Université de Lille Faculté de Pharmacie de Lille
Année Universitaire 2019/2020

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 21/10/2020
Par Mme LOWENSKI Lawran

Rôle des aldéhydes dans l'instabilité génomique conduisant à la survenue de cancers

Le Formaldéhyde et l'Acétaldéhyde

<u>Membres du jury</u> :

Président, directeur et conseiller de thèse:

Monsieur Guillaume GARÇON, Professeur des Universités en toxicologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseurs :

Madame Anne GARAT, Maître de conférences en toxicologie – Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille,

Madame Céline VARLET, Pharmacien, Pharmacie Montebello Lille,

Monsieur Bérenger LEVESQUE, Pharmacien Assurance Qualité Libération, Delpharm, Lille

Faculté de Pharmacie
de Lille

Université de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au professeur Guillaume GARÇON, directeur de thèse et président du jury,
Je tiens à vous remercier, pour votre intérêt pour mon sujet de thèse, votre patience, votre implication, votre soutien et vos nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Aux assesseurs du jury, le docteur Anne GARAT, le docteur Céline VARLET et le docteur Bérenger LEVESQUE,
Je vous remercie d'avoir aimablement accepté d'être membres de mon jury de thèse.

A Madame Patricia KANNOUCHE, directrice de l'UMR 9019 : Intégrité du génome et cancers (anciennement UMR 8200 : Stabilité génétique et oncogenèse) – CNRS Paris-Saclay,
Je tiens à vous remercier pour les connaissances que vous avez su me transmettre durant mon stage de Master 2 sur l'impact de l'exposition aux aldéhydes sur la stabilité du génome humain. Je vous remercie également d'avoir accepté que j'approfondisse ce thème dans ma thèse d'exercice.

A mes parents, Vénus et Alick,
Je vous remercie chaleureusement pour votre soutien indéfectible, moral et matériel, ainsi que votre confiance en moi et en mes choix.

A mes sœurs, Vadee et Oleen et à ma cousine, Paloma,
Je vous remercie de m'avoir toujours soutenue durant mes études, ma vie professionnelle et personnelle.

A ma tante Patricia, mon oncle Alwin, et à toute ma famille,
Je vous remercie pour votre soutien au quotidien et d'avoir participé à la relecture de ma thèse.

A Clémence, mon binôme et à mes amis de la faculté,
Je vous remercie d'avoir partagé avec moi les joies et les difficultés de ces études de pharmacie.

A Axel,

Je te remercie de m'avoir énormément soutenue et encouragée durant la rédaction de ma thèse.

A mes proches, mes amis, mes anciens collègues,

Je vous remercie pour votre présence, votre soutien au quotidien et les bons moments partagés.

Sommaire

1. Introduction 25

2. Présentation des aldéhydes 27

2.1 Les principaux aldéhydes : Nomenclature et structure chimique 27

2.2 Les sources d'aldéhydes et valeurs d'exposition 29

2.2.1 Sources exogènes 29

2.2.2 Sources endogènes 30

2.2.3 Exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde 31

2.2.3.1 Voies d'exposition 31

2.2.3.2 Valeurs d'exposition 32

2.2.3.3 Valeurs de référence 34

2.3 Propriétés physico-chimiques 38

2.3.1 Propriétés physiques 38

2.3.2 Réactivité chimique 39

2.3.2.1 Additions nucléophiles 40

2.3.2.2 Réaction avec les macromolécules cibles 41

3. Toxicocinétique de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde 45

3.1 Absorption, Distribution 45

3.2 Métabolisation, Elimination 45

3.2.1 L'acétaldéhyde 45

3.2.2 Le formaldéhyde 46

4. Toxicité de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde 49

4.1 Toxicité aiguë chez l'homme 49

4.2 Toxicité chronique chez l'homme 50

4.3 Génotoxicité et cancérogenèse 51

4.3.1 Classification CMR de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde 51

4.3.2 Génotoxicité : Interaction avec l'ADN 52

4.3.2.1 Toxicité *in vitro* 52

4.3.2.2 Toxicité *in vivo* 54

4.3.3 Blocage de la synthèse d'ADN 55

4.3.4 Mécanismes de réparations mutagènes : La polymérase η (eta) 56

4.3.5 Inhibition de gènes suppresseurs de tumeur 59

4.3.6 Cancérogenèse 60

5. Cancers et Aldéhydes 65
5.1 Acétaldéhyde : une exposition évitable 65
5.1.1 La consommation d'alcool 65
5.1.2 Métabolisme de l'éthanol 66
5.1.2.1 Métabolisation de l'éthanol en acétaldéhyde 66
5.1.2.2 Métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate 69
5.1.3 Cancers associés à l'alcoolo-dépendance et l'acétaldéhyde 70
5.1.3.1 Epidémiologie 70
5.1.3.2 Accumulation et toxicité de l'acétaldéhyde après ingestion d'éthanol chez l'homme 72
5.1.3.3 Cancérogenèse liée à l'acétaldéhyde 73
5.1.3.4 Mesures de prévention de l'exposition 75
5.1.3.5 Traitement de l'alcoolo-dépendance : une accumulation d'acétaldéhyde 77
5.1.4 Les autres cancers liés à l'acétaldéhyde 77
5.2 Formaldéhyde : une exposition professionnelle 77
5.2.1 Le carcinome du nasopharynx : une maladie professionnelle 78
5.2.1.1 Epidémiologie 78
5.2.1.2 Cancérogenèse liée au formaldéhyde 81
5.2.1.3 Mesures de prévention de l'exposition 81
5.2.2 Les autres cancers liés au formaldéhyde 83
6. Conclusion 85
7. Perspectives 87
7.1 Biomarqueurs et diagnostic précoce 87
7.1.1 Biomarqueurs d'une cancérogenèse liée à l'alcoolo-dépendance 87
7.1.2 Biomarqueurs d'une cancérogenèse liée au formaldéhyde 87
7.2 Potentielles utilisations médicales des effets génotoxiques des aldéhydes 89
8. Bibliographie 91
9. Indexation des sites Internet 113

Liste des abréviations et acronymes

A	Adénine
ADH	Alcool Déshydrogénase
ADN (DNA)	Acide Désoxyribonucléique (Desoxyribonucleic Acid)
AID	Activation Induced cytidine Desaminase
ALDH	Aldéhyde Déshydrogénase
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail
ARN	Acide Ribonucléique
:B	Base
BRCA1/2	Breast Cancer 1 /2
BER	Réparation par excision de bases (Bases Excision Repair)
C	Cytosine
Cespharm	Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
Chk1	Checkpoint kinase 1
CIRC (IARC)	Centre International de Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer)
CLP	Classification, Labelling, Packaging
CMR	Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
COV	Composés Organiques Volatils
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
ECHA	European Chemical Agency
ERP	Etablissement Recevant du Public
EXO1	Exonucléase 1
FA	Anémie de Fanconi
FDH	Formaldéhyde Déshydrogénase
G	Guanine
G1	Gap 1
G2/M	Gap 2/ Mitosis
GSH	Glutathion (forme réduite)
HRR	Recombinaison Homologue (Homologous Recombination Repair)

INCa	Institut National du Cancer
INERIS	Institut National de l'Environnement industriel et des Risques
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
InVS	Institut de Veille Sanitaire
Km	Constante de Michaelis
LCSQA	Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air
MEOS	Système microsomal d'oxydation de l'éthanol (Microsomal Ethanol Oxidizing System)
MMR	Réparation des Mésappariements (MisMatch Repair)
NER	Réparation par Excision de Nucléotides (Nucleotide Excision Repair)
NAD+ / NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme oxydée/forme réduite)
NADP+/ NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (forme oxydée/forme réduite)
NHR	Recombinaison Non Homologue (Non Homologous Recombination)
Nu	Nucléophile
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la santé
OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
Pol η	Polymérase eta (Polymérase H)
S	(DNA) Synthesis
T	Thymine
T°	Température
TLS	Polymérase Translésionnelles
TP53	Tumor Protein p53
UMR	Unité Mixte de Recherche
US EPA	United States Environmental Protection Agency
UV	Ultra-Violet
VADS	Voies aérodigestives supérieures
VGAI	Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur
VLEP	Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle
VME	Valeur Moyenne d'Exposition
Vmax	Vitesse Maximale
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

XPV	Xeroderma Pigmentosum Variant
W	Weak (nucleotides A or T)

Liste des Figures

Figure 1 : Représentation de la formule développée d'un aldéhyde. 27
Figure 2 : Représentation des charges partielles présentes sur le groupement carbonyle d'un aldéhyde. 38
Figure 3 : Etat de résonnance d'un aldéhyde 39
Figure 4 : Réaction d'addition nucléophile 40
Figure 5 : Réaction d'addition nucléophile d'une amine primaire avec un aldéhyde. 41
Figure 6 : Mécanismes de formation d'adduits à l'ADN, de pontages ADN-ADN et de pontages ADN-protéine, dus à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde. 43
Figure 7 : Métabolisme de l'acétaldéhyde 46
Figure 8 : Métabolisme du formaldéhyde 46
Figure 9 : Exemple de voies de réparations activées par les lésions à l'ADN causées par les aldéhydes, et leur potentiel rôle mutagène. 57
Figure 10 : Voies de recrutement de la polymérase η 58
Figure 11 : Mécanismes biologiques liés à la pathologie cancéreuse 60
Figure 12 : Mécanismes de cancérogenèse de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde. 63
Figure 13 : Voies de métabolisation de l'alcool au niveau hépatique 66
Figure 14 : Localisation du nasopharynx 80
Figure 15 : Prévention du risque d'exposition aux CMR 83

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Présentation des principaux aldéhydes.....28
Tableau 2 : Sources et utilisations spécifiques d'acétaldéhyde et de formaldéhyde.30
Tableau 3 : Valeurs d'exposition à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde en France ...33
Tableau 4 : Valeurs de référence définies/retenues par l'ANSES pour l'acétaldéhyde et le formaldéhyde. 36
Tableau 5 : Propriétés physiques de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde. 39
Tableau 6 : Symptômes liés à la toxicité aiguë de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde chez l'homme.....49
Tableau 7 : Symptômes liés à la toxicité chronique de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde chez l'homme.....50
Tableau 8 : Classification de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde selon le CIRC et le Réglementation européen CE No 1272/2008 modifié. 51
Tableau 9 : Toxicité *in vitro* de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde.....53
Tableau 10 : Toxicité *in vivo* de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde 55
Tableau 11 : Classification des alcool déshydrogénases (ADH).....67
Tableau 12 : Caractéristiques et épidémiologie des différents cancers liés à la consommation d'alcool 71
Tableau 13 : Valeurs d'exposition à l'acétaldéhyde suite à la consommation d'alcool. 73
Tableau 14 : Tableau 43 bis du régime général.....79
Tableau 15 : Tableau 28 bis du régime agricole 79

1. Introduction

Le cancer est une maladie multifactorielle, première cause de mortalité en France chez l'homme et deuxième chez la femme (1). Un rôle important de l'instabilité génétique, dans l'induction des mécanismes biologiques associés à la cancérogenèse, a été mis en évidence (Hanahan & Weinberg, 2011). Plusieurs composés sont connus pour leurs propriétés génotoxiques et mutagènes, et jouent un rôle dans l'apparition de cancers. Les aldéhydes font partie de ces toxiques et constituent une famille de composés organiques volatils (COV) très réactifs largement retrouvée dans l'environnement (Meininghaus et al. 2001) et dans l'air intérieur (Clarisse et al. 2003).

Le formaldéhyde est l'aldéhyde ayant la concentration la plus importante notamment dans l'air intérieur, suivi de l'hexaldéhyde et de l'acétaldéhyde (OQAI, 2006 ; Clarisse et al. 2003 ; Marchand et al. 2006). L'exposition à ces composés constitue un problème de santé publique majeur, que les agences et institutions en charge de la santé tentent de contrôler, notamment en raison de leur implication dans le développement de cancers. En effet, le formaldéhyde est impliqué dans la survenue du cancer du nasopharynx d'origine professionnelle tandis que l'acétaldéhyde joue un rôle dans la survenue de ceux liés à la consommation d'alcool (éthanol) dont il est le métabolite toxique. Cette thèse abordera plus spécifiquement ces deux aldéhydes largement étudiés (Solomons et al. 1984 ; ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; INERIS, 2018).

L'exposition au formaldéhyde est souvent liée au milieu professionnel dans lequel il peut être utilisé pour la synthèse de plastiques, de résines et produits de traitement du bois, ou comme désinfectant, agent anti-microbien et solution de fixation (Kaden et al. 2010 ; Flyvholm et al. 1993). En 2015, environ 90 000 travailleurs français étaient potentiellement exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail (Delabre et al. 2019). Le cancer du nasopharynx lié à l'exposition au formaldéhyde est reconnu comme maladie professionnelle depuis 2009. Ce composé est classé comme cancérogène avéré chez l'homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et comme cancérogène de catégorie 1B dont le potentiel pour l'être humain est supposé par des données animales par le Règlement européen CE N^{o} 1272/2008 modifié.

L'exposition à l'acétaldéhyde est considérée comme évitable, elle est principalement liée à la consommation d'éthanol, dont l'acétaldéhyde est le métabolite toxique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Europe est la région du monde où la consommation d'alcool pur est la plus importante. L'alcool est responsable d'environ 28 000 nouveaux cas de cancer par an en France et représente la deuxième cause évitable de mortalité liée aux cancers (2). L'acétaldéhyde semble jouer un rôle majeur dans la survenue de cancers liés à la consommation d'alcool (Testino et al. 2011 ; ANSES, 2014 ; López-Lázaro et al. 2016 ; Seitz et al. 2010). Il est classé comme cancérogène de catégorie 2 c'est à dire dans les substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme, par le Règlement européen CE N° 1272/2008 modifié. L'acétaldéhyde est classé comme possiblement cancérogène pour l'homme (Groupe 2B) par le CIRC mais est classé comme cancérogène avéré chez l'homme (groupe 1) lorsqu'il est associé à une consommation de boissons alcoolisées.

Afin de protéger les populations humaines face à ces toxiques, les agences de santé mettent en place des campagnes de sensibilisation du public, notamment aux risques de survenue de cancers liés à la consommation d'alcool. Elles définissent également des seuils d'exposition au formaldéhyde à respecter dans les milieux professionnels et des mesures de préventions pouvant passer par la substitution de ce composé toxique.

Cette thèse d'exercice de pharmacie abordera la toxicité du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde. Elle a pour but d'expliciter le rôle de ces aldéhydes dans l'instabilité génomique conduisant à la survenue de cancers.
Tout d'abord, les sources, les valeurs d'exposition et de référence ainsi que les propriétés physico-chimiques des aldéhydes seront présentées. Puis la toxicocinétique ainsi que la toxicité, abordant les effets génotoxiques et les mécanismes de cancérogenèse, de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde, seront développées. Par la suite, les différents cancers associés à une exposition aux aldéhydes, notamment lors de la consommation d'alcool pour l'acétaldéhyde et de l'exposition professionnelle pour le formaldéhyde, seront présentés ainsi que les différentes mesures de prévention de ces expositions. Après une brève conclusion les perspectives médicales en lien avec les effets génotoxiques des aldéhydes seront discutées.

2. Présentation des aldéhydes

2.1 Les principaux aldéhydes : Nomenclature et structure chimique

Les aldéhydes appartiennent à la famille des composés organiques carbonylés. Le groupement caractéristique d'un aldéhyde se compose d'un atome de carbone primaire (relié au maximum à un autre atome de carbone), dont une des liaisons est avec un hydrogène et portant un groupement carbonyle correspondant à la double liaison avec un atome d'oxygène (Feron et al. 1991).
Un aldéhyde contient donc un groupement -CHO (***Figure 1***).

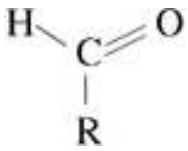
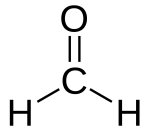
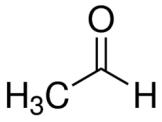
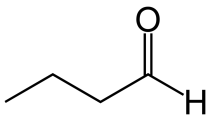
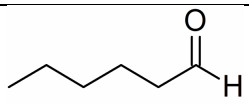
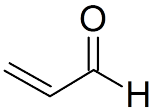
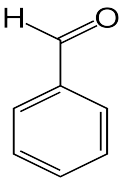
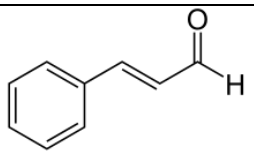
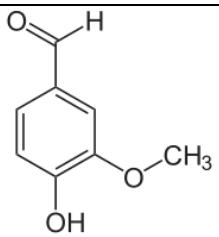


Figure 1 : Représentation de la formule développée d'un aldéhyde.
(R représente une chaîne carbonée ou un hydrogène)

Le système de nomenclature de l' « International Union of Pure and Applied Chemistry » (IUPAC) a attribué aux aldéhydes aliphatiques à chaîne ouverte le suffixe caractéristique ***–al,*** remplaçant la terminaison ***–e*** de l'alcane correspondant. La chaîne carbonée la plus longue est numérotée à partir du carbone du groupement carbonyle (3).

Des noms communs sont également donnés aux aldéhydes et sont dérivés des noms communs des acides carboxyliques correspondants, en remplaçant la terminaison ***–ic*** de l'acide par aldéhyde. Les noms communs peuvent également refléter le terme latin ou grec désignant la source originale de l'acide ou de l'aldéhyde. Le ***Tableau 1*** présente les principaux aldéhydes, leur nomenclature et leur structure.

Tableau 1 : Présentation des principaux aldéhydes

Nom commun (Nom IUPAC)	Structure chimique	Type d'aldéhyde
Formaldéhyde (Méthanal)		Aldéhyde saturé Chaine courte
Acétaldéhyde (Ethanal)		
Butyraldéhyde (Buthanal)		
Hexaldéhyde (Héxanal)		
Acroléine (Propénal)		Aldéhyde insaturé chaine courte
Benzaldéhyde (Phényl-méthanal)		Aldéhyde aromatique
Cinnamaldéhyde (3-phénylprop-2-énal)		Aldéhyde insaturé aromatique
Vanilline (4-hydroxyl-3-méthoxybenzaldéhyde)		Aldéhyde phénolique Extrait de la gousse de vanille

2.2 Les sources d'aldéhydes et valeurs d'exposition

2.2.1 Sources exogènes

Les aldéhydes sont des molécules largement retrouvées dans l'air intérieur et extérieur (Meininghaus et al. 2001) sous forme de gaz ou de vapeur.

Ils peuvent être émis dans l'atmosphère par la combustion incomplète de la biomasse et des combustibles fossiles (Altemose et al. 2015) mais peuvent également provenir des incendies de forêt (Materna et al. 2010).
Dans les zones urbaines, les gaz d'échappement des véhicules à moteur sont devenus une source importante d'aldéhydes dans l'air extérieur (Rao et al. 2001), par émission directe d'aldéhydes et par émission d'hydrocarbures, qui à leur tour sont convertis en aldéhydes par des réactions d'oxydation photochimique.
Les aldéhydes sont également émis par les centrales électriques au charbon (Lipari et al. 1984).

Dans l'air intérieur, les principaux aldéhydes présents sont le formaldéhyde, l'hexaldéhyde et l'acétaldéhyde (OQAI, 2006 ; Marchand et al. 2006). Ils sont libérés par les matériaux de construction, des éléments tels que le bois, le contre-plaqué, les parquets stratifiés, les adhésifs, les peintures et les solvants mais également les produits ménagers et la combustion des chauffages d'appoint fonctionnant au gaz ou au pétrole (Marchand et al. 2006).
Certains aliments tels que les fruits, les légumes, le vinaigre, les fruits de mer, le café, contiennent également des aldéhydes (Feron et al. 1991). La concentration de ces derniers est particulièrement élevée dans les aliments frits, les huiles réchauffées et la fumée issue de leurs cuissons (Feron et al. 1991 ; Conklin et al. 2018 ; Lane et al. 1991).
La fumée de cigarette est une source importante d'aldéhydes (Conklin et al. 2018 ; Dong et al. 2004).

Certaines sources et utilisations sont spécifiques à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde et sont détaillées dans le ***Tableau 2*** (Manzo-Avalos et al. 2010 ; INERIS, 2017 ; Kaden et al. 2010 ; Flyvholm et al. 1993). Cependant les expositions aux petits aldéhydes volatils tels que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'acroléine (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; ANSES, 2013) sont souvent simultanées.

Tableau 2 : Sources et utilisations spécifiques d'acétaldéhyde et de formaldéhyde

	Sources / Utilisation spécifiques
Acétaldéhyde	Boissons alcoolisées : Métabolite de l'éthanol retrouvé dans les boissons alcoolisées Alimentation : Arôme alimentaire notamment pour le chocolat, les glaces, les desserts à base de gélatine, les pâtisseries et le chewing-gum Cosmétiques: Additif, désodorisant et aromatisant
Formaldéhyde	Utilisation dans l'industrie : Synthèses de plastiques, de résines et produits de traitement du bois Désinfectant, agent anti-microbien Thanatopraxie et utilisation médicale: Solution de fixation et de conservation dans les morgues et les laboratoires médicaux Alimentation, cosmétiques : Conservateur

2.2.2 Sources endogènes

Les aldéhydes peuvent être formés de façon endogène lors d'un stress oxydatif mais également par le métabolisme cellulaire au cours de différentes réactions (Voulgaridou et al. 2011). Une de ces réactions est la péroxydation des lipides lors de laquelle les chaînes latérales d'acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires subissent des événements d'oxydation enzymatique et non enzymatique, générant un mélange de produits phospholipidiques comprenant des hydropéroxydes, pouvant se décomposer en dérivés électrophiles, tels que les aldéhydes et les époxyaldéhydes (Medeiros, 2019).

Le formaldéhyde est également un intermédiaire métabolique essentiel dans toutes les cellules. Il est produit à partir du catabolisme des acides aminés et est impliqué dans la biosynthèse des purines, de la thymidine et de certains acides aminés (Kaden et al. 2010 ; Bfr, 2006). La concentration physiologique sanguine du formaldéhyde est d'environ 100 µmol.L^{-1} (Bfr, 2006).

L'acétaldéhyde peut être produit par le métabolisme de l'éthanol endogène qui a lieu dans les cellules mais aussi dans la flore microbienne présente au niveau buccale

(Mizumoto et al. 2017). La concentration basale de l'acétaldéhyde salivaire est inférieure à 1 µmol.L^{-1} (Lachenmeier et al. 2011 ; Ernstgård, 2009), celle retrouvée dans le sang est presque indétectable (< 0,5 µmol.L^{-1}) (Eriksson, 2007).

2.2.3 Exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde

2.2.3.1 Voies d'exposition

La voie respiratoire constitue l'une des principales voies d'exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde (4-5). Plus de 90 % du formaldéhyde inhalé est retenu au niveau des voies respiratoires supérieures où il subit un métabolisme local et réagit avec les macromolécules (Kaden et al. 2010 ; Council National Research, 2011)(6). Le formaldéhyde entre initialement en contact avec la couche de mucus qui tapisse l'épithélium respiratoire. Compte tenu de sa solubilité dans le mucus composé d'eau et des estimations du flux total de mucus, 22 à 42% du formaldéhyde inhalé peut être éliminé par le flux de mucus (Kimbell et al. 2001a, Kimbell et al. 2001b) .

Chez l'homme, 45 à 70 % de l'acétaldéhyde inhalé est retenu par les voies respiratoires (IARC, 1999). Une partie de l'acétaldéhyde inhalé traverse la couche de mucus pour atteindre l'épithélium où sa transformation et son élimination se produisent par des réactions enzymatiques avec le tissu nasal et des réactions non enzymatiques avec le glutathion et les macromolécules, y compris les protéines et l'ADN (Gomes et al. 2001).

Il existe une autre voie principale d'exposition spécifique à l'acétaldéhyde qui est la voie orale après consommation de boissons alcoolisées (5). En effet, lors de sa métabolisation majoritairement hépatique, l'éthanol est métabolisé par l'alcool déshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde, celui-ci est alors transformé par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate pour être éliminé en dioxyde de carbone et en H_2O (Manzo-Avalos et al. 2010).

L'exposition aux aldéhydes par voie cutanée est moindre que la voie pulmonaire et moins étudiée que cette dernière (6). Cependant l'étude de Thredgold et al. 2019 a mis en avant les capacités des petits aldéhydes aliphatiques à concentration atmosphérique élevée, tels que le formaldéhyde et l'acétaldéhyde à pénétrer l'épiderme humain en moins de 30 minutes d'exposition.

L’exposition oculaire est également possible (Kaden et al. 2010 ; ATSDR, 1999 ; Gomes et al. 2001) (7).

Du fait de leur grande réactivité avec les macromolécules biologiques et leur mécanismes de métabolisation, le passage dans la circulation systémique des aldéhydes, en tant que molécule libre, est inexistant ou très minime (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b ; INERIS, 2017 ; National Research Council (US) Committee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants, 2009). Les concentrations systémiques de formaldéhyde inhalé ne se distinguent pas des concentrations de fond endogènes (Council National Research, 2011 ; Kaden et al. 2010 ; ATSDR, 1999). De ce fait, la distribution du formaldéhyde aux organes tels les reins et la rate, ou aux tissus adipeux n'est pas probable et n'est pas considérée comme un facteur de toxicité important (6).

Le formaldéhyde et l’acétaldéhyde présentent donc une même réactivité au niveau du point de contact se traduisant notamment par une forte rétention au niveau de l’appareil respiratoire supérieur, principale cible de ces aldéhydes par voie inhalée (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b).

2.2.3.2 Valeurs d’exposition

Les aldéhydes constituent une famille de composés volatils très réactifs largement retrouvée dans l’environnement (Meininghaus et al. 2001) et dans l’air intérieur (Clarisse et al. 2003). L’acétaldéhyde et le formaldéhyde sont des composés retrouvés dans tous les logements, les concentrations en acétaldéhyde étant de façon générale plus faibles que celles en formaldéhyde (OQAI, 2006 ; LCSQA-INERIS, 2012).

Les concentrations d’acétaldéhyde et de formaldéhyde retrouvées dans l’air intérieur, sont 2 à 13 fois plus élevées que celles de l’air extérieur (Marchand et al. 2006). D’après les études menées par l’Observatoire de la Qualité de l’Air Intérieur (OQAI), la concentration intérieure en acétaldéhyde est supérieure ou égale à la concentration mesurée à l’extérieur dans plus de 98 % des logements français. Ces données confirment que l’air intérieur contribue de manière importante à l’exposition de la population aux aldéhydes par voie respiratoire, compte tenu des niveaux et des temps associés à l’exposition en air intérieur (ANSES, 2014).

Le ***Tableau 3*** présente les valeurs d'exposition pour l'acétaldéhyde et le formaldéhyde dans l'air intérieur des logements et des établissements recevant du public (ERP) ainsi que dans l'air extérieur mesurées en France.

Tableau 3 : Valeurs d'exposition à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde en France

Aldéhyde	Valeurs d'exposition dans l'air intérieur		Valeurs d'exposition dans l'air extérieur
	Concentration dans les habitations	**Concentration dans les ERP**	
Acétaldéhyde	Moyenne : **10 à 20 µg.m^{-3}** (Clarisse et al. 2003 ; Marchand et al. 2006 ; ANSES, 2014) Médiane: **11,6 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006) Maximale : **94,6 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006)	Moyenne : **5 à 10 µg.m^{-3}** **(**ANSES, 2014 ; LCSQA-INERIS, 2012)	Moyenne : **2,3 µg.m^{-3}** (Marchand et al. 2006) Médiane : **1,3 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006) Maximale : **12,4 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006)
Formaldéhyde	Moyenne : **20 à 45 µg.m^{-3}** (LCSQA-INERIS, 2013) Médiane : **19,6 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006) Maximale **:** **123 µg. m^{-3}** (Marchand et al. 2006)	Moyenne : **12 à 50 µg.m^{-3}** (LCSQA-INERIS, 2013)	Moyenne : **4,3 µg.m^{-3}** (Marchand et al. 2006) Médiane : **1,9 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006) Maximale **:** **15,4 µg.m^{-3}** (OQAI, 2006)

Dans l'air intérieur, la fumée de cigarette est une source importante d'aldéhydes (Conklin et al. 2018 ; Dong et al. 2004). L'étude de Marchand et al. 2006, met en évidence une augmentation de la concentration en formaldéhyde et acétaldéhyde après consommation de 5 cigarettes dans une pièce fermée. Les concentrations mesurées étant de 20,2 µg.m^{-3} pour le formaldéhyde et inférieures à 1 µg.m^{-3} pour l'acétaldéhyde avant la consommation des 5 cigarettes puis de 217,1 µg.m^{-3} pour le formaldéhyde et 354,1 µg.m^{-3} pour l'acétaldéhyde, après la consommation des 5 cigarettes.

Concernant les ERP, des concentrations particulièrement élevées en acétaldéhyde (jusqu'à 113 µg.m^{-3}) ont été mesurées au sein des supermarchés. Ces mesures particulièrement élevées peuvent être dues à la libération directe d'acétaldéhyde par les fruits et légumes (LCSQA-INERIS, 2012 ; ANSES, 2014). En Europe, les concentrations en formaldéhyde dans les supermarchés sont également plus élevées que dans les autres types d'ERP (ANSES, 2018a ; LCSQA-INERIS, 2013).
En France, la concentration moyenne de formaldéhyde la plus élevée en ERP (50 µg.m^{-3}) est celle retrouvée dans les magasins de meubles dans lesquels les émissions en formaldéhyde s'expliquent facilement par la présence de tout type de mobilier et de matériaux libérant le composé toxique (LCSQA-INERIS, 2012).

L'exposition professionnelle au formaldéhyde est également importante. L'étude de Peteffi et al. 2016 au Brésil met en évidence une exposition des employés d'une fabrique de meubles au formaldéhyde de l'ordre de 37 à 111 µg.m^{-3}. En France, on observe environ 90 000 travailleurs exposés au formaldéhyde en 2015 dont plus de 3 000 exposés à un niveau supérieur à 200 µg.m^{-3} (Delabre et al. 2019).

Face à ces valeurs d'exposition à ces polluants atmosphériques, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail (ANSES) a défini des valeurs de référence afin de protéger la population.

2.2.3.3 Valeurs de référence

Des valeurs de référence telles que les valeurs toxicologique de référence (VTR), les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et les valeurs limites à court terme (VLCT) ont été définies par ANSES afin de protéger la population des effets toxiques de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde (***Tableau 4***) (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014).

Afin de définir ces valeurs, plusieurs étapes, listées ci-dessous ont été suivies par l'ANSES (8):

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique,
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,

- choisir une (ou plusieurs) étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose-réponse (ou dose-effet),
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme,
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population,
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

Pour le formaldéhyde comme pour l'acétaldéhyde un mécanisme avec seuil de dose a été retenu par l'ANSES pour leurs effets génotoxiques et cancérogènes au niveau de la cavité nasale notamment au vu des mécanismes de détoxification saturants lors de forte concentration de ces composés. (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b ; INRS, 2004).

Tableau 4 : Valeurs de référence définies/retenues par l'ANSES pour l'acétaldéhyde et le formaldéhyde.

Formaldéhyde (inhalé)		Effets critiques	Acétaldéhyde (inhalé)		Effets critiques
VTR aiguë	**123 µg.m^{-3}**	Irritation oculaire	**VTR 8h subchronique (à seuil d'effet)**	**300 µg.m^{-3}** *Cette VTR a été définie par l'OEHHA et retenue par l'ANSES dans le cas des travailleurs*	
VTR chronique	**123 µg.m^{-3}**				
VLEP - 8h	**350 µg.m^{-3}** (0,3ppm)	Irritation sensorielle	**VGAI - 1h (court terme)**	**3000 µg.m^{-3}** (1,7 ppm)	Bronchoconstriction chez l'asthmatique
VLCT - 15min	**700 µg.m^{-3}** (0,6ppm)	Irritation oculaire	**VGAI - 1 an (long terme)**	**160 µg.m^{-3}** (0,09 ppm)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif
VGAI unique- 1 à 4h (court terme) Protégeant des effets aigus et chroniques	**100 µg.m^{-3}** (À respecter de manière répétée et continue pour toute la journée)	Irritation oculaire	**VME**	**180 mg.m^{-3}** (100 ppm) *Aucune VLEP/VLCP n'a été définie par ANSES pour l 'acétaldéhyde*	

L'ANSES a défini des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le formaldéhyde. Ces VTR représentent les valeurs de référence permettant de garantir l'absence d'effets toxiques. Aucune VTR n'a été définie par l'ANSES pour l'acétaldéhyde qui a préféré définir uniquement des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) pour ce composé. D'autres organismes tels que l'OEHHA, l'OMS, US EPA, Santé Canada ont établi des VTR. Les VGAI ont été définies comme des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles, en l'état actuel des connaissances, aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé n'est attendu pour la population générale.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et les valeurs limites à court terme (VLCT) n'ont été définies que pour le formaldéhyde pour lequel l'exposition professionnelle est importante. Une valeur moyenne d'exposition (VME) égale à la concentration maximale admissible dans l'air du lieu de travail avait cependant été définie pour l'acétaldéhyde.

Cependant l'exposition aux aldéhydes est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes. Cette exposition multiple doit être prise en compte dans l'élaboration de valeurs de référence visant à protéger la population (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b).

L'exposition simultanée à plusieurs aldéhydes

Les aldéhydes sont des composés volatils retrouvés dans l'air. Une exposition simultanée à ces composés est donc fréquente. De plus, les petits aldéhydes, tels que l'acétaldéhyde, le formaldéhyde ou l'acroléine, ont, du fait de leur similitude structurale, la même cible principale qui est le tractus respiratoire et y agissent selon le même mode d'action. Leurs effets pourraient s'additionner voire se potentialiser. La méthode du Hazard Index est une méthode d'évaluation des risques permettant de prendre en compte l'exposition simultanée à des polluants ayant des effets ou des modes d'action communs (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b). Elle peut être utilisé lors de co-expositions à plusieurs aldéhydes par application de la formule suivante, après avoir vérifié que les concentrations de chacun des aldéhydes ne dépassent pas leurs propres valeurs guide:

$$\sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1$$

Pour les expositions aiguës : C_f, C_{acro} et C_{acet}, les concentrations aériennes de formaldéhyde, d'acroléine et d'acétaldéhyde mesurées sur du court terme et VG_f, VG_{acro} et VG_{acet}, les VGAI court- terme respectives de formaldéhyde, d'acroléine et d'acétaldéhyde

Pour les expositions chroniques : C_f, C_{acro} et C_{acet}, les concentrations aériennes de formaldéhyde, d'acroléine et d'acétaldéhyde mesurées sur du long terme et VG_f, VG_{acro} et VG_{acet}, les VGAI long-terme respectives de formaldéhyde, d'acroléine et d'acétaldéhyde.

(ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b)

2.3 Propriétés physico-chimiques

2.3.1 Propriétés physiques

La présence d'un groupement carbonyle confère aux aldéhydes les propriétés physico-chimiques. Le groupe carbonyle est intrinsèquement polaire, les électrons qui composent la liaison C = O sont plus attirés par l'oxygène que par le carbone. Cela donne à l'oxygène une charge partielle négative et au carbone une charge partielle positive (3) (***Figure 2***).

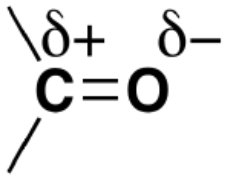


Figure 2 : Représentation des charges partielles présentes sur le groupement carbonyle d'un aldéhyde.
Les charges partielles sont indiquées par la lettre grecque delta (δ).

Les aldéhydes de moins de 5 atomes de carbone sont solubles dans l'eau. La solubilité des composés carbonylés de bas poids moléculaire dans l'eau est causée par des liaisons hydrogène qui se forment entre l'atome d'oxygène du groupe carbonyle polaire et les atomes d'hydrogène des molécules d'eau polaire également. Les aldéhydes de plus de 5 atomes de carbone sont insolubles en raison de leur partie hydrocarbonée apolaire (3).

Les aldéhydes sont des molécules ayant un point de fusion particulièrement élevé par rapport aux alcanes correspondants. Cela est dû à leur groupement carbonyle polarisé. En effet, les molécules polaires ont une plus grande attraction, par formation de liaison dipôle-dipôle, les unes pour les autres que les molécules non polaires et nécessitent donc une plus grande énergie pour les séparer et donc une température plus élevée (9).

Le ***Tableau 5*** présente les propriétés physiques de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde (6-9) (INRS, 2020b ; INRS, 2004).

Tableau 5 : Propriétés physiques de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde.

Aldéhyde	Etat à T° ambiante	T° d'ébul-lition	Couleur / Odeur	Inflam-mabilité	Solubilité Log Kow (coefficient de partage eau/octanol)	Constante de Henry	Densité
Acétaldéhyde	Liquide volatil (présent sous forme de gaz à T° ambiante)	20,16°C	Incolore / Odeur fruitée devenant suffocante à de forte concentration	Inflammable	Miscible à l'eau et à presque tous les solvants organiques Log Kow = 0,53 - 0,52	7,99 à 25°C $Pa.m^3.mol^{-1}$	Liquide : 0,7780 Vapeur : 1,52 (air = 1)
Formaldéhyde	Gaz (Le formaldéhyde existe également en solution aqueuse appelée Formol)	-19°C	Incolore/Odeur piquante et suffocante	Inflammable	Très soluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool, l'éther diéthylique, l'acétone et le benzène Log Kow = 0,35 à 25°C	0,034 à 25°C $Pa.m^3.mol^{-1}$	Liquide : 0,815 à -20°C Gaz/Vapeur : 1,04 à 1,06 (air = 1)

2.3.2 Réactivité chimique

Ce groupe de molécules est relativement réactif en raison de la présence d'une double liaison carbone-oxygène polarisée, l'atome d'oxygène étant très électronégatif par rapport à l'atome de carbone (Feron et al. 1991). Le carbone du groupement carbonyle est un site électrophile et réagit facilement avec les nucléophiles tandis que l'oxygène du carbonyle est un site nucléophile. Ce groupement se trouve donc dans un état de résonnance (***Figure 3***) entre un groupement neutre et une structure dipolaire (10).

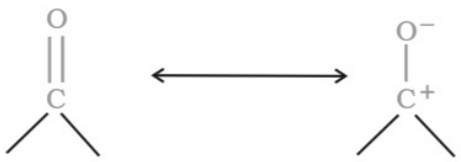


Figure 3 : Etat de résonnance d'un aldéhyde

2.3.2.1 Additions nucléophiles

Les aldéhydes subissent de multiples réactions qui conduisent à différents produits. Les réactions les plus courantes sont les réactions d'addition nucléophile (11).

La réaction d'addition nucléophile entraîne la formation de la nouvelle liaison entre le nucléophile (Nu) et le carbone électrophile du groupe carbonyle. La rupture de la double liaison avec l'oxygène conduit à la formation d'un alcoolate intermédiaire puis la protonation de l'alcoolate intermédiaire forme un dérivé d'alcool (***Figure 4***) (12).

Un nucléophile anionique dit fort (tel que les groupements RMgX, RLi, RC≡CM, $LiAlH_4$, $NaBH_4$) attaque directement le carbone du groupement carbonyle (***Figure 4A***), tandis qu'un nucléophile neutre dit faible (tel que H_2O, ROH, R-NH_2) nécessitera une activation du site électrophile (***Figure 4B***) par addition par exemple, d'un milieu acide protonant alors l'oxygène (12).

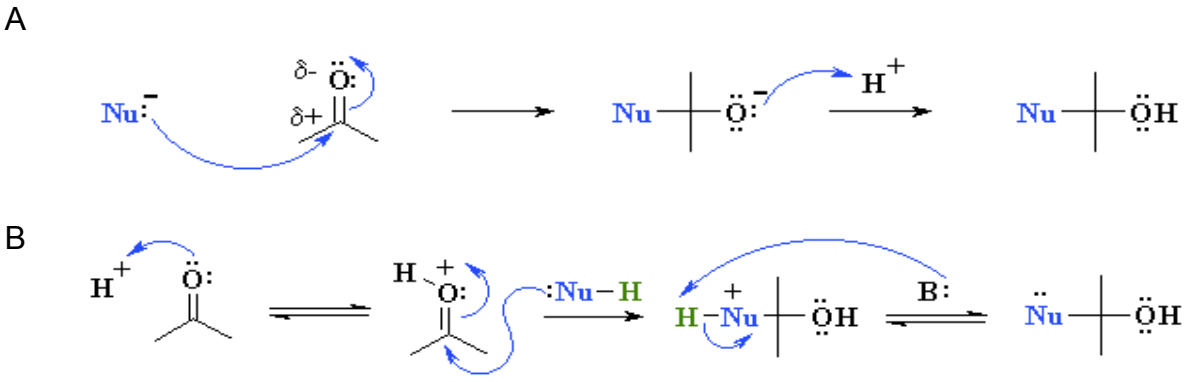


Figure 4 : Réaction d'addition nucléophile

(A) Attaque d'un nucléophile anionique ($Nu:^-$) qui s'ajoute directement au carbone du groupement carbonyle pour former l'alcoolate intermédiaire. L'alcoolate est ensuite protoné lors d'un traitement avec de l'acide.

(B) Après activation du groupement carbonyle, par protonation de l'oxygène afin de rendre le carbone du site plus électrophile, le nucléophile neutre (Nu-H) attaque le carbone du carbonyle puis est déprotoné par une base (B:).

Cas des amines primaires

Les amines sont des groupements NH_2, fréquemment retrouvés dans les bases nucléiques constituant l'ADN et dans les protéines. C'est un groupement nucléophile neutre (dit faible) qui peut s'additionner au groupement carbonyle d'un aldéhyde, formant alors une base de Schiff contenant un groupement imine C=N (***Figure 5***) (13-14). Cette base de Schiff est un dipôle qui peut à son tour subir des additions nucléophiles sur le carbone du groupement C=N (15).

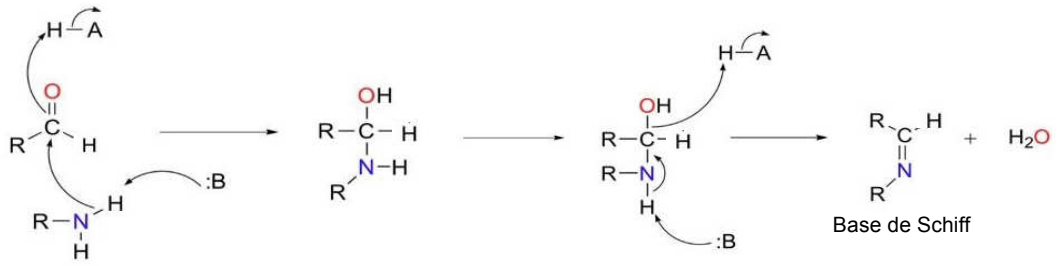


Figure 5 : Réaction d'addition nucléophile d'une amine primaire avec un aldéhyde.
Le groupement C=O est activé par protonation de l'oxygène par de l'acide (H-A) avant l'attaque de l'amine primaire, activée elle aussi par une base (:B) afin de la rendre plus nucléophile. L'amine attaque le carbone du carbonyle formant alors un groupement imine avec élimination d'une molécule d'eau.

2.3.2.2 Réaction avec les macromolécules cibles

Les aldéhydes sont à l'origine d'adduits à l'ADN ainsi que de pontages intra et inter brins d'ADN (ADN-ADN) et entre protéines et ADN (ADN-protéine). Ce sont des composés génotoxiques pouvant induire des mutations (Hoffman et al. 2015 ; Kuykendall et al. 1994). Les aldéhydes sont des composés électrophiles qui, en présence d'un groupement amine fréquemment retrouvé dans l'ADN ou les protéines, subissent une addition nucléophile dont le mécanisme a été précédemment présenté.

Réactivité du formaldéhyde

Le formaldéhyde réagit avec les amines primaires des bases d'ADN pour former l'adduit méthylol. La déshydratation de ce dernier entraîne la formation d'un intermédiaire, une base de Schiff, qui peut réagir avec une autre base pour former un

pontage entre deux bases d'ADN ou un pontage entre une base d'ADN et une protéine (***Figure 6A***) (Duxin et al. 2015 ; Hoffman et al. 2015 ; Metz et al. 2004).

Réactivité de l'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde peut former différents adduits à l'ADN par réaction avec l'amine exocyclique de la désoxyguanine. L'adduit majoritaire et le plus connu est le N2-éthylidène-2'-désoxyguanine, très instable dont la réduction forme le N2-éthyl-2'-désoxyguanine (Wang et al. 2000 ; Brooks et al. 2005). Le N2-éthylidène-2'-désoxyguanine peut réagir avec une autre désoxyguanine formant alors un pontage intra brin (***Figure 6B***) (Sonohara et al. 2019).

Un autre type d'adduit peut être formé par réaction d'une seconde molécule d'acétaldéhyde au N2-éthylidène-2'-désoxyguanine qui est alors convertie en 1, N2-propano-2'-désoxyguanine (Wang et al. 2000 ; Garcia et al. 2011) dont il existe un équilibre entre la forme ouverte et fermée. La forme du cycle ouvert, qui est favorisée dans l'ADN double brin, peut induire des pontages inter brins en réagissant avec une autre désoxyguanine sur le brin complémentaire (Matsuda et al. 1998) (***Figure 6C***) . L'acétaldéhyde peut également former des pontages entre protéines en réagissant avec des amines primaires de ces dernières (Kurtz et al. 2003).

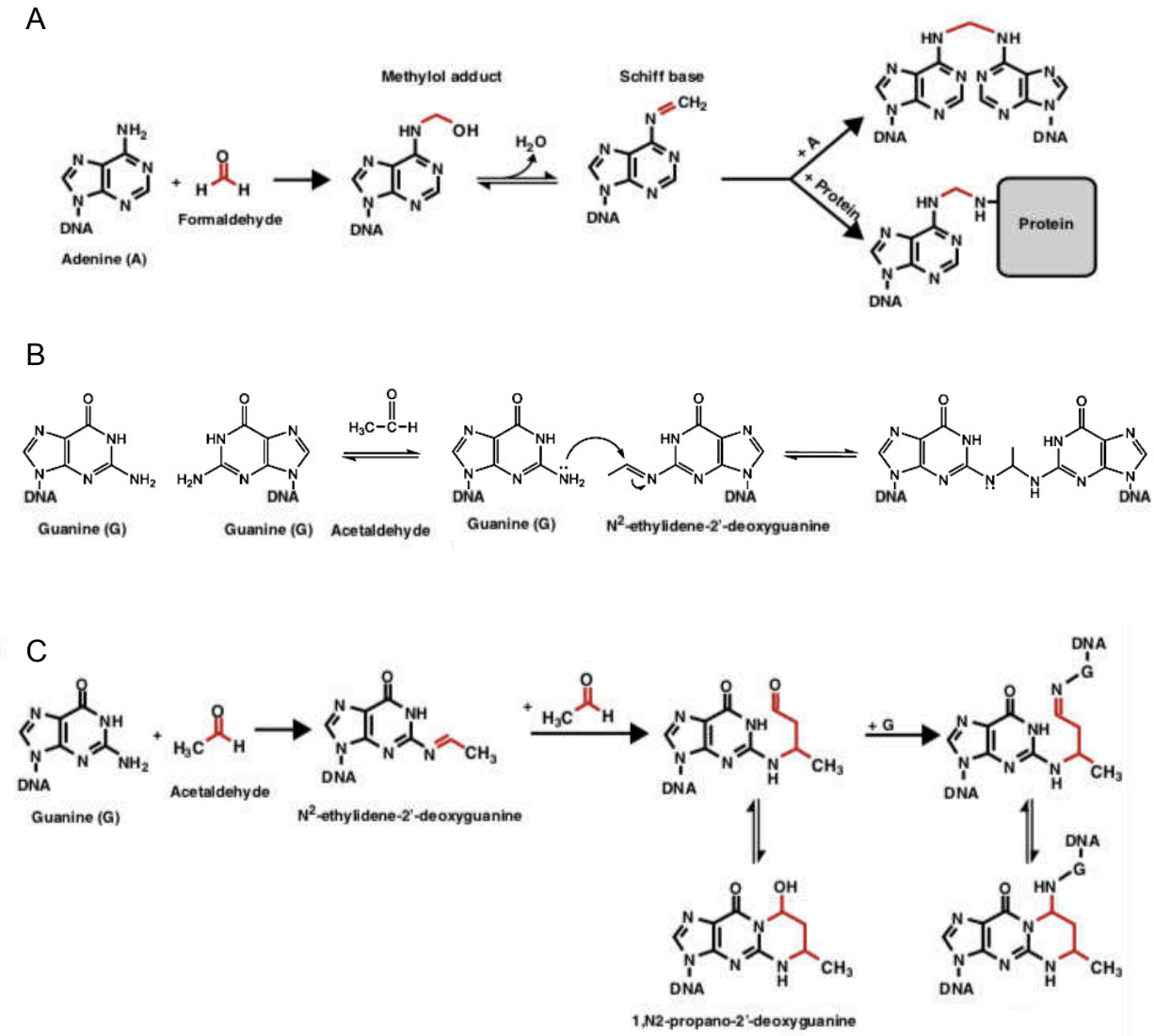


Figure 6 : Mécanismes de formation d'adduits à l'ADN, de pontages ADN-ADN et de pontages ADN-protéine, dus à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde (Sonohara et al. 2019 ; Duxin et al. 2015).

(A) Réaction d'une molécule de formaldéhyde avec l'amine primaire de l'adénine formant un adduit méthylol qui, déshydraté, mène à la formation d'une base de Schiff pouvant réagir avec une autre base de l'ADN pour former un pontage ADN-ADN ou avec une protéine formant alors un pontage ADN-Protéine.

(B) Réaction d'une molécule d'acétaldéhyde avec l'amine exocyclique de la désoxyguanine formant le N2-éthylidène-2'-désoxyguanine, qui réagit avec une autre désoxyguanine formant alors un pontage ADN-ADN.

(C) Réaction d'une molécule d'acétaldéhyde avec l'amine exocyclique de la désoxyguanine formant le N2-éthylidène-2'-désoxyguanine, qui, en présence d'acétaldéhyde, est convertie en 1, N2-propano-2'-désoxyguanine. La forme du cycle ouvert de cette molécule réagit avec une autre désoxyguanine formant alors un pontage ADN-ADN.

3. Toxicocinétique de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

3.1 Absorption, Distribution

Les aldéhydes tels que l'acétaldéhyde et le formaldéhyde sont des polluants de l'air (Meininghaus et al. 2001). Ils sont éliminés par des processus photochimiques, de précipitation et de biodégradation (Kaden et al. 2010).

Le corps humain peut être exposé aux aldéhydes, notamment par voie respiratoire (Kaden et al. 2010) (4), mais également par voie orale, par voie cutanée et par la métabolisation de composés tels que l'éthanol (6,9,5,7).

Quelle que soit la voie d'exposition, la rétention du formaldéhyde et l'acétaldéhyde se fait au niveau du site de premier contact dans l'organisme, du fait de leur réactivité avec les macromolécules biologiques, qui limite leur passage systémique (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014) (6).

3.2 Métabolisation, Elimination

3.2.1 L'acétaldéhyde

Une fois l'acétaldéhyde absorbé après inhalation ou ingestion, il est pris en charge par l'ALDH (Acétaldéhyde Déshydrogénase) qui constitue sa principale voie de détoxification. L'ALDH est une enzyme ubiquitaire principalement retrouvée dans le foie, dépendante du co-facteur NAD+, qui dégrade l'acétaldéhyde en acétate en réduisant le NAD^+ en NADH (IARC, 1999). L'acétate est à son tour éliminé sous forme de dioxyde de carbone et d'eau (***Figure 7***).
Il existe des polymorphismes génétiques de l'ALDH, présentés dans la partie 5.1.2.2 Métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate, pouvant entraîner un ralentissement du métabolisme de l'acétaldéhyde et une accumulation de ce dernier (Seitz et al. 2010).
Une partie de l'acétaldéhyde se lie rapidement et irréversiblement à l'ADN, aux protéines libres et à des molécules à des groupements thiol, telles que les cystéines ou le glutathion.

D'autres enzymes telles que l'aldéhyde oxydase, la xanthine oxydase, le cytochrome P450 (CYP2E1) peuvent également jouer un rôle dans le métabolisme de l'acétaldéhyde, mais leur contribution à l'activité métabolique totale est faible (Cederbaum, 2012).

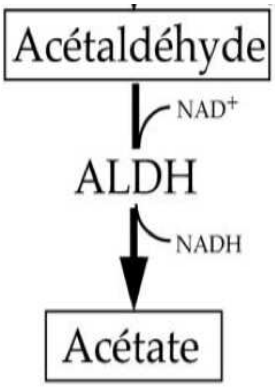


Figure 7 : Métabolisme de l'acétaldéhyde (Berr et al. 2001)

3.2.2 Le formaldéhyde

Le formaldéhyde réagit tout d'abord avec le glutathion (GSH) pour former le S-hydroxyméthylglutathion. Ce dernier est oxydé par l'enzyme majeure du métabolisme du formaldéhyde, la formaldéhyde déshydrogénase (FDH) dépendante du co-facteur NAD^+, en S-formylglutathion. L'hydrolyse de ce dernier libère du glutathion et un ion formiate (HCOO-) qui est soit éliminé dans les urines, soit oxydé en CO_2 éliminé surtout au niveau pulmonaire (***Figure 8***) (ATSDR, 1999 ; ANSES, 2018b ; INRS, 2020b).

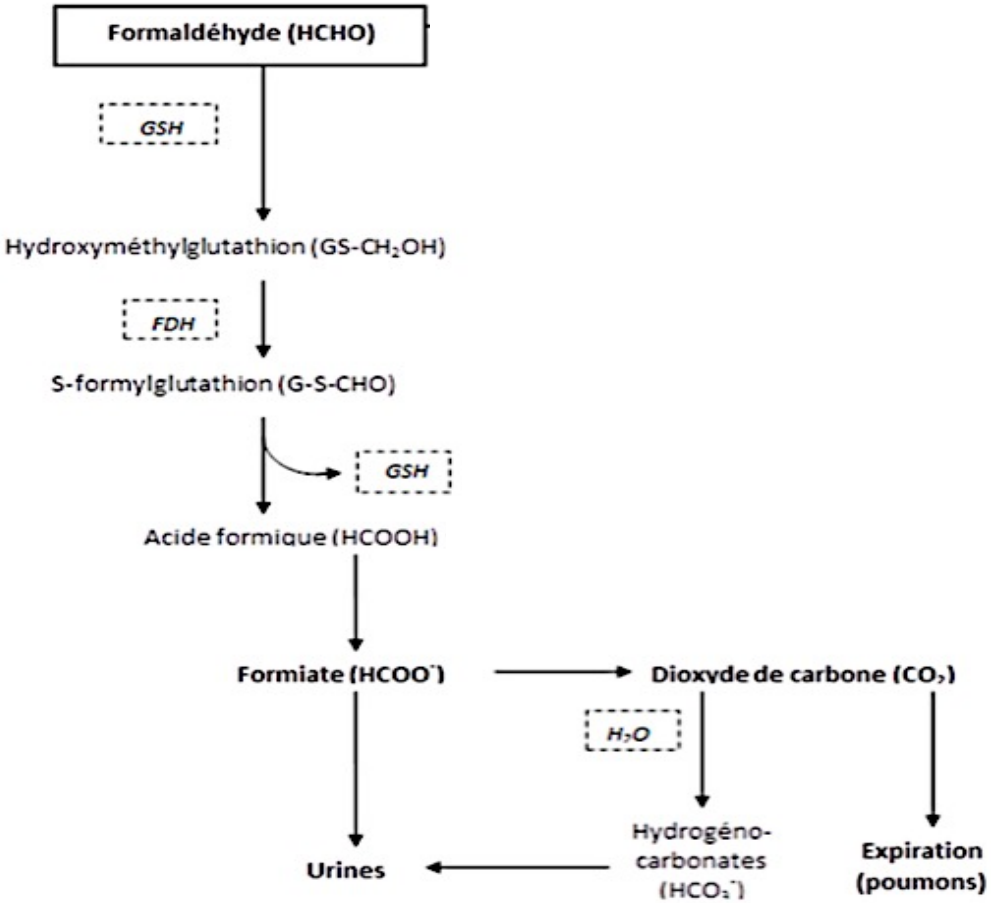


Figure 8 : Métabolisme du formaldéhyde (INRS, 2020b)

En raison de sa forte réactivité, une partie du formaldéhyde se lie rapidement aux sites nucléophiles des protéines ou de l'ADN (ATSDR, 1999).

La forte réactivité des aldéhydes est à l'origine de leur toxicité au niveau du site de contact. De plus les mécanismes de détoxification tels que les voies de métabolisation et la liaison au glutathion ou aux cystéines sont saturables à fortes concentrations d'aldéhydes, augmentant alors le risque d'interaction entre les aldéhydes et l'ADN ou les protéines (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b ; ANSES, 2018a).

4. Toxicité de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

4.1 Toxicité aiguë chez l'homme

Les aldéhydes tels que le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont à l'origine d'une toxicité aiguë chez l'homme (***Tableau 6***) s'exerçant au niveau local par exposition directe, notamment après inhalation entraînant le plus souvent une irritation des voies respiratoires et des yeux (5,7,16). Cette irrittation est due aux caractéristiques physicochimiques et toxicocinétiques des aldéhydes, notamment leur bonne solubilité dans l'eau, leur forte réactivité avec les protéines et les acides nucléiques dans les cellules de l'organisme et leur métabolisme très rapide (INERIS, 2004 ; ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; INERIS, 2017).

Tableau 6 : Symptômes liés à la toxicité aiguë de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde chez l'homme

	Localisation	Symptômes de toxicité chez l'homme	Seuil d'apparition
Formaldéhyde (gaz)	Voie respiratoire / Voie oculaire	Gène liée à l'odeur Effets irritants : irritations des voies respiratoires supérieures, dyspnée, rhinite, bronchite, irritations des yeux, larmoiement. Effets graves : œdème, congestion pulmonaire, pneumonie, maux de tête. Données de sensibilisation (asthme allergie) confuses pour ces localisations.	Seuil de perception olfactive : 0,5 ppm à 0,83 ppm Seuil d'apparition des effets irritants : 615 µg.m^{-3} (Les effets irritants oculaires sont les premiers à apparaitre) Seuil d'apparition des effets graves : 12 000 µg.m^{-3}
	Voie cutanée	Eczéma, réaction allergique (dermatite allergique) chez les personnes sensibilisées. (Le formaldéhyde est classé comme sensibilisant cutané de catégorie 1, avec la mention H317 « peut causer une allergie cutanée »).	
Acétaldéhyde (vapeur)	Voie respiratoire / Voie oculaire/ Voie cutanée	Effets irritants : Irritations des voies respiratoires supérieures et inférieures, irritations oculaires, irritations cutanées, bronchoconstriction possible chez les asthmatiques.	Seuil de perception olfactive : 90 µg.m^{-3} 0,04 ppm Seuil d'apparition des effets irritants oculaires : 90mg.m^{-3} Seuil d'apparition des effets irritants respiratoires et cutanés : 527 mg.m^{-3}

4.2 Toxicité chronique chez l'homme

Les aldéhydes tels que le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont à l'origine d'une toxicité chronique chez l'homme (***Tableau 7***) découlant de leurs effets irritants et /ou de leurs effets génotoxiques, cytotoxiques et cancérogènes (5,7,16) (INERIS, 2004 ; ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; INERIS, 2017 ; Bfr, 2006).

Tableau 7 : Symptômes liés à la toxicité chronique de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde chez l'homme

	Symptômes de toxicité chez l'homme
Formaldéhyde	• Irritations des voies respiratoires (lésions pulmonaires chroniques), des yeux et de la gorge, maux de tête, fatigue. (Seuil d'apparition : 120 µg.m^{-3}) • Données confuses sur les phénomènes de sensibilisation et d'asthme.
	Effets cancérogènes et génotoxiques : • Cancer du nasopharynx • Leucémies
Acétaldéhyde	• Peu de données concluantes sur les pathologies allergiques et respiratoires liées l'acétaldéhyde .
	• Chez l'homme aucune donnée n'est disponible sur la cancérogénicité de l'acétaldéhyde directement inhalé, cependant celui-ci est cancérogène chez l'animal au niveau de la cavité nasale (Woutersen et al. 1986). • Effets cancérogènes et génotoxiques par exposition indirecte via la consommation de boissons alcoolisées: cancer du foie, cancer de l'œsophage et des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS).

L'exposition chronique aux aldéhydes mène donc à une cancérogenèse comme indiquée dans le ***Tableau 7***. Cette cancérogenèse est due à la génotoxicité des deux aldéhydes présentés, mais également à leur cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b).

4.3 Génotoxicité et cancérogenèse

4.3.1 Classification CMR de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

Une classification des agents toxiques en fonction de leurs propriétés cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) a été faite par le Règlement européen CE N° 1272/2008 modifié, du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (règlement CLP). Ce règlement s'applique directement dans les Etats membres de l'Union européenne, dont la France. Le CIRC a également établit une classification des toxiques en fonction de leur pouvoir cancérogène. L'acétaldéhyde et le formaldéhyde sont des composés retrouvés dans ces deux classifications (***Tableau 8***).

Tableau 8 : Classification de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde selon le CIRC et le Réglementation européen CE No 1272/2008 modifié.

	Classification CIRC	Règlement européen CE N° 1272/2008 modifié
Acétaldéhyde	**Groupe 2B** Agent probablement cancérogène pour l'homme.	**Cancérogène de catégorie 2** Substance suspectée d'être cancérogène pour l'homme. *En septembre 2016 le « Risk Assessment Committee » de l'ECHA (European Chemical Agency) a retenu une modification en catégorie 1B : Substance dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé par des données animales.*
Acétaldéhyde en association avec la consommation de boissons alcoolisées	**Groupe 1** Agent cancérogène pour l'homme.	
Formaldéhyde	**Groupe 1** Agent cancérogène pour l'homme.	**Cancérogène de catégorie 1B** Substance dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé par des données animales. **Mutagène de catégorie 2** Substance préoccupante du fait qu'elle pourrait induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

4.3.2 Génotoxicité : Interaction avec l'ADN

Les aldéhydes forment des adduits à l'ADN, des pontages intra et inter brins d'ADN ainsi qu'entre protéines et ADN, dont les mécanismes ont été explicités dans la partie 2.3.2.2 Réaction avec les macromolécules cibles. Ces lésions génotoxiques sont à l'origine de cassures de l'ADN, d'erreurs de réplication et peuvent mener à une cytotoxicité mais également à une mutagénèse entrainant possiblement une cancérogenèse. (Hoffman et al. 2015 ; Kuykendall et al. 1994 ; Wang et al. 2011, Brooks et al. 2005).

4.3.2.1 Toxicité *in vitro*

Les effets génotoxiques des aldéhydes par induction d'adduits à l'ADN, de pontages ADN-ADN et ADN-protéines sont largement démontrés *in vitro* (Hoffman et al. 2015 ; Kuykendall et al. 1994 ; Swenberg et al. 2011, Brooks ; 2005). Plusieurs études *in vitro* ont démontré que l'acétaldéhyde et le formaldéhyde sont des génotoxiques induisant des effets clastogènes (provoquant des cassures de l'ADN), et mutagènes sur des cellules de mammifères et humaines mais aussi sur les bactéries notamment pour le formaldéhyde (INERIS, 2017 ; ANSES, 2018b ; ECHA, 2016 ; ECHA, 2012). La présence de micronoyaux suite à une exposition à l'acétaldéhyde ou au formaldéhyde est observée sur différentes lignées cellulaires, tout comme des échanges entre les chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques traduisant les effets clastogènes de ces molécules. Des mutations génétiques sont également induites par ces composés (***Tableau 9***). Un effet aneugène (anomalie de la ségrégation chromosomique) a été observé lors de l'exposition à l'acétaldéhyde (Crebelli et al. 1989).

Les effets de ces deux aldéhydes sont diminués par l'ajout d'un système exogène d'activation métabolique, ce qui indique que ces composés sont eux-mêmes génotoxiques (ANSES, 2018b ; Obe et al. 1986 ; ANSES, 2014).

Tableau 9 : Toxicité *in vitro* de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

	Formaldéhyde		Acétaldéhyde	
	Toxicité	Référence	Toxicité	Référence
Micro-organismes	Micronoyaux chez Tradescantia Pallida	Batalha et al. 1999	Mésagrégations chromosomiques chez *Aspergillus Nidulans*	Crebelli et al. 1989
	Mutagène pour certaines souches de Salmonella typhimurium, pour Neurospora crassa et pour Escherichia coli	Chang et al. 1997 ; Dillon et al. 1998 ; De Serres et al.1999 ; Ohta et al. 2000	Non mutagène pour Salmonella typhimurium ou Escherichia. Coli WP2 uvrA, avec ou sans activation métabolique.	Chang et al. 1997 ; Dillon et al. 1998 ; Hemminki et al. 1980
Cellules de mammifères	Mutation génique dans les cellules L5178Y du lymphome de souris	Speit et al . 2002	Mutation génique dans les cellules L5178Y du lymphome de souris (sans activation métabolique)	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
	Micronoyaux et échanges entre chromatides sœurs chez les cellules V79 d'hamster chinois Aberrations chromosomiques chez les cellules d'hamster chinois	Speit et al. 2007 ; Natarajan et al. 1983	Micronoyaux et échanges entre chromatides sœurs chez les cellules V79 d'hamster chinois	Speit et al. 2008
Cellules Humaines	Echanges entre chromatides sœurs et micronoyaux dans les échantillons sanguins. Aberrations chromosomiques dans les lymphocytes	Schmid et al. 2007 ; Schmid et al. 1986	Micronoyaux chez les cellules lymphoblastoïdes TK6, les cellules HepG2 et Hep3b (cellules cancéreuses hépatiques)	Budinsky et al. 2013 ; Majer et al. 2004
	Mutations géniques chez les lymphoblastes TK6 humains ainsi que les fibroblastes bronchiques et cellules épithéliales	Grafström et al. 1990 ; Liber et al. 1989	Mutations sur les cellules TK6 et lymphocytes humains	Noori & Hou, 2001 ; Budinsky et al. 2013

4.3.2.2 Toxicité *in vivo*

Chez l'animal, des lésions de l'ADN sont retrouvées après exposition *in vivo* à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde (***Tableau 10***). Le formaldéhyde agit au site de contact et induit des pontages ADN-protéine dans la muqueuse nasale des rats et dans les cornets nasaux des singes exposés par inhalation (Lu et al 2010 ; Moeller et al. 2011). L'effet clastogène du formaldéhyde observé *in vitro* reste cependant incertain *in vivo* (ECHA, 2012).

Après inhalation d'acétaldéhyde, une augmentation dose-dépendante des pontages entre brins d'ADN a été observée dans la muqueuse respiratoire et olfactive des rats (ECHA, 2016). L'acétaldéhyde provoque des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de moelle osseuse chez le hamster et chez la souris après injection par voie intra-péritonéale (HEI, 2007). Des micronoyaux sont également observés dans la moelle osseuse et les cellules du sang périphérique de rat après administration par la même voie (Wakata et al., 1998). Seules les souris knockout ALDH2 (provoquant un défaut de métabolisation de l'acétaldéhyde et donc une accumulation de ce composé) présentent des micronoyaux et mutations dans leurs réticulocytes après exposition à l'acétaldéhyde par voie inhalée (Kunugita et al. 2008).

Chez l'homme une génotoxicité sur les cellules de la muqueuse buccale et sur les cellules du sang périphérique a été montrée chez des travailleurs exposés au formaldéhyde (Peteffi et al. 2016). Le formaldéhyde induit également des adduits ADN-protéines dans les lymphocytes circulants des fumeurs (Wang et al. 2009). L'étude de Fenech et al. 2016, évalue l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'instabilité génétique au niveau des lymphocytes circulants et montre une différence significative dans les proportions de micronoyaux observées chez les exposés par rapport aux groupes témoins, même pour de faibles expositions (< 492 $\mu g.m^{-3}$) (ANSES, 2018b).

Cependant, au vu de la réactivité du formaldéhyde rendant son passage systémique presqu'inexistant, l'ECHA considère que la génotoxicité observée à distance du site de contact ne doit pas être utilisée pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde.

Chez l'homme, les études de génotoxicité liée à l'acétaldéhyde seul sont peu nombreuses. Les données présentes découlent souvent de l'étude des effets toxiques de l'éthanol dont l'acétaldéhyde est le métabolite. Ces études montrent que

l'acétaldéhyde possède des propriétés génotoxiques chez des sujets consommateurs d'alcool (***Tableau 10***) (Balbo et al. 2016 ; Matsuda et al. 2006; Fang & Vaca, 1997).

Tableau 10 : Toxicité *in vivo* de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

	Formaldéhyde		Acétaldéhyde	
	Toxicité	Référence	Toxicité	Référence
Animal	Adduits à l'ADN au niveau de l'épithélium respiratoire nasale des rats et les cornets nasaux des singes après inhalation de formaldéhyde. Pontage ADN-protéine au niveau de la muqueuse respiratoire nasale chez le rat et le singe .	Lu et al 2010 ; Moeller et al. 2011 ; Casanova et al. 1994; Casanova et al. 1989 ; Casanova et al. 1991	Mutations et micronoyaux chez les réticulocytes de souris knock-out pour le gène ALDH2 après inhalation et administration orale d'acétaldéhyde.	Kunugita et al. 2008
	Aberrations chromosomiques dans les cellules du lavage broncho-alvéolaire chez le rat. Données non concluantes (négatives et positives) concernant les micronoyaux	Dallas et al. 1992 ; Neuss et al. 2010	Micronoyaux dans la moelle osseuse et les cellules sanguines de rat et chez la souris après administration par voie intra péritonéale.	Wakata et al. 1998 ; Morita et al. 1997
Homme	Micronoyaux dans les cellules de la muqueuse nasale et buccale de travailleurs exposés au formaldéhyde inhalé	Burgaz et al. 2001 ; Burgaz et al. 2002 ; Viegas et al. 2010	Adduit à l'ADN provoqué par l'acétaldéhyde dans les globules blancs du sang périphérique des patients alcooliques ainsi que dans les leucocytes des fumeurs.	Fang & Vaca, 1997; Matsuda et al. 2006 Chen et al. 2007

La génotoxicité des aldéhydes est donc à l'origine de mutations et de cassures de l'ADN. Ces lésions à l'ADN entrainent un blocage de la synthèse d'ADN afin de pouvoir être prises en charge par différents mécanismes de réparations, potentiellement eux même mutagènes. Les mutations créées par les aldéhydes ou les mécanismes de réparations mutagènes peuvent survenir dans certains gènes suppresseurs de tumeur favorisant la cancérogenèse.

4.3.3 Blocage de la synthèse d'ADN

Les adduits et pontages à l'ADN causés par le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont à l'origine d'un blocage de la synthèse de l'ADN (Mizumoto et al. 2017). En effet les expérimentations préliminaires faites lors de mon stage de master 2 réalisé dans l'Unité Mixte de Recherche (UMR) 8200 du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) : Stabilité génétique et Oncogenèse (actuellement UMR 9019

CNRS) visant à étudier l'impact de l'exposition aux aldéhydes sur la stabilité du génome humain, ont mis en évidence un blocage des cellules traitées à l'acétaldéhyde et au formaldéhyde en phase S (phase de réplication de l'ADN) dans laquelle elles s'accumulent, puis, une levée de l'inhibition semble avoir lieu ce qui induit un passage massif en phase G2/M et enfin un retour à un cycle normal. Il a déjà été montré que l'acétaldéhyde induit le ralentissement global du cycle cellulaire (Zimmerman et al. 1995) et joue un rôle dans l'arrêt en G2/M induit par l'éthanol (Scheer et al., 2016). Dans une expérience préliminaire complémentaire réalisée lors de mon stage de master 2, il a été montré qu'une exposition à l'acétaldéhyde ou au formaldéhyde active le point de contrôle Chk1, indiquant la présence de dommages à l'ADN affectant la progression des fourches de réplication (Walworth et al. 1993), pouvant mener à un arrêt du cycle cellulaire, une réparation et une réplication de l'ADN ou une mort cellulaire (Patil et al. 2014). De plus, en phase S, il a été montré que l'activation de Chk1 induisait le ralentissement de la synthèse d'ADN (Patil et al. 2014) afin de permettre la réparation des lésions à l'ADN, confortant l'hypothèse que les aldéhydes perturbent le cycle cellulaire par création de lésions à l'ADN induisant un ralentissement et/ou un blocage de la synthèse de l'ADN.

Le blocage et le ralentissement du cycle cellulaire après exposition aux aldéhydes se justifient notamment par la nécessité d'activation de certains mécanismes de réparation des lésions causées à l'ADN. Cependant ces mécanismes de réparations peuvent également être à l'origine de mutations.

4.3.4 Mécanismes de réparations mutagènes : La polymérase η (eta)

Afin de poursuivre la réplication de l'ADN face à une lésion causée par les aldéhydes, des voies de réparation sont sollicitées. Ces voies, souvent nécessaires à la réparation fidèle ou non mutagène de l'ADN. Différentes voies de réparations peuvent entrer en jeu : la réparation par excision de nucléotide (NER) , la réparation par excision de bases (BER), la réparation des mésappariements (MMR), la recombinaison homologue et non homologue (HRR et NHR), la synthèse translésionnelle d'ADN par les polymérases translésionnelles (TLS) (Noguchi et al. 2017 ; Mizumoto et al. 2017).
Les cellules de patients ayant une anémie de Fanconi se traduisant par une déficience des voies de réparation de l'ADN sont très sensibles aux aldéhydes

(Sonohara et al. 2019). De même il a été montré que les protéines Breast Cancer 1 / 2 (BRCA1 et BRCA2) intervenant dans le mécanisme de recombinaison homologue protégeaient des effets génotoxiques des aldéhydes (Tacconi et al. 2017).

Cependant les voies de réparation peuvent parfois conduire à une réparation incomplète ou infidèle de l'ADN, provoquant des mutations et des lésions à l'ADN (***Figure 9***) (Barker et al 2005 ; Noguchi et al. 2017 ; Brooks et al. 2005).

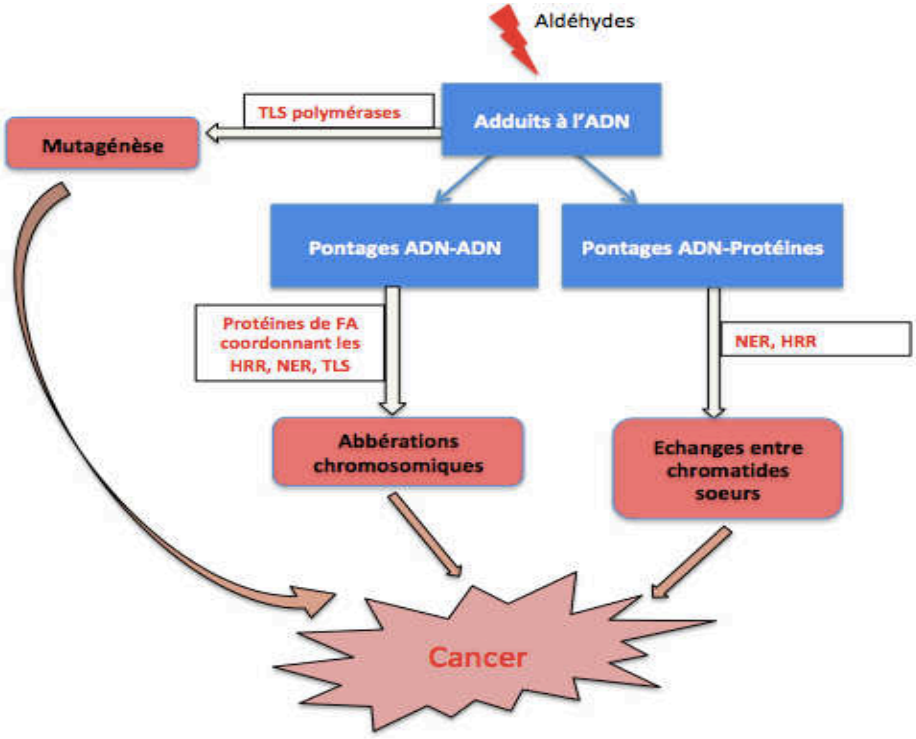


Figure 9 : Exemple de voies de réparations activées par les lésions à l'ADN causées par les aldéhydes, et leur potentiel rôle mutagène.
Les aldéhydes forment des adduits à l'ADN, pouvant donner lieu à des pontages ADN-ADN ou ADN-protéines. Ces différentes lésions sont prises en charge par des voies de réparation de l'ADN. Les adduits à l'ADN sont reconnus par les polymérases translésionnelles qui en réparant l'ADN peuvent, par erreur de réplication, induire une mutation. La réparation des pontages entre brins d'ADN fait intervenir plusieurs voies telles que la recombinaison homologue (HRR), la réparation par excision de nucléotides (NER) et les polymérases translésionnelles, coordonnées par la voie de l'anémie de Fanconi (FA). Lors de cette réparation, des aberrations chromosomiques peuvent survenir. De même les pontages entre ADN et protéines sont pris en charge par des mécanismes de réparation par excision de nucléotides (NER) et par recombinaison homologue (HRR) pouvant mener à des échanges entre chromatides sœurs (Brooks et al. 2005). La génotoxicité des aldéhydes exacerbée par les mécanismes de réparations infidèles pourrait mener à une cancérogenèse.

La polymérase translésionnelle mutagène η (eta)

La polymérase *η* est retrouvée de façon ubiquitaire dans les tissus de l'organisme (Fagerberg et al. 2014) et est codée par le gène *POLH.* Elle a un rôle dans la réplication fidèle de l'ADN en permettant le franchissement de dimères de pyrimidines causés par les ultraviolets (UV) (Yoon et al. 2009 ; Johnson et al. 2000) (***Figure 10A***). Les patients présentant une mutation du gène *POLH* développent le Xeroderma Pigmentosum Variant (XPV) (Masutani et al. 1999), une maladie génétique autosomique récessive rare, causant un défaut de réplication de l'ADN après exposition aux UV, menant à une photosensibilité cutanée et oculaire et à l'apparition de tumeurs bégnines et de cancers cutanés.

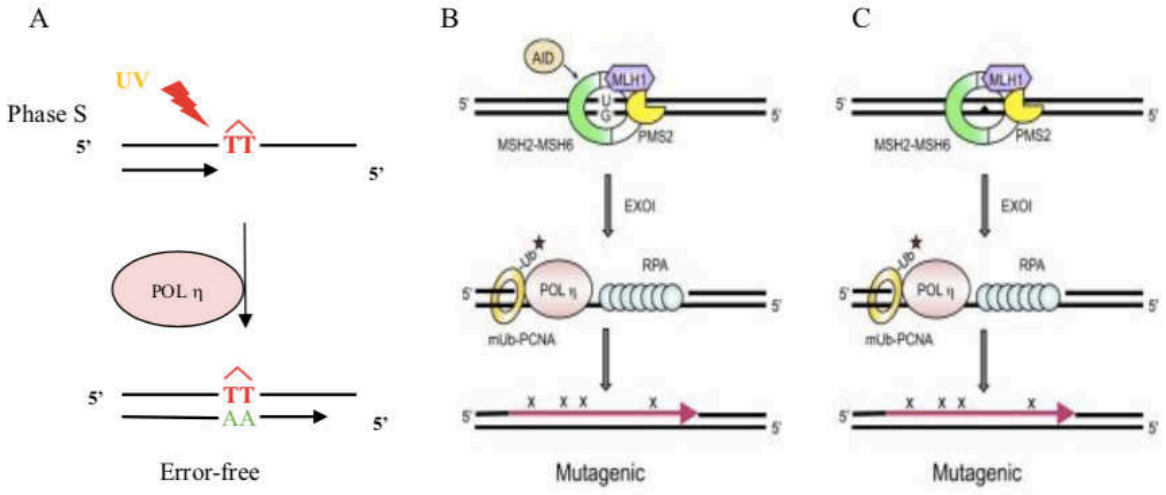


Figure 10 : Voies de recrutement de la polymérase η (Hsieh, 2012).
(**A**)Mécanisme de réplication fidèle de l'ADN par la polymérase η (pol η) par franchissement des dimères de thymidines induits par les UV.
(**B**)Mécanisme de l'hypermutation somatique initié par l'AID dans les lymphocytes B, faisant apparaitre un uracile (U), reconnu par les protéines du mismatch repair, MMR (MSH2-MSH6, MLH1, PMS2), menant à l'excision de la lésion par EXO1 puis le recrutement de pol η qui effectue une réparation mutagène de l'ADN.
(**C**) Mécanisme de reconnaissance d'une lésion de l'ADN par le MMR (MSH2-MSH6, MLH1, PMS2), menant à l'excision de la lésion par EXO1, puis le recrutement de pol η qui effectue une réparation mutagène de l'ADN.

Cependant, un rôle mutagène de la polymérase η a été montré lors du processus physiologique d'hypermutation somatique, initié par une cytidine désaminase appelée AID (Activation Induced- cytidine Desaminase) au niveau de gènes des immunoglobulines dans les lymphocytes B (Zhao et al. 2013 ; Maul et al. 2010). Dans ce contexte, son recrutement est dépendant du mécanisme prenant en charge les mésappariements de bases, le mismatch repair (MMR) (Li, 2008), qui reconnaît

l'uracile formé par l'action de l'AID sur une cytosine. Puis, après excision de la lésion (par EXO1), une réparation infidèle de l'ADN est réalisée par la polymérase η, menant à l'apparition de sa signature mutationnelle sur les paires A:T qui consiste en un changement de A>G dans un contexte WA (W indiquant les nucléotides A et T) (Wilson et al. 2005 , Hsieh et al. 2012) (***Figure 10B***). Le recrutement de la polymérase η sur la chromatine dépendant du MMR, a également été montré suite à des lésions oxydatives et alkylantes de l'ADN, causant une réparation infidèle de l'ADN avec une augmentation du taux de mutations ponctuelles (Peña-Diaz et al. 2012) (***Figure 10C***) .

Une récente étude a mis en évidence la signature mutationnelle de la polymérase η (A>G) chez les patients atteints d'hépatocarcinome et présentant des facteurs de risques associés à une consommation d'alcool (Supek et al. 2017). Cette signature est dépendante du MMR et se situe préférentiellement au niveau de la marque d'histone H3K36me3 (Histone 3 triméthylé au niveau de la lysine 36), marque de région active de la chromatine, connue pour avoir un site de liaison avec le MMR (Huang et al. 2018). Les expérimentations préliminaires réalisées lors de mon stage de master 2 effectué dans l'UMR 8200 CNRS : Stabilité génétique et Oncogenèse (actuellement UMR 9019 CNRS), visant à étudier l'impact de l'exposition aux aldéhydes sur la stabilité du génome humain, montrent que la polymérase translésionnelle pol η semble être recrutée sur la chromatine après exposition aiguë de fibroblastes au formaldéhyde, suggérant donc un rôle de cette polymérase dans le mécanisme de réparation ou de franchissement des adduits créés par les aldéhydes.

4.3.5 Inhibition de gènes suppresseurs de tumeur

L'activation de proto oncogènes et l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeur peuvent également mener à la cancérogenèse (Koeffler et al. 1991)

Le p53 (ou TP53 pour « tumor protein 53 ») est un facteur de transcription, suppresseur de tumeur, ayant un rôle dans l'activation des voies de réparation de l'ADN, mais aussi dans l'apoptose empêchant une cellule ayant subi des lésions de l'ADN irréparables de se transformer en cellule cancéreuse. Une mutation du gène *TP53* le rendant inactif est retrouvée dans près de 50% des cancers humains (Olivier et al. 2010).

L'étude *in vitro* de Paget et al. 2008, sur des levures a montré que l'acétaldéhyde peut jouer un rôle dans les mutations du gène suppresseur de tumeur *p53* impliqué dans les cancers de l'œsophage chez l'homme.
Une autre étude a été menée chez des travailleurs exposés au formaldéhyde (Shaham et al. 2003). Les résultats de cette étude suggèrent une possible relation de cause à effet entre les adduits ADN-protéine et la mutation de *p53* pouvant être impliquée dans la cancérogenèse liée au formaldéhyde. Des mutations ponctuelles de *p53* dans les carcinomes à cellules squameuses induits par le formaldéhyde chez le rat avaient déjà été observées (Recio et al. 1992 ; Swenberg et al. 2011).

Une mutation dans le gène suppresseur de tumeur *p53* pourrait donc favoriser la cancérogenèse liée aux aldéhydes. Cependant d'autres mécanismes impliqués dans la cancérogenèse liée aux aldéhydes ont également été mis en évidence.

4.3.6 Cancérogenèse

Le cancer est une maladie multifactorielle qui implique non seulement des mutations sur plusieurs gènes mais également plusieurs mécanismes biologiques tels que le maintien de la signalisation prolifératives, l'échappement aux suppresseurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité réplicative, l'induction de l'angiogenèse, l'activation de l'invasion et des métastases, la reprogrammation du métabolisme énergétique et l'échappement face à la destruction immunitaire (Hanahan & Weinberg, 2011) (***Figure 11***). L'implication de l'instabilité génétique et de l'inflammation, favorisant l'apparition des différentes caractéristiques liées à la pathologie cancéreuse, a été mise en évidence.

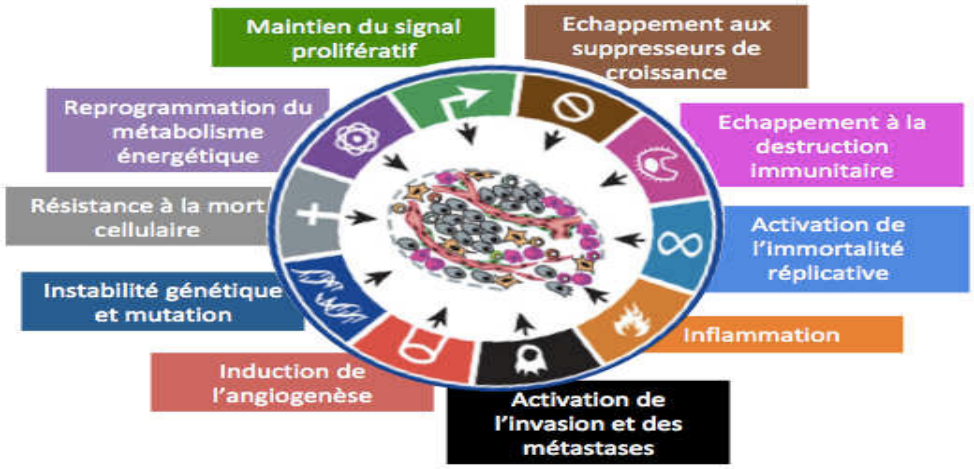


Figure 11 : Mécanismes biologiques liés à la pathologie cancéreuse (Hanahan & Weinberg, 2011)

Le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont à l'origine de deux mécanismes principaux favorisant la cancérogenèse :

- **La génotoxicité**

Il a été montré précédemment que le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont des génotoxiques et conduisent à la formation d'adduits à l'ADN, de pontages ADN-ADN ou ADN-protéines pouvant mener à des effets mutagènes et clastogènes. Les mécanismes de réparations des lésions à l'ADN provoquées par les aldéhydes, peuvent également avoir un rôle dans la survenue de mutations. Les mutations survenant suite à une exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde peuvent toucher notamment des gènes suppresseurs de tumeur tels que le gène *p53* induisant un risque accru de survenue de cancers.

- **La cytotoxicité compensée par une prolifération cellulaire**

De plus, les effets cytotoxiques des aldéhydes se traduisant par l'irritation locale, pourraient être compensés par une prolifération cellulaire régénérative lors d'expositions répétées des voies respiratoires à des concentrations élevées d'aldéhydes saturant les mécanismes de détoxification. Ce mécanisme contribuerait à la survenue de cancers lors de l'exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde (Bfr, 2006 ; ANSES, 2018b ; ANSES, 2014) .

Mise en évidence d'un effet seuil pour le développement de la cancérogenèse liée aux aldéhydes

Un effet seuil a été retenu concernant l'accumulation des lésions à l'ADN irréversibles (non réparées), conduisant à la survenue de cancers et, la prolifération cellulaire en réponse à la cytotoxicité, provoquées par les aldéhydes lors de l'exposition par la voie respiratoire. Ces mécanismes apparaîtraient pour de fortes concentrations en aldéhydes, saturant les mécanismes de détoxification(ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b).

Chez l'animal, la prolifération régénérative cellulaire compensant la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous d'une exposition égale à 2,5 $mg.m^{-3}$, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello et al.1991 ; Swenberg et al. 2011). Ce composé induit au niveau nasal la formation de pontages ADN-protéine chez l'animal, rapidement éliminés à des concentrations inférieures à 2 $mg.m^{-3}$. Ce même

phénomène est observé pour l'acétaldéhyde. Cette molécule est responsable d'une augmentation dose-dépendante des adénocarcinomes et des carcinomes des cellules squameuses au niveau des voies respiratoires supérieures (Woutersen et al. 1986). Une concentration d'exposition en acétaldéhyde de 2700 $mg.m^{-3}$ (1500ppm) provoque une réponse cytotoxique (hyperplasie et une métaplasie de la muqueuse respiratoire) chez le rat, associée à une augmentation de l'incidence des tumeurs. A des concentrations inférieures (1350 $mg.m^{-3}$ = 750 ppm), les lésions non-néoplasiques sont moins marquées et il n'y pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs (ANSES, 2014).

Chez l'Homme une augmentation de la mortalité par cancer du nasopharynx chez les individus exposés par pics et non par exposition cumulée est observée, ce qui est en faveur d'un effet lié aux concentrations élevées répétées plutôt qu'à une durée plus longue d'exposition (ANSES, 2018b ; Holmström et al. 1989 ; Paustenbach et al. 1997). En milieu professionnel, il a été montré que le risque relatif de cancer du nasopharynx par le formaldéhyde n'est augmenté qu'aux plus fortes concentrations d'exposition (pics > 5 $mg.m^{-3}$) (ANSES, 2018b). Les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés lors d'expositions répétées à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se manifestant par des irritations locales (***Figure 12***).

Les données concernant la cancérogenèse chez l'homme de l'acétaldéhyde seul sont rares cependant, au vu des similitudes réactionnelles des deux aldéhydes présentés, l'acétaldéhyde comme le formaldéhyde sont considérés comme des agents cancérogènes génotoxiques avec un seuil de dose pour la cancérogenèse notamment au niveau du nasopharynx lors d'exposition par voie respiratoire (ANSES, 2014 ; ANSES, 2018b).

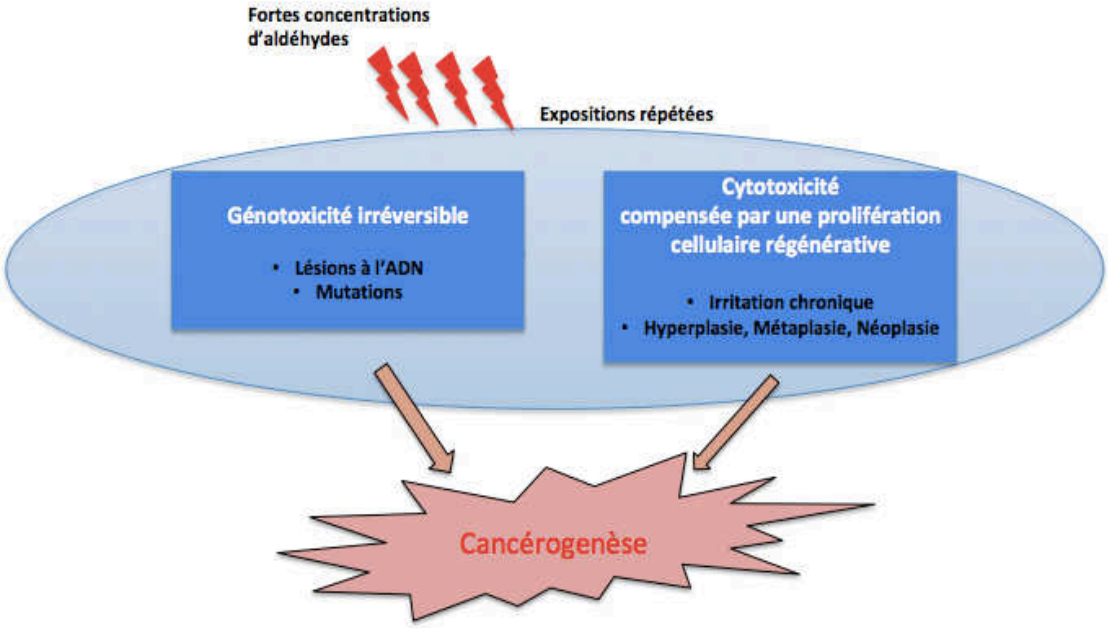


Figure 12 : Mécanismes de cancérogenèse de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde

La cancérogénicité du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde s'explique donc par leur effets génotoxiques mais également par leur cytotoxicité associée à une prolifération cellulaire régénérative lors d'expositions importantes et répétées à ces aldéhydes (***Figure 12***). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplications, favorisant les erreurs de réplication et les mutations, accrues par les effets génotoxiques (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; Monticello et al. 1996).

Chez l'homme, peu d'études sur la cancérogenèse d'une exposition directe à l'acétaldéhyde sont disponibles. En effet, il est surtout étudié pour ces effets cancérogènes en tant que métabolite de l'éthanol (détaillé partie 4.2.3.1 cancérogenèse liée à l'acétaldéhyde). Une augmentation de l'incidence des cancers toutes causes confondues chez des travailleurs exposés à l'acétaldéhyde a été montrée mais n'est pas concluante (Bittersohl et al. 1974). Chez l'animal, l'exposition à l'acétaldéhyde induit une augmentation statistiquement significative de la survenue des tumeurs laryngées, de la muqueuse nasale, des épithéliomas olfactifs et respiratoires (Feron et al. 1979 ; Feron et al. 1982).
L'exposition répétée au formaldéhyde induit chez l'homme une augmentation du risque de survenue de cancer du nasopharynx et de la mortalité liée à celui-ci (Hauptmann et al. 2004 ; Beane Freeman et al. 2013). Des études montrent également la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la mortalité par leucémie (ANSES, 2018b).

Les mécanismes de cancérogenèse du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde sont peu à peu mis à jour. Leur implication dans certains cancers est cependant avérée et l'exposition à ces composés constitue un problème de santé publique majeur que les agences et institutions de santé tentent de contrôler et prévenir.

5. Cancers et Aldéhydes

Il a été démontré que la cancérogénicité des aldéhydes s'explique par un même mécanisme d'action génotoxique mais également par la cytotoxicité de ces molécules, qui est, à une certaine dose d'exposition, associée à une prolifération cellulaire régénérative (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014 ; Monticello et al. 1996). Cependant dans le contexte d'exposition chronique et répétée menant à la cancérogenèse, l'exposition au formaldéhyde diffère de l'exposition à l'acétaldéhyde par le caractère évitable de cette dernière. En effet, la voie d'exposition à l'acétaldéhyde la plus connue pour mener à la cancérogenèse est la consommation de boissons alcoolisées, qui découle d'un acte délibéré d'ingestion d'alcool menant à une exposition à l'acétaldéhyde évitable. De plus l'alcoolo-dépendance ainsi que la place de l'alcool dans les mœurs de la société ajoute une dimension comportementale à cette exposition. Tandis que l'exposition au formaldéhyde se fait dans un contexte professionnel, dans lequel l'évitement de ce composé est moins évident pour les travailleurs exposés.
Les mesures de prévention face à ces deux expositions différent donc totalement.

5.1 Acétaldéhyde : une exposition évitable

5.1.1 La consommation d'alcool

La consommation d'alcool, correspondant à l'éthanol, est une pratique répandue dans le monde. Cette pratique est à l'origine d'une exposition à l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Europe est la région du monde où la consommation d'alcool pur est la plus importante avec 9,8 litres d'alcool pur consommé en 2016 par personne, contre 4,5 litres en Asie du Sud-Est, 6,3 litres en Afrique et 8,0 litres en Amérique. La France est au dessus de la moyenne européenne avec 12,6 litres d'alcool pur consommé en 2016 par habitant (World Health Organization, 2018).

Si la consommation d'alcool a diminué de moitié en France ces cinquante dernières années, elle reste responsable de 41 000 décès en 2015. Parmi ces décès, près de 16 000 étaient dus à des cancers. L'alcool est classé cancérogène pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) depuis 1988 et peut, à

long terme, favoriser les risques de développer des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie, du côlon, du rectum mais également du sein (Berr et al. 2001).

5.1.2 Métabolisme de l'éthanol

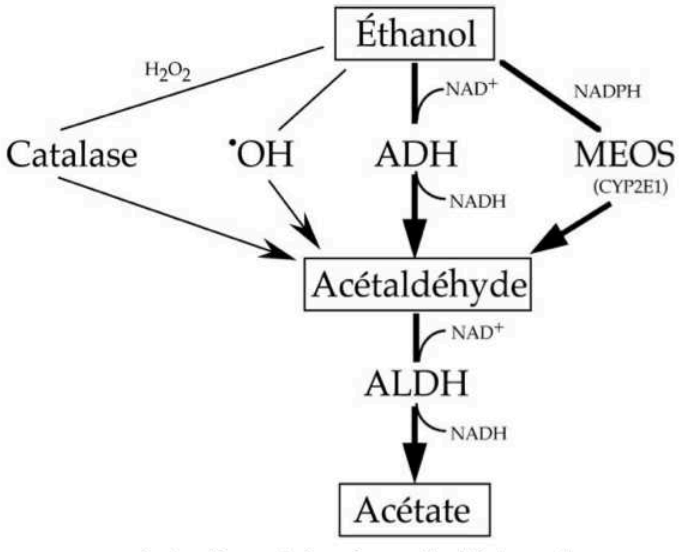


Figure 13 : Voies de métabolisation de l'alcool au niveau hépatique (Berr et al. 2001)

5.1.2.1 Métabolisation de l'éthanol en acétaldéhyde

L'alcool déshydrogénase

Lors de la consommation d'éthanol, celui-ci est majoritairement absorbé au niveau du duodénum et jéjunum proximal, puis est métabolisé et éliminé principalement au niveau hépatique (Goullé et al. 2015). La voie principale de métabolisation de l'éthanol est l'oxydation de ce dernier en acétaldéhyde par une enzyme nommée l'alcool déshydrogénase, ADH (***Figure 13***) (Cederbaum et al. 2012).

L'ADH est une métalloprotéine à zinc dépendante du co-facteur NAD+. Elle existe sous de multiples formes en tant que dimère et est codée par sept gènes différents. Il existe cinq classes (I à V) d'alcool déshydrogénase représentées dans le ***Tableau 11*** (Edenberg et al. 2018 ; Berr et al. 2001). Cette enzyme catalyse l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde via la réaction suivante :

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \rightarrow CH_3CHO + NADH + H^+$$

Tableau 11 : Classification des alcool déshydrogénases (ADH).

Classe	Gène	Allèle	Sous-unité	Km $_{éthanol}$ [mM (g/l)]	Vmax (min^{-1})	Localisation tissulaire	Enzymes
I	*ADH1*	*ADH1*	α	4,4 (0,2)	23	Foie	ADH1A
	ADH2	*ADH2*1*	β1	0,05 (0,002)	9	Foie, poumons	ADH1B1
		*ADH2*2*	β2	0,94 (0,04)	340		ADH1B2
		*ADH2*3*	β3	34,0 (1,56)	320		ADH1B3
	ADH3	*ADH3*1*	γ1	1,0 (0,05)	88	Foie, estomac	ADH1C1
		*ADH3*2*	γ2	0,63 (0,029)	35		ADH1C2
II	*ADH4*	*ADH4*	π	34,0 (1,56)	20	Foie	ADH4
III	*ADH5*	*ADH5*	χ	> 1 000 (46,0)		Tous tissus + cerveau	ADH5
IV	*ADH7*	*ADH7*	σ, μ	37,0 (1,7)	1 510	Œsophage, estomac	ADH7
V	*ADH6*	*ADH6*	?	?	?	Foie (ARNm)	ADH6

Le Km (constante de Michaelis) représente la concentration d'éthanol pour laquelle l'enzyme travaille à moitié de sa vitesse maximale. Plus le Km est faible plus l'affinité de l'enzyme pour son substrat est forte.
Vmax représente la vitesse maximale de l'activité enzymatique et est exprimée en moles de substrat métabolisé par minute et par mole d'enzyme (Berr et al. 2001).

- L'ADH classe I

La classe I comprend les sous-unités α, β et γ qui sont codées par les gènes *ADH1A, ADH1B* et *ADH1C (*appelés également *ADH1*, *ADH2* et *ADH3)* correspondant aux ADH nommées ADH1A, ADH1B et ADH1C. Ces ADH se trouvent principalement dans le foie et possèdent une forte affinité pour l'éthanol. Chez l'homme, des polymorphismes génétiques ont été identifiés, avec trois allèles pour l'*ADH1B* : *ADH1B*1, ADH1B*2* et *ADH1B*3* (nommés également *ADH2*1, ADH2*2* et *ADH2*3)* correspondant respectivement aux enzymes ADH1B1, ADH1B2 et ADH1B3. Deux allèles ont été identifiés pour l'*ADH1C* : *ADH1C*1* et *ADH1C*2* (nommés également *ADH3*1* et *ADH3*2)* correspondant respectivement aux enzymes ADH1C1 et ADH1C2 (Berr et al. 2001 ; Edenberg et al. 2018).

Les enzymes ADH1B2, ADH1B3 et ADH1C1 possèdent une activité enzymatique plus importante que les autres ADH de la classe I, ce qui suggère une oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde plus rapide.

Dans la plupart des populations, l'allèle *ADH1B*1* est prédominant, alors que l'*ADH1B*2* est le plus courant chez les Asiatiques. De plus les Caucasiens partagent à fréquence égale les allèles *ADH1C*1* et *ADH1C*2* alors que l'*ADH1C*1* prédomine chez les Asiatiques. La population Asiatique, possède donc des ADH (l'ADH1B2 et l'ADH1C1) très actives, considérées comme protectrices contre l'abus d'alcool et l'alcoolisme, en raison des effets désagréables associés à l'accumulation d'acétaldéhyde (rougissements du visage, bouffée de chaleur, vasodilatation, hypersudation, céphalée, nausée, vomissements, tachycardie) après une consommation d'alcool (Berr et al. 2001 ; Seitz et al. 2010 ; Edenberg et al. 2018)

- Les autres classes d'ADH

Les classes II, III, IV, V d'ADH sont respectivement codées par les gènes *ADH4, ADH5, ADH7 et ADH6* (***Tableau 11***) (Berr et al. 2001).
Ces ADH ont une affinité pour l'éthanol plus faible que les ADH de la classe I. Même si leur rôle dans l'élimination de l'éthanol est moins important, elles participent tout de même à sa métabolisation, notamment l'ADH de classe II (ADH 4), très abondante dans le foie, qui contribue à l'oxydation de l'alcool pour des concentrations élevées, et l'ADH de classe IV (ADH 7), présente dans l'œsophage et l'estomac, qui est à l'origine d'un métabolisme de premier passage de l'éthanol (Jelski et al. 2002).
L'ADH de classe III (ADH 5) est ubiquitaire et contribue au métabolisme de l'alcool dans des tissus comme le cerveau ou le tractus gastro-intestinal (Edenberg et al. 2018)
L'ADH de classe V (ADH6) est mal caractérisée, seul l'ARN messager du gène ADH6 a été identifié dans le foie et l'estomac, mais l'enzyme elle-même n'a pas été purifiée (Edenberg et al. 2018).

Le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS): Le cytochrome P450 (CYP2E1)

L'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde s'effectue également par le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) faisant intervenir le cytochrome P450-2E1 (CYP2E1) qui se trouve dans foie, les tissus tels que les poumons, l'œsophage, l'intestin, le cerveau (***Figure 13***). Ce mécanisme enzymatique utilise le nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADPH) et l'oxygène (O_2) comme co-facteurs afin

de métaboliser l'éthanol en acétaldéhyde. Il est à l'origine de la création de radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène).
Contrairement à l'ADH, cette enzyme est inductible par l'éthanol. Cette voie de métabolisation est donc secondaire chez les consommateurs occasionnels d'alcool mais devient plus importante lorsque la consommation d'alcool devient chronique (Guengerich et al. 2018).

La catalase

La catalase constitue la troisième voie d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (***Figure 13)***. C'est une enzyme localisée dans le peroxysome et dont l'activité est dépendante du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Elle représente une voie enzymatique hépatique mineure mais joue un rôle important dans le métabolisme cérébral de l'éthanol. (Cederbaum et al. 2012)

La voie radicalaire

L'acétaldéhyde peut également être formé par une voie radicalaire, résultant de la réaction de l'éthanol avec des radicaux hydroxyles (-OH), générés lors du métabolisme de l'éthanol notamment par le CYP2E1 ou par d'autres mécanismes tels que la chaîne respiratoire mitochondriale (***Figure 13***) (Berr et al. 2001).

5.1.2.2 Métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate

L'aldéhyde déshydrogénase

Comme présenté dans la partie 3.2.1, l'acétaldéhyde déshydrogénase constitue la principale voie de métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate. L'ALDH est une enzyme tétramérique, dépendante du co-facteur NAD+, qui dégrade l'acétaldéhyde en acétate (***Figure 13***) (Berr et al. 2001). Elle est ubiquitaire mais se situe principalement dans le foie et le tissu adipeux.

Il existe 3 classes d'ALDH et 19 ALDH connues chez l'homme, pouvant être retrouvées dans les compartiments mitochondrial, microsomal et cytosolique. L'ALDH2 mitochondriale codée par le gène *ALDH2*, l'ALDH1A1 cytosolique et l'ALDH1B1 mitochondriale respectivement codées par les gènes *ALDH1A1 et ALDH1B1,* sont principalement responsables de l'oxydation de l'acétaldéhyde notamment lors de la consommation d'éthanol (Edenberg et al. 2018).

Il existe des polymorphismes génétiques pouvant entraîner des défauts héréditaires dans le métabolisme de l'acétaldéhyde notamment pour le gène *ALDH2.* En effet, 2 allèles existent pour ce gène, l'allèle *ALDH2*1* et l'allèle *ALDH2*2.* L'allèle le plus répandu dans le monde est l'*ALDH2*1* qui code l'isoforme actif de l'enzyme. L'allèle *ALDH2*2* est fréquemment retrouvé dans la population asiatique et code un isoforme inactif de l'enzyme. La présence d'un seul allèle *ALDH2*2* (sujet hétérozygote) suffit pour réduire l'activité de l'ALDH2 de plus de 90% (Seitz et al. 2010). Une accumulation d'acétaldéhyde est donc observée chez les personnes homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle *ALDH2*2.* Cette ALDH2*2 est considérée comme protectrice contre l'abus d'alcool en raison des effets désagréables associés à l'accumulation d'acétaldéhyde (rougissements du visage, bouffée de chaleur, vasodilatation, hypersudation, céphalée, nausée, vomissements, tachycardie) après une consommation d'alcool (Edenberg et al. 2018).

D'autres enzymes telles que l'aldéhyde oxydase, la xanthine oxydase, le cytochrome P450 (CYP2E1) peuvent également jouer un rôle dans le métabolisme de l'acétaldéhyde, mais leur contribution à l'activité métabolique totale est faible (Cederbaum et al. 2012).

5.1.3 Cancers associés à l'alcoolo-dépendance et l'acétaldéhyde

5.1.3.1 Epidémiologie

L'alcool est classé comme un cancérogène par le CIRC depuis 1988. Le CIRC a confirmé cette classification en 2007 puis en 2009 et a classé l'éthanol apporté par les boissons alcoolisées ainsi que l'acétaldéhyde associé à la consommation d'alcool dans le groupe des agents cancérogènes pour l'Homme (groupe 1).

L'alcool serait responsable, selon l'OMS, de 11% des cancers chez les hommes et 4,5% des cancers chez les femmes. Environ 28 000 nouveaux cas par an de cancers attribuables à l'alcool sont observés en France. L'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité liée aux cancers (2). Le risque de cancer augmente avec la dose totale d'alcool consommée et est indépendant du type de boissons (un verre standard de boisson alcoolisée contient 10g d'alcool pur) (2). La cancérogenèse s'explique par les propriétés intrinsèques de l'éthanol (López-Lázaro et al. 2016) mais principalement par la toxicité de son métabolite, l'acétaldéhyde (Testino, 2011; Seitz et al. 2010).

L'alcool augmente plus particulièrement le risque de développer des cancers des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, du colon, du rectum et également des cancers du sein (2). Le ***Tableau 12*** présente les différents cancers associés à la consommation d'alcool.

Tableau 12 : Caractéristiques et épidémiologie des différents cancers liés à la consommation d'alcool

Type de cancer	Description et facteurs de risque	Nouveaux cas de cancers liés à l'alcool / an en France (%)
Le cancer du sein	Cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme La consommation régulière d'alcool même en faible quantité (moins d'un verre par jour) augmente le risque de développement de cancer du sein de 10 % (17).	28 %
Le cancer colorectal	Le côlon est la partie de l'intestin suivant l'intestin grêle et s'étendant du cæcum au rectum. La paroi intérieure du côlon et du rectum est tapissée d'une muqueuse où peut se développer des tumeurs bégnines appelées les adénomes pouvant se transformer en cancer (18). Plus la consommation d'alcool est importante plus le risque de développer ce cancer est élevé.	24 %
Le cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS)	Les voies aérodigestives supérieures se composent de plusieurs organes: les fosses nasales, les sinus, le larynx, le pharynx, la cavité buccale, les glandes salivaires, l'œsophage. L'association entre le cancer des voies digestives supérieures et la consommation régulière d'alcool est jugée convaincante. L'alcool est un facteur de risque du cancer des voies aérodigestives supérieures et est retrouvé dans 90% d'entre eux (19).	20%
Le cancer du foie	Le cancer primitif du foie est une tumeur maligne se développant dans 90% des cas dans les cellules du foie, les hépatocytes. Le cancer est alors appelé carcinome hépatocellulaire. Dans de rares cas, la tumeur peut prendre naissance au niveau des cellules des canaux biliaires et est alors nommée cholangiocarcinome. La consommation répétée et prolongée (plus de 4 verres par jour) de boissons alcoolisées est le principal facteur de risque du cancer du foie primitif se développant suite à une cirrhose (20).	16%
Le cancer de l'estomac et de l'œsophage	L'estomac et l'œsophage sont des organes faisant partie du tube digestif. 90% des cancers de l'œsophage seraient dus à la consommation régulière d'alcool et/ou de tabac.	6% (cancer de l'estomac)

5.1.3.2 Accumulation et toxicité de l'acétaldéhyde après ingestion d'éthanol chez l'homme

Le métabolisme de l'éthanol conduit donc à la formation d'acétaldéhyde (Cederbaum et al. 2012). Plusieurs études ont montré une augmentation des concentrations en acétaldéhyde dans le sang, la salive et l'air expiré après ingestion de boissons alcoolisées chez l'homme (Yokoyama et al. 2010 ; Yokoyama et al. 2008 ; Mizumoto et al. 2017).

L'acétaldéhyde peut être retrouvé directement dans les boissons alcoolisées notamment dans les alcools dits forts (Lachenmeier et al. 2011). De plus, une partie de l'alcool ingéré est directement métabolisé en acétaldéhyde dans la bouche, par les cellules de la muqueuse du tractus digestif mais aussi par la flore microbienne (Nieminen et al. 2018). Cette métabolisation est majorée en cas d'hygiène dentaire défaillante (Salaspuro, 2007).

Les concentrations salivaires et sanguines d'acétaldéhyde endogènes sont très faibles chez l'homme, inférieures à 1 $\mu mol.L^{-1}$ (Lachenmeier et al. 2011 ; Ernstgård, 2009 ; Eriksson, 2007). Après consommation d'alcool, la salive présente des concentrations très élevées en acétaldéhyde par rapport à celles retrouvées dans le sang (Yokoyama et al. 2008) (***Tableau 13***). Après une dose modérée d'alcool, les taux d'acétaldéhyde dans la salive varient entre 18 et 143 $\mu mol.L^{-1}$ dans les 40 minutes suivant l'ingestion d'alcool (Homann et al. 1997).

L'étude de Yokoyama et al. 2008, met en évidence l'augmentation de la concentration salivaire et sanguine en acétaldéhyde dépendante du polymorphisme génétique de l'ALDH2. Les concentrations en acétaldéhyde au niveau salivaire pour les populations homozygotes pour l'ALDH2 active peuvent atteindre les 53 $\mu mol.L^{-1}$ et les 5 $\mu mol.L^{-1}$ au niveau sanguin après consommation d'alcool. Chez les populations hétérozygotes possédant une ALDH2 très peu active, les concentrations en acétaldéhyde au niveau salivaire atteignent les 76 $\mu mol.L^{-1}$ et jusqu'à 25 $\mu mol.L^{-1}$ au niveau sanguin après consommation d'alcool (Yokoyama et al. 2008 ; Mizumoto et al. 2017 ; Eriksson, 2007).

Ces concentrations retrouvées dans la salive sont très proches voire supérieures à la valeur minimale présentant une toxicité *in vitro* (Obe et al. 1977) (***Tableau 13***).

Tableau 13 : Valeurs d'exposition à l'acétaldéhyde suite à la consommation d'alcool

Acétaldéhyde	Endogène Salivaire	Salivaire (suite à la consommation d'alcool)		Valeurs minimales d'acétaldéhyde présentant une toxicité *in vitro*
		Valeurs	Référence	
Concentration ($\mu mol.L^{-1}$)	**<1 $\mu mol.L^{-1}$**	Valeurs maximales: **53 à 76 $\mu mol.L^{-1}$**	Yokoyama et al. 2008	**88 $\mu mol.L^{-1}$** (Obe et al. 1977) Echanges entre chromatides sœurs dans les cellules de hamster chinois
		Intervalle : **Entre 18 et 143 $\mu mol.L^{-1}$**	Homann et al. 1997	

Un taux élevé d'acétaldéhyde salivaire a également été trouvé chez les gros consommateurs d'alcool homozygotes ayant l'allèle *ADH1C*1* codant une ADH1C1 très active. Les données démontrent que ces populations ont une prédisposition à développer un cancer des voies aérodigestives supérieures, probablement en raison de niveaux élevés d'acétaldéhyde salivaire suite à la consommation d'alcool (Visapää et al. 2004).

Ces niveaux d'acétaldéhyde élevés dans la salive s'expliquent notamment par le métabolisme de l'éthanol effectué par les ADH au niveau buccal par les cellules de la muqueuse ainsi que par les microorganismes, et pourraient être à l'origine d'une augmentation du risque de cancers, liés à la consommation d'alcool, notamment au niveau des voies aérodigestives supérieures (Salaspuro, 2007 ; Visapää et al. 2004).

5.1.3.3 Cancérogenèse liée à l'acétaldéhyde

Les mécanismes de cancérogenèse liée à la consommation d'alcool ne sont pas clairement définis. Cependant, l'acétaldéhyde, métabolite toxique principal de l'alcool, semble jouer un rôle majeur dans la survenue de cancers liés à la consommation d'alcool (Testino et al. 2011 ; ANSES, 2014 ; López-Lázaro et al. 2016 ; Seitz et al. 2010). En raison de sa capacité, à induire des adduits à l'ADN ainsi que des pontages ADN-ADN et ADN-protéine, l'acétaldéhyde est un génotoxique, mutagène *in vivo* et *in vitro* (Medeiros et al. 2019 ; Setshedi et al. 2016) dont l'exposition chronique peut mener à une cancérogenèse.

L’acétaldéhyde est retrouvé dans la salive et le sang chez l’homme après ingestion d’alcool (Medeiros et al. 2019 ; Mizumoto et al. 2017). Il est également retrouvé dans le foie chez l’animal après exposition à l’éthanol (Eriksson et al. 1984).
Une augmentation des adduits à l'ADN (N2-éthyl-2’-désoxyguanine) induits par l'acétaldéhyde a été observée dans la muqueuse buccale de singes rhésus exposés à l'alcool (Balbo et al. 2016). Une augmentation des adduits à l’ADN spécifiques à l’acétaldéhyde a également été observée chez les patients japonais dépendants à l’alcool (Matsuda et al. 2006). Chez des patients alcooliques, une augmentation statistiquement significative des adduits à l’ADN dans les granulocytes et dans les lymphocytes est observée, comparée à des contrôles sains, cette augmentation serait attribuable à l’acétaldéhyde (Fang & Vaca, 1997).
L’acétaldéhyde est l'un des principaux responsables des effets fibrogéniques et mutagènes de l'alcool dans le foie (Setshedi et al. 2016).

De nombreuses preuves indiquent que l'acétaldéhyde est le principal facteur responsable du développement de la tumeur dans la carcinogenèse alcoolique du tractus gastro-intestinal (ECHA, 2016 ; Nieminen et al. 2018). L’acétaldéhyde est également soupçonné de participer aux effets cancérogènes, notamment des voies aérodigestives supérieures, observés à long terme chez les alcooliques (Salaspuro et al. 2020 ; Seitz et al. 2007). Ces données sont en adéquation avec les concentrations toxiques d’acétaldéhyde retrouvées notamment au niveau salivaire après consommation d’alcool.

Facteurs de sensibilité/susceptibilité : Le polymorphisme génétique de l’ADH et de l’ALDH

Des polymorphismes génétiques existent pour les enzymes du métabolisme de l’éthanol. Pour l’ADH, métabolisant l’alcool en acétaldéhyde, l'allèle *ADH1B*2* code pour une enzyme environ 40 fois plus active que l'enzyme codée par l'allèle *ADH1B *1*. De même, l'enzyme codée par l'allèle *ADH1C* 1* est 2,5 fois plus active que l'enzyme codée par l'allèle *ADH1C*2* (Bosron et al. 1993).
Pour l’ALDH, métabolisant l’acétaldéhyde en acétate, l’allèle *ALDH2*2* est très peu actif et agit de manière dominante (Seitz et al. 2010).

Les populations possédant les ADH1B2 et l’ADH1C1 très actives et l’ALDH2*2 inactive, sont moins à risque de devenir des consommateurs en raison de

l'accumulation d'acétaldéhyde provoquant des effets désagréables tels que le flush, les nausées et vomissements (Edenberg et al. 2018). Cependant, les individus consommant de l'alcool malgré ce déficit en ALDH2 active présentent un risque plus élevé de génotoxicité en raison de l'accumulation d'acétaldéhyde. L'allèle *ALDH2*2* est fréquemment retrouvé dans la population asiatique (Seitz et al. 2010). Dans la population japonaise, la présence de l'allèle *ALDH2*2* est liée à une augmentation du risque de tous les cancers chez les grands consommateurs.
Le risque de survenue d'un cancer du tractus aérodigestif associé à l'alcool est significativement élevé chez les personnes ayant une faible activité ALDH2 (Yokoyama et al. 2010). Il a été montré que la population asiatique possédant l'allèle *ALDH2*2* présentait une concentration salivaire en acétaldéhyde deux à trois fois plus élevée que les populations avec une ALDH2 active après consommation modérée alcool (Väkeväinen et al. 2000).

Le lien entre, un déficit en ALDH2 active et une ADH1B peu active, et le risque élevé de cancer de l'œsophage chez les gros consommateurs d'alcool à Taiwan a été établi (Lee et al. 2008). Ce même constat a été fait chez les populations asiatiques en générale. Le génotype *ADH1B*1* entraîne un métabolisme de l'alcool plus lent protégeant des effets indésirables à court terme dus à *ALDH2*2*, comme le flush conduisant alors les sujets *ALDH2*2* à consommer plus. Ainsi, le génotype *ADH1B*1* augmente le risque de cancers des VADS dans les populations asiatiques, en interaction avec *ALDH2*2* (Yokoyama et al. 2010 ; Berr et al. 2001) .

Pour une consommation d'alcool modérée à élevée, la fréquence de l'allèle *ADH1C*1* très active et son taux d'homozygotie sont significativement associés à un risque accru de cancers des voies aérodigestives supérieures, du foie, du côlon et du sein chez la femme (Seitz et al. 2010 ; Visapää et al. 2004).

5.1.3.4 Mesures de prévention de l'exposition

Les recommandations

Afin de prévenir des cancers liés à l'alcool, Santé Publique France et l'Institut National du Cancer (INCa) ont publié en 2017, un rapport d'experts définissant les repères de consommation d'alcool. Il est conseillé de ne pas dépasser deux verres par jour avec au moins deux jours par semaine sans consommation.

Il s'agit d'un seuil permettant de minimiser le risque mais ne permettant pas d'atteindre le risque zéro de survenue de cancers (2, 21).

Des campagnes de prévention sont menées par l'Institut National du cancer, le ministère chargé de la santé et Santé Publique France afin d'informer le public des risques de développement de cancers liés à la consommation d'alcool (21, 22, 23). Ces campagnes sont mises en place en milieu professionnel et en milieu scolaire ou passent par des professionnels de santé tels que les médecins et les pharmaciens.

Rôle du pharmacien dans l'accompagnement des consommateurs à risque

Le pharmacien d'officine joue un rôle majeur lors de ces campagnes. En effet, il est en contact direct avec le public et doit d'une part, en tant que professionnel de santé, transmettre un message de prévention quant aux risques liés à la consommation d'alcool, et d'autre part, participer à l'éducation sanitaire. Le public peut être sensibilisé aux problèmes d'alcoolisme au sein de l'officine, à l'aide de supports visuels et éducatifs, de brochures d'information, de conseils et dialogues (24). Le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) propose différents documents et outils éducatifs abordant les risques liés à la consommation d'alcool (25).
Le pharmacien a également un rôle important dans le dépistage précoce des consommateurs à risques et peut orienter les patients vers des structures de prise en charge adaptées. Un outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève concernant l'alcool a été édité par Santé Publique France. Cet outil permet d'aider les professionnels de santé à évaluer la consommation des patients, et à leur proposer une intervention brève tout en assurant leur accompagnement (26).
Le patient peut être orienté selon sa consommation, vers différentes structures telles que des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), des consultations hospitalières d'alcoologie (ou d'addictologie), des postcures correspondant à un séjour dans un établissement spécialisé suite à un sevrage, ou vers un médecin. Des sites internet et lignes téléphoniques tels que Alcool Info Service sont également à la disposition du public (26).

Le pharmacien intervient également dans l'accompagnement et la prise en charge du patient alcoolo-dépendant lors de la dispensation de traitements tels que le disulfirame (24).

5.1.3.5 Traitement de l'alcoolo-dépendance : une accumulation d'acétaldéhyde

Le Disulfirame est un traitement utilisé dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance, dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'ALDH, enzyme dégradant l'acétaldéhyde, ce qui entraîne une accumulation d'acétaldéhyde dans la circulation systémique, produisant des effets désagréables (appelés « effet Antabuse ») pour le consommateur (bouffées congestives du visage, maux de tête, tachycardie, hypotension, nausée, vomissement) dans les 15 à 30 premières minutes suivant la consommation de boissons alcoolisées. Ces effets persistent plusieurs heures, décourageant alors la consommation d'alcool (Wright et al. 2012)

5.1.4 Les autres cancers liés à l'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde est retrouvé sous forme de gaz et de vapeur dans l'air intérieur à des concentrations plus élevées que celles retrouvées dans l'air extérieur. Les fumeurs sont particulièrement exposés en raison de l'émission d'acétaldéhyde dans la fumée de cigarette.
Cependant, il n'existe pas de preuves suffisantes pour justifier du lien entre l'action directe de l'acétaldéhyde inhalé chez l'homme et la survenue de cancers (INERIS, 2018)(5).

5.2 Formaldéhyde : une exposition professionnelle

L'exposition au formaldéhyde peut se faire dans plusieurs secteurs professionnels, notamment dans le milieu médical et la thanatopraxie, dans lesquels le formaldéhyde est utilisé comme solution de conservation et désinfectant (Fontaine et al. 2008).
Les industries du bois, du plastique et du textile sont également très concernées par l'exposition au formaldéhyde, libéré par les résines utilisées pour la fabrication et le traitement de ces matériaux (Fontaine et al. 2008).

L'exposition au formaldéhyde dans le secteur professionnel est en baisse depuis 1982 (Delabre et al. 2019). Une étude réalisée par Institut de Veille Sanitaire (InVS) a montré que près de 200 000 travailleurs français étaient encore exposés à cette molécule en 2003 sur leur lieu de travail (Institut de Veille Sanitaire, 2007). L'étude de Delabre et al. 2019, a montré que près de 822 000 travailleurs étaient

potentiellement exposés en 1982 contre 90 000 en 2015 en France. Parmi ces travailleurs, 56% étaient salariés. Dans cette étude, l'agriculture était le secteur d'activité le plus représenté chez les salariés exposés au formaldéhyde, suivi du secteur des constructions spécialisées et de celui des activités pour la santé humaine.

Comme présenté précédemment, l'exposition au formaldéhyde peut se faire au quotidien via les environnements intérieurs des logements dans lesquels la concentration en formaldéhyde est bien supérieure à celle retrouvée dans l'environnement extérieur. Cependant, l'ANSES indique que le risque de cancer suite à l'exposition à l'air intérieur peut être exclu tant pour les adultes que pour les enfants. Toutefois, elle recommande de réduire les expositions en encourageant une meilleure ventilation des environnements intérieurs et en limitant la présence de formaldéhyde dans les produits destinés au grand public (27).

5.2.1 Le carcinome du nasopharynx : une maladie professionnelle

5.2.1.1 Epidémiologie

Le CIRC a conclu à l'existence de preuves suffisantes et solides indiquant le lien entre le risque de développement d'un cancer du nasopharynx et l'exposition au formaldéhyde (IARC, 2012).

Suite au décret n°2009-56 du 15/01/2009 paru au Journal officiel du 16/01/2009, le carcinome du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle pour les salariés du régime général, après une exposition de 5 ans au formaldéhyde lors de travaux spécifiques indiqués par le tableau 43 bis relatif aux affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique du livre IV du code de la sécurité sociale (***Tableau 14***). Le délai de prise en charge étant fixé à 40 ans.

Tableau 14 : Tableau 43 bis du régime général

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Carcinome du nasopharynx.	40 ans (sous réserve d'une exposition de 5 ans)	- Préparation de l'aldéhyde formique et de ses solutions (formol) à l'exception des travaux effectués en système clos. - Utilisation de l'aldéhyde formique dans les laboratoires d'histologie, d'anatomo-cyto-pathologie et en thanatopraxie à l'exception des travaux effectués en système clos. - Traitements des peaux mettant en œuvre de l'aldéhyde formique à l'exception des travaux effectués en système clos. - Fabrication de résines urée formol, mélamine formol, mélamine urée formol, phénol formol à l'exception des travaux effectués en système clos. - Travaux de fabrication des panneaux de bois constitués de fibres, particules ou lamelles mettant en œuvre des résines à base d'aldéhyde formique : préparation du mélange collant, collage et pressage, refroidissement des panneaux. - Imprégnation de papiers par des résines urée formol et mélamine formol. - Vernissage de parquets mettant en œuvre des résines urée formol. - Utilisation de résines urée formol pour la consolidation de terrain (mines et travaux publics). - Travaux d'apprêt et finition de voiles de tulle mettant en œuvre de l'aldéhyde formique. - Travaux d'extinction d'incendies.

Suite au décret n°2012-665 du 04/05/2012 paru au journal officiel le 06/06/2012, le carcinome du nasopharynx est également reconnu comme maladie professionnelle après une exposition au formaldéhyde pour les salariés et exploitants du régime agricole lors de travaux spécifiques indiqués par le tableau 28 bis relatif aux affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique du livre IV du code de la sécurité sociale (***Tableau 15***). Le délai de prise en charge étant fixé à 40 ans.

Tableau 15 : Tableau 28 bis du régime agricole

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Carcinome du nasopharynx	40 ans	Liste limitative des travaux : Travaux comportant la préparation ou l'emploi de l'aldéhyde formique, de ses solutions et de ses polymères, lors : - des opérations de désinfection ; - de la préparation des couches dans les champignonnières ; - du traitement des peaux, à l'exception des travaux effectués en système clos ; - de travaux dans les laboratoires.

Le formaldéhyde a été responsable d'un carcinome du nasopharynx, reconnu comme maladie professionnelle en 2016, le nombre de cas variant entre 0 et 1 pour les années précédentes.

L'augmentation du risque de cancer du nasopharynx est associée à une exposition répétée à concentration élevée correspondant à des pics supérieurs à 5 mg/m^3 (ANSES, 2018b).

Le cancer du nasopharynx

Le carcinome du nasopharynx, aussi appelé cavum, est une tumeur maligne développée à partir de l'épithélium du nasopharynx, cavité des voies aérodigestives supérieures allant de l'arrière des fosses nasales au-dessus du voile du palais jusqu'à la partie supérieure de la gorge (***Figure 14***) (28).

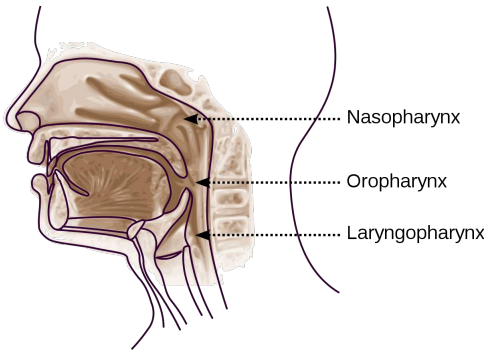


Figure 14 : Localisation du nasopharynx

Généralement, le cancer du nasopharynx s'étend tout d'abord aux ganglions lymphatiques du cou, entraînant des nodules. Parfois, une obstruction persistante du nez ou des trompes d'Eustache peut entraîner en premier lieu une sensation de plénitude ou des douleurs dans les oreilles, ainsi qu'une perte d'acuité auditive, en particulier de façon unilatérale. Les personnes peuvent aussi avoir des douleurs dans l'oreille, un visage gonflé, un écoulement nasal de pus et de sang, des ganglions lymphatiques et des saignements de nez. Une partie du visage ou un œil peut devenir paralysé (28).

Le diagnostic positif est évoqué devant des signes otologiques, rhinopharyngés (obstruction nasale, épistaxis) ou neurologiques, non spécifiques. Ces signes sont habituellement tardifs. Il est confirmé par l'examen O.R.L, et prouvé par l'examen anatomopathologique sur biopsie. Le diagnostic étiologique repose sur la notion d'exposition importante et/ou prolongée à l'aldéhyde formique, et la chronologie.

Le traitement repose essentiellement sur la radiothérapie, éventuellement complétée par chimiothérapie (INRS, 2018).

5.2.1.2 Cancérogenèse liée au formaldéhyde

Le formaldéhyde, connu pour sa capacité à induire des adduits à l'ADN et des pontages ADN-protéine et ADN-ADN, est un génotoxique mutagène *in vivo* et *in vitro* (ECHA, 2012 ; Peteffi et al. 2016). Il possède également des effets cytotoxiques notamment suite à la saturation des mécanismes de détoxification comme le glutathion. Cette cytotoxicité est à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire pouvant conduire des erreurs plus fréquentes lors de la réplication de l'ADN, et donc à des mutations. La génotoxicité et la cytotoxicité du formaldéhyde participent au processus de cancérogenèse (Bfr, 2006; ANSES, 2018b).

Le formaldéhyde induit des pontages ADN-protéine dans la muqueuse nasale des rats et dans les cornets nasaux des singes exposés par inhalation (Lu et al 2010 ; Moeller et al. 2011). De plus, une augmentation de la prolifération cellulaire de cellules épithéliales trachéo-bronchiques humaines transplantées dans un modèle de souris athymiques a été observée, confortant l'hypothèse d 'un mécanisme d'action similaire chez l'homme induisant le cancer du nasopharynx (ANSES, 2018b).

Une augmentation significative du nombre de cancers du nasopharynx associés à une exposition en pic (5 $mg.m^{-3}$) et cumulée au formaldéhyde a été observée chez des travailleurs (ANSES, 2018b ; Hauptmann et al. 2004). L'augmentation du risque relatif de mortalité par cancer du nasopharynx pour les catégories d'expositions élevées a été démontrée (Beane Freeman et al. 2013).

5.2.1.3 Mesures de prévention de l'exposition

Prévention médicale

Dans les secteurs professionnels exposant le personnel au formaldéhyde, les salariés doivent être informés du caractère cancérogène du formaldéhyde, du temps de latence entre le début de l'exposition et l'apparition éventuelle de la pathologie et du caractère non spécifique des symptômes initiaux(INRS, 2018).

Le contenu de l'examen initial n'est pas légalement détaillé et aucun examen ORL n'est requis lors de celui-ci.

Lors des examens médicaux périodiques, dont la fréquence n'a pas été définie par les consensus scientifiques, la recherche de signes d'irritation des muqueuses doit

être faite notamment à l'aide de la nasofibroscopie qui permet de visualiser tout le nasopharynx (INRS, 2018).

Prévention technique

Afin de protéger les travailleurs, les valeurs limites d'exposition professionnelle au formaldéhyde correspondant au VLEP 8h et VLCT ont été redéfinies par ANSES (***tableau 4***) (IARC, 2012).

Le premier principe de précaution est la suppression du risque, c'est-à-dire, la substitution du formaldéhyde par un autre composé (***Figure 15***).
Cependant, dans le cas où la substitution ne serait pas possible, le formaldéhyde doit être utilisé dans un système clos. L'employé doit apporter la preuve que des tentatives de substitution ont été faites (29).

Dans d'autres cas, des mesures de prévention collective telles que l'adaptation des procédés mis en œuvre afin de limiter les contacts entre opérateurs et formaldéhyde, de diminuer les émissions de formaldéhyde, de diminuer les quantités stockées au poste de travail, doivent être appliquées (INRS, 2018).
L'atmosphère doit présenter une concentration en formaldéhyde la plus basse possible et respecter les valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives françaises.

Pour des travaux exceptionnels et de courte durée, des équipements de protection individuelle peuvent être nécessaires. Dans tous les cas, les mesures de prévention collective doivent avoir priorité sur les mesures de prévention individuelle.
Lors de l'utilisation de solutions aqueuses de formaldéhyde (30-70 %), le port de gants en caoutchouc butyle ou en caoutchouc nitrile est nécessaire. Le port d'un appareil de protection oculaire est obligatoire (INRS, 2018).
Dans le cas d'une exposition possible aux vapeurs et aérosols de formaldéhyde, le port d'un appareil de protection respiratoire adapté est recommandé. Cet appareil de protection doit être équipé d'une cartouche filtrante de type B pour les vapeurs, ou de type BP3 lors de l'utilisation d'un aérosol (INRS, 2018).

Le personnel doit être informé des risques présentés par le formaldéhyde et des précautions à prendre aux postes de travail.

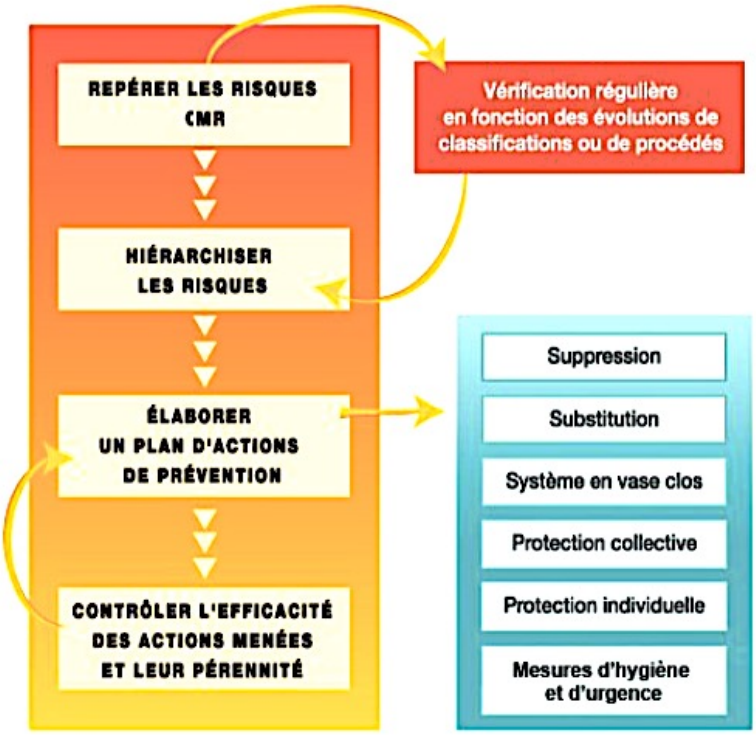


Figure 15 : Prévention du risque d'exposition aux CMR (INRS, 2020a)

5.2.2 Les autres cancers liés au formaldéhyde

Le CIRC a conclu en 2009 qu'il existait des preuves suffisantes justifiant du lien entre l'inhalation de formaldéhyde et la survenue de la leucémie myéloïde chez l'Homme (Hauptmann et al. 2009 ; Zhang et al. 2010). Cependant les preuves justifiant le lien entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de cancers des fosses nasales et des sinus de la face ont été jugées limitées (IARC, 2012) (12).

6. Conclusion

Le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont à l'origine d'adduits à l'ADN, de pontages ADN-ADN et ADN-protéines, d'effets mutagènes et clastogènes *in vitro* et *in vivo* (INERIS, 2017 ; ANSES, 2018b ; ECHA, 2016 ; ECHA, 2012). Ces lésions à l'ADN sont également retrouvées dans les modèles animaux et chez les patients atteints de cancers exposés aux aldéhydes (ECHA, 2016 ; Wang et al. 2009 ; ECHA, 2012 ; Fenech et al. 2016 ; Balbo et al. 2016). Les lésions à l'ADN provoquées par l'acétaldéhyde sont notamment observées chez les patients consommateurs d'alcool traduisant un rôle majeur de l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool, dans la cancérogenèse liée à la consommation d'alcool (Matsuda et al. 2006; Fang & Vaca, 1997).

La génotoxicité des aldéhydes a donc été retenue comme l'un des mécanismes étant à l'origine de la cancérogenèse observée après exposition au formaldéhyde et l'acétaldéhyde (ANSES, 2018b ; ANSES, 2014). D'autres expérimentations montrent l'implication de voies de réparations mutagènes, telles que la polymérase η, qui semble être recrutée à la chromatine après exposition aux aldéhydes, dont la signature mutationnelle a été mise en évidence chez les patients atteints d'hépatocarcinome et présentant des facteurs de risques associés à une consommation d'alcool (Supek et al. 2017). Les mutations survenant suite à une exposition au formaldéhyde et à l'acétaldéhyde peuvent toucher notamment des gènes suppresseurs de tumeur tels que le gène *p53* induisant un risque accru de survenue de cancers (Shaham et al. 2003 ; Recio et al. 1992 ; Swenberg et al. 2011). Certains polymorphismes génétiques des enzymes de métabolisation de l'acétaldéhyde telles que l'ALDH2 peu active (codée par l'allèle *ALDH2*2*) retrouvée dans les populations asiatiques jouent un rôle dans l'augmentation des risques de survenue de cancers lors de la consommation d'alcool (Seitz et al. 2010 ; Lee et al. 2008 ; Yokoyama et al. 2010).

Les lésions à l'ADN causées par les aldéhydes pourraient être détectées et utilisées comme biomarqueurs afin de prévenir de façon précoce l'apparition de cancers liés à l'exposition aux aldéhydes. L'utilisation de leurs effets génotoxiques pourrait être envisagée notamment dans les cancers déjà établis présentant comme caractéristique, un défaut des mécanismes de réparations de l'ADN.

7. Perspectives

Afin de prévenir au mieux l'apparition de cancers liés à l'exposition aux aldéhydes, les lésions à l'ADN et les adduits aux protéines induits par ces derniers pourraient être détectés de façon précoce. Une autre utilisation des effets génotoxiques des aldéhydes pourrait être envisagée notamment dans les cancers déjà établis, dont les cellules présentent un défaut des mécanismes de réparations nécessaires à la survie des cellules exposées aux aldéhydes.

7.1 Biomarqueurs et diagnostic précoce

7.1.1 Biomarqueurs d'une cancérogenèse liée à l'alcoolo-dépendance

La quantification des adduits à l'ADN et aux protéines induits par l'acétaldéhyde lors du métabolisme de l'alcool pourrait servir de biomarqueur permettant une détection précoce de l'alcoolo-dépendance et des cancers qui y sont liés (Heymann et al. 2019 ; Conduah et al. 1998). Cependant, la différenciation des adduits provoqués par l'acétaldéhyde lié à la consommation d'alcool et ceux provoqués par l'acétaldéhyde endogène, ou lié à d'autres sources reste difficile.

Des études montrent la possibilité de mesurer dans les urines les adduits N2-éthyl-désoxyguanine, induits par l'acétaldéhyde suite à la consommation d'alcool par différentes méthodes telles que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ou chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Brooks et al. 2005). Cependant, ces adduits ont été détectés dans des échantillons d'urine prélevés sur des personnes qui s'étaient abstenues de boire de l'alcool pendant une semaine avant le test, suggérant que la lésion urinaire pourrait résulter soit d'acétaldéhyde formé de manière endogène, soit d'un agent éthylant endogène (Matsuda et al. 1999). Ce résultat remet en question l'utilité du N2-éthyl-désoxyguanine urinaire comme marqueur spécifique de lésion à l'ADN lié à la consommation d'alcool.

7.1.2 Biomarqueurs d'une cancérogenèse liée au formaldéhyde

De nombreuses études concernent l'identification de biomarqueurs d'exposition spécifiques au formaldéhyde tels que le formaldéhyde et l'acide formique urinaires, les lésions à l'ADN représentées par l'apparition de micronoyaux, d'échanges entre

chromatides sœurs, mais aucun de ces bio-marqueurs ne semble satisfaisant (Chiarella et al. 2016).

Le formaldéhyde est connu pour former des liaisons covalentes avec les protéines telles que les protéines du sérum sanguin comme l'albumine (Carraro et al. 1999). Ces adduits protéiques sont étudiés pour être utilisés directement comme biomarqueur, mais révèlent également un groupement haptènique reconnu par le système immunitaire, induisant une réponse immunitaire humorale. Un dosage des anticorps spécifiques aux adduits protéiques formés est donc envisageable comme biomarqueur (Carraro et al. 1999 ; Chiarella et al. 2016). Cependant de nombreuses données sont en faveur d'un passage minime du formaldéhyde inhalé dans la circulation systémique (ANSES, 2018b). La réponse immunitaire pourrait alors être due à la réactivité du formaldéhyde endogène avec les protéines du sérum sanguin. De plus, le renouvellement de ces protéines rend à long terme, la mesure de ces adduits protéiques difficile (Chiarella et al. 2016).

Tout comme les adduits provoqués par l'acétaldéhyde, les quantifications des adduits à l'ADN et des pontages ADN-ADN, ADN-protéines, induits par le formaldéhyde en cas d'exposition professionnelle pourraient servir de biomarqueurs permettant une détection précoce du risque de cancer du nasopharynx (Swenberg et al. 2011). Au niveau du tractus respiratoire, les données concernant l'utilisation de ces biomarqueurs se limitent aux modèles *in vitro* et aux modèles animaux *in vivo*. La détermination de la fiabilité et de l'applicabilité de ces biomarqueurs dans le contexte de surveillance humaine à l'exposition au formaldéhyde, nécessite la validation et l'optimisation des méthodes avant la mise en place d'études chez les populations exposées (Chiarella et al. 2016). De plus, la quantification du nombre d'adduits provoqués par l'exposition au formaldéhyde s'avère encore difficile car elle est confondue avec la présence d'un fond naturel substantiel d'adduits dû au formaldéhyde (Swenberg et al. 2011).

L'influence du polymorphisme génétique impactant l'efficacité interindividuelle du métabolisme sur les niveaux de formaldéhyde exogène, l'exposition à d'autres xénobiotiques et la présence de formaldéhyde endogène sont des facteurs rendant difficile l'identification de biomarqueurs satisfaisants, à une exposition au formaldéhyde exogène inhalé (Chiarella et al. 2016).

7.2 Potentielles utilisations médicales des effets génotoxiques des aldéhydes

L'implication des mécanismes de réparation face aux lésions à l'ADN, créées par une exposition aux aldéhydes a été démontrée précédemment. Les protéines BRCA1 et BRCA2 intervenant dans le mécanisme de recombinaison homologue protègent des effets génotoxiques des aldéhydes (Tacconi et al. 2017).

Les mutations hétérozygotes des gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2 sont un facteur de prédisposition génétique augmentant le risque de cancer du sein et de l'ovaire. Au niveau moléculaire, les protéines BRCA1 et BRCA2 jouent un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN et la réparation des cassures double brin par recombinaison homologue (HRR). Une déficience de BRCA1 ou BRCA2 provoque l'accumulation de lésions d'ADN. L'amélioration de l'état de santé des patients suite à la prise de médicaments chimiothérapeutiques endommageant l'ADN tels que le cisplatine met en évidence l'hypersensibilité des tumeurs déficientes en BRCA1 / 2 à des génotoxiques. Malgré les taux élevés de rémission initiale, la plupart des patients présentant un déficit en BRCA1 / 2 rechutent et finissent par mourir d'une maladie chimiorésistante. Par conséquent, il existe un besoin évident de développer des thérapies alternatives efficaces pour ce sous-ensemble de patients.
Des modèles cellulaires pour l'inactivation de BRCA1 / 2 avec une croissance tumorale par xénogreffe chez la souris démontrent que l'acétaldéhyde exogène réduit efficacement et sélectivement la survie des cellules et tumeurs déficientes en BRCA1 / 2, y compris celles qui sont chimiorésistantes à certaines thérapies.
L'acétaldéhyde et les médicaments qui augmentent les niveaux d'acétaldéhyde endogène tel que le disulfirame pourraient être efficaces dans le traitement des tumeurs déficientes en BRCA1 / 2 (Tacconi et al. 2017).

8. Bibliographie

Altemose, B., Gong, J., Zhu, T., Hu, M., Zhang, L., Cheng, H., … Zhang, J. (2015). Aldehydes in Relation to Air Pollution Sources: A Case Study around the Beijing Olympics. *Atmospheric Environment (Oxford, England : 1994)*, *109*, 61—69. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.02.056

ANSES. (2013). Valeurs guides de qualité d ' air intérieur L'acroléine.

ANSES. (2014). Proposition de valeurs guides de la qualité d'air intérieur : l'acétaldéhyde.

ANSES. (2018a). AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à la Mise à jour des valeurs guides de qualité d'air intérieur – Formaldéhyde.

ANSES. (2018b). Élaboration de VTR cancérogène par voie inhalée pour le formaldéhyde.

ATSDR. (1999). Toxicological Profile for Formaldehyde. *ATSDR's Toxicological Profiles*, (July). https://doi.org/10.1201/9781420061888_ch87

Balbo, S., Juanes, R. C., Khariwala, S., Baker, E. J., Daunais, J. B., & Grant, K. A. (2016). Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis*, *31*(5), 553–558. https://doi.org/10.1093/mutage/gew016

Barker, S., Weinfeld, M., & Murray, D. (2005). DNA-protein crosslinks: Their induction, repair, and biological consequences. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, *589*(2), 111–135. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2004.11.003

Batalha, J. R., Guimarães, E. T., Lobo, D. J., Lichtenfels, A. J., Deur, T., Carvalho, H. A., … Saldiva, P. H. (1999). Exploring the clastogenic effects of air pollutants in São Paulo (Brazil) using the Tradescantia micronuclei assay. *Mutation Research*, *426*(2), 229–232. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(99)00073-1

Beane Freeman, L. E., Blair, A., Lubin, J. H., Stewart, P. A., Hayes, R. B., Hoover, R. N., & Hauptmann, M. (2013). Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: an update of the NCI cohort. *American Journal of Industrial Medicine*, *56*(9), 1015–1026. https://doi.org/10.1002/ajim.22214

Berr, C., Clavel-chapelon, F., Dally, S., Daval, J., Fumeron, F., Girre, C., … Mathurin, P. (2001). Alcool Effets sur la santé. *Institut National de La Santé et de La Recherche Médicale(INSERM)*, *hal-015706*, 358.

Bfr. (2006). Toxicological Assessment of Formaldehyde, (023), 1–15.

Bittersohl, G. (1974). Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehyds. *Archiv fur Geschwulstforschung*, *43*(2), 172–176.

Bosron, W. F., Ehrig, T., & Li, T. K. (1993). Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Seminars in Liver Disease*, *13*(2), 126–135. https://doi.org/10.1055/s-2007-1007344

Brooks, P. J., & Theruvathu, J. A. (2005). DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*, *35*(3), 187–193. https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2005.03.009

Budinsky, R., Gollapudi, B., Albertini, R. J., Valentine, R., Stavanja, M., Teeguarden, J., … Recio, L. (2013). Nonlinear responses for chromosome and gene level effects induced by vinyl acetate monomer and its metabolite, acetaldehyde in TK6 cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *54*(9), 755–768. https://doi.org/10.1002/em.21809

Burgaz, S, Cakmak, G., Erdem, O., Yilmaz, M., & Karakaya, A. E. (2001). Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, *48*(2), 144–147.

Burgaz, Sema, Erdem, O., Cakmak, G., Erdem, N., Karakaya, A., & Karakaya, A. E. (2002). Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and

formaldehyde. *Biomarkers : Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, *7*(2), 151–161. https://doi.org/10.1080/13547500110113242

Carraro, E., Gasparini, S., & Gilli, G. (1999). Identification of a Chemical Marker of Environmental Exposure to Formaldehyde. *Environmental Research*, *80*(2), 132–137. https://doi.org/https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3875

Casanova, M, Deyo, D. F., & Heck, H. D. (1989). Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundamental and Applied Toxicology : Official Journal of the Society of Toxicology*, *12*(3), 397–417. https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90015-8

Casanova, Mercedes, Morgan, K. T., Gross, E. A., Moss, O. R., & Heck, H. d'D. (1994). DNA-Protein Cross-links and Cell Replication at Specific Sites in the Nose of F344 Rats Exposed Subchronically to Formaldehyde. *Fundamental and Applied Toxicology*, *23*(4), 525–536. https://doi.org/https://doi.org/10.1006/faat.1994.1137

Casanova, Mercedes, Morgan, K. T., Stemhagen, W. H., Everitt, J. I., Popp, J. A., & Heck, H. D. (1991). Covalent Binding of Inhaled Formaldehyde to DNA in the Respiratory Tract of Rhesus Monkeys: Pharmacokinetics, Rat-to-Monkey Interspecies Scaling, and Extrapolation to Man. *Toxicological Sciences*, *17*(2), 409–428. https://doi.org/10.1093/toxsci/17.2.409

Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*, *16*(4), 1–11. https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002.alcohol

Chang, H. L., Kuo, M. L., & Lin, J. M. (1997). Mutagenic activity of incense smoke in comparison to formaldehyde and acetaldehyde in Salmonella typhimurium TA102. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, *58*(3), 394–401. https://doi.org/10.1007/s001289900347

Chen, L., Wang, M., Villalta, P. W., Luo, X., Feuer, R., Jensen, J., … Hecht, S. S. (2007). Quantitation of an Acetaldehyde Adduct in Human Leukocyte DNA and the

Effect of Smoking Cessation, *20*(1), 108–113.

Chiarella, P., Tranfo, G., Pigini, D., & Carbonari, D. (2016). Is it possible to use biomonitoring for the quantitative assessment of formaldehyde occupational exposure? *Biomarkers in Medicine*, *10*(12), 1287–1303. https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0146

Clarisse, B., Laurent, A. M., Seta, N., Le Moullec, Y., El Hasnaoui, A., & Momas, I. (2003). Indoor aldehydes: measurement of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environmental Research*, *92*(3), 245–253. https://doi.org/10.1016/S0013-9351(03)00039-2

Conduah Birt, J. E., Shuker, D. E., & Farmer, P. B. (1998). Stable acetaldehyde--protein adducts as biomarkers of alcohol exposure. *Chemical Research in Toxicology*, *11*(2), 136–142. https://doi.org/10.1021/tx970169z

Conklin, D. J., & Bhatnagar, A. (2018). Aldehydes and Cardiovascular Disease. *Comprehensive Toxicology: Third Edition*, *13–15*, 514–537. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02038-9

Council National Research. (2011). *Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde*. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/13142

Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., & Carere, A. (1989). A comparative study on ethanol and acetaldehyde as inducers of chromosome malsegregation in Aspergillus nidulans. *Mutation Research*, *215*(2), 187–195. https://doi.org/10.1016/0027-5107(89)90183-8

Dallas, C. E., Scott, M. J., Ward, J. B. J., & Theiss, J. C. (1992). Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *Journal of Applied Toxicology : JAT*, *12*(3), 199–203. https://doi.org/10.1002/jat.2550120309

De Serres, F. J., & Brockman, H. E. (1999). Comparison of the spectra of genetic damage in formaldehyde-induced ad-3 mutations between DNA repair-proficient and

-deficient heterokaryons of Neurospora crassa. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, *437*(2), 151–163. https://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00081-2

Delabre, L., Garras, L., Houot, M., & Pilorget, C. (2019). Prévalences d'exposition professionnelle au formaldéhyde en France en 2015 et évolution depuis 1982. Résultats obtenus à partir de la matrice emplois-expositions du programme Matgéné

Dillon, D., Combes, R., & Zeiger, E. (1998). The effectiveness of Salmonella strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*, *13*(1), 19–26. https://doi.org/10.1093/mutage/13.1.19

Dong, J., & Moldoveanu, S. C. (2004). Gas chromatography – mass spectrometry of carbonyl compounds in cigarette mainstream smoke after derivatization with 2 , 4-dinitrophenylhydrazine, *1027*, 25–35. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.08.104

Duxin, J. P., & Walter, J. C. (2015). What is the DNA repair defect underlying Fanconi anemia? *Current Opinion in Cell Biology*, *37*, 49–60. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.09.002

ECHA. (2012). Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde EC number : 200-001-8 CAS number : 50-00-0, (Novembre), 23.

ECHA. (2016). Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of acetaldehyde (ethanal) EC number : 200-836-8 CAS number : 75-07-0, (September), 23.

Edenberg, H. J., & McClintick, J. N. (2018). Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases and alcohol use disorders: a critical review PROF. *Physiology & Behavior*, *176*(12), 139–148. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040

Eriksson, C. J., Atkinson, N., Petersen, D. R., & Deitrich, R. A. (1984). Blood and liver acetaldehyde concentrations during ethanol oxidation in C57 and DBA mice. *Biochemical Pharmacology*, *33*(14), 2213–2216. https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90656-7

Eriksson, P. (2007). Measurement of Acetaldehyde: What Levels Occur Naturally and in Response to Alcohol? *Novartis Foundation Symposium*, *285*, 247–255; discussion 256. https://doi.org/10.1002/9780470511848.ch18

Ernstgård, L. (2009). Influence of gender on the metabolism of alcohols in human saliva in vitro. *Archives of Oral Biology*, *54*(8), 737–742. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.04.011

Fagerberg, L., Hallström, B. M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., … Uhlén, M. (2014). Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*, *13*(2), 397–406. https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600

Fang, J. L., & Vaca, C. E. (1997). Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*, *18*(4), 627–632. https://doi.org/10.1093/carcin/18.4.627

Fenech, M., Nersesyan, A., & Knasmueller, S. (2016). A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutation Research*, *770*(Pt A), 46–57. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.005

Feron, V. J. (1979). Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Progress in Experimental Tumor Research*, *24*, 162–176. https://doi.org/10.1159/000402094

Feron, V. J., Kruysse, A., & Woutersen, R. A. (1982). Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, *18*(1), 23–31. https://doi.org/10.1016/0277-5379(82)90020-7

Feron, V. J., Til, H. P., de Vrijer, F., Woutersen, R. A., Cassee, F. R., & van Bladeren, P. J. (1991). Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, *259*(3–4), 363–385. https://doi.org/10.1016/0165-1218(91)90128-9

Flyvholm, M., & Andersen, P. (1993). Identification of Formaldehyde Releasers and Occurrence of Formaldehyde and Formaldehyde Releasers in Registered Chemical Products. *American Journal of Industrial Medicine*.

Fontaine, B. (2008). Expositions professionnelles au formaldéhyde. *Air pur* , 43–48.

Garcia, C. C. M., Angeli, J. P. F., & Freitas, F. P. (2011). Acetaldehyde Promotes Unequivocal Formation of 1,N2-Propano-2′-deoxyguanosine in Human Cells - Journal of the American Chemical Society. *Journal of the …*, 0–3. Retrieved from http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja2004686%5Cnpapers2://publication/uuid/91675D7F-5C17-4334-B5AF-5444C9E110D7

Gomes, R., & Meek, M. E. (2001). Acetaldehyde: Hazard characterization and exposure-response analysis. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, *19*(1), 1–21. https://doi.org/10.1081/GNC-100103578

Goullé, J. P., & Guerbet, M. (2015). Éthanol: Pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, *73*(5), 313–322. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2015.03.003

Grafström, R. C. (1990). In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. *Mutation Research*, *238*(3), 175–184. https://doi.org/10.1016/0165-1110(90)90009-z

Guengerich, F. P., & Avadhani, N. G. (2018). Roles of cytochrome P450 in metabolism of ethanol and carcinogens. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1032*, 15–35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98788-0_2

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, *144*(5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

Hauptmann, M., Lubin, J. H., Stewart, P. A., Hayes, R. B., & Blair, A. (2004). Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology*, *159*(12), 1117–1130. https://doi.org/10.1093/aje/kwh174

Hauptmann, M., Stewart, P. A., Lubin, J. H., Beane Freeman, L. E., Hornung, R. W., Herrick, R. F., … Hayes, R. B. (2009). Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(24), 1696–1708. https://doi.org/10.1093/jnci/djp416

HEI. (2007). Mobile-Source Air Toxics: A Critical Review of the Literature on Exposure and Health Effects. HEI Special Report 16.Health Effects Institute, Boston, MA. When, (November).

Hemminki, K., Falck, K., & Vainio, H. (1980). Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals: epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate . *Archives of Toxicology*, *46*(3–4), 277–285. https://doi.org/10.1007/BF00310445

Heymann, H. M., Gardner, A. M., & Gross, E. R. (2019). Aldehyde-induced DNA and protein adducts as biomarker tools for alcohol use disorder. *Trends Mol Med.* https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.12.003.

Hoffman, E. A., Frey, B. L., Smith, L. M., & Auble, D. T. (2015). Formaldehyde Crosslinking: A Tool for the Study of Chromatin Complexes *. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(44). https://doi.org/10.1074/jbc.R115.651679

Holmström, M., Wilhelmsson, B., Hellquist, H., & Rosén, G. (1989). Histological Changes in the Nasal Mucosa in Persons Occupationally Exposed to Formaldehyde Alone and in Combination with Wood Dust. *Acta Oto-Laryngologica*, *107*(1–2), 120–129. https://doi.org/10.3109/00016488909127488

Homann, N., Jousimies-Somer, H., Jokelainen, K., Heine, R., & Salaspuro, M. (1997). High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*, *18*(9), 1739–1743. https://doi.org/10.1093/carcin/18.9.1739

Hsieh, P. (2012). DNA Mismatch Repair: Dr. Jekyll and Mr. Hyde? *Molecular Cell*,

47(5), 665–666. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.020

Huang, Y., Gu, L., & Li, G.-M. (2018). H3K36me3-mediated mismatch repair preferentially protects actively transcribed genes from mutation. *Journal of Biological Chemistry*, jbc.RA118.002839. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002839

IARC. (2012). Chemical Agents and Related Occupations - Formaldehyde. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, *100F*, 401–435. Retrieved from http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf

IARC. (1999). IARC Monographs Volume 71, *71*(1985), 319–335.

INERIS. (2004). Seuils de Toxicité Aiguë Formaldéhyde (CH2O), 34.

INERIS. (2018). Acetaldehyde- Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. *INERIS–DRC-17-163632-11566A*, *Version N°*, 1–91.

INRS. (2004). Aldéhyde acétique - Fiche Toxicologique n°120, 2–9.

INRS. (2018). Régime général tableau 43 BIS Affections cancéreuses provoquées par l ' aldéhyde formique, 1–26.

INRS. (2020a). Agents chimiques CMR, 16. Retrieved from www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques

INRS. (2020b). Aldéhyde formique et solutions aqueuses-Fiche Toxicologique n°7, 1–17.

Jelski, W., Chrostek, L., Szmitkowski, M., & Laszewicz, W. (2002). Activity of class I, II, III, and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes in human gastric mucosa. *Digestive Diseases and Sciences*, *47*(7), 1554–1557. https://doi.org/10.1023/a:1015871219922

Johnson, R. E., Washington, M. T., Prakash, S., & Prakash, L. (2000). Fidelity of

human DNA polymerase eta. *The Journal of Biological Chemistry*, *275*(11), 7447–7450. https://doi.org/10.1074/JBC.275.11.7447

Kaden, D. A., Mandin, C., Nielsen, G. D., & Wolkoff, P. (2010). *Formaldehyde*. *WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization*.

Kimbell, J. S., Overton, J. H., Subramaniam, R. P., Schlosser, P. M., Morgan, K. T., Conolly, R. B., & Miller, F. J. (2001). Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: Binning nasal flux predictions for quantitative risk assessment. *Toxicological Sciences*, *64*(1), 111–121. https://doi.org/10.1093/toxsci/64.1.111

Kimbell, J. S., Subramaniam, R. P., Gross, E. A., Schlosser, P. M., & Morgan, K. T. (2001). Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: Comparisons of local flux predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicological Sciences*, *64*(1), 100–110. https://doi.org/10.1093/toxsci/64.1.100

Koeffler, H. P., McCormick, F. and, & Denny, C. (1991). Molecular Mechanisms of Cancer. *West J Med*, *155*, 505–514.

Kunugita, N., Isse, T., Oyama, T., Kitagawa, K., Ogawa, M., Yamaguchi, T., … Kawamoto, T. (2008). Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde. *Journal of Toxicological Sciences*, *33*(1), 31–36. https://doi.org/10.2131/jts.33.31

Kurtz, A. J., & Lloyd, R. S. (2003). 1,N2-deoxyguanosine adducts of acrolein, crotonaldehyde, and trans-4-hydroxynonenal cross-link to peptides via Schiff base linkage. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(8), 5970–5976. https://doi.org/10.1074/jbc.M212012200

Kuykendall, J. R., & Bogdanffy, M. S. (1994). Formation and stability of acetaldehyde-induced crosslinks between poly-lysine and poly-deoxyguanosine. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *311*(1), 49–56. https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90072-8

Lachenmeier, D. W., & Monakhova, Y. B. (2011). Short-term salivary acetaldehyde

increase due to direct exposure to alcoholic beverages as an additional cancer risk factor beyond ethanol metabolism. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, *30*(1), 3. https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-3

Lane, R. H., & Smathers, J. L. (1991). Monitoring aldehyde production during frying by reversed-phase liquid chromatography. *Journal - Association of Official Analytical Chemists*, *74*(6), 957–960.

LCSQA-INERIS. (2012). L'acétaldéhyde : Métrologie et état des lieux des niveaux de concentration en air intérieur.

LCSQA-INERIS. (2013). Air intérieur – Etude 8/3 Métrologie et niveaux de concentration du formaldéhyde en air intérieur : étude bibliographique. *Ineris*.

Lee, C.-H., Lee, J.-M., Wu, D.-C., Goan, Y.-G., Chou, S.-H., Wu, I.-C., … Wu, M.-T. (2008). Carcinogenetic impact of ADH1B and ALDH2 genes on squamous cell carcinoma risk of the esophagus with regard to the consumption of alcohol, tobacco and betel quid. *International Journal of Cancer*, *122*(6), 1347–1356. https://doi.org/10.1002/ijc.23264

Li, G. M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*, *18*(1), 85–98. https://doi.org/10.1038/cr.2007.115

Liber, H. L., Benforado, K., Crosby, R. M., Simpson, D., & Skopek, T. R. (1989). Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human hprt DNA sequence and mRNA expression. *Mutation Research Letters*, *226*(1), 31–37. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-7992(89)90089-4

Lipari, F., Dasch, J. M., & Scruggs, W. F. (1984). Aldehyde Emissions from Wood-Burning Fireplaces, (12), 326–330.

López-Lázaro, M. (2016). A local mechanism by which alcohol consumption causes cancer. *Oral Oncology*, *62*, 149–152. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.001

Lu, K., Collins, L. B., Ru, H., Bermudez, E., & Swenberg, J. A. (2010). Distribution of

DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, *116*(2), 441–451. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq061

Majer, B. J., Mersch-Sundermann, V., Darroudi, F., Laky, B., de Wit, K., & Knasmüller, S. (2004). Genotoxic effects of dietary and lifestyle related carcinogens in human derived hepatoma (HepG2, Hep3B) cells. *Mutation Research*, *551*(1–2), 153–166. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.02.022

Manzo-Avalos, S., & Saavedra-Molina, A. (2010). Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*(12), 4281–4304. https://doi.org/10.3390/ijerph7124281

Marchand, C., Bulliot, B., Le Calvé, S., & Mirabel, P. (2006). Aldehyde measurements in indoor environments in Strasbourg (France). *Atmospheric Environment*, *40*(7), 1336–1345. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2005.10.027

Masutani, C., Kusumoto, R., Yamada, A., Dohmae, N., Yokol, M., Yuasa, M., … Hanaoka, F. (1999). The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase η. *Nature*, *399*(6737), 700–704. https://doi.org/10.1038/21447

Materna, B. L., Jones, J. R., Sutton, P. M., Rothman, N., Harrison, R. J., Materna, B. L., … Sutton, P. M. (2010). Occupational exposures in California wildland fire fighting, *8894*. https://doi.org/10.1080/15298669291359311

Matsuda, T, Terashima, I., Matsumoto, Y., Yabushita, H., Matsui, S., & Shibutani, S. (1999). Effective utilization of N2-ethyl-2'-deoxyguanosine triphosphate during DNA synthesis catalyzed by mammalian replicative DNA polymerases. *Biochemistry*, *38*(3), 929–935. https://doi.org/10.1021/bi982134j

Matsuda, Tomonari, Kawanishi, M., Yagi, T., Matsui, S., & Takebe, H. (1998). Specific tandem GG to TT base substitutions induced by acetaldehyde are due to intra-strand crosslinks between adjacent guanine bases. *Nucleic Acids Research*, *26*(7), 1769–1774. https://doi.org/10.1093/nar/26.7.1769

Matsuda, Tomonari, Yabushita, H., Kanaly, R. A., Shibutani, S., & Yokoyama, A. (2006). Increased DNA damage in ALDH2-deficient alcoholics. *Chemical Research in Toxicology*, *19*(10), 1374–1378. https://doi.org/10.1021/tx060113h

Maul, R. W., & Gearhart, P. J. (2010). AID and somatic hypermutation. *Advances in Immunology*, *105*, 159–191. https://doi.org/10.1016/S0065-2776(10)05006-6

Medeiros, M. (2019). DNA Damage by Endogenous and Exogenous Aldehydes. *J. Braz. Chem. Soc., Vol. 30*, *30*(10), 2000–2009.

Meininghaus, R., Gonzalez-Flesca, N., Cicolella, A., & Emmanuelle, B. (2001). Indoor and outdoor aldehyde concentrations in a To cite this version : Indoor and outdoor aldehyde concentrations in a medium-sized French town. *Air Pollution 2001*, *47*.

Metz, B., Kersten, G. F. A., Hoogerhout, P., Brugghe, H. F., Timmermans, H. A. M., De Jong, A., … Jiskoot, W. (2004). Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: Reactions with model peptides. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(8), 6235–6243. https://doi.org/10.1074/jbc.M310752200

Mizumoto, A., Ohashi, S., Hirohashi, K., Amanuma, Y., Matsuda, T., & Muto, M. (2017). Molecular mechanisms of acetaldehyde-mediated carcinogenesis in squamous epithelium. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(9), 1–12. https://doi.org/10.3390/ijms18091943

Moeller, B. C., Lu, K., Doyle-Eisele, M., McDonald, J., Gigliotti, A., & Swenberg, J. A. (2011). Determination of N 2-hydroxymethyl-dG adducts in the nasal epithelium and bone marrow of nonhuman primates following 13CD 2-formaldehyde inhalation exposure. *Chemical Research in Toxicology*, *24*(2), 162–164. https://doi.org/10.1021/tx1004166

Monticello, T. M., Miller, F. J., & Morgan, K. T. (1991). Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *111*(3), 409–421. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90246-B

Monticello, T. M., Swenberg, J. A., Gross, E. A., Leininger, J. R., Kimbell, J. S., Seilkop, S., … Morgan, K. T. (1996). Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, *56*(5), 1012–1022.

Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y. F., Sato, S., Shimada, H., … Hayashi, M. (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study G. *Mutation Research*, *389*(1), 3–122. https://doi.org/10.1016/s1383-5718(96)00070-8

Natarajan, A. T., Darroudi, F., Bussman, C. J. M., & van Kesteren-van Leeuwen, A. C. (1983). Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays in vivo and vitro. *Mutation Research Letters*, *122*(3), 355–360. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-7992(83)90019-2

National Research Council (US) Committee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants. (2009). *Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants: Volume 3.* Washington (DC): Washington (DC): National Academies Press (US). https://doi.org/10.17226/12741

Neuss, S., Zeller, J., Ma-Hock, L., & Speit, G. (2010). Inhalation of formaldehyde does not induce genotoxic effects in broncho-alveolar lavage (BAL) cells of rats. *Mutation Research*, *695*(1–2), 61–68. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.12.001

Nieminen, M. T., & Salaspuro, M. (2018). Local acetaldehyde—an essential role in alcohol-related upper gastrointestinal tract carcinogenesis. *Cancers*, *10*(1), 1–23. https://doi.org/10.3390/cancers10010011

Noguchi, C., Grothusen, G., Anandarajan, V., Martínez-Lage García, M., Terlecky, D., Corzo, K., … Noguchi, E. (2017). Genetic controls of DNA damage avoidance in response to acetaldehyde in fission yeast. *Cell Cycle*, *16*(1), 45–58. https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1237326

Noori, P., & Hou, S. M. (2001). Mutational spectrum induced by acetaldehyde in the HPRT gene of human T lymphocytes resembles that in the p53 gene of esophageal cancers. *Carcinogenesis*, *22*(11), 1825–1830. https://doi.org/10.1093/carcin/22.11.1825

Obe, G., & Ristow, H. (1977). Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in chinese hamster cells in vitro. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *56*(2), 211–213. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0027-5107(77)90213-5

Ohta, T., Watanabe-Akanuma, M., & Yamagata, H. (2000). A comparison of mutation spectra detected by the Escherichia coli Lac+ reversion assay and the Salmonella typhimurium His+ reversion assay. *Mutagenesis*, *15*(4), 317–323. https://doi.org/10.1093/mutage/15.4.317

Olivier, M., Hollstein, M., & Hainaut, P. (2010). TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008

OQAI. (2006). Campagne nationale - Logements. Etat de la qualité de l'air dans les logements français - Rapport final, 183. Retrieved from http://www.oqai.fr/userdata/documents/Document_133.pdf

Patil, M., Pabla, N., & Dong, Z. (2014). Checkpoint kinase 1 in DNA damage response and cell cycle regulation, *70*(21), 4009–4021. https://doi.org/10.1007/s00018-013-1307-3.Checkpoint

Paustenbach, D., Alarie, Y., Kulle, T., Schachter, N., Smith, R., Swenberg, J., … Horowitz, S. B. (1997). A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *50*(3), 217–263.

Peña-Diaz, J., Bregenhorn, S., Ghodgaonkar, M., Follonier, C., Artola-Borán, M., Castor, D., … Jiricny, J. (2012). Noncanonical Mismatch Repair as a Source of Genomic Instability in Human Cells. *Molecular Cell*, *47*(5), 669–680. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.07.006

Peteffi, G. P., da Silva, L. B., Antunes, M. V., Wilhelm, C., Valandro, E. T., Glaeser, J., … Linden, R. (2016). Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicology and Industrial Health*, *32*(10), 1763–1773. https://doi.org/10.1177/0748233715584250

Rao, X., Kobayashi, R., White-Morris, R., Spaulding, R., Frazey, P., & Charles, M. J. (2001). GC/ITMS measurement of carbonyls and multifunctional carbonyls in PM2.5 particles emitted from motor vehicles. *Journal of AOAC International*, *84*(3), 699–705.

Recio, L., Sisk, S., Pluta, L., Gross, E. A., Chen, Z., Morgan, K., & Walker, C. (1992). Advances in Brief p53 Mutations. *Cancer Research*, *52*, 6113–6116.

Salaspuro, M. (2007). Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer. *Novartis Foundation Symposium*, *285*, 80-96,198-199. https://doi.org/10.1002/9780470511848.ch6

Salaspuro, M. (2020). Local Acetaldehyde: Its Key Role in Alcohol-Related Oropharyngeal Cancer. *Visceral Medicine*, *36*(3), 167–174. https://doi.org/10.1159/000507234

Scheer, M. A., Schneider, K. J., Finnigan, R. L., Maloney, E. P., Wells, M. A., & Clemens, D. L. (2016). The involvement of acetaldehyde in ethanol-induced cell cycle impairment. *Biomolecules*, *6*(2), 1–11. https://doi.org/10.3390/biom6020017

Schmid, E., Göggelmann, W., & Bauchinger, M. (1986). Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and Salmonella typhimurium. *Mutagenesis*, *1*(6), 427–431. https://doi.org/10.1093/mutage/1.6.427

Schmid, O., & Speit, G. (2007). Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies. *Mutagenesis*, *22*(1), 69–74. https://doi.org/10.1093/mutage/gel053

Seitz, H. K., & Homann, N. (2007). The role of acetaldehyde in alcohol-associated cancer of the gastrointestinal tract. *Novartis Foundation Symposium*, *285*, 110-114,198-199. https://doi.org/10.1002/9780470511848.ch8

Seitz, H. K., & Meier, P. (2007). The role of acetaldehyde in upper digestive tract cancer in alcoholics. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *149*(6), 293–297. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.12.002

Seitz, H. K., & Stickel, F. (2010). Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: Role of genetics in ethanol metabolism. *Genes and Nutrition*, *5*(2), 121–128. https://doi.org/10.1007/s12263-009-0154-1

Setshedi, M., Wands, J. R., & Monte, S. M. De. (2016). Acetaldehyde Adducts in Alcoholic Liver Disease Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease, *3*(March), 178–185. https://doi.org/10.4161/oxim.3.3.12288

Shaham, J., Bomstein, Y., Gurvich, R., Rashkovsky, M., & Kaufman, Z. (2003). DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occupational and Environmental Medicine*, *60*(6), 403–409. https://doi.org/10.1136/oem.60.6.403

Solomons, K., & Cochrane, J. W. (1984). Formaldehyde toxicity. Part II. Review of acute and chronic effects on health. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, *66*(3), 103–106.

Sonohara, Y., Yamamoto, J., Tohashi, K., Takatsuka, R., Matsuda, T., Iwai, S., & Kuraoka, I. (2019). Acetaldehyde forms covalent GG intrastrand crosslinks in DNA. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–8. https://doi.org/10.1038/s41598-018-37239-6

Speit, G., Fröhler-Keller, M., Schütz, P., & Neuss, S. (2008). Low sensitivity of the comet assay to detect acetaldehyde-induced genotoxicity. *Mutation Research*, *657*(2), 93–97. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.07.010

Speit, G., & Merk, O. (2002). Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells. *Mutagenesis*, *17*(3), 183–187. https://doi.org/10.1093/mutage/17.3.183

Speit, G., Schütz, P., Högel, J., & Schmid, O. (2007). Characterization of the genotoxic potential of formaldehyde in V79 cells. *Mutagenesis*, *22*(6), 387–394. https://doi.org/10.1093/mutage/gem031

Supek, F., Lehner, B., Supek, F., Lehner, B., Supek, F., Lehner, B., & Supek, F. (2017). Clustered Mutation Signatures Reveal that Error-Prone DNA Repair Targets Mutations to Active Genes. *Cell*, *170*(3), 534-547.e23. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.003

Swenberg, J. A., Lu, K., Moeller, B. C., Gao, L., Upton, P. B., Nakamura, J., & Starr, T. B. (2011). Endogenous versus Exogenous DNA Adducts: Their Role in Carcinogenesis, Epidemiology, and Risk Assessment. *Toxicological Sciences*, *120*(Supplement 1), S130–S145. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq371

Tacconi, E. M., Lai, X., Folio, C., Porru, M., Zonderland, G., Badie, S., … Tarsounas, M. (2017). BRCA1 and BRCA2 tumor suppressors protect against endogenous acetaldehyde toxicity. *EMBO Molecular Medicine*, *9*(10), e201607446. https://doi.org/10.15252/emmm.201607446

Testino, G. (2011). The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica*, *6*(4), 313–320. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879847%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3391950

Thredgold, L., Gaskin, S., Heath, L., Pisaniello, D., Logan, M., & Baxter, C. (2019). Understanding skin absorption of common aldehyde vapours from exposure during hazardous material incidents. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. https://doi.org/10.1038/s41370-019-0127-4

Väkeväinen, S., Tillonen, J., Agarwal, D. P., Srivastava, N., & Salaspuro, M. (2000). High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *24*(6), 873–877.

Viegas, S., Ladeira, C., Nunes, C., Malta-Vacas, J., Gomes, M., Brito, M., … Prista, J. (2010). Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, *5*(1), 25. https://doi.org/10.1186/1745-6673-5-25

Visapää, J. P., Götte, K., Benesova, M., Li, J., Homann, N., Conradt, C., … Seitz, H. K. (2004). Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut*, *53*(6), 871–876. https://doi.org/10.1136/gut.2003.018994

Voulgaridou, G.-P., Anestopoulos, I., Franco, R., Panayiotidis, M. I., & Pappa, A. (2011). DNA damage induced by endogenous aldehydes: Current state of knowledge. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *711*(1–2), 13–27. https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2011.03.006

Wakata, A., Miyamae, Y., Sato, S., Suzuki, T., Morita, T., Asano, N., … Hayashi, M. (1998). Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS. MMS. Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenicity . *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *32*(1), 84–100.

Walworth, N., Davey, S., & Beach, D. (1993). Fission yeast chkl protein kinase links the rad checkpoint pathway to cdc2. *Nature*, *363*, 368. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/363368a0

Wang, M., Cheng, G., Balbo, S., Carmella, S. G., Villalta, P. W., & Hecht, S. S. (2009). Clear differences in levels of a formaldehyde-DNA adduct in leukocytes of smokers and nonsmokers. *Cancer Research*, *69*(18), 7170–7174. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1571

Wang, M., J. McIntee, E., Cheng, G., Shi, Y., Villalta, P. W., & Hecht, S. S. (2000). Identification of DNA adducts of Acetaldehyde. *Chemical Research in Toxicology*, *13*, 1149–1157. https://doi.org/10.1021/tx000118t

Wangenheim, J., & Bolcsfoldi, G. (1988). Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, *3*(3), 193–205. https://doi.org/10.1093/mutage/3.3.193

Wilson, T. M., Vaisman, A., Martomo, S. A., Sullivan, P., Lan, L., Hanaoka, F., …

Gearhart, P. J. (2005). MSH2-MSH6 stimulates DNA polymerase eta, suggesting a role for A:T mutations in antibody genes. *The Journal of Experimental Medicine*, *201*(4), 637–645. https://doi.org/10.1084/jem.20042066

World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. *Global status report on alcohol* (Vol. 65). https://doi.org/10.1037/cou0000248

Woutersen, R. A., Appelman, L. M., Van Garderen-Hoetmer, A., & Feron, V. J. (1986). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology*, *41*(2), 213–231. https://doi.org/10.1016/0300-483x(86)90201-5

Wright, P., & O'Neill, M. F. (2012). Psychopharmacology. *Core Psychiatry: Third Edition*, 585–615. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3397-1.00039-2

Yokoyama, A., Omori, T., & Yokoyama, T. (2010). Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and a new strategy for prevention and screening for cancer in the upper aerodigestive tract in east asians. *Keio Journal of Medicine*, *59*(4), 115–130. https://doi.org/10.2302/kjm.59.115

Yokoyama, A., Tsutsumi, E., Imazeki, H., Suwa, Y., Nakamura, C., Mizukami, T., & Yokoyama, T. (2008). Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *32*(9), 1607–1614. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00739.x

Yoon, J.-H., Prakash, S., & Prakash, L. (2009). Highly error-free role of DNA polymerase ? in the replicative bypass of UV-induced pyrimidine dimers in mouse and human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(43), 1819–1824. https://doi.org/doi?10.1073?pnas.0910121106

Zhang, L., Tang, X., Rothman, N., Vermeulen, R., Ji, Z., Shen, M., … Lan, Q. (2010). Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*(1), 80–88. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0762

Zhao, Y., Gregory, M. T., Biertümpfel, C., Hua, Y.-J., Hanaoka, F., & Yang, W. (2013). Mechanism of somatic hypermutation at the WA motif by human DNA polymerase η. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(20), 8146–8151. https://doi.org/10.1073/pnas.1303126110

Zimmerman, B. T., Crawford, G. D., Dahl, R., Simon, F. R., & Mapoles, J. E. (1995). Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Growth Inhibition: Delayed Cell Cycle Progression and Induction of Apoptosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *19*(2), 434–440. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01527.x

9. Indexation des sites Internet

1. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers
2. https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool
3. https://www.britannica.com/science/aldehyde
4. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/formaldehyde.html
5. https://www.cancer-environnement.fr/525-Acetaldehyde.ce.aspx
6. https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=1149
7. https://www.cancer-environnement.fr/181-Formaldehyde.ce.aspx
8. https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr
9. https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=5025
10. http://www.ncert.nic.in/ncerts/l/lech203.pdf
11. https://www.cliffsnotes.com/study-guides/chemistry/organic-chemistry-ii/aldehydes-and-ketones/reactions-of-aldehydes-and-ketones
12. http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch17/ch17-3-0.html
13. http://perso.numericable.fr/chimorga/Niveau_L2L3/carbo/carbo.php
14. https://www.news-medical.net/life-sciences/Imine-Hydrolysis-(French).aspx
15. https://sites.google.com/site/anthonycrastoorganicchemistry/resonance
16. https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=216&tid=39
17. https://ishh.fr/cancer-du-sein/alcool-et-cancer-du-sein-trop-de-femmes-ignorent-le-lien/
18. https://www.cancer-environnement.fr/397-Colorectal.ce.aspx
19. https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/cancer-voies-aerodigestives-superieures/
20. https://curie.fr/dossier-pedagogique/lalcool-principal-facteur-de-risque-de-cancer-du-foie-primitif
21. https://www.cancer-environnement.fr/294-Alcool-et-cancer.ce.aspx
22. http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Prevention-des-cancers-campagne-d-information-sur-l-alcool-et-l-alimentation
23. https://www.e-cancer.fr/Acces-thematique/Prevention-des-cancers
24. https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2001-3-page-237.htm
25. http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Prevention-des-cancers-campagne-d-information-sur-l-alcool-et-l-alimentation

26. https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Alcool/Alcool-reperer-les-consommateurs-a-risque
27. https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-risques-sanitaires-liés-à-la-présence-de-formaldéhyde
28. https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l'oreille/cancers-de-la-bouche,-du-nez-et-de-la-gorge/cancer-du-nasopharynx
29. https://www.anses.fr/fr/content/substances-cancérogènes-mutagènes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LOWENSKI Lauran INE : 3105001191V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 / 10 / 2020 à 18h30. Amphithéâtre ou salle : PAULING
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : GARÇON Prénom : Guillaume

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

Date : 21/09/2020
Signature:

Avis du président du jury

Nom : GARÇON Prénom : Guillaume

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

Date : 21/09/2020
Signature:

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 24/09/2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2020

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2019/2020

Nom : LOWENSKI

Prénom : Lawran

Titre de la thèse : Rôle des aldéhydes dans l'instabilité génomique conduisant à la survenue de cancers (Le formaldéhyde et l'acétaldéhyde)

Mots-clés : Aldéhydes, exposition, instabilité génétique, mutation, cancer, génotoxicité, cancérogenèse, prévention

---

Résumé :

Le formaldéhyde et l'acétaldéhyde sont des composés toxiques respectivement classés comme cancérogènes avérés et potentiels chez l'homme. Le formaldéhyde est reconnu comme cause du cancer du nasopharynx d'origine professionnelle. L'acétaldéhyde, métabolite de l'éthanol, est classé comme cancérogène avéré chez l'homme lorsqu'il est associé à une consommation de boissons alcoolisées. Ces deux aldéhydes très réactifs provoquent des adduits à l'ADN, à l'origine d'effets mutagènes, clastogènes, démontrés *in vivo* et/ou *in vitro*. Les mécanismes de réparation de ces lésions à l'ADN pourraient également être responsables de mutations et conduire à une instabilité génétique. La génotoxicité a été retenue comme l'un des mécanismes à l'origine de la cancérogenèse observée après exposition à ces deux aldéhydes. Le polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation des aldéhydes joue également un rôle important dans la cancérogenèse. Afin de protéger les populations humaines de ces composés toxiques, des valeurs de référence sont définies et des mesures de prévention à l'échelle individuelle et collective sont mises en place.

Membres du jury :

Président, directeur et conseiller de thèse:

Monsieur Guillaume GARÇON, Professeur des Universités en toxicologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseurs :

Madame Anne GARAT, Maître de conférences en toxicologie – Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille,

Madame Céline VARLET, Pharmacien, Pharmacie Montebello Lille,

Monsieur Bérenger LEVESQUE, Pharmacien Assurance Qualité Libération, Delpharm, Lille