réactions de phase II : elles impliquent la conjugaison, c'est-à-dire l'attachement à un groupe fonctionnel. Ces réactions inhibent généralement l'action des molécules exogènes et facilitent leur élimination

⁵Le canal d'Arantius ou *ductus venosus* est un des vaisseaux du cordon ombilical reliant la mère au fœtus.

En revanche, chez l'enfant de 6 ans, la clairance hépatique des substances est souvent plus importante que chez l'adulte. Une compensation des activités réduites du métabolisme est mise en place par un taux de perfusion du foie augmenté par rapport à l'adulte (ACUTEX*, 2003).

3.1.1.4 ELIMINATION

L'élimination des substances par les systèmes d'élimination classiques est également différente par rapport celle à des adultes.

a. Elimination rénale

A la naissance, le taux de filtration glomérulaire est réduit de 30 % par rapport à celui des adultes, et n'atteint son niveau « normal » que entre 3 et 6 mois (Strolin Benedetti et Baltès, 2003). Le flux sanguin rénal est diminué jusqu'à 5 mois après la naissance. La sécrétion tubulaire est également diminuée jusqu'à l'âge de 6 ans, mais cette diminution varie en fonction des substances (ACUTEX*, 2003).

La demi-vie des substances éliminées via les reins est donc allongée chez le nouveau-né par rapport à celle de l'adulte (jusqu'à 3 fois). Ce paramètre semble atteindre sa valeur « adulte » entre 2 et 6 mois après la naissance. En revanche, pour les enfants de 6 mois à 2 ans une élimination plus rapide est observée. Pour les enfants de 2 à 12 ans, la vitesse d'élimination est similaire à celle des adultes (Ginsberg *et al.*, 2002).

b. Elimination hépatique

Pour l'élimination via la voie hépatique, peu d'information sont disponibles dans la littérature (ACUTEX*, 2003).

3.1.2 VOIES D'EXPOSITION

3.1.2.1 VOIE CUTANEE

Chez les nouveau-nés, l'absorption cutanée est augmentée car la peau est très fine caractérisée par une grande perméabilité. De plus, la surface corporelle rapportée au poids est beaucoup plus grande que celle d'un adulte. Des contacts cutanés directs avec des surfaces potentiellement contaminées (particulièrement l'été) sont également plus fréquents (ACUTEX*, 2003).

3.1.2.2 VOIE ORALE

Les enfants par leur comportement peuvent se contaminer via la voie orale. Les activités « main-bouche » et les comportements de pica⁶ augmentent l'absorption de substances via le tractus digestif.

Les nourrissons nourris au lait maternel peuvent être exposés de manière significative aux substances auxquelles leurs mères ont été exposées par inhalation (ACUTEX*, 2003).

⁶ PICA : trouble du comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion durable (plus d'un mois) de substances non nutritives (terre, craie, sable, papier, etc.)

3.1.2.3 VOIE RESPIRATOIRE

L'absorption par inhalation chez les enfants est plus importante car le volume respiratoire rapporté à la masse corporelle est augmenté par rapport aux adultes. La surface pulmonaire est également augmentée. Ces deux paramètres favorisent l'augmentation de l'absorption (ACUTEX*, 2003).

En raison de coefficients relativement élevés du taux respiratoire en fonction du poids corporel, les enfants de 6 mois à 4 ans et de 5 ans à 11 ans seront respectivement 3 et 2 fois plus exposés que des adultes exposés à la même concentration, ramenée en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ (HealthCanada, 2008).

3.1.3 AUTRES PARAMETRES PERMETTANT DE JUSTIFIER LA DEFINITION D'UNE SOUS-POPULATION SENSIBLE

Chez l'enfant du fait de son développement général, la croissance cellulaire est très importante. Elle nécessite la pénétration rapide dans les cellules de substances extérieures. Or les divisions cellulaires répétées rendent l'ADN plus fragile aux agressions chimiques et physiques (radiations). Cette croissance est rapide *in utero* et dans la petite enfance, avec un rebond au moment de la puberté (ACUTEX*, 2003).

In utéro, le risque d'apparition de malformations est maximal pendant la période embryonnaire, lors de l'organogénèse. Pour la plupart des organes, cette période est comprise entre la 3^{ème} et la 9^{ème} semaine. Pour le cerveau, la période de développement maximal est comprise entre la 8^{ème} et la 15^{ème} semaine de grossesse. Ces périodes sont donc extrêmement sensibles pour le développement de l'embryon. Avant ces périodes, il est probable que l'exposition à des substances toxiques provoque des avortements spontanés alors que des expositions postérieures risquent d'affecter la croissance et le développement (Herzstein, 2005). Dans tous les cas, les dommages qui surviennent lors des périodes de développement des systèmes nerveux, immunitaire et reproductif peuvent être irréversibles (IFEN*, 2006)..

De plus, les enfants ont besoin d'apport en eau et en nutriments plus substantiels que l'adulte par unité de poids corporel du fait de leur croissance et leur physiologie particulière. Leur métabolisme plus élevé et leurs activités physiques plus intenses entraînent une demande en oxygène et une ventilation supérieures à celles de l'adulte (IFEN*, 2006).

Enfin, la petite taille des jeunes enfants et leurs activités exploratoires accroissent leur exposition à certaines substances alors que les adolescents s'exposent à d'autres risques (accidents, troubles auditifs, etc.). (IFEN*, 2006).

3.1.4 TABLEAU RECAPITULATIF

Le tableau 1 récapitule les mécanismes d'action provoquant une augmentation de la sensibilité des individus ainsi que des exemples de substances ou autres pouvant influencer ces mécanismes.

Tableau 1 : tableau récapitulatif des mécanismes d'action augmentant la sensibilité des enfants, d'après (Herzstein, 2005)

Mécanisme d'action augmentant la sensibilité des individus	Exemple de substances sensibles
Absorption augmentée par unité de poids corporel (par unité de poids)	Plomb
Immaturité de la barrière hémato-encéphalique	Plomb (effet sur le système nerveux central)
Immaturité de l'activité enzymatique (enfant) (dismutase superoxide...)	Oxydant
Augmentation de l'exposition	Exposition environnementale, pollution de l'air intérieur, comportement (pica)...
Taux de division cellulaire important (foetus)	Radiation

3.1.5 CONCLUSIONS

Les enfants sont plus sensibles aux substances chimiques présentes dans leur environnement en lien avec leur développement général. Ils constituent donc une sous-population sensible en fonction de leur âge dont il est important de tenir compte lors de l'évaluation toxicologique et de l'élaboration de valeurs références toxicologiques pour la population générale. C'est pourquoi un des axes du PNSE-1* s'est attaché à mieux identifier les expositions des enfants aux dangers environnementaux et leurs effets aux différents stades de la croissance. Les tendances temporelles et la répartition spatiale des expositions et des pathologies environnementales sont également prises en compte. Une cohorte de 20 000 enfants est suivie depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte (IFEN*, 2006).

3.2 LES PERSONNES AGEES

Le processus de vieillissement peut affecter le fonctionnement de différents organes et fonctions et, par conséquent, la capacité de l'organisme à traiter les xénobiotiques. Par exemple, les réponses au stress oxydatif, la clairance du foie et du rein, ainsi que les réserves neuronales dopaminergiques peuvent être diminuées chez les personnes âgées (Ginsberg *et al.*, 2005)

3.2.1 TOXICOCINETIQUE

Les personnes âgées constituent une population sensible car leur toxicocinétique est modifiée par rapport à celle des jeunes adultes

3.2.1.1 ABSORPTION

Des changements sont observés au niveau de la structure pulmonaire (diminution de la surface d'échange, diminution de l'élasticité) et de la fonction pulmonaire (augmentation du volume résiduel respiratoire, hétérogénéité du ratio ventilation/perfusion (air/sang), diminution de la capacité vitale et du transfert du monoxyde de carbone). Ces changements apparaissent dès 30 ans. La diminution de la complianc⁷ de la cage thoracique provoque une augmentation de l'effort respiratoire par rapport à des sujets plus jeunes. En dépit de ces changements, le système respiratoire est capable tout au long de la vie de maintenir un échange de gaz suffisant, avec simplement une légère diminution de la tension artérielle en oxygène sans modification de celle en dioxyde de carbone (Janssens *et al.*, 1999 ; Zeleznik, 2003).

L'absorption par voie orale diminue avec l'âge. La figure 2 montre la relation entre l'absorption et l'âge en prenant, comme exemple, les métaux lourds (Calabrese, 1978).

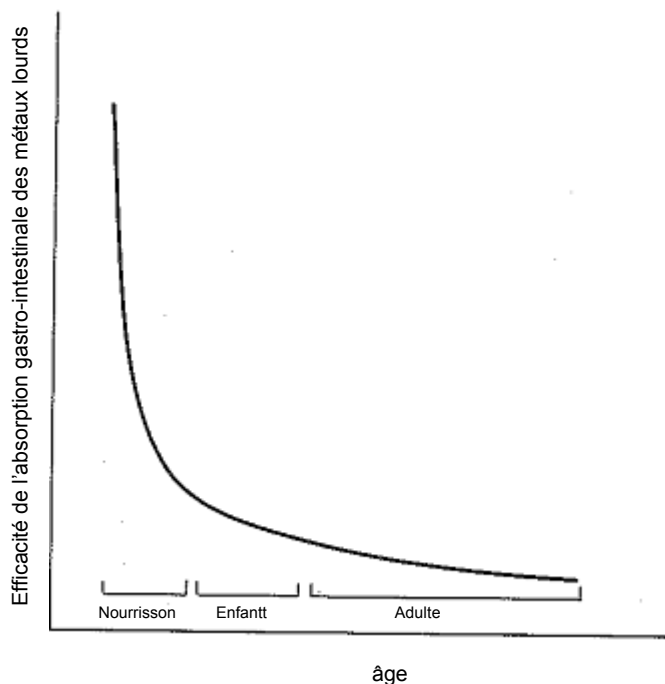


Figure 2 : Relation entre l'âge et l'efficacité de l'absorption au niveau gastro-intestinal pour les métaux lourds (d'après (Calabrese, 1978))

⁷ Complianc⁷ pulmonaire : capacité du poumon à augmenter sa capacité en réponse à une augmentation de pression.

3.2.1.2 DISTRIBUTION

Chez les personnes âgées, le rapport eau/grasses est modifié. Le pourcentage d'eau du corps est diminué ce qui induit une diminution du volume de distribution des substances hydrophiles. Le volume plasmatique et le volume des fluides extracellulaires sont également diminués.

En revanche le pourcentage de grasses de l'organisme est augmenté, ce qui provoque une augmentation du volume de distribution des substances lipophiles. La concentration plasmatique des protéines est également diminuée ce qui réduit la distribution des substances susceptibles de se lier aux protéines plasmatiques (ACUTEX*, 2003).

3.2.1.3 METABOLISME

Le métabolisme est également en partie modifié : les fonctions de conjugaison sont diminuées par rapport aux fonctions d'oxydation (ACUTEX*, 2003).

Entre 20 et 80 ans, le flux sanguin hépatique diminue de 25 à 50 % et le poids du foie de 20 à 25 %. Ces facteurs participent largement à la réduction des capacités d'épuration hépatique (ACUTEX*, 2003).

Des études *in vivo* ont montré que certaines enzymes très spécifiques des cytochromes P450 sont affectées par l'âge particulièrement chez le mâle (Woodhouse, 1992 ; Woodhouse et Wynne, 1992).

La sensibilité aux radicaux libres est plus importante chez les personnes âgées. Elles ont en effet un niveau de dismutase superoxyde plus bas que les personnes plus jeunes. Cette enzyme joue un rôle important dans les mécanismes antioxydants. Ce faible taux constitue un facteur de risque supplémentaire pour la toxicité des substances oxydantes comme l'ozone ou le dioxyde d'azote sur les poumons. De plus, les effets liés à de nombreux xénobiotiques sont âge-dépendant et sont très souvent liés aux mécanismes de détoxification des radicaux libres : cancérogénicité (perchloroéthylène), hépatotoxicité (éthanol, tétrachlorure de carbone), néphrotoxicité (gentamicine), fibrose pulmonaire (bléomycine), cardiotoxicité (adriamycine)... (Herzstein, 2005)

3.2.1.4 ELIMINATION

Enfin l'élimination est également diminuée par rapport à un adulte jeune, particulièrement au niveau de la fonction glomérulaire rénale. Cette diminution est caractéristique des personnes âgées de plus de 75 ans. Pour une même dose administrée, la dose interne est environ 1,5 à 2,3 fois plus importante chez la personne âgée que chez un individu plus jeune (ACUTEX*, 2003 ; Dorne *et al.*, 2004).

3.2.2 AUTRES PARAMETRES

3.2.2.1 NEUROTOXICITE

Les personnes âgées sont bien souvent plus sensibles aux substances neurotoxiques que les personnes plus jeunes. En effet, le vieillissement des cellules nerveuses réduit leur nombre au sein du système nerveux et augmente la vulnérabilité de ces sujets à ces substances (Herzstein, 2005).

Par exemple, le disulfide de carbone, l'acrylamine, le plomb, certains pesticides (chlordécone), les méthylbromides ou le DDT potentialisent la neurotoxicité chez les personnes âgées car ils interagissent sur l'équilibre catécholamine / indolamine déjà perturbé par l'âge. Les personnes âgées présentent également une réduction du métabolisme de ces substances toxiques et une augmentation de la production de leurs métabolites toxiques (Herzstein, 2005).

3.2.2.2 INHALATION DE SUBSTANCES TOXIQUES

L'âge est un facteur augmentant la susceptibilité des poumons aux maladies et leur vulnérabilité lors de l'inhalation de substances toxiques. Une distinction devrait être faite entre les effets réels liés à l'âge et les changements liés à des expositions répétées tout au long de la vie, ce qui est difficile. Les modifications liées à l'âge consistent généralement en une diminution de l'élasticité des tissus (accentuée en cas de tabagisme), une augmentation de la pression artérielle et une augmentation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (Herzstein, 2005).

La fonction pulmonaire est ainsi diminuée, ainsi que l'efficacité de la toux, le transport mucociliaire, et l'immunité à médiation cellulaire. Le vieillissement du système immunitaire provoque une diminution de la protection immunologique contre les infections ainsi qu'une réponse moindre aux vaccinations (Herzstein, 2005).

3.2.3 TABLEAU RECAPITULATIF

Le tableau 2 récapitule les mécanismes d'action augmentant la sensibilité des personnes âgées à diverses substances.

Tableau 2 : Mécanismes d'action augmentant la sensibilité des personnes âgées à diverses substances d'après (Herzstein, 2005).

Mécanismes d'action augmentant la sensibilité des individus	Effets sur le sujet âgé
Changements physiologiques, biochimiques, immunitaires. Changements dans les paramètres de l'homéostasie	Diminution des mécanismes de protection inhérents Immunosensibilité Les cellules « âgées » développent une sensibilité intrinsèque à certaines substances
Période d'exposition aux substances très longue (vie entière)	Exposition à de fortes doses cumulées
Personnes ayant vécu des années voire des dizaines d'années après le début des expositions.	Période de latence des effets dépassée et manifestation des effets toxiques Interactions des effets de diverses substances apparaissent
Diminution des réserves fonctionnelles	L'exposition aigue provoque plus facilement l'apparition d'effets adverses
Diminution du métabolisme des xénobiotiques, augmentation de la quantité de métabolites produits, réduction du nombre de réparations chromosomiques.	Potentialisation des effets toxiques des substances

3.2.4 CONCLUSION

L'étude de la cinétique des xénobiotiques chez la personne âgée montre que le métabolisme et l'élimination sont ralentis par rapport à un individu plus jeune. Toutefois la diminution des flux de perfusion des organes compense ces effets. Ainsi de par son histoire (expositions multiples tout au long de la vie), ses modifications toxicocinétiques et son hypersensibilité à certaines familles de substances, le sujet âgé peut constituer un sous-groupe de population sensible qu'il est important de considérer lors d'études de population générale.

3.3 LES FEMMES ENCEINTES

Lors de la grossesse, particulièrement pendant le second et le troisième trimestre, les changements anatomiques et physiologiques deviennent apparents et peuvent influencer la cinétique des substances volatiles inhalées (l'embryon et le fœtus constituent également une sous-population sensible étudiée dans le paragraphe § 3.1.)

Les principaux changements sont :

- Des augmentations du poids corporel, de la quantité d'eau et de graisses du corps, et du cholestérol sérique,
- Une augmentation du volume respiratoire (de 8,6 L/ min au début de la grossesse à 11,0 L/min en fin de grossesse,
- Une augmentation du débit cardiaque (de 5,9 L/min au début de la grossesse et 7,3 L/min en fin de grossesse), ce qui provoque une augmentation du flux sanguin vers les autres organes (dont le placenta et le fœtus),
- Diminution des liaisons aux protéines plasmatiques,
- Augmentation des volumes de distribution,
- Augmentation du taux de filtration glomérulaire (ACUTEX*, 2003).

La forte imprégnation de l'organisme en progestérone entraîne une induction de nombreuses enzymes hépatiques. En revanche, l'activité du CYP 1A2, cytochrome métabolisant entre autre la caféine, est diminuée peut avant la délivrance (ACUTEX*, 2003).

La barrière placentaire a un rôle de protection de l'embryon puis du fœtus mais elle n'est pas complètement imperméable à toutes les substances auxquelles la mère est exposée. Pour les médicaments, la concentration placentaire peut atteindre 20 à 80 % des concentrations sanguines maternelles. La lipophilie d'une substance, son poids moléculaire, sa capacité de liaison avec les protéines plasmatiques sont autant de caractéristiques favorisant le passage transplacentaire (ACUTEX*, 2003). Le taux de passage des substances à travers le placenta est d'abord réglé par la liposolubilité des substances non ionisé. Le gradient de concentration et la taille des molécules interviennent dans un second temps. En général les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 600 passent librement à travers le placenta, alors que les substances dont la taille est supérieure à 1000 sont généralement arrêtées par le placenta (Calabrese, 1978).

Parmi les substances connues pour traverser la barrière placentaire et avoir un effet tératogène, peuvent être citées l'aluminium, le benzène, le cadmium, carbaryl, tétrachlorure de carbone, les composés du chrome, le cuivre, le 4-diméthyl aminoazobenzène, 2,3-dinitrophénol, fluor, le formaldéhyde, le plomb, le malathion, le mercure, le nickel, les oxydes d'azote (Nox), le paraquat, le parathion, les PCB, le sélénium entre autres. Une substance comme le monoxyde de carbone a des effets toxiques non seulement sur la mère mais également sur le fœtus avec le risque de développement de séquelles neurologiques voire la mort du fœtus en fonction des concentrations d'exposition (Calabrese, 1978).

En conclusion, les femmes enceintes peuvent être considérées comme une sous-population sensible non seulement du fait de leur propre état physiologique mais également pour le fœtus qu'elles portent.

3.4 LES FEMMES MENOPAUSEES

Peu d'information sont disponibles sur le métabolisme des femmes ménopausées par rapport aux femmes en âge de procréer (ACUTEX*, 2003).

4. LES SOUS-GROUPES GENETIQUES

4.1 GENRE

Les hommes et les femmes diffèrent de part leur composition corporelle. Les hommes en moyenne présentent une plus grande masse musculaire et un plus grand poids corporel, alors que les femmes ont un tissu adipeux plus développé, ce qui a un impact non négligeable sur la distribution et sur la demi-vie des composés lipophiles absorbés.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer les différences de longévité entre les hommes et les femmes. Les facteurs génétiques, le taux d'œstrogène (protégeant des maladies cardiovasculaires), les différences de comportements (provoquant la mort par traumatisme) ou les habitudes tabagiques ont été évoqués (Calabrese, 1986).

Cette différence de susceptibilité entre les mâles et les femelles est largement retrouvée chez de nombreuses espèces (le poulet, la souris, le rat, le hamster, la gerbille, le cobaye, lapin, le chien, et l'homme). Le nombre de substances pour lesquelles des différences ont été observées entre les mâles et les femelles s'élève à plus de 200.

Des études chez le rat ont montré qu'il existait des différences significatives entre les mâles et les femelles pour le métabolisme, la détoxification et la bio-intoxication des substances chimiques. La sensibilité mâle-femelle est variable d'une substance à une autre : par exemple les hommes semblent plus sensibles à la fumée de cigarette (inducteur de cancer du poumon) et à l'aflatoxine (inducteur de cancer du foie) alors que les femmes sont plus sensibles au plomb et au lithium et retiennent plus longtemps le benzène (Calabrese, 1986).

Chez les différentes espèces concernées, il apparaît que les variations des effets entre les mâles et les femelles peut varier de 10 à 1000 % (une différence d'un facteur 0,1 à 10). Les seules exceptions à cette fourchette sont

- la décaline pour laquelle le rat femelle est 100 fois plus sensible que le mâle pour la toxicité rénale.
- la coumarine o-depropylée chez le rat mâle provoquant une augmentation d'un facteur 20,6 fois de l'activité par rapport à la femelle.
- l'éthion pour lequel le rat femelle montre une toxicité aiguë (DL₅₀) plus importante par rapport au mâle d'un facteur 10,1 (Calabrese, 1986).

D'un point de vue pharmacocinétique, peu d'information sont disponibles sur les différences hommes-femmes. Simplement, en moyenne, les hommes ont une activité enzymatique augmentée pour les CYP1A2*, CYP2E1* et pour les enzymes de la phase II de métabolisation. L'activité du transporteur protéinique P-gp⁸ est aussi plus importante chez l'homme. Les hommes ont un taux de filtration glomérulaire plus important que celui des femmes (ACUTEX*, 2003).

Les systèmes de métabolisation des substances peuvent varier en fonction du patrimoine génétique des individus. Ainsi, il existe des variations génétiques liées à la capacité à métaboliser le CS₂, le chloroforme (substance hépatotoxique et néphrotoxique) dont la métabolisation semble dépendre du sexe des individus exposés chez la souris (Calabrese, 1978).

En conclusion, des différences de corpulence et de sensibilité ont été observées entre les mâles et les femelles aussi bien chez les humains que dans d'autres espèces. Cependant, en général, les données collectées ne permettent pas de définir des sous-populations sensibles féminines ou masculines en exposition chronique.

4.2 TROUBLES GENETIQUES SANGUINS

4.2.1 DREPANOCYTOSES

La drépanocytose est une maladie liée à la présence d'une hémoglobine anormale appelée HbS*. Cette forme de l'hémoglobine provoque un changement de forme des hématies qui prennent la forme de faucille, faisant ainsi varier la viscosité sanguine et donc l'oxygénation des organes (OMS, 2006).

Peu d'études sont disponibles sur les interactions entre les substances toxiques et les personnes atteintes de drépanocytoses. Cependant, il est certain que l'exposition à des substances susceptibles de provoquer une anémie (benzène, cadmium, plomb), d'augmenter le taux de méthémoglobine (amines aromatiques, composés nitrés) et de diminuer le taux d'oxygène sanguin (CO, cyanide) sont à éviter pour ces personnes (risque de potentialisation des effets) (Calabrese, 1978).

4.2.2 THALASSEMIES

La thalassémie est une maladie héréditaire caractérisée par une synthèse anormale de l'hémoglobine. Il existe 2 types de thalassémies (α et β) en fonction de la chaîne de l'hémoglobine touchée par ce défaut de synthèse (OMS, 2006).

Peu d'information sont disponibles sur la susceptibilité à des substances toxiques et les thalassémies. La principale raison est le manque d'identification de ces malades. Cependant des études ont montré que les personnes atteintes de thalassémies potentialisent les effets toxiques du plomb et du benzène. Les personnes atteintes de certaines formes de thalassémies (HbE*) semblent avoir un risque accru lors d'exposition aux oxydants (ozone). Cette sensibilité serait liée à l'incapacité de ces patients à stabiliser leur niveau en glutathion réduit lors d'exposition à des oxydants (Calabrese, 1978).

⁸ Transporteur protéinique P-gp : glycoprotéine assurant une fonction de transporteur transmembranaire pouvant être responsable de phénomènes de multi-résistance aux médicaments particulièrement les anticancéreux

4.2.3 DEFICIT GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G6-PD*)

Un déficit génétique de l'enzyme érythrocytaire G6-PD* peut conduire à une anémie hémolytique lors d'expositions à plusieurs agents chimiques. Ce déficit se caractérise par un défaut biochimique au niveau des érythrocytes dans lesquels le glucose est oxydé par une série de réactions permettant de diminuer le pouvoir réducteur du NADPH* et du glutathion. Ces molécules sont nécessaires, parmi plusieurs autres systèmes, pour maintenir l'intégralité de la membrane érythrocytaire. Ces patients sont sensibles au stress oxydatif. Cette population a d'abord été étudiée car de fortes sensibilités hémolytiques avaient été notées lors de l'administration d'antipaludéens (sulfonamides, nitrofuranes, analgésiques, sulfones...). Des synergies ou des additions d'effets ont été notés lors de la présence concomitante de ce déficit et de maladies bactérienne, virale ou organique. Par exemple, la susceptibilité à l'hémolyse est augmentée en cas d'hyperthyroïdie (Calabrese, 1978).

4.2.4 DEFICIT EN CATALASE

L'acatalasémie est caractérisée par un déficit héréditaire en catalase, enzyme responsable de la catalyse de l' H_2O_2 . Cette enzyme est surtout retrouvée dans le foie, les reins et les érythrocytes. Elle permet de détoxifier l'organisme de l'eau oxygénée (H_2O_2) produite. Le risque d'apparition d'hémolyse est démultiplié en cas de déficit en G6-PD* et en catalase (Calabrese, 1978).

4.2.5 METHEMOGLOBINEMIE

La méthémoglobine se forme lorsque l'ion ferreux de la molécule d'hémoglobine est oxydé en ion ferrique, ce qui réduit considérablement sa capacité à transporter l'oxygène du sang. Les paramètres favorisant l'apparition de cette molécule sont des paramètres génétiques ou développementaux, une diminution de l'acidité gastrique et des facteurs alimentaires ou environnementaux (Calabrese, 1978).

4.2.6 DEFICIT EN ALPHA₁-ANTITRYPSINE SERIQUE

Les patients présentant un déficit héréditaire en α_1 -antitrypsine sérique sont prédisposés à une destruction alvéolaire même en l'absence de bronchite chronique, par digestion des tissus pulmonaires par les protéases des leucocytes ou des macrophages. Ces enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, élastase, collagène, thrombine et plasmine) sont généralement inhibées au niveau sérique afin d'éviter tout emphysème pulmonaire. Les poumons sont protégés par l' α_1 -antitrypsine de cette activité protéolytique (Calabrese, 1978).

4.2.7 CONCLUSIONS

Les patients présentant des troubles génétiques sont susceptibles d'appartenir à un sous-groupe de populations sensibles s'ils sont exposés à des substances dont les effets sont potentialisés par leur état pathologique. Cette classification en population sensible doit donc être évoquée au cas par cas même si elle est très difficile à évaluer.

4.3 TROUBLES DE LA REGULATION HOMEOSTATIQUE

4.3.1 MALADIES GENETIQUES (CYSTINURIE, CYSTINOSE ET TYROSINEMIE) DU REIN

La cystinurie est un trouble du transport des acides aminés (cystine) affectant les cellules épithéliales des tubules rénaux. Cette maladie se caractérise par une précipitation de la cystine.

La cystinose correspond à une augmentation intracellulaire de la cystine. La forme la plus sévère correspond à la cystinose néphropathique.

La tyrosinémie cause également des dommages au niveau tubulaire (Calabrese, 1978).

Ainsi l'élimination de substances par la voie rénale peut être perturbée par ces maladies génétiques. La définition de « sous-groupe sensible » est donc également à évoquer en cas d'exposition à des substances dont l'élimination est principalement rénale.

Des intoxications au plomb peuvent ainsi provoquer des glucosuries, des hypophosphatémies et des hyperaminoaciduries. Cette aminoacidurie peut également être potentialisée en cas d'exposition au cadmium, au mercure et à l'uranium (Calabrese, 1978).

4.3.2 PORPHYRIE ET EXPOSITION AU PLOMB

La porphyrie désigne l'ensemble des affections liées à un déficit des enzymes intervenant dans la biosynthèse du précurseur de l'hème (la porphyrine), molécule entrant dans la composition de l'hémoglobine. Ce trouble enzymatique provoque une accumulation des intermédiaires de synthèse entre la porphyrine et l'hème qui sont excrétés dans l'urine, la bile et les selles. Les porphyrines sont des intermédiaires de synthèse de l'hémoglobine, des cytochromes, de la chlorophylle et de la vitamine B12. En fonction de l'accumulation de ces molécules, la porphyrie est dite hépatique ou érythropoïétique. La porphyrie érythropoïétique se caractérise par une hyper sensibilisation de la peau et des anémies hémolytiques.

Les porphyries hépatiques peuvent survenir en cas d'exposition à des doses thérapeutiques de barbituriques, de sulfonamides, d'anesthésiant et à de fortes doses de chloroquine et d'éthanol.

Le plomb inhibe l'activité d'au moins deux enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème. L'exposition au plomb se traduit généralement par une anémie hypochromique, une augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire libre, une excrétion excessive par voie urinaire de l'alanine et de la coproporphyrine (Calabrese, 1978).

4.3.3 MUCOVISCIDOSE (FIBROSE CYSTIQUE) : PREDISPOSITION AUX MALADIES RESPIRATOIRES

La mucoviscidose (ou fibrose kystique) provoque une diminution de la fonction exocrine glandulaire. Les sécrétions muqueuses sont épaisses et tenaces et peuvent causer des maladies pulmonaires obstructives. L'exposition concomitante à des irritants respiratoires augmentent les risques d'apparition de complications respiratoires (ozone, dioxyde de soufre, sulfates, particules, métaux lourds).

4.4 LES TROUBLES IMMUNOLOGIQUES

Les immunoglobulines A (IgA) constituent une barrière protectrice au niveau des diverses sécrétions du corps (salive, larmes, sécrétions nasales, sécrétions gastrointestinales, colostrum, tractus respiratoires). Un déficit en IgA peut donc conduire à des infections au niveau du tractus respiratoire supérieur (rarement au niveau inférieur). Cependant, des phénomènes de compensation peuvent se mettre en place avec une élévation sérique des IgG et IgM (Calabrese, 1978).

4.5 AUTRES TROUBLES GENETIQUES

4.5.1 ALBINISME

L'albinisme est une maladie génétique caractérisée par le trouble du système de pigmentation de la peau (au niveau des mélanocytes produisant la mélanine), des yeux et des cheveux. L'absence de mélanine provoque une augmentation de la probabilité d'apparition des cancers cutanés (carcinomes des cellules basales ou des cellules squameuses de la peau au niveau des zones exposées et mélanomes malins). La mélanine protège des radiations solaires et de leurs effets.

4.5.2 AUTRES AFFECTIONS DE LA PEAU

Les personnes atteintes de vitiligo⁹ ou de xenoderma pigmentosum¹⁰, ou des personnes présentant des dépigmentations cutanées (suite à opérations chirurgicales ou des inflammations) constituent également un sous-groupe de population sensible par rapport aux cancers de la peau liés à l'exposition solaire.

Les radiations solaires peuvent également provoquer des irritations cutanées non cancérogènes chez les patients atteints de lupus érythémateux¹¹, et les personnes consommant des médicaments photo-allergisants tels que les antiseptiques halogénés (Calabrese, 1978).

4.6 LES GENOTYPES DES MECANISMES DE DETOXIFICATION

La toxicité des xénobiotiques est liée à la susceptibilité individuelle. Chaque individu peut développer une susceptibilité différente par rapport à un profil génétique particulier, par exemple dans les gènes du métabolisme des xénobiotiques et les gènes régulateurs. Cette susceptibilité individuelle est étudiée pour les médicaments par la pharmacogénétique (Ingelman-Sundberg *et al.*, 1999) et pour les polluants, dans un cadre plus large, par la xénogénétique.

Des études ont été réalisées dans le but de comprendre les effets de différentes substances (dioxine par exemple) chez l'homme. Par ailleurs, des travaux ont été réalisés pour tenter de corréliser l'expression de gènes du métabolisme des xénobiotiques ou leurs polymorphismes avec l'apparition de cancers chez l'homme.

⁹ Vitiligo : maladie de l'épiderme qui se caractérise par des taches blanches qui apparaissent et s'étendent sur la peau. Cette maladie peut être d'ordre génétique ou liée à un stress violent.

¹⁰ xenoderma pigmentosum : photodermatose d'origine génétique rare caractérisée par une sensibilité excessive de la peau au soleil et des troubles oculaires

¹¹ Lupus érythémateux : maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps. Elle peut entraîner une autodestruction de tous les organes.

4.6.1 EXEMPLE DES CYTOCHROMES P450 (CYP450) HEPATIQUES

4.6.1.1 CYP1A1*

Parmi les gènes étudiés, le CYP1A1* présente un intérêt scientifique non négligeable en raison de son induction par les dioxines, substances largement étudiées dans la littérature. Le taux basal de CYP1A1* présente une grande hétérogénéité interindividuelle qui permet de classer arbitrairement les individus en 3 catégories : les « fortement », les « moyennement » et les « faiblement » inductibles. Une corrélation a été trouvée entre le niveau induit et l'apparition de cancers pulmonaires (Kiyohara *et al.*, 1998). Des polymorphismes génétiques ont été décrits pour ce gène et plusieurs auteurs ont trouvé des corrélations entre certains polymorphismes et le cancer broncho-pulmonaire (Kawajiri *et al.*, 1990 ; Hayashi *et al.*, 1991 ; Le Marchand *et al.*, 1998 ; Taioli *et al.*, 1999). Toutefois ces résultats ont été obtenus au Japon et n'ont pu être reproduits ailleurs. Mais il a été mis en évidence que les fréquences alléliques diffèrent selon les pays et l'ethnie (Hirvonen *et al.*, 1992 ; Wedlund *et al.*, 1994). L'impact clinique de ces polymorphismes doit encore être confirmé (INSERM, 2007).

4.6.1.2 CYP1A2*

Les travaux réalisés sur le CYP1A2* montrent l'existence de polymorphismes dans la région promotrice du gène qui pourraient expliquer la variabilité de l'expression de ce gène mais ceci reste très discuté (Nakajima *et al.*, 1999 ; Sachse *et al.*, 1999). Il n'y a pas de corrélation établie avec aucune pathologie (INSERM, 2007).

Le tableau 3 résume les données disponibles sur les polymorphismes des CYP1A1* et CYP1A2* et leurs conséquences supposées (INSERM, 2007)

Tableau 3 : Principaux polymorphismes des gènes CYP1A1* et CYP1A2* (d'après (INSERM, 2007))

Allèle	Mutation	Fréquence allélique	Incidences
CYP1A1 1C	-3 229 G > A		(étude en cours)
CYP1A1 2A (MspI+)	3 801 T > C (3' UTR)	Caucasiens : 10 % Japonais : 26 % (homoz. : 11 % hétéroz. : 40 %) Afro-Américains : 17 %	Associé au cancer du poumon à petites cellules (Le Marchand, 1998) Activité hydroxylase accrue Associé aux cancers du poumon chez les japonais (Hayashi, 1991) Associé à l'adénocarcinome pulmonaire
CYP1A1 2B	2 455 a > G 3801 T > C		
CYP1A1 2C (exon 7)	2 455 a > G (Ile462 Val)	Japonais : 20 %	N'affecte pas l'activité enzymatique (<i>in vitro</i>) Associé au polymorphisme MspI (Japonais) (Wedlund, 1994) Associé au cancer du sein chez les Caucasiennes (Taioli, 1999)
CYP1A1 4	2 453 C > A (Thr461 Asn)	Asiatiques : 21 % Caucasiens : 5 %	Non relié aux cancers du poumon
CYP1A2 1C	-3 858 G > A	Japonais : 23 %	Activité enzymatique diminuée
CYP1A2 1F	-164 C > A	Caucasiens : 32 %	Inductibilité du gène plus élevée

4.6.1.3 CYP1B1*

Pour le gène du CYP1B1*, des mutations ont été observées et certaines ont été corrélées d'une part au métabolisme des œstrogènes (Bailey, 1999), et d'autre part à l'incidence du glaucome (Plasilova *et al.*, 1999).

4.6.1.4 CYP1A ET RECEPTEUR AH

(Micka *et al.*, 1997) ont travaillé sur le récepteur Ah¹², récepteur impliqué dans le transfert des substances aromatiques telles que les HAP et les dioxines. Ces substances peuvent induire des cancers. Une corrélation semble avoir été observée entre l'inductibilité du CYP1A chez l'homme et le locus génétique du récepteur Ah. Il a également été montré que ce gène présentait un polymorphisme sur le codon 554, sans qu'une corrélation particulière ait pu être observée avec une pathologie cancéreuse (Kawajiri *et al.*, 1995).

4.7 CONCLUSION

Le métabolisme des xénobiotiques met en œuvre un ensemble d'enzymes dont les effets sont complémentaires. Le polymorphisme des gènes impliqués dans ces systèmes devraient être étudiés afin de mieux appréhender le comportement des substances auxquelles les personnes sensibles peuvent être exposées. Ainsi, au vu de ce qui est retrouvé dans la littérature, les combinaisons de polymorphisme des différents gènes d'une voie métabolique peuvent se traduire par une variabilité interindividuelle de la toxicité des xénobiotiques (INSERM, 2007).

5. LES SOUS-GROUPES « NUTRITIONNELS »

5.1 DEFICITS ALIMENTAIRES

Des études se sont intéressées aux rôles de certains nutriments dans la prévention des effets toxiques après exposition à des substances présente dans l'environnement. Les déficits en vitamine A, B, C et E ont particulièrement été étudiés mais les déficits en minéraux Ca, Fe, Mg, Mn, P, Se et Zn peuvent également jouer un rôle dans la définition de sous-groupes sensibles.

5.1.1 DEFICIT EN VITAMINE A

Les déficits en vitamine A jouent un rôle dans la toxicité de certains hydrocarbures chlorés et des cancérigènes environnementaux. L'exposition à des PCB réduit considérablement le stock hépatique de vitamine A chez le rat. Des études ont montré que la vitamine A protégeait de l'apparition de cancer respiratoire lié à l'exposition aux HAP. Les personnes susceptibles d'avoir une concentration en vitamine A diminuée sont les adolescentes, les femmes enceintes et les personnes âgées (Calabrese, 1978).

¹²Récepteur Ah (Aryl d'hydrocarbure) : protéine au sein de la cellule, se liant aux hydrocarbures d'aryl formant ainsi un complexe pénétrant le noyau de la cellule

5.1.2 DEFICIT EN VITAMINE B

Des déficits en riboflavine, une des vitamines du groupe B, augmenteraient le potentiel cancérigène des HAP (Calabrese, 1978).

5.1.3 DEFICIT EN VITAMINE C

Les déficits en vitamine C potentialisent les effets de plusieurs substances, alors que qu'un complément vitaminique prévient les effets toxiques de certaines autres. Les substances concernées sont les métaux lourds comme l'arsenic, le cadmium (provoquant anémie et retard de croissance), le zinc, le chrome (la vitamine C favorise la réduction du chrome VI en chrome III, forme moins toxique), le plomb, le mercure, les nitrates et nitrites (la vitamine C réduit la concentration en méthémoglobine), le benzène, les insecticides organochlorés, le monoxyde de carbone, ozone et sulfates (afin de diminuer l'inflammation pulmonaire)... (Calabrese, 1978).

5.1.4 DEFICIT EN VITAMINE E

Les déficits en vitamine E semblent augmenter la sensibilité des animaux à l'ozone. La vitamine E et les antioxydants protègent de la peroxydation des lipides hautement saturés. Elle protège également de l'oxydation de la membrane des hématies lors de l'exposition à de l' H_2O_2 . L'absence de vitamine E peut conduire à des destructions des membranes lipidiques et à des hémolyses. Ainsi, les personnes ayant un déficit en vitamine E peuvent montrer des signes plus importants d'intoxication lors d'exposition à des substances provoquant des hémolyses (Calabrese, 1978).

5.2 CONSOMMATEURS D'ALCOOL

La consommation d'alcool est connue comme étant un facteur majeur affectant la susceptibilité des individus à différents contaminants de l'industrie et de l'environnement. L'éthanol augmente les effets hépatiques et peut ainsi potentialiser les effets de certaines substances par induction des cytochromes P450, responsables de la métabolisation de ces substances (composés organiques halogénés volatils tels que le perchloroéthylène, le trichloroéthylène...) (Herzstein, 2005).

La consommation d'alcool (ou l'exposition par inhalation à l'éthanol dans l'industrie) peut potentialiser les effets toxiques de substances sur des organes autres que le foie par induction des systèmes d'oxydase à fonction mixte (cytochrome P450). Par exemple, la bioactivation de disulfure de carbone est augmentée par l'induction du système d'oxydase à fonction mixte (cytochrome) provoquant ainsi une neurotoxicité et une hépatotoxicité plus importante. Une consommation aiguë d'éthanol augmente aussi les effets sur le système nerveux central du TCE (Herzstein, 2005).

La consommation d'éthanol potentialise également les effets de certaines substances cancérigènes. Des études ont montré que l'augmentation de l'incidence des cancers (foie, gorge, larynx, pharynx...) observés chez les personnes alcooliques est partiellement due à l'augmentation des capacités de bioactivation des substances procancérigènes (comme le benzo(a)pyrène et la diméthylnitrosamine) au niveau intestinal (Herzstein, 2005).

Des études ont montré que l'éthanol favorise la formation de métabolites toxiques à partir du benzène, et ainsi potentialise l'hématotoxicité de cette substance (Herzstein, 2005).

L'exposition chronique à l'éthanol est responsable d'une induction du cytochrome CYP2E1* induisant une activité 10 fois plus importante de celui-ci. Cette suractivité provoque une hausse de la formation et de l'élimination de métabolites toxiques (Herzstein, 2005).

Ainsi, la consommation d'éthanol est à l'origine d'une induction des enzymes de métabolisation (cytochromes), modifiant les ratios substance mère/métabolites et les taux d'élimination des substances. Ce phénomène potentialise des risques de développement de cancer et la toxicité propre à ces substances. Les personnes consommatrices d'alcool constituent donc une sous-population sensible vis-à-vis de l'exposition à des substances dont le métabolisme est plus ou moins imbriqué avec celui de l'éthanol.

5.3 CONSOMMATEURS DE TABAC

5.3.1 CONSOMMATEURS ACTIFS ET TRAVAILLEURS

Le tabagisme seul ou en combinaison avec l'alcool est le facteur de risque le plus important de développement de cancer dans les pays industrialisés.

Le tabagisme actif est généralement associé à l'apparition de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO*) et de maladies cardiovasculaires. Plusieurs mécanismes d'interaction ont été envisagés afin d'expliquer ces effets. L'inhalation de fumées de cigarettes augmente l'exposition à des substances cancérigènes, irritantes (cyanure d'hydrogène, acroléine, formaldéhyde, oxydes d'azote) par modification des mécanismes normaux d'absorption, de distribution et de clairance. Le tabagisme augmente le temps de rétention des poussières dans les poumons (Herzstein, 2005).

Des synergies d'effets ont été observées pour des personnes exposées à la fumée de cigarettes et à d'autres substances telles que les poussières de coton et les poussières de grain. Ces deux expositions concomitantes augmentent la toux et la production de sécrétions nasales et de la gorge (flegme) (Herzstein, 2005).

L'exposition concomitante à l'amiante et au tabac multiplie considérablement les risques de développer un cancer du poumon (le risque est 10 fois supérieur pour une consommation de tabac, 5 fois pour l'exposition à l'amiante et 50 fois si l'exposition est concomitante) (Herzstein, 2005).

Chez le fumeur, l'excès relatif de protéases par rapport aux anti-protéases au niveau du poumon est associé à un développement d'emphysème et d'obstruction chronique des voies respiratoires (Herzstein, 2005).

Le tabac peut également interagir avec d'autres agents chimiques ou physiques causant ainsi d'autres effets adverses. Le tabac peut servir de vecteur d'entrée à des substances chimiques par voie orale ou par inhalation. Les fumeurs sont plus exposés à des substances toxiques et développent plus d'effets systémiques liés notamment à la présence de plomb, de mercure, de carbonates ou du formaldéhyde. Les fumées de tabac sont connues pour favoriser l'apparition de sensibilisation par inhalation (asthme) et les fumeurs sont également beaucoup plus sensibles aux

agents infectieux environnementaux. Des études chez le fumeur ont montré une augmentation de l'incidence des infections respiratoires par diminution de l'activité bactéricide et de la phagocytose par les macrophages (Herzstein, 2005).

5.3.2 CONSOMMATEURS PASSIFS : EXEMPLE DES ENFANTS

Les enfants exposés à la fumée de cigarette sont plus sujet aux maladies respiratoires. L'asthme infantile est plus fréquemment retrouvé chez des enfants dont la mère a fumé pendant sa grossesse. De même les enfants de parents fumeurs développent plus fréquemment des infections respiratoires. Les risques d'infection chroniques des oreilles sont également augmentés.

Enfin, les habitudes tabagiques des parents (y compris le tabagisme de la femme enceinte) sont associées à des perturbations du neurodéveloppement et du comportement de l'enfant (hyperactivité) (Herzstein, 2005).

5.4 CONCLUSION

Les habitudes « nutritionnelles », tabagiques, alcooliques, etc. peuvent modifier la réponse de l'organisme lors de l'exposition à des substances exogènes. Ces habitudes ainsi que les déficits qui en découlent peuvent contribuer à la définition de « sous-groupes » sensibles vis-à-vis d'expositions à des substances empruntant des voies métaboliques où ces nutriments ou vitamines sont impliquées.

6. LES SOUS-GROUPES « PATIENTS FONCTIONNELS »

Les personnes répertoriées dans cette catégorie sont des enfants et des adultes atteints de maladies dont les capacités générales de l'organisme sont amoindries par rapport aux adultes et aux enfants du même âge non malades. Leur pathologies chroniques sont à l'origine d'une augmentation de l'absorption des volumes de distribution ou de variations du métabolisme (ACUTEX*, 2003).

6.1 AUGMENTATION DE L'ABSORPTION PAR INHALATION

6.1.1 HYPERVENTILATION

L'hyperventilation peut provoquer une augmentation du volume respiratoire. L'excitation, la peur et la nervosité peuvent être la cause de ce phénomène. L'hyperventilation provoque ainsi une augmentation de l'absorption des substances en cas d'exposition, donc une augmentation significative des concentrations artérielles. Cependant, l'hyperventilation n'est qu'un état transitoire et ces personnes ne peuvent pas représenter à elles seules, une sous-population sensible en cas d'exposition chronique.

6.1.2 MALADIES CHRONIQUES DES POUMONS

6.1.2.1 ASTHME

La prévalence de l'asthme augmente considérablement dans les pays occidentaux. Des suspicions d'interactions entre différents paramètres ont été évoquées : consommation d'antibiotiques, régimes alimentaires, immunisations, exposition à des

parasites, exposition à des endotoxines, pollution particulaire de l'air, vie sédentaire... sont autant de possibles facteurs contribuant à l'apparition d'asthme dans la population générale (Herzstein, 2005).

Les asthmatiques peuvent développer des bronchostrictions après exposition à certaines substances. L'exposition à des polluants conduit à une augmentation de la production d'immunoglobuline (IgE). La réponse immunitaire participe au développement de l'inflammation des voies aériennes et ainsi à la sévérité et à la persistance de l'asthme. Des effets respiratoires sont également possibles sans apparition de réponse immunitaire (Herzstein, 2005).

Chez une personne asthmatique, l'exposition aiguë à des substances irritantes peut provoquer des changements dans la fonction pulmonaire et des irritations bronchiques. Les personnes atteintes d'allergies sont généralement plus sensibles aux effets de certains irritants même si ces allergies sont asymptomatiques (Herzstein, 2005).

6.1.2.2 LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO*)

Cette maladie altère la structure et le fonctionnement physiologique des poumons provoquant une perte de l'élasticité et une diminution du calibre des voies respiratoires et donc une augmentation de la résistance des flux d'air. Des rétrécissements voire des obstructions des voies respiratoires peuvent apparaître rendant les extrémités des voies aériennes non accessibles. Des dépôts particuliers se forment alors au niveau des obstructions. Une hyperréactivité bronchique peut également être observée en cas d'exposition. La BPCO* ou toute autre maladie pulmonaires diminue la diffusion des gaz aussi bien vers l'intérieur que vers l'extérieur de l'organisme (Herzstein, 2005).

6.1.3 MALADIES CARDIAQUES

Les patients atteints de maladies cardiaques présentent une susceptibilité particulière aux substances inhalées. La diminution de l'apport en O₂ peut provoquer des ischémies cardiaques plus précoces que dans la population générale.

6.2 AUGMENTATION DES VOLUMES DE DISTRIBUTION

Des changements dans la distribution des substances peuvent survenir et sont généralement liés à une réduction de la circulation par un ralentissement de la circulation et du flux artériel vers les organes. Ce phénomène peut survenir en cas d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou de choc (augmentation du volume de distribution lors de brûlures par exemple).

Des études récentes ont montré qu'un dysfonctionnement hépatique pouvait affecter les protéines sanguines impliquées dans la distribution des substances (Verbeeck, 2008)

La répartition des substances chimiques entre le sang et les tissus peut également être modifiée en cas de déficits protéiniques (diminution de l'anabolisme des protéines ou augmentation du catabolisme) ou de déséquilibre hydrique (déshydratation, hyperhydratation). Enfin, l'augmentation de la concentration de certains métabolites (liés par exemple à des insuffisances hépatique ou rénale) peut engendrer une augmentation de la compétition pour créer des liaisons avec les protéines sériques.

La constitution du patient peut également rentrer en ligne de compte dans les variations des volumes de distribution (obésité provoquant des modifications dans le rapport eau/graisse), la cachexie¹³ (liée à une anorexie, à un cancer...), des déficiences protéiniques, des augmentations des concentrations de certains métabolites du foie ou du rein.

6.3 VARIATIONS DU METABOLISME ET DE L'ELIMINATION

La diminution du métabolisme et de l'élimination peut survenir chez des personnes malades.

6.3.1 ATTEINTES HEPATIQUES

L'insuffisance hépatique (particulièrement les cirrhoses, les insuffisances aiguës du foie...) modifie le métabolisme des substances auxquelles un sujet peut être exposé. Des réductions de la masse hépatique, des diminutions des activités enzymatiques,, des diminutions du flux sanguin portal et des réductions du recaptage hépatique sont des symptômes retrouvés au cours de ces pathologies (McLean et Morgan, 1991 ; Morgan et McLean, 1995 ; Lof et Johanson, 1998). Ces maladies provoquent des différences de métabolisation des substances en fonction de leur nature. La fonction d'oxydation est plus souvent réduite par rapport aux fonctions de conjugaison (Kroemer et Klotz, 1992 ; Morgan et McLean, 1995).

En général, le flux sanguin hépatique est diminué et l'effet de premier passage hépatique est également diminué. Le CYP2E1* est une enzyme hépatique largement impliquée dans le métabolisme de nombreux composés organiques volatils. Des études ont montré une réduction significative des protéines chez les patients présentant la forme cholestatique¹² de la cirrhose mais rien n'est observé pour les autres formes (George *et al.*, 1995). En cas de cirrhose, la fonction d'excrétion biliaire est également altérée (Morgan et McLean, 1995).

6.3.2 ATTEINTES DES VOIES BILIAIRES

Les maladies des voies biliaires peuvent également influencer la toxicocinétique des substances. La cholestase¹⁴ peut diminuer l'élimination de certains xénobiotiques. Cependant la voie majoritaire d'élimination des composés volatils est rarement la voie biliaire. La constitution d'une sous-groupe sensible n'apparaît donc pas justifiée (ACUTEX*, 2003).

6.3.3 ATTEINTES RENALES

L'insuffisance rénale est également un paramètre qui peut diminuer le métabolisme et l'élimination des substances. La fonction glomérulaire rénale est suivie par la clairance de la créatinine. La plupart des substances organiques volatiles ne sont pas suffisamment hydrophiles pour pouvoir être éliminées via la voie rénale par filtration glomérulaire. Ainsi les patients atteints d'insuffisance rénale ne constituent pas la sous-population la plus sensible. Cependant, les substances absorbées peuvent conduire à des métabolites plus toxiques qui seront en général éliminés par

¹³ Cachexie : affaiblissement général de l'organisme (perte de poids, atrophie musculaire) lié à une dénutrition importante.

¹⁴ Cholestase : stase de la bile dans les voies biliaires pouvant provoquer un ictère

le rein. Ainsi dans certains cas, les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent donc représenter une sous-population sensible pour certaines substances (ACUTEX*, 2003 ; Dorne *et al.*, 2004).

6.4 AUTRES MALADIES : ATTEINTES CUTANÉES

En cas de maladie de peau, la perméabilité du derme peut être augmentée (lors de dermatite atopique par exemple). L'existence d'inflammation chronique peut également faciliter la pénétration des substances via la peau lésée (ACUTEX*, 2003).

7. LES PATIENTS « AUTRES PATHOLOGIES »

7.1 LES DIABÉTIQUES

Le diabète s'accompagne souvent de neuropathies périphériques. Des substances telles que les métaux, les solvants, les gaz, les pesticides, les substances utilisées dans les plastiques, sont connues pour être des toxiques du système nerveux périphérique. L'addition d'effet voire la synergie d'effet est donc envisageable en cas de présence concomitante entre cette maladie et ces substances. Cependant aucune étude n'a permis de confirmer cette théorie (Herzstein, 2005).

7.2 L'OBESITÉ

L'obésité est souvent associée à une réduction des volumes respiratoires, l'absorption des substances peut donc être modifiée. De plus, des risques d'augmentation brusque des concentrations des substances lipophiles dans le sang sont envisageables du fait d'une augmentation du tissu adipeux. C'est le cas des organochlorés ou les dioxines. Cependant, les concentrations de ces substances lipophiles, bien qu'augmentées dans le tissu de stockage peuvent présenter une concentration au niveau des organes cibles beaucoup plus faibles ; les effets toxiques peuvent donc être diminués par rapport à une personne de corpulence normale. En cas de mobilisation rapide des graisses, une brusque augmentation des substances lipophiles peut être observée, provoquant ainsi des effets aigus (Herzstein, 2005).

Ainsi, les personnes obèses constituent une sous-population sensible pour une certaine catégorie de substances, particulièrement les plus lipophiles.

7.3 PRISE DE MÉDICAMENTS : IMPACTS PHARMACOLOGIQUES SUR LE PATIENT

Les médicaments peuvent jouer un rôle dans la réponse d'un organisme après exposition à des substances toxiques. Certains médicaments stimulent les mécanismes normaux de détoxification et d'autres les inhibent. Leur prise influence la pharmacocinétique des substances. La prise de médicament peut induire ou inhiber les enzymes hépatiques impliquées dans la métabolisation des substances absorbées. Par exemple, le phénobarbital, la carbamazépine, la rifampicine sont des inducteurs des cytochromes P 450, alors que certains antibiotiques comme l'érythromycine ou la ciprofloxacine, certains antidépresseurs, des antifongiques et les antirétroviraux sont des inhibiteurs du CYP450. Leur prise a donc une influence

non négligeable sur les vitesses de métabolisation et donc d'élimination des substances auxquelles ces patients sont exposés (Pharmacomédical, 2007).

La concentration de protéines de liaison du plasma, lors de traitement médicamenteux, est également un paramètre qui entre dans la distribution des substances. En effet, en présence de médicaments se fixant sur les mêmes sites actifs de ces protéines, une compétition peut avoir lieu, gênant la distribution des substances. Par exemple, les salicylates, les sulfonamides et la phénylbutazone sont des substances se liant avec les protéines plasmatiques. Mais elles entrent en compétition avec l'acide trichloroacétique (métabolite du trichloroéthylène), pouvant ainsi conduire à une augmentation de l'élimination rénale de ce métabolite (Lof et Johanson, 1998).

En cas de modification significative des liaisons substances-protéines plasmatiques, les modifications des coefficients de partage peuvent être liées aux modifications de cinétique. Ainsi, l'induction ou l'inhibition enzymatique suivant un traitement médicamenteux peut conduire à un taux de métabolisation augmenté ou diminué (respectivement). Ce phénomène est particulièrement observable lors de l'exposition simultanée à certaines substances et à certains médicaments (ACUTEX*, 2003).

Ainsi les personnes consommant des médicaments peuvent constituer un groupe d'individus susceptibles de devenir un sous-groupe sensible.

8. TABLEAUX RECAPITULATIFS

8.1 EFFETS LOCAUX

Le tableau 4 récapitule les effets locaux d'une exposition d'une substance sur des populations identifiées comme très sensibles. Pour ces groupes, les concentrations de substances susceptibles de déclencher ces effets sont plus basses que celles retrouvées dans la population générale.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des effets locaux d'une exposition à une substance sur une sous-population donnée

Sous-population	Effets de l'exposition
Jeunes enfants	Gonflement du larynx
	Dommages irréversibles des poumons (influence négative sur le développement pulmonaire)
Personnes malades	
Préexistence d'une obstruction respiratoire	Œdème des muqueuses
Asthme	Œdème des muqueuses, broncho-constriction
Pneumonie, maladie chronique pulmonaire (réduction permanente de la fonction respiratoire)	Œdème pulmonaire, inflammation aiguë, abrasion de l'épithélium bronchique Lésions irréversibles pulmonaires

Pour ces patients atteints de maladies chroniques, la sévérité des effets locaux peut être la même que celle de sujet sains mais les conséquences peuvent être beaucoup plus graves.

Ces sous-groupes présentent des facteurs dynamiques et cinétiques différents qui peuvent influencer la sévérité des effets (ACUTEX*, 2003).

8.2 EFFETS SYSTEMIQUES

Le tableau 5 récapitule les sous-populations sensibles pour lesquels des effets systémiques peuvent être observés.

Tableau 5 : tableau récapitulatif des effets systémiques d'une exposition à une substance sur une sous-population donnée (d'après (ACUTEX, 2003)*

Sous-population	Effets de l'exposition
Enfants	
Fœtus	Effets tératogènes ¹⁵ , embryotoxiques ¹⁶ , fœtotoxiques ¹⁷
	Danger liés à une toxicité chez la mère (hypotension, choc, diminution de l'apport en oxygène)
Jeunes enfants	Effets systémiques liés aux composés-mère (dus aux variations de cinétique, en fonction de la concentration et du temps d'exposition) => <i>sujets âgés de moins d'un an</i> Les nouveaux nés (métabolisme immature),
	Cancérogénicité / mutagénicité => <i>sujets âgés de moins de 2 ans</i>
	Formation de méthémoglobine => <i>sujets âgés de moins de 4 ans</i>
	Formation de métabolites toxiques => <i>sujets âgés entre 1 et 6 ans</i>
Lors d'exposition à court terme par inhalation, des dysfonctionnements endocriniens, une dégradation de la fonction de reproduction (entre la naissance et la fin de la puberté), un dysfonctionnement neuro-développemental (de la naissance à quelques années), une modification de la synthèse d'hémoglobine (de la naissance à quelques années), des désordres généraux, une décoloration des dents (de la naissance jusqu'à la fin de la puberté)	
Personnes malades	
Ischémie cardiaque	Diminution de l'apport en oxygène, hypotension, choc, stress
Cyanose	Diminution de l'apport en oxygène
Arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque, hypertension	Induction d'arythmie cardiaque, cardiotoxicité, vasodilatation périphérique et vasoconstriction périphérique
Anémie	Diminution de l'apport en oxygène Effets toxiques sur la moelle osseuse
Insuffisance rénale	Formation de métabolites toxiques qui sont généralement éliminés par le rein, néphrotoxicité
Polymorphisme	Dans le cas des métabolismes CYP2D6*, CYP 2C9*, CYP2C19* (mais ces caractéristiques ne sont pas important pour la plupart des COV*)

¹⁵ Effet tératogène : effet provoquant un développement anormal de l'embryon et conduisant à des malformations

¹⁶ Effet embryotoxique : effet toxique pour l'embryon

¹⁷ Effet fœtotoxique : effet toxique pour le fœtus

Diminution de la résistance des globules rouges Maladies provoquant des crises hémolytiques	Hémolyse
Insuffisance respiratoire (Asthme, BPCO*, emphysème, pneumonie, embolie, fibrose)	Diminution de l'apport en oxygène
Déficience immunitaire, thrombopénie, purpura thrombocytopénique idiopathique (ITP)	Effets toxiques pour la moelle osseuse
Infections courantes maladie auto-immune Allergies	Suppression immunitaire Irritation du système immunitaire Induction d'allergies
Porphyrie Goutte	Induction de porphyrie Augmentation de la concentration en acide urique
Cirrhose, hépatite	Toxicité hépatique
Gastroentérite, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ¹⁸	Diarrhée
Subiléus ¹⁹	Paralyse de l'intestin
Hémophilie, varices œsophagiennes, ulcères	Diminution de la production des facteurs de coagulation, vomissements
Polyneuropathie, épilepsie	Neurotoxicité périphériques, convulsions
Lésions cérébrales préexistantes	Neurotoxicité centrale Apport en oxygène diminué Inhibition centrale de la respiration
Insuffisance de la perfusion cérébrale	Diminution de l'apport en oxygène
Habitudes de vie	
Fumeurs, alcooliques (induction des cytochromes (CYP1A2** et CYP2E1* respectivement))	Augmentation des concentrations des métabolites toxiques (dans le cas où ces substances sont métabolisées par les mêmes isoenzymes)
Traitement médicamenteux	
Traitements Cytostatiques ²⁰ (anticancéreux)	Effets toxiques pour la moelle osseuse

¹⁸ Maladie de Crohn : maladie inflammatoire chronique de l'ensemble du tube digestif

¹⁹ Subiléus : occlusion intestinale incomplète

8.3 PREVALENCE DES DIFFERENTES MALADIES EN FRANCE

Afin de visualiser les populations susceptibles d'être considérés comme populations sensibles en France, la prévalence et le nombre de « malades en France » a été indiqué dans le tableau 6. Ces chiffres permettent simplement d'identifier les populations sensibles les plus fréquentes.

La population française compte en 2009, 64,3 millions d'habitants (INSEE).

Tableau 6 Tableau récapitulatif des maladies et leur prévalence dans la population française.

Maladies / Etat	Prévalence	Source
Sous groupes métaboliques		
Enfants	800 000 naissances par an (2009) 12 millions d'enfants scolarisés Moins de 20 ans : 25,1 % de la population française	http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220
Personnes âgées	8,7% de la population française à 75 ans et plus Plus de 65 ans : 16,2 %	http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220
Femmes enceintes	7,3 naissances en moyenne pour 100 femmes en âge de procréer	http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220
Sous groupes génétiques		
Genre (homme/femme)	31 385 000 femmes (51,4%) 29 659 000 hommes (48,6%) (2005)	http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220
Drépanocytoses	5000 personnes en France	http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladies_rares/cartes_drepanocytose.htm
Thalassémies	Entre 350 et 500 personnes en France (formes graves) autant les hommes que les femmes	http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DGS-Thalassemie_Conseils_BD.pdf
Déficit en G6-PD*	250 000 personnes en France (10 fois plus les hommes que les femmes)	http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladies_rares/cartes/g6pd_conseils_finale11.pdf
Déficit en catalase	Non précisé	
Méthémoglobinémie	Pour la méthémoglobinémie congénitale : incidence inconnue	http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-mhr.pdf
Déficit en α -antitrypsine sérique	10 000 personnes environ en France	http://www.em-consulte.com/article/157266

²⁰ Traitement cytostatique : traitement employant des substances capables de bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaires. Les médicaments administrés dans le cadre d'un chimiothérapie sont appelés cytostatiques

Maladies génétique du rein (cystinurie, cystinose, tyrosinémie)	Cystinurie : 20 000 naissances par an Cystinose : 1/26 000 (GB) Tyrosinémie : Non précisé	http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2008/00180012/08003953/main.pdf
Porphyrie	Prévalence génétique : 1/1000 en France (80% des malades sont des femmes entre 15 et 45 ans)	http://www.jle.com/e-docs/00/02/71/D0/article.phtml
Fibrose kystique / mucoviscidose	5 à 6000 cas en France Moins de garçons que de filles Prévalence 12/100 000	http://wapedia.mobi/fr/Mucoviscidose (Lamoril <i>et al.</i> , 2007)
Déficit en IgA	Europe : prévalence 1/700	http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VKK-43N80FY-C&_user=809280&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1132199883&_rerunOrigin=google&_acct=C000044200&_version=1&_urlVersion=0&_userid=809280&md5=c2b544b9255faee8e79514b6da2228fc
Albinisme	7,15/100 000 en Europe	http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VM6-4R05V8B-4&_user=809280&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1132205963&_rerunOrigin=google&_acct=C000044200&_version=1&_urlVersion=0&_userid=809280&md5=929e67a6179376d845c165b613c74f0d
Vitiligo	0,5% de la population mondiale sans prédominance de sexe ni d'origine ethnique	http://dermatology.jwatch.org/cgi/content/full/2009/107/1
Xeroderma pigmentosum	0,5 /100 000 en France	http://www.magec.eu/xerodermapigmentosum
Sous groupes nutritionnels		
Déficit en vitamine A	Liée à malnutrition (surtout les enfants en Afrique et Asie)	-
Déficit en vitamine B	Lié à la malnutrition (surtout personnes âgées)	-

Déficit en vitamine C	En France surtout les personnes âgées et hospitalisées	http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VMG-4CBCCFT-4&_user=809280&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1134689550&_rerunOrigin=google&_acct=C000044200&_version=1&_urlVersion=0&_userid=809280&md5=1d414f600090505c52cf95a51b3a5346
Déficit en vitamine E	Associé à d'autres maladies (Crohn, maladie coelique, mucoviscidose, cholestase hépatique, resection intestinale) Estimation du nombre de patients susceptibles d'être atteints d'une carence en vitamine E : 270 000	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031710.pdf
Consommateurs d'alcool	22,5 % de consommateurs réguliers (3 fois/semaine) chez l'adulte (18-75 ans) en 2005 3,3 millions de consommateurs à risque en 2005 (2,8 millions d'homme et 500 000 femmes) 37 000 décès par an liés à l'alcool (France) 2 ^{ème} cause de mortalité évitable en France	http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DPAcoolViolence.pdf
Consommateurs de tabac	1 ^{ère} cause de décès en France : 66 000 décès par an en France Les hommes sont plus nombreux à fumer 33,3% contre 26,6% pour les femmes La France des 12-75 ans compte 29,9% de personnes qui fument soit 14 millions de fumeurs	http://www.tabac.gouv.fr/IMG/pdf/Depliant_Le_tabac_en_quelques_chiffres.pdf
Sous-groupes « patients fonctionnels »		
Asthme	3,5 millions de personnes en France Prévalence annuelle de l'asthme en France : 5 à 7 % chez l'adulte et 10-15 % chez 13-24 ans	http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/asthme/
BPCO*	Prévalence des bronchopathies chroniques : 2 500 000 personnes en France 12 500 décès par an attribués en BPCO*	http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/50bpc0.pdf
Maladies cardiaques	Les affections cardiovasculaires ont provoqué environ 161 000 décès en France	http://ile-de-france.sante.gouv.fr/sante/atlas-maladies-cardio-vasculaires.pdf

Atteintes hépatiques	Cirrhose hépatique prévalence : 2000 à 3300 cas par million d'habitants soit 15 000 décès par an 500 000 personnes adultes souffrent d'hépatites B ou C (plutôt les hommes que les femmes pour Hep.B, et plutôt les femmes que les hommes pour Hep C))	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_argumentaire.pdf
Atteintes rénales	1,74 à 2,5 millions de personne en France atteintes d'insuffisance rénale chronique	http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/53irc.pdf
Groupes « Autres maladies »		
Diabétiques	2 millions de diabétiques en France	http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/diabete/sommaire.htm
Obésité	5,3 millions de personnes adultes obèses et 14,4 millions de personnes en surpoids 19% des enfants français sont en surpoids ou obèses	http://www.obesite-sante.com/obesite-chiffre-france-monde.php

9. CONCLUSION

La définition de sous-groupes de populations sensibles varie en fonction des substances auxquelles les sujets sont exposés. Un sujet peut être considéré comme sensible lorsqu'il est exposé à une substance A mais pas lorsqu'il est exposé à une substance B. Cette classification varie donc en fonction des cibles et des substances. Il est ainsi important de tenir compte, non seulement des caractéristiques intrinsèques de la substance, mais aussi des caractéristiques de la population exposée : habitudes alimentaires et médicales, paramètres fonctionnels et métaboliques, antécédents médicaux, profils génétiques... Cette connaissance approfondie de la population-cible permet de mieux anticiper les effets d'une exposition. Cependant cette approche n'est pas toujours aisée du fait du coût et du temps nécessaires pour établir les profils. Ainsi lors de l'élaboration de profil toxicologique et de valeurs de référence pour une population générale, il est usuel d'utiliser des facteurs d'incertitudes protecteurs et généraux afin de couvrir, le cas échéant, le maximum de ces sous-groupes sensibles..

10. BIBLIOGRAPHIE

ACUTEX* (2003) - Methodology to develop acute exposure threshold levels in case of accidental chemical release : Workpackage 4 Sensitive Subpopulations. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Berlin.

Bailey L.R. (1999) - Association of cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer (vol 58, pg 5038, 1998). *Cancer Research*, **59**, 6, 1388-1388

Behrman R.E., Kliegman R.M. and Arvin A.M. (1996) - Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B.Saunders et Co. 15th, p 2200.

Calabrese E.J. (1978) - Pollutants and High-Risk Groups. New York.

Calabrese E.J. (1986) - Sex-Differences in Susceptibility to Toxic Industrial-Chemicals. *British Journal of Industrial Medicine*, **43**, 9, 577-579

Dorne J., Walton K. and Renwick A.G. (2004) - Human variability in the renal elimination of foreign compounds and renal excretion-related uncertainty factors for risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, **42**, 2, 275-298

George J., Murray M., Byth K. and Farrell G.C. (1995) - Differential Alterations of Cytochrome-P450 Proteins in Livers from Patients with Severe Chronic Liver-Disease. *Hepatology*, **21**, 1, 120-128

Ginsberg G., Hattis D., Russ A. and Sonawane B. (2005) - Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environmental Health Perspectives*, **113**, 9, 1243-1249

Ginsberg G., Hattis D., Sonawane B., Russ A., Banati P., Kozlak M., Smolenski S. and Goble R. (2002) - Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Sciences*, **66**, 2, 185-200

Gow P.J., Ghabrial H., Smallwood R.A., Morgan D.J. and Ching M.S. (2001) - Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacology & Toxicology*, **88**, 1, 3-15

Hayashi S., Watanabe J., Nakachi K. and Kawajiri K. (1991) - Genetic-Linkage of Lung Cancer-Associated MspI Polymorphisms with Amino-Acid Replacement in the Heme Binding Region of the Human Cytochrome-P450ia1 Gene. *Journal of Biochemistry*, **110**, 3, 407-411

HealthCanada (2008) - Évaluation du risque à la santé humaine du manganèse inhalé - brouillon.

Herzstein J. (2005) Chapter 10 : Susceptible Populations. vol, In: *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*, L. Rosenstock, M. Cullen, C. Brodtkin and C. Redlich Eds, 167-181.

Hirvonen A., Husgafvelpursiainen K., Karjalainen A., Anttila S. and Vainio H. (1992) - Point-Mutational MspI and Ile-Val Polymorphisms Closely Linked in the Cyp1a1 Gene - Lack of Association with Susceptibility to Lung-Cancer in a Finnish Study Population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **1**, 6, 485-489

ICRP (2003) - Publication 89 : Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection : Reference value. Oxford, UK.

IFEN* (2006) - L'environnement en France. Institut français de l'Environnement. les synthèses de l'IFEN.

Ingelman-Sundberg M., Oscarson M. and McLellan R.A. (1999) - Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends in Pharmacological Sciences*, **20**, 8, 342-349

INSERM (2007) - Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé? Chapitre 16 : Induction des cytochromes P450 : stress oxydant et susceptibilité individuelle.

Janssens J.P., Pache J.C. and Nicod L.P. (1999) - Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *European Respiratory Journal*, **13**, 1, 197-205

Kawajiri K., Nakachi K., Imai K., Yoshii A., Shinoda N. and Watanabe J. (1990) - Identification of Genetically High-Risk Individuals to Lung-Cancer by DNA Polymorphisms of the Cytochrome-P450ia1 Gene. *Febs Letters*, **263**, 1, 131-133

Kawajiri K., Watanabe J., Eguchi H., Nakachi K., Kiyohara C. and Hayashi S. (1995) - Polymorphisms of Human Ah Receptor Gene Are Not Involved in Lung-Cancer. *Pharmacogenetics*, **5**, 3, 151-158

Kiyohara C., Nakanishi Y., Inutsuka S., Takayama K., Hara N., Motohiro A., Tanaka K., Kono S. and Hirohata T. (1998) - The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics*, **8**, 4, 315-323

Kroemer H.K. and Klotz U. (1992) - Glucuronidation of Drugs - a Reevaluation of the Pharmacological Significance of the Conjugates and Modulating Factors. *Clinical Pharmacokinetics*, **23**, 4, 292-310

Lamoril J., Bogard M., Ameziane N., Deybach J.C. and Bouizegarene P. (2007) - Rare diseases: general organization and management in France in 2007. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, **22**, 5, 282-297

Le Marchand L., Sivaraman L., Pierce L., Seifried A., Lum A., Wilkens L.R. and Lau A.F. (1998) - Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Research*, **58**, 21, 4858-4863

Lof A. and Johanson G. (1998) - Toxicokinetics of organic solvents: A review of modifying factors. *Critical Reviews in Toxicology*, **28**, 6, 571-650

McLean A.J. and Morgan D.J. (1991) - Clinical Pharmacokinetics in Patients with Liver-Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, **21**, 1, 42-69

Micka J., Milatovich A., Menon A., Grabowski G.A., Puga A. and Nebert D.W. (1997) - Human Ah receptor (AHR) gene: Localization to 7p15 and suggestive correlation of polymorphism with CYP1A1 inducibility. *Pharmacogenetics*, **7**, 2, 95-101

Morgan D.J. and McLean A.J. (1995) - Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Patients with Liver-Disease - an Update. *Clinical Pharmacokinetics*, **29**, 5, 370-391

- Nakajima M., Yokoi T., Mizutani M., Kinoshita M., Funayama M. and Kamataki T.** (1999) - Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: Effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *Journal of Biochemistry*, **125**, 4, 803-808
- OMS** (2006) - Drépanocytose et autres hémoglobinopathies.
- Pharmacomédical** (2007) - Devenir normal du médicament dans l'organisme : Etapes du devenir.
- Plasilova M., Stoilov I., Sarfarazi M., Kadasi L., Ferakova E. and Ferak V.** (1999) - Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *Journal of Medical Genetics*, **36**, 4, 290-294
- Redmond C.K.** (1981) - Sensitive Population Subsets in Relation to effects of Low Doses. *Environmental Health Perspectives*, **42**, 137-140
- Sachse C., Brochmoller J., Bauer S. and Roots I.** (1999) - Functional significance of a C → A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **47**, 4, 445-449
- Strolin Benedetti M. and Baltes E.L.** (2003) - Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*, **17**, 3, 281-299
- Taioli E., Bradlow H.L., Garbers S.V., Sepkovic D.W., Osborne M.P., Trachman J., Ganguly S. and Garte S.J.** (1999) - Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. *Cancer Detection and Prevention*, **23**, 3, 232-237
- Verbeeck R.K.** (2008) - Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **64**, 12, 1147-1161
- Vieira I., Sonnier M. and Cresteil T.** (1996) - Developmental expression of CYP2E1 in the human liver - Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *European Journal of Biochemistry*, **238**, 2, 476-483
- Wedlund P.J., Kimura S., Gonzalez F.J. and Nebert D.W.** (1994) - I462v Mutation in the Human Cyp1a1 Gene - Lack of Correlation with Either the Msp I 1.9 Kb (M2) Allele or Cyp1a1 Inducibility in a 3-Generation Family of East Mediterranean Descent. *Pharmacogenetics*, **4**, 1, 21-26
- Woodhouse K.** (1992) - Drugs and the Liver .3. Aging of the Liver and the Metabolism of Drugs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **13**, 5, 311-320
- Woodhouse K. and Wynne H.A.** (1992) - Age-Related-Changes in Hepatic-Function - Implications for Drug-Therapy. *Drugs & Aging*, **2**, 3, 243-255
- Zelevnik J.** (2003) - Normative aging of the respiratory system. *Clinics in Geriatric Medicine*, **19**, 1, 1

11. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1	Classification proposée par Calabrese dans son ouvrage de 1978
Annexe 2	Exemples de substances hépatotoxiques affectant les différents organites du foie
Annexe 3	Tableau récapitulatif des substances pour lesquelles un sous-groupe défini peut présenter une hypersensibilité

ANNEXES

Annexe 1 : Classification proposée par Calabrese dans son ouvrage de 1978

1- Sous groupe développemental :

- a. Système de détoxification enzymatique immature
- b. Système immunitaire immature
- c. Déficit de la réponse immunitaire liée à l'âge
- d. Autres facteurs lié à l'âge (déclin de la fonction rénale)
- e. Grossesse
- f. Rythme circadiens²¹

2- Sous groupe génétique

- a. Troubles au niveau hématies
 - i. drépanocytose et trait
 - ii. déficit en glucose-6-phosphate dehydrogenase
 - iii. autres déficits, des systèmes de glycolyse et HMP*
 - iv. déficit en catalase
 - v. déficit en méthémoglobine réductase
 - vi. thalassémies
 - vii. Porphyries (ainsi que les troubles de régulation homéostatique)
- b. Troubles sériques
 - i. Modification de la cholinestérase
 - ii. Déficit de α 1-antitrypsin sérique
- c. Troubles de la régulation homéostatique
 - i. Cystinose
 - ii. Cystinurie
 - iii. Tyrosinémie
 - iv. Maladie de Wilson
 - v. Mucoviscidose (Fibrose kystique) (ainsi que les troubles liés à une malabsorption)
 - vi. Syndrome Crigler-Najjar
 - vii. Syndrome de Gilbert
 - viii. Porphyrie
- d. Troubles immunologiques
 - i. Déficit en immunoglobuline A

²¹ Cycle circadien : type de rythme biologique d'une durée de 24 heures

- ii. Hypersensibilité aux substances chimiques organiques (isocyanates)
- e. Troubles liés à une mauvaise absorption
 - i. Fibrose kystique
 - ii. Acanthocytose
- f. Autres
 - i. Induction d(aryl hydrocarbon hydrolase
 - ii. Sensibilité au dissulfide de carbone
 - iii. Toxicité du chloroforme
 - iv. Déficit en sulfite oxydase
 - v. Atrophie optique de Leber
 - vi. Albinisme
 - vii. Phénylcétonurie

3- Déficit alimentaire

- a. Vitamines A, B, C, D, E
- b. Minéraux Ca, Fe, Mg, P, Se, Zn
- c. Protéines – Acides Aminés
- d. Lipides
- e. Glucides

4- Maladies

- a. Maladies cardio-pulmonaires
- b. Maladies rénales
- c. Maladies hépatiques

5- Comportement

- a. Tabagisme
- b. Alcoolisme
- c. Drogue
- d. Habitudes alimentaires.

Annexe 2 : Exemples de substances hépatotoxiques affectant les différents organites du foie

Organites affectées	Substances
Reticulum endoplasmique	Tétrachlorure de carbone Thioacetamine Dimethylnitrosamine Phosphore Ethionine Dimethylaminobenzène Allyle formate Alcaloïdes pyrrolizidine
Mitochondrie	Tétrachlorure de carbone Alcaloïde pyrrolizidine Ethionine Allyl formate Acide tannique Phosphore Hydrazine Dimethylnitrosamine
Lysosomes	Tétrachlorure de carbone Alcaloïdes pyrrolizidine Béryllium
Noyau	Alcaloïdes pyrrolizidine Dimethylnitrosamine Hydrazine Béryllium aflatoxine

(Calabrese, 1978)

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des substances pour lesquelles un sous-groupe défini peut présenter une hypersensibilité.

Sous groupes sensibles	Substance pour laquelle le sous-groupe sensible peut être hypersensible (polluants les plus courants)
Développement	
Système de détoxification enzymatique immature	Pesticides, PCB
Système immunitaire immature	Irritants respiratoires
Déficit du système immunitaire en fonction de l'âge	Irritants respiratoires cancérigènes
Adolescents particulièrement ceux porteurs des gènes de porphyrie	Chloroquine, hexachlorobenzène, plomb, médicaments
Variation d'absorption en fonction de l'âge	Baryum, plomb, radium, strontium
Rétention variable de substance en fonction de l'âge	fluor
Grossesse	Anticholinestérase, Monoxyde de carbone, insecticides, plomb
Rythme circadien particulièrement les personnes décalées	Hydrocarbures cancérigènes et probablement plusieurs autres substances
Les enfants dont l'acidité stomacale varie	Nitrates et nitrites
Conditions génétiques	
Albinisme	Radiation ultraviolette
Déficit en catalase	Ozone, radiation
Variation génétique de la cholinestérase	Substance anticholinestérase, insecticides
Syndrome Crigler - Najjar	PCB
Mucoviscidose (Fibrose cystique)	Ozone, irritants respiratoires
Cystinose	Cadmium, plomb, mercure, uranium
Cystinurie	Cadmium, plomb, mercure, uranium
Déficit en glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6-PD*)	Monoxyde de carbone, plomb, nitrate, nitrite, ozone, radiation
Déficit en glutathion	Plomb, ozone
Déficit en glutathion peroxydase	Plomb, ozone
Déficit en glutathion réductase	Plomb, ozone
Syndrome de Gilbert	PCB
Déficit en immunoglobuline A	Irritants respiratoires
Hypersensibilité immunologique	isocyanates
Induction de hydroxylase aryl hydrocarbure	HAP
Atrophie oculaire de Leber	Cyanide
Déficit en reductase de la methémoglobine	Nitrates, nitrites, ozone, vanadium
Phénylcétonurie	Lumière ultraviolette
Porphyrie	Choroquine, hexachlorobenzne, plomb, différents médicaments (comme les barbiruriques, les sulfonamides par exemple)
Alpha1 antitrypsine sérique	Irritants respiratoires et la fumée de cigarette
Drépanocytose	Amines aromatiques les composés nitrés, le monoxyde de carbone, les cyanures

Oxydase sulfite	Le dioxyde de soufre, les sulfites
Thalassémies	Plomb, les substances organiques comme le benzène et ses dérivés, l'ozone
Thyrosinémie	Cadmium, plomb, mercure, uranium
Maladie de Wilson	Plomb, vanadium
Xeroderma pigmentosum	Lumière ultraviolette
Déficit en vitamine A	DDT, hydrocarbure cancérigène
Déficit en vitamine C	Arsenic, cadmium, monoxyde de carbone, chrome, DDT, dieldrine, plomb, mercure, nitrites, ozone
Déficit en vitamine E	Plomb, ozone
Déficit en calcium	Plomb
Déficit en fer	Hydrocarbures cancérigènes, plomb, manganèse
Déficit en magnésium	Fluor
Déficit en phosphore	Plomb
Déficit en sélénium	Cadmium, mercure, ozone
Déficit en zinc	Cadmium
Riboflavine	Hydrocarbures cancérigènes
Protéines alimentaires	DDT et autres insecticides
Méthionine	DDT
Maladies fonctionnelles	
Maladies rénales	Fluor, plomb, autres métaux lourds, apport important en sodium
Maladies hépatiques	Tétrachlorure de carbone, DDT et autres insecticides, PCB
Asthme	Irritants respiratoires : dioxyde d'azote, ozone, sulfates, dioxyde de soufre
Maladies respiratoires chroniques	Irritants respiratoires : dioxyde d'azote, ozone, sulfates, dioxyde de soufre
Maladies cardiaques	Cadmium, monoxyde de carbone, fluor, irritants respiratoires (ozone, dioxyde de soufre), sodium
Activités comportementales	
Fumées de cigarettes	Cadmium, hydrocarbures, plomb, nickel, composés radioactifs
Consommation d'alcool	Plomb, pesticides, PCB
Prise de médicaments	Pesticides, PCB, autres substances diverses