

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

Santé / Environnement / Travail





*Le Bulletin de veille scientifique présente régulièrement l'actualité scientifique, telle que perçue par les chercheurs qui signent les notes de lecture. Celles-ci traitent de sujets variés, dont certains en forte résonance avec l'actualité du moment.*

*C'est le cas de ces avancées scientifiques repérées sur la période de mai à septembre 2016, dans les domaines de l'écotoxicologie, de la santé et des risques sanitaires appréhendés par un regard social. Une des publications montre le transfert des nanoparticules à travers les chaînes trophiques aquatique et terrestre ; une autre rapporte leur impact sur la flore du sol ou sur le microbiote, ainsi que sur les cellules du système immunitaire en conditions in-vitro.*

*Par ailleurs, des articles ciblent des progrès menés sur l'exposition aux produits chimiques. L'un d'eux met en avant comment un substitut du BPA, le BPS, peut lui-aussi présenter un caractère obésogène. Une publication fait état de l'intérêt d'appliquer à l'Homme la mesure de la distance ano-génitale pour identifier des expositions à des substances reprotoxiques, dès lors qu'une standardisation de la méthode est entérinée. Une autre publication porte sur l'identification d'un marqueur précoce, la perte olfactive, en lien avec les maladies neurologiques et l'exposition aux pesticides.*

*Concernant les micro-organismes, deux études rapportent comment les transferts de gènes de résistance bactérien sont susceptibles de passer de l'animal de rente à l'homme, ainsi que l'apparition de nouvelles souches potentiellement virulentes pour l'Homme après réassortiments du génome viral de la grippe du porc.*

*La bioaccessibilité d'un contaminant dans les sols est liée aux caractéristiques physico-chimiques du sol et à la spéciation du contaminant. La bioaccessibilité gastrique et intestinale de contaminants présents dans les sols a été étudiée ainsi que les liens entre des données de bioaccessibilité de trois métaux dans les sols et des pathologies neurologiques chez l'enfant.*

*Enfin, une note suggère que les caractéristiques physiques mais également psychosociales de l'environnement du travail peuvent avoir un impact sur la santé, non seulement avant mais aussi après le départ à la retraite. Une autre note met en relation le nombre de cas d'hospitalisations en service de pneumologie et les coûts monétaires liés à la concentration en particules atmosphériques, ainsi que sur la mortalité cardiovasculaire.*

*Gérard Lasfargues*



**Agents physiques ..... 7****Transfert de nanomatériaux dans les chaînes alimentaires..... 8**

Camille LARUE

Cette note fait ressortir les derniers progrès réalisés en nano-écotoxicologie avec un nombre de plus en plus important d'articles relatifs au transfert des nanoparticules dans des chaînes trophiques composés d'un milieu préalablement contaminé (sol ou eau), et de deux ou trois maillons trophiques comprenant des détritivores, des herbivores et des carnivores. Dans certains cas, les auteurs mettent en évidence une bioamplification de la contamination dans la chaîne trophique. Ces résultats sont significatifs en termes d'évaluation et de gestion des risques pour la sécurité alimentaire.

**Effets des nanoparticules d'argent sur les communautés bactériennes ..... 12**

Laurence VERNIS

Les nanoparticules d'argent (AgNPs) sont utilisées en grandes quantités dans différentes industries, dont les industries agro-alimentaires et de la santé. A cause de leurs propriétés anti-bactériennes spécifiques, il est important d'évaluer leur effet sur les populations bactériennes qui nous entourent et conditionnent notre santé. Cette note présente deux articles qui ont analysé l'impact des AgNPs sur deux communautés bactériennes : les bactéries du sol, et la flore intestinale. Il apparaît que de faibles doses de particules perturbent l'équilibre bactérien dans les deux cas. L'effet observé sur le microbiote intestinal suggère des altérations comparables à celles observées au cours de dysbioses (asthme, diabète, obésité).

**Impacts des nanotubes de carbone sur la santé : relation structure effets inflammatoires ..... 15**

Amei HADJ-ZIANE-ZAFOUR

Les nanotubes de carbone sont largement utilisés dans les divers secteurs de la nanotechnologie et l'Homme y est largement exposé. Les effets de leur impact sur la santé restent toujours une question d'actualité. Cette note montre les effets inflammatoires pulmonaire et pleurale des nanotubes de carbone à une ou plusieurs parois. L'impact des nanotubes à double paroi sur le système immunitaire inné a été mis en évidence par des études in-vitro et se manifeste par des réponses inflammatoires. Ainsi, des mesures de précautions particulières restent toujours nécessaires lors de l'exposition des travailleurs à ces nano-objets.

**Agents chimiques..... 19****Evaluation de procédés biologiques et chimiques utilisés pour la dégradation des pesticides contaminants de l'eau afin de limiter les effets sur l'environnement. .... 20**

Jean-Christophe GARRIGUES

L'eau et les sols sont contaminés par l'utilisation de pesticides nécessaires à la protection des cultures, des fruits et des légumes. Depuis plusieurs années, des méthodes biologiques et chimiques sont développées pour éliminer ces pesticides de l'eau et limiter l'exposition à ces substances. La bioremédiation utilise des lits bactériens pour assurer la dégradation de ces agents chimiques alors que dans la dégradation oxydative, un agent réducteur, le Fer, est chargé d'initier la réaction. Les paramètres à prendre en compte pour optimiser les procédés sont multiples : volumes, concentration, nature des agents chimiques, évaluation du risque en fin de traitement. Les deux études présentées dans cette note montrent les avancées obtenues pour deux voies de dégradation, offrant ainsi une alternative au rejet d'effluents dans l'environnement ou dans les réseaux d'eaux usées incompatibles avec ces agents chimiques.

**Le Bisphénol S, utilisé comme substitut au Bisphénol A présente-t-il le même caractère obésogène ? ..... 24**

Laila LAKHAL

L'exposition au BPA a été fortement liée au risque de développement de l'obésité et des maladies métaboliques associées. L'interdiction d'utilisation de ce composé conduit les industriels à utiliser des substituts, dont le BPS, dont les effets sur la santé ne sont pas connus. Plusieurs articles parus au cours des derniers mois soulignent le caractère obésogène du BPS, montrant qu'il semble aussi nocif voire plus que le BPA lui-même.

**Exposition anténatale au Triclosan ; distance anogénitale ..... 27**

Patrick THONNEAU

Le Triclosan est un produit biocide utilisé comme antibactérien et antifongique dans de nombreux produits de consommation courante, tels les pâtes dentifrices, bains de bouche, désinfectants et savons. Plusieurs études menées in vitro chez l'animal ont mis en avant des propriétés de type perturbateur endocrinien du Triclosan, en particulier des activités anti-androgéniques et anti-oestrogéniques. Cette étude épidémiologique montre une légère réduction de la circonférence crânienne chez les nouveau-nés garçons les plus exposés au Triclosan (résultats qui, toutefois, n'ont pas été trouvés dans deux études précédentes portant sur le Triclosan). Par ailleurs, cette étude ne permet pas de conclure que l'exposition prénatale au Triclosan modifie significativement la distance anogénitale du nouveau-né masculin ; la réplication d'une telle étude avec des dosages urinaires et sanguins répétées, associés à des mesures complètes de la sphère reproductive masculine, distance anogénitale mais aussi cryptorchidie, hernie inguinale et hypospadias, demeure donc importante et nécessaire. Il convient de noter que la distance anogénitale est souvent utilisée dans les études menées chez l'animal pour mesurer l'imprégnation androgénique lors d'expositions environnementales à des perturbateurs endocriniens. La distance anogénitale pourrait être un bon reflet, chez l'humain comme chez l'animal, de l'imprégnation androgénique survenue pendant la grossesse et régissant la mise en place des organes reproductifs externes et internes. Toutefois, la distance anogénitale est une mesure qui demeure encore difficile à utiliser en raison de difficultés de standardisation des méthodes utilisables chez l'homme.

**Exposition aux pesticides et maladies neurologiques. .... 32**

Karine AUDOUZE

De l'air ambiant à l'alimentation, la population est exposée à une multitude de substances chimiques dont les pesticides. De plus en plus d'études scientifiques suggèrent qu'une exposition aux pesticides peut favoriser l'apparition de maladies neurologiques. Les articles présentés abordent deux différents aspects: le premier propose une analyse mettant en jeu des revues systématiques de la littérature afin de mettre en évidence un possible lien entre le développement de maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives et l'exposition aux pesticides. Le second article porte sur l'identification d'un marqueur précoce, la perte olfactive, afin de faire un lien entre les maladies neurologiques et l'exposition aux pesticides.

**Agents biologiques..... 37****La dissémination dans l'environnement des gènes de résistances aux antibiotiques issus de l'élevage ..... 38**

Michel GAUTIER

L'émergence et la diffusion inquiétante de gènes de résistance aux antibiotiques a entre autres pour origine, une utilisation non maîtrisée de ces derniers en élevage. La recherche de gènes de résistance dans l'environnement de plusieurs élevages montre assez clairement une diversité importante de ces résistances. Les bactéries porteuses de ces gènes, souvent issues de l'animal, sont capables de transférer leurs gènes de résistance à des bactéries commensales adaptées à d'autres écosystèmes. Il apparaît aussi que les traitements des déchets animaux par des systèmes d'épuration ne font pas obstacle à la dissémination de ces gènes. C'est ainsi qu'on retrouve ces gènes de résistance dans l'environnement des exploitations (rivières, sol) et les cultures qui en sont issues. Par conséquent, un des moyens le plus efficace de lutte contre cette émergence est d'agir au niveau des élevages en limitant le plus possible l'utilisation des antibiotiques.

**Virus de la grippe du porc et risque d'infection chez les travailleurs de l'industrie du porc ..... 41**

Anne OPPLIGER et Julia KRAMER

Le virus de la grippe A(H1N1)pdm09 était présent dans les élevages de porcs au Royaume-Uni en 2010 et des cas ont aussi été rapportés en France (3). Ce virus se transmet facilement à l'homme, et vice-versa, ce qui implique la possibilité de réassortiments de son génome avec d'autres virus porcins et apparition de nouvelles souches potentiellement virulentes pour l'homme. La modélisation du risque d'infection des éleveurs de porcs montre que les protections respiratoires, lorsque les concentrations aéropartées sont très élevées, peuvent ne pas les protéger complètement. La vaccination des travailleurs de la filière porcine en association avec le respect des règles de base de biosécurité sont des mesures primordiales pour éviter les transmissions inter-espèces, voire de nouvelles pandémies de grippe telle que celle observée en 2009.

## Qualité des milieux ..... 45

### Bioaccessibilité des métaux dans les sols : influence de la taille des particules et utilisation pour l'évaluation des risques sanitaires ..... 46

Muriel MAZZUCA

Le sol est un compartiment de l'environnement très complexe, hétérogène et dynamique qui se caractérise par de nombreux paramètres et interactions à prendre en compte dans l'évaluation des risques sanitaires. La bioaccessibilité d'un contaminant dans les sols dépend de sa mobilité et de son piégeage dans ce compartiment. Ainsi les facteurs influençant sa bioaccessibilité sont liés aux caractéristiques physico-chimiques du sol et à la spéciation du contaminant. L'intégration de la bioaccessibilité d'un contaminant présent dans les sols est destinée à effectuer une évaluation des risques sanitaires plus réaliste et spécifique au site que l'utilisation de sa concentration totale dans le sol. Il reste à déterminer les facteurs susceptibles de l'influencer et de pouvoir établir des relations dose-effet afin d'appréhender aux mieux les risques liés aux sites et sols pollués. Les liens entre des paramètres physico-chimiques des sols (taille des particules et vieillissement) et la bioaccessibilité gastrique et intestinale de contaminants présents dans les sols ont été étudiés ainsi que les liens entre des données de bioaccessibilité de trois métaux dans les sols et des pathologies neurologiques chez l'enfant.

### Protéger les travailleurs du froid : mieux comprendre pour mieux agir ..... 52

Ludwig VINCHES et Stéphane HALLÉ

De nombreux travailleurs sont exposés à des contraintes de froid intense. Affectant leur concentration et leur dextérité, ces conditions de travail peuvent aussi avoir un impact sur leur santé (gelures, hypothermie, etc.). Bien que l'effet du froid sur l'organisme soit de mieux en mieux documenté, la réponse cognitive à des expositions plus ou moins prolongées au froid reste encore à approfondir. Cette note présente une méthodologie d'évaluation des performances cognitives de participants exposés à une contrainte thermique froide. Elle pourrait être adaptée à des situations de travail en froid extrême. Ensuite, des avancées significatives dans la compréhension des phénomènes de transport de masse et thermique à travers les matériaux de vêtements de protection contre le froid sont présentées. Elles regardent spécifiquement les effets des caractéristiques géométriques, structurelles et de masse de ces différentes couches de textile.

## Pathologie ..... 55

### Etude des conséquences neurotoxiques d'une exposition prénatale au chlorpyrifos chez deux espèces de rongeur et de liens possibles avec les troubles neurodéveloppementaux. .... 56

Agnès PETIT-PAITEL

En raison de sa présence dans l'environnement, l'exposition à des niveaux subtoxiques de CPF constitue un danger pour la santé publique, notamment en favorisant la survenue de troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre autistique. Les deux études choisies démontrent sur deux espèces de rongeur qu'une exposition courte à des doses subaiguës de CPF en période prénatale, période de grande vulnérabilité, a des conséquences néfastes au niveau cérébral. Chez le cobaye, dont le développement cérébral est proche de l'humain, le CPF induit au stade pré-pubère des troubles de la mémoire et de l'apprentissage spatiaux. D'autre part, chez des souris présentant spontanément un comportement proche de l'autisme, le CPF prénatal exacerbe le stress oxydant cérébral et la production d'un médiateur lipidique impliqué dans l'inflammation et le développement cérébraux. Cette hypothèse expliquerait la contribution environnementale dans le risque autistique.

### Quelles voies de réponse au stress en présence de nanoparticules et quelles conséquences? ..... 60

Laurence VERNIS

Depuis quelques années les nanoparticules sont utilisées massivement dans les industries chimique, alimentaire, et de la santé. Ces particules peuvent s'accumuler dans l'environnement et les tissus des organismes. Or, les tests de viabilité cellulaire ne permettent pas d'évaluer la génotoxicité potentielle de ces éléments dans le cadre d'une exposition chronique. Cette note met en avant des articles qui ont traité de nanoparticules couramment utilisées, les particules de titane (TiO<sub>2</sub>) et de silice (SiO<sub>2</sub>). Les effets des nanoparticules ont été testés à des doses subtoxiques, ne provoquant pas la mort des cellules. Il apparaît que les voies de réponse au stress oxydant

sont sollicitées dans les deux cas, révélant un déséquilibre de l'homéostasie redox des cellules en présence des nanoparticules.

## **Outils et méthodes ..... 63**

### **Perturbateurs endocriniens : de la définition à l'évaluation du risque sanitaire ..... 64**

Nadia QUIGNOT

La question de l'impact sanitaire des perturbateurs endocriniens est plus que jamais d'actualité pour les évaluateurs du risque. Leurs caractéristiques intrinsèques et leurs scénarii d'exposition (mélanges, faibles doses) en font des substances spécifiques et les méthodes d'évaluation du risque classiques apparaissent parfois limitées. Les deux articles analysés dans cette note détaillent des méthodes développées pour faire le lien entre exposition à ces perturbateurs endocriniens et risque au niveau de la population. De tels outils couplant la prise en compte du mécanisme d'action et une mesure fine de l'exposition permettent de définir de façon pertinente et quantitative un risque au niveau de la population.

## **Risques sanitaires et société ..... 69**

### **Conditions psycho-sociales au travail et liens possibles sur les performances cognitives après la retraite ..... 70**

Joy PERRIER

Notre activité professionnelle peut avoir un impact sur notre santé. Compte tenu de la forte prévalence des troubles cognitifs et physiques, avec le vieillissement, il semble important d'explorer les facteurs de risques liés à ces problèmes de santé. Les études décrites dans cette note suggèrent que les caractéristiques physiques mais également psychosociales de l'environnement du travail peuvent avoir un impact sur la santé non seulement avant mais aussi après le départ à la retraite. Cependant, les travaux actuels sur cette thématique restent peu nombreux; de nouvelles études évaluant ces effets à différentes périodes et, notamment, pré- et post-retraite sont nécessaires.

### **Exposition aux particules fines et problèmes respiratoires : de l'hospitalisation à la mortalité ..... 74**

Gilles MAIGNANT

Les particules fines ont un impact avéré sur la santé (hospitalisations, mortalité). Les deux articles sélectionnés pour cette note ciblent des situations locales au Brésil et aux Etats Unis et sont complémentaires. Le premier article permet, à travers un modèle statistique, d'estimer le nombre de cas d'hospitalisations et les coûts monétaires évitables (séries temporelles) ; tandis que le deuxième article utilise une méthode de géostatistique pour estimer spatialement et temporellement (de Lag0 à Lag5) les effets d'une augmentation de la concentration en PM2.5 sur la mortalité cardiovasculaire. Ainsi des corrélations entre niveaux de concentrations particulières et mortalités cardio-vasculaires sont démontrées.

***Les notes d'actualité scientifique reflètent le point de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent nullement le Comité éditorial ou l'Anses***

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Agents physiques

# Transfert de nanomatériaux dans les chaînes alimentaires

**Camille LARUE** | [camille.larue@ensat.fr](mailto:camille.larue@ensat.fr)

CNRS - Ecolab- Toulouse – France

**Mots clés : Bioamplification, chaîne alimentaire, chaîne trophique, écotoxicologie, milieu aquatique, milieu terrestre, nanoparticules, toxicité**

C'est un fait : les nanoparticules (NPs) ont envahi nos supermarchés (1) et notre environnement dans sa globalité (2,3). De nombreuses études traitent de leur toxicité sur divers organismes en utilisant différents scénarii d'exposition (voie environnementale vs. voie alimentaire). Depuis quelque temps, on constate également l'émergence de plus en plus importante de publications s'intéressant au transfert de nanomatériaux dans une chaîne trophique, abordant ainsi les inter-relations entre milieu contaminé et organismes producteurs primaires (tels que les végétaux), consommateurs primaires (herbivores) et secondaires (carnivores). Ces études ajoutent donc un niveau de complexité et se rapprochent ainsi un peu plus de la réalité environnementale. Pour illustrer cette nouvelle tendance, les trois articles choisis se focalisent respectivement sur une chaîne trophique aquatique à deux maillons (détritivore, carnivore) avec des NPs de TiO<sub>2</sub>, une chaîne trophique terrestre à deux maillons (détritivore, carnivore) exposée aux NPs d'Ag et une chaîne trophique terrestre à trois maillons (producteur primaire, herbivore, carnivore) en contact avec des NPs de CeO<sub>2</sub>.

## Transfert trophique et accumulation de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> du ver Néréis (*Perinereis aibuhitensis*) au juvénile de turbot (*Scophthalmus maximus*) dans une chaîne alimentaire marine benthique.\*

**Wang Z.** et al. (2016). Trophic transfer and accumulation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles from clamworm (*Perinereis aibuhitensis*) to juvenile turbot (*Scophthalmus maximus*) along a marine benthic food chain. *Water Res* vol.95:p250-59

### Résumé

Cet article rapporte le transfert de NPs de TiO<sub>2</sub> (20 nm, 10, 50 et 100 mg/L) dans une chaîne trophique aquatique: néréis (invertébré) et juvénile de turbot (poisson carnivore). Après 24h dans une eau de mer contaminée aux NPs, le néréis a accumulé le Ti surtout dans la partie inférieure du tractus digestif (60%) avec des facteurs de bioconcentration\* de 10,8 et 1,9 respectivement pour les expositions à 10 et 100 mg/L.

Le Ti s'accumule également dans les turbots nourris pendant 20 jours avec des néréis contaminés (branchie > intestin > estomac > peau > foie > muscle). Il n'y a pas de bioamplification\* (BMF\*=0,3). Après une étape de dépuración\*, la majorité du Ti est éliminée des animaux. Les turbots exposés par voie directe (par la colonne d'eau) accumulent plus de Ti et l'éliminent plus rapidement que ceux exposés par la voie alimentaire. Après exposition alimentaire, il n'y a pas de mortalité mais une modification de la hauteur de nage dans la colonne d'eau est observée, le développement des turbots est ralenti et des dommages sont visibles au niveau du foie et de la rate. Les chercheurs ont détecté une augmentation des lipides et une diminution des protéines qui altèrent les qualités nutritionnelles du turbot. La condition se révélant la plus toxique pour le turbot est l'exposition à 10 mg/L par voie directe (diminution de masse, de croissance, de la teneur en protéines et une

augmentation de la morbidité, des dommages au foie, de la teneur en lipides).

### Commentaire

Les conclusions des auteurs sont assez alarmistes vis-à-vis du transfert dans la chaîne alimentaire (mais sans bioamplification) et l'altération des qualités nutritionnelles du poisson. Néanmoins, il faut relativiser ces résultats, qui sont réversibles : la diminution du contenu en Ti des poissons est observée lorsque la source de pollution est supprimée.

Un paramètre confus est la concentration en Ti dans les sédiments puisque les auteurs n'ont pas suivi la partition du Ti entre la colonne d'eau et les sédiments. D'autre part, l'eau contaminée est renouvelée tous les jours pour maintenir une concentration constante en TiO<sub>2</sub> ; on peut donc s'attendre à une accumulation de Ti importante dans les sédiments, potentiellement supérieure à la concentration de 100 mg/L stipulée dans l'article. Enfin, la question de la spéciation des NPs dans les différents compartiments biologiques est abordée par les auteurs mais il n'y a pas de données fournies pour soutenir leurs hypothèses.

## Le transfert trophique de nanoparticules d'argent à partir d'un ver de terre perturbé la locomotion du collembole\*

**Kwak J.** et al. (2016). Trophic transfer of silver nanoparticles from earthworms disrupts the locomotion of springtails (*Collembola*). *J. Hazard Mater*, vol.315: p.110-16.

### Résumé

Cette étude s'intéresse au transfert de NPs d'Ag (0,2% PVP\* dispersant, <100 nm) dans une chaîne trophique à deux maillons : le ver de terre et le collembole\*. Un sol (loam sableux\*) est artificiellement contaminé avec des NPs d'Ag

(50 à 500 µg/g). Après sept jours d'exposition, le taux de survie, la création de galeries et la surface des turricules\* des vers ont significativement diminué à la plus forte concentration. Le contenu en Ag des vers n'est pas modifié après dépuración\* (24h) ; il augmente significativement aux plus fortes concentrations d'exposition sans dépuración.

Les collembolés\* nourris pendant six jours avec des vers dépurés ne contiennent pas d'Ag et ne montrent aucun symptôme de toxicité. À l'inverse, les collembolés ayant consommé des vers non dépurés exposés à 500 µg/g ont une teneur en Ag significativement plus importante que dans la condition témoin (nourriture : ver non exposé, non dépuré). Si leur survie n'est pas affectée, leur comportement est néanmoins perturbé avec une diminution de la mobilité aux plus fortes concentrations d'exposition.

La bioamplification de l'Ag dans cette chaîne trophique est très faible.

### Commentaire

Ce travail est relativement complet avec la prise en compte du devenir des NPs dans le sol (forme, dissolution), la validation croisée de certains résultats en utilisant différentes techniques complémentaires. De plus, différentes voies d'exposition (contact direct vs. alimentaire) sont envisagées pour mieux comprendre la contribution de chacune au transfert trophique. Quelques petites lacunes existent cependant comme l'étude de la taille des particules qui, bien qu'effectuée par les auteurs, n'apparaît pas plus précise que celle fournie par le producteur (<100 nm). Dans les expériences d'accumulation les écarts-types sont très importants ce qui suggérerait l'utilité d'un plus grand nombre d'individus pour obtenir des résultats plus fiables.

Un autre aspect qu'il serait intéressant de développer est la détermination de la spéciation de l'Ag le long de cette chaîne trophique (ions vs. NPs, ligand de l'atome d'Ag (Cl, S, NO<sub>3</sub>, ...)).

Enfin, la conclusion montre que, même s'il n'y a pas de mortalité aigüe, la modification du comportement des animaux dans leur environnement naturel pourrait entraîner une mort indirecte à cause d'une plus grande vulnérabilité vis-à-vis des prédateurs.

### Bioamplification du cérium dans une chaîne alimentaire terrestre : influence de la taille de la particule et du stade de développement

Majumdar S. et al. (2016). Cerium biomagnification in a terrestrial food chain: influence of particle size and growth stage. *Environ Sci Technol*. Vol. 50 (13): p 6782-92.

### Résumé

Cet article s'intéresse au transfert de nano et microparticules de CeO<sub>2</sub> (bâtonnet : 67 x 8 nm) dans une chaîne trophique terrestre : sol (mix loam sableux + terreau, 1000 ou 2000 mg/kg), une plante (haricot), un herbivore (larve de coccinelle) et un carnivore (punaise). Après 36 jours d'exposition, une augmentation significative de la concentration en Ce est détectée dans les feuilles (non visible après 22 et 29 jours d'exposition). La majorité du Ce consommé par les larves de coccinelle est éliminée dans les

fèces (98%). Au stade adulte, le Ce est plus internalisé avec seulement ≈33% excrété. L'excrétion est plus efficace quand il s'agit de NPs que de microparticules. Les punaises présentent également un contenu en Ce augmenté après exposition aux NPs (vs. microparticules). Aucun symptôme de toxicité n'est visible sur les plantes (pas de changement d'humidité, de biomasse et de croissance) et les insectes (pas d'augmentation de la mortalité, pas d'altérations morphologiques ou de déficits physiologiques). Il y a bioamplification\* du Ce du haricot à la punaise (BMF\*=5,3). Les BMF\* sont plus importants pour les microparticules du sol à la plante et de la plante à la larve de coccinelle (0,9 vs 0,4 pour les NPs) mais ils sont plus élevés pour les NPs dans le transfert vers la punaise (≈5,5 vs. 1,6 pour les microparticules). Les deux types de particules auront donc un devenir différent dans l'environnement.

### Commentaire

Cet article est particulièrement intéressant car il présente une chaîne trophique relativement complexe qui implique un transfert des NPs à travers quatre compartiments (sol, plante, herbivore, carnivore). Les équipes de recherche associées pour ce travail possèdent un vrai savoir-faire sur le sujet avec la publication de plusieurs papiers portant sur différents organismes. De plus, on peut noter le soin apporté à la mise en place de l'expérience (description précise du type de sol, des NPs, utilisation de standard de référence pour valider les méthodes). Néanmoins, le manque de protocoles normalisés pour les études sur les NPs entraîne des lacunes, par exemple le standard utilisé pour la quantification du Ce n'est pas sous forme de NPs ce qui peut modifier son comportement et donc biaiser la quantification ; de plus, le diamètre des microparticules n'est pas précisé.

Les auteurs mettent encore en avant l'importance de la spéciation du Ce sur le devenir des NPs, mais aucune donnée expérimentale n'est disponible. Un autre point qui aurait pu être intéressant à aborder est l'étude du comportement des insectes : par exemple est-ce que les coccinelles consomment plus ou moins de haricot selon le milieu dans lequel il a poussé (témoin, avec NPs ou microparticules).

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

L'étude de l'écotoxicologie des NPs atteint un niveau de complexité supplémentaire avec la prise en compte des relations trophiques au sein d'un écosystème donné. Pour l'instant, les résultats sont très contrastés avec certaines études mettant en évidence une bioamplification\* et donc un risque accru pour la sécurité alimentaire. A l'inverse, d'autres études constatent un effet de dilution des NPs d'un maillon trophique à l'autre. De nombreux paramètres semblent influencer ces résultats : durée d'exposition, stade de développement des organismes, espèce considérée,.... D'autres études sont donc nécessaires pour comprendre les mécanismes mis en jeu dans les transferts trophiques. Un mécanisme évoqué ici est la formation d'une barrière physique (effet d'encapsulation) par les NPs ce qui nuirait aux bons échanges entre l'organisme et son environnement (racine, branchie, poumon, intestin). La spéciation des contaminants apparaît également être un paramètre primordial.

Ces articles montrent également que le problème de l'harmonisation des matériels et méthodes n'est pas résolu puisqu'il manque toujours des caractéristiques nécessaires pour faire des inter-comparaisons. Diamètre nominal, phase cristalline, type de sol, protocole de contamination des milieux, suivi dans le temps de ces variables sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur les résultats de transfert et donc sur la toxicité.

**GENERAL CONCLUSION**

*With the study of trophic relationship in a given ecosystem, nano-ecotoxicology has reached a new level. Up to now, the results are quite contrasted with some studies demonstrating biomagnification (so an increased risk for food safety) while some others suggest a dilution of NP contamination throughout the food chain. Several factors can influence those results: exposure duration, growth stage of the organisms, species,... Therefore, more studies are required to deepen our understanding of the underlying mechanisms. One mechanism suggested through these studies is the formation of a physical barrier by NPs (trapping effect) that would disrupt the exchange between the organisms and the environment (root, gill, lung, intestine). Elemental speciation is also thought to be important.*

*Those articles also highlight the need for more normalized protocols since some important parameters for subsequent study comparisons are still missing. Nominal diameter, crystalline phase, soil type, contamination procedure and follow-up of these parameters can all deeply influence the translocation and the toxicity of NPs.*

**Lexique**

**Benthos** : ensemble d'organismes aquatiques vivant à proximité du fond des mers ou des cours d'eau. Par opposition, on parle de pélagos pour désigner l'ensemble des organismes qui occupent la tranche d'eau supérieure.

**Bioaccumulation** : accumulation d'un contaminant dans les tissus d'un organisme vivant après absorption dans son milieu de vie ou par consommation de proies contaminées. Il existe deux types de bioaccumulation : la bioconcentration et la bioamplification.

**Bioamplification** : absorption d'un contaminant et son accumulation dans les tissus à la suite de l'ingestion d'espèces du niveau trophique inférieur.

**BMF** : concentration dans un maillon supérieur / concentration dans un maillon inférieur.

**Bioconcentration** : absorption d'un contaminant et son accumulation dans les tissus d'organismes vivants après contact direct avec le milieu environnant.

**Collemboles** : classe de petits arthropodes pancrustacés. La plupart vivent dans les premiers centimètres du sol, mais de nombreuses espèces vivent au-dessus du sol, y compris dans la canopée des arbres tropicaux. Ils participent indirectement à la transformation de la matière organique et au cycle des nutriments.

**Dépuration** : action par laquelle on dégage un corps quelconque des matières qui en altèrent la pureté. Dans ce cas, le but est de vider les intestins.

**Loam** : classe texturale composée de moins de 52 % de sable, 28 à 50 % de limon et de 7 à 27 % d'argile. Selon les proportions, ce sera du loam sablonneux, limoneux ou argileux.

**PVP (polyvinylpyrrolidone)** : polymère organique souvent utilisé comme agent dispersant dans de nombreuses applications industrielles (E1201).

**Turricule** : rejet des vers de terre et des vers de vase, présents à la surface du sol.

**Publications de référence**

**1 Laboratoire national de métrologie et d'essais.** Rapport d'essai : dossier P156452. 2016. 26p

**2 Kolosnjaj-Tabi J.** et al. (2015). Anthropogenic carbon nanotubes found in the airways of Parisian children. *EBioMedicine*, vol. 2 (11): p1697-1704.

**3 Gottschalk F.** et al. (2013). Environmental concentrations of engineered nanomaterials: Review of modeling and analytical studies. *Environ Pollut*, vol.181: p287-300.

**Revue de la littérature**

**Anjum NA, Rodrigo MA,** et al. Transport phenomena of nanoparticles in plants and animals/humans. *Environ Res* 2016;151:233-43.

**Autres publications identifiées**

**Gupta GS, Kumar A,** et al. Assessment of agglomeration, co-sedimentation and trophic transfer of titanium dioxide

nanoparticles in a laboratory-scale predator-prey model system. *Sci Rep.* 2016;**6**:31422.

**Kubo-Irie M, Yokoyama M**, et al. The transfer of titanium dioxide nanoparticles from the host plant to butterfly larvae through a food chain. + 2016;**6**:23819.

**Chen Q, Hu X**, et al. Effect of subcellular distribution on nC<sub>60</sub> uptake and transfer efficiency from *Scenedesmus obliquus* to *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016;**128**:213-21.

**Chae Y, Kim SW**, et al. In vivo visual evaluation of nanoparticle transfer in a three-species terrestrial food chain. *Chemosphere.* 2016;**151**:101-7.

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

# Effets des nanoparticules d'argent sur les communautés bactériennes

**Laurence VERNIS** | [laurence.vernis-beringue@curie.fr](mailto:laurence.vernis-beringue@curie.fr)

Inserm, UMR3348 CNRS/Institut Curie, Orsay

Mots clés : **Alimentation, dysbiose, flore bactérienne, nanoparticules d'argent, populations bactériennes, sol, toxicité**

Les nanoparticules d'argent (AgNPs) sont couramment utilisées dans différents secteurs industriels, (alimentaire, habillement, cosmétique). Connues pour leurs propriétés antibactériennes, elles sont également utilisées dans le domaine médical. En conséquence, nos organismes sont exposés de façon plus ou moins intense aux AgNPs dans la vie de tous les jours. En particulier, lorsqu'elles sont ingérées, ces particules entrent en contact avec les populations bactériennes présentes dans le tube digestif, puis se retrouvent naturellement dans les effluents des stations d'épuration et s'accumulent dans les sols et les sédiments, deux autres compartiments dans lesquels les bactéries jouent un rôle majeur. Il est donc important d'évaluer la toxicité des AgNPs vis-à-vis des populations bactériennes qui assurent l'homéostasie de ces différentes niches.

Le premier article s'intéresse à l'influence des AgNPs sur la flore bactérienne du sol et tente d'évaluer l'effet des particules d'argent ionisées qui apparaissent avec le temps, ainsi que l'effet de la forme des particules, sur la toxicité induite chez une population bactérienne issue d'un échantillon de sol.

Le deuxième article analyse l'altération des populations microbiennes du tube digestif suite à une exposition aux AgNPs contenues dans l'alimentation. Les modifications observées de la flore bactérienne s'apparentent aux modifications décrites dans le cas de maladies métaboliques chroniques, comme le diabète. Cependant, les auteurs ont noté que le vieillissement des aliments s'accompagne de réactions de sulfuration des AgNPs. Ce phénomène est connu pour ralentir l'ionisation des AgNPs et donc leur toxicité (1).

## La forme et la capacité d'ionisation des nanoparticules d'argent influencent la diversité microbienne du sol : les « nanos » contrôlent les « micros ».

Zhai Y. et al. (2016) Silver Nanoparticles, Ions, and Shape Governing Soil Microbial Functional Diversity: Nano Shapes Micro. *Frontiers in microbiology*, vol. 7 : p1123.

### Résumé

Les nanoparticules d'argent (AgNPs) interfèrent avec les voies métaboliques microbiennes, au niveau de la cellule mais aussi au niveau des populations. L'influence de la forme des particules, ou encore l'importance des ions argent (Ag) relargués, sur la réponse des communautés bactériennes du sol est peu connue; ces aspects ont donc été étudiés en laboratoire. L'étude présentée analyse la contribution relative des espèces d'AgNPs et des espèces d'ions sur la toxicité, ainsi que l'impact de la forme des AgNPs sur la diversité des populations bactériennes du sol. Des échantillons de sol ont été préalablement collectés sur une zone plantée d'arbres à feuilles caduques, et mis en solution dans un tampon à pH 7. Après centrifugation à faible vitesse, les bactéries restent dans le surnageant qui a servi à l'étude. Les populations naturelles présentes dans le sol ont été exposées en laboratoire à différentes concentrations d'AgNPs, sous différentes formes (0,072 à 0,708 mg/L pour les particules sphériques de 15 nm de diamètre, 0,108 à 0,814 mg/L pour les particules sphériques de 20-40 nm de diamètre, 0,070 à 0,678 mg/L pour les particules plates, et 0,141 à 1,529 mg/L pour les particules en bâtonnet de 50 nm), pendant moins de deux heures. Pour réaliser cette expérience, le surnageant de centrifugation contenant les

bactéries a simplement été mélangé à des solutions d'AgNPs. Après exposition aux particules, les bactéries ont été ensemencées sur des milieux standardisés, contenant des sources de carbone et de substrats connus. Les changements métaboliques ont été évalués par mesures optiques et divers paramètres de couleur apparus pendant la croissance des bactéries sur ces milieux, et l'indice de Shannon, qui reflète la diversité bactérienne, a été calculé. Les résultats de cette étude indiquent clairement que la concentration d'AgNPs influe sur la toxicité en plus des ions Ag<sup>+</sup> libérés, et que la forme des AgNPs modifie de façon significative la composition de la population bactérienne. Les effets toxiques des AgNPs sont essentiellement reflétés par la diversité métabolique modifiée de la population bactérienne initiale. Les sols et les sédiments aquatiques sont les compartiments terminaux dans lesquels arrivent les AgNPs via les effluents d'eaux usées. Ainsi le temps de résidence des AgNPs y est plus élevé que dans les systèmes aquatiques, et les AgNPs non- ou peu dégradables s'y accumulent progressivement, ce qui renforce l'intérêt de l'étude selon laquelle à la fois les concentrations, mais aussi la forme des AgNPs jouent un rôle dans la composition des flores bactériennes.

### Commentaire

Cette étude est intéressante car elle s'appuie sur des échantillons naturels du sol, et donc les populations analysées sont tout à fait pertinentes, ce ne sont pas des reconstitutions. Cependant, les conclusions de ce travail ne sont pas facilement utilisables, pour plusieurs raisons. Il aurait d'abord été intéressant de multiplier les échantillons de flore bactérienne, en prélevant les sols dans des sites qui présentent des caractéristiques physicochimiques

différentes, telles que le pH, la salinité, la température, la teneur en fibres diverses, etc..., afin d'en évaluer l'impact. En effet, ces conditions peuvent largement influencer l'ionisation des particules, dont on sait qu'elle est principalement responsable des propriétés bactéricides des AgNPs (3). D'autre part, les sols et les sédiments naturels contiennent des composés variés qui présentent une pertinence écologique vis-à-vis des AgNPs, dans le sens où ils peuvent par exemple accélérer ou ralentir le phénomène de dégradation, de séquestration des AgNPs et modifier leur biodisponibilité. Les résultats obtenus sont probants, mais finalement peu surprenants: l'homéostasie des niches écologiques varie dès qu'un facteur de l'environnement varie, puisque c'est une situation d'équilibre. Il serait pertinent d'évaluer si les variations trouvées parmi les populations bactériennes s'accompagnent d'une altération de la santé globale des sols et des sédiments (matière organique, activité biologique, stabilité et densité des agrégats et texture du sol...).

### L'absorption de nanoparticules d'argent par voie orale perturbe le microbiote intestinal chez la souris.

Van den Brule S. et al. (2016). Dietary silver nanoparticles can disturb the gut microbiota in mice. *Particle and fibre toxicology*, vol13: p38

#### Résumé

Les nanoparticules d'argent (AgNPs) sont couramment utilisées dans l'industrie agroalimentaire, exposant nos organismes à des doses croissantes d'AgNPs par ingestion (4). A cause de leur activité antibactérienne bien connue, il est possible que ces nanoparticules interfèrent avec le microbiote intestinal. C'est cette question qui est étudiée dans cet article.

Des souris ont été alimentées avec de la nourriture contenant des doses croissantes d'AgNPs (0, 46, 460 or 4600 ppb) pendant 28 jours. La toxicité des particules sur les souris a été évaluée par l'évaluation de la prise de poids, de l'inflammation et de l'intégrité de l'intestin ; l'ADN bactérien a été estimé dans les matières fécales par séquençage de nouvelle génération (NGS). Les résultats obtenus ne montrent pas de toxicité globale chez les souris exposées; cependant les richesses spécifiques  $\alpha$  (nombre d'espèces) et  $\beta$  (nombre d'individus par espèce) ont été diminuées suite à l'exposition. Le ratio entre le phylum des *Firmicutes* (bactéries à Gram positif) et celui des *Bacteroides* (bactéries à Gram négatif anaérobies strictes) a augmenté. Cette donnée s'explique notamment par une augmentation en nombre des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae* (*Firmicutes*) et une diminution des bactéries de la famille *S24-7* (*Bacteroides*). La production d'ions Ag issus des particules semble expliquer l'effet sur les bactéries, puisqu'avec une alimentation ne permettant pas le relargage d'ions Ag<sup>+</sup>, l'effet n'est plus observé.

#### Commentaire

Les doses de nanoparticules utilisées dans cette étude n'ont pas induit de toxicité notable chez les souris exposées, alors que plusieurs études précédentes, utilisant des doses entre 5 et 500 fois plus élevées, avaient montré une toxicité importante. Ce point est donc intéressant car il se situe à des doses subtoxiques<sup>5</sup>, qui se rapprochent de celles rencontrées par nos organismes dans la vie courante. L'analyse des perturbations de la flore indique qu'elles sont similaires à celles observées au cours de maladies métaboliques telles que le diabète (dysbiose<sup>6</sup>), et on mesure désormais les nombreuses fonctions physiologiques du microbiote intestinal, considéré comme un « organe métabolique » à part entière (5). Il serait donc important dans l'avenir de rechercher des corrélations entre exposition chronique aux AgNPs, et survenue de pathologies liées à des dysbioses, telles que l'asthme, le diabète et l'obésité, dont l'incidence augmente très rapidement dans la population, ou encore l'intestin irritable ou la maladie de Crohn.

Un point non envisagé dans cette étude est la réversibilité de l'effet observé. Il serait intéressant de constater si la perturbation observée sur les populations bactériennes est réversible à plus ou moins long terme, et si le microbiote intestinal retrouve son état d'équilibre initial après une exposition aux AgNPs, à des concentrations et sur une durée variables.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études analysent l'impact d'AgNPs sur deux populations de bactéries : les bactéries du sol, et les bactéries de la flore intestinale, et les conclusions ont donc à la fois des portées écologiques et en santé. Elles utilisent des doses d'AgNPs assez faibles, qui n'induisent pas ou peu de toxicité chez les animaux, se rapprochant ainsi des doses auxquelles nos organismes peuvent se retrouver confrontés. Les deux publications concluent à un effet observable et notable sur les populations bactériennes considérées. Ainsi, ces données justifient de surveiller l'apparition d'effets chroniques, éventuellement associées à une exposition longue à de faibles doses. L'effet observé sur les sols suggère de surveiller désormais l'accumulation des particules dans ces compartiments situés en bout de chaîne (sols, sédiments aquatiques, nappes), consécutive à une utilisation massive des AgNPs dans de nombreuses industries, afin de prévenir des concentrations trop importantes. L'effet observé sur le microbiote intestinal souligne la nécessité de surveiller l'apparition de pathologies dans la population générale, connues pour être en lien avec des dysbioses (asthme, diabète, obésité...) et d'analyser d'éventuelles corrélations avec l'exposition aux AgNPs.

**GENERAL CONCLUSION**

*AgNPs' influence on two bacterial communities from soil and mouse gut has been studied. AgNPs levels used for these experiments are low and do not induce cell toxicity, and close to actual doses human organisms are exposed to. Both articles conclude that alterations in bacterial population (soil and gut) are observable and noticeable. Because ecological niches considered are different, conclusions raise health and ecological questions. Impact observed on soil suggests it might be relevant to monitor the accumulation of particles in some particular ecological compartments, such as soil, sediments from aquatic environment, ground water, that are in terminus position of the ecological chain, to prevent from reaching massive concentrations. Impact observed on gut microbiota underlines the need to surveil the development of particular diseases in the general population, known to be related to dysbiosis (asthma, diabetes, obesity...) and to analyse possible correlations with exposure to AgNPs.*

**Lexique**

**Dysbiose** : altérations de la flore intestinale ayant des conséquences négatives pour l'organisme hôte

**Homéostasie** : état d'équilibre d'un système biologique, maintenu autour d'une valeur bénéfique

**Ionisé** : atome ou molécule devenu électriquement chargé suite à l'acquisition ou à la perte de charge(s) électrique(s).

**Niche** : espace contraint caractérisé par des paramètres biologiques (espèces bactériennes ici) et physico-chimiques donnés, au sein d'un éco-système.

**Nanoparticules** : nano-objets dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire des particules dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm.

**Microbiote intestinal** : synonyme de flore intestinale, c'est l'ensemble des microorganismes présents dans le tube digestif d'un individu

**Subtoxique** : relatif à une dose très inférieure à la dose toxique qui entraîne la mort cellulaire.

**Sulfuration** : réaction chimique qui rajoute du soufre à un composé. Cette réaction peut se produire en particulier dans certains processus de corrosion des métaux.

**Publications de référence**

**1 Levard, C., Hotze, E. M., Colman, B. P., Dale, A. L., Truong, L., Yang, X. Y., Bone, A. J., Brown, G. E., Jr., Tanguay, R. L., Di Giulio, R. T., Bernhardt, E. S., Meyer, J. N., Wiesner, M. R., and Lowry, G. V.** (2013) Sulfidation of silver nanoparticles: natural antidote to their toxicity. *Environmental science & technology* 47, 13440-13448

**2 Garland, J. L., and Mills, A. L.** (1991) Classification and characterization of heterotrophic microbial communities on the basis of patterns of community-level sole-carbon-source

utilization. *Applied and environmental microbiology* 57, 2351-2359

**3 Volker, C., Oetken, M., and Oehlmann, J.** (2013) The biological effects and possible modes of action of nanosilver. *Rev Environ Contam Toxicol* 223, 81-106

**4 Anses.** (2015) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'expertise concernant la mise à jour des connaissances sur « l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanoparticules d'argent ». Saisine n° 2011-SA-0224

**5 Aitken, J. D., and Gewirtz, A. T.** (2013) Gut microbiota in 2012: Toward understanding and manipulating the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10, 72-74

**Revue de la littérature**

**Fröhlich, E. E., and Fröhlich, E.** Cytotoxicity of Nanoparticles Contained in Food on Intestinal Cells and the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17, 509

**Williams, K. M., Gokulan, K., Cerniglia, C. E., and Khare, S.** Size and dose dependent effects of silver nanoparticle exposure on intestinal permeability in an in vitro model of the human gut epithelium. *Journal of Nanobiotechnology* 2016; 14, 62.

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Impacts des nanotubes de carbone sur la santé : relation structure effets inflammatoires

Amel HADJ-ZIANE-ZAFOUR | amelzafour@yahoo.fr

Université SAAD DAHLAB Blida 1, Génie chimique, Blida, Algérie

Mots clés : Cellules THP-1, immunité innée, inflammation, instillation intratrachéale, nanotubes de carbone, toxicité

Les nanomatériaux manufacturés représentent les briques de base des nanotechnologies. La recherche a déjà conduit à des percées significatives et plusieurs produits contenant des nanoparticules sont commercialement disponibles au niveau du grand public. Il est actuellement envisagé que le nombre de travailleurs exposés, aussi bien aux niveaux de l'utilisation et de la transformation qu'au niveau de la production, va augmenter au cours des prochaines années.

Découverts depuis à peine plus de deux décennies, les nanotubes de carbone constituent une nouvelle forme de carbone. Ces nano objets ressemblent aux micropoussières d'amiante, ayant au moins deux dimensions dans l'échelle nanométrique, ce sont des objets cylindriques qui peuvent être divisés en deux grands groupes: les nanotubes de carbone à paroi simple (SWCNT\*), qui sont constitués d'une feuille de graphène, enroulés sous forme de tube cylindrique, et des nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT\*) constitués de plusieurs tubes concentriques. En raison de leurs propriétés exceptionnelles comme la conductivité électrique, la résistance mécanique et la conductivité thermique, ils sont largement utilisés dans divers secteurs industriels tels que l'électronique, l'aérospatiale ou de la nanomédecine.

Cependant, ces propriétés physico-chimiques intrinsèques soulèvent également la question de leurs effets sur la santé humaine. Malgré les études réalisées *in vitro* (cellules en culture) ou *in vivo* chez les rongeurs, les données toxicologiques restent insuffisantes pour affirmer la toxicité de ces nanoparticules pour l'Homme. Des nanotubes monofeuillets instillés chez les souris induisent une réponse inflammatoire pulmonaire aigue associée à une réponse fibrosante retardée (1). Une réponse pulmonaire inflammatoire a été retrouvée dans l'étude menée *in vivo* avec des CNT\* multifeuillets, par Muller et al.(2). De leur côté, Lam *et al.* (3) ont exposé des souris aux nanotubes de carbone monofeuillets par instillation intra-trachéale. Les poumons des animaux exposés aux nanotubes de carbone présentent des granulomes, dont le nombre augmente en fonction du temps et de la dose. Warheit et al. (4) ont observé les mêmes résultats chez les rats.

Cette note montre l'étude de la toxicité de trois structures de nanotubes de carbone (les mono et multiparois dans la première publication et les doubles parois dans la seconde) sur des animaux ou des cellules en culture. Les auteurs des deux articles ont montré une relation directe entre la structure et la taille de ces nanomatériaux avec les réponses inflammatoires des voies respiratoires et du système immunitaire inné.

## Effets inflammatoires pulmonaire et pleurale des nanotubes de carbones mono et multiparois

Fujita K. et al. (2016) Pulmonary and pleural inflammation after intratracheal instillation of short single-walled and multi-walled carbon nanotubes, *Toxicology Letters* vol.257: p 23–37

### Résumé

Les auteurs de cette publication ont étudié la relation entre les propriétés physico-chimiques (taille, structure) des nanotubes de carbone (SWCNT et MWCNT) et leur influence sur les voies respiratoires faisant suite à certains travaux antérieurs (5). Ils signalent des inflammations pulmonaire et pleurale chez le rat par instillation intratrachéale. Pour cette étude, les nanotubes de carbone mono et multiparois ont été dispersés dans une solution d'albumine sérique à 10mg/ml. Les suspensions obtenues ont été analysées par UV-Vis et l'analyse granulométrique réalisée par Zetasizer. Les tests *in-vivo* ont été réalisés avec des rats Wistar mâles, trois groupes de neuf rats préalablement pesés. Des suspensions de nanotubes (1.5 mg/Kg) ont été administrées par voie intratrachéale.

L'effet des CNT a été étudié après 1, 3, 7, 30 et 90 jours post-instillation. Les données du lavage broncho-alvéolaire et l'analyse du liquide histopathologique ont montré que les SWCNT causent une inflammation pulmonaire persistante. Les MWCNT courts se logent dans les alvéoles immédiatement après l'instillation. Le comptage des cellules, des protéines totales et le dosage de cytokines dans les poumons et la cavité pleurale, les examens histopathologiques ainsi que l'évaluation de l'expression génétique ont été réalisés sur les poumons des rats après 90 jours. Les ganglions lymphatiques médiastinaux ont été observés par microscopie électronique à transmission et les données normalisées des biopuces ont été analysées avec le logiciel GeneSpring GX. Les auteurs ont souligné que pour les SWCNT et les MWCNT, des tâches rouges ont été observées dans les poumons ; des macrophages chargés en nanotubes ont été identifiés et leur accumulation dans les alvéoles est la source de l'inflammation pulmonaire qui dépend fortement du temps d'exposition et de la dose administrée. Pour les nanotubes courts, les analyses ont révélé que les réponses inflammatoires apparaissent rapidement dans le cas des SWCNT, c'est-à-dire un jour après l'instillation, alors

que la mise en évidence de ces effets nécessite plus de temps lorsqu'il s'agit des MWCNT.

### Commentaire

L'étude publiée dans cet article montre clairement que la taille des nanotubes de carbone pourrait avoir, après inhalation, un effet significatif sur la santé avec l'apparition d'inflammations pulmonaires et pleurales. Selon la structure de ces nanomatériaux (nombre de parois, longueur du tube), l'effet diffère et ceci a été signalé par les auteurs qui suggèrent que chaque classe soit étudiée séparément. La méthodologie adoptée est très concise et les analyses réalisées ont pu apporter de nouveaux éléments de réponse sur l'influence de la structure des nanotubes de carbone qui reste un volet où les données sont très limitées. Cette publication constitue ainsi une base de nouvelles données. Cependant le problème majeur des nanotubes de carbone synthétisés est leur tendance à se regrouper en agrégats et leur mise en suspension nécessite l'ajout d'un agent de dispersion telle l'albumine de sérum bovin.

La caractérisation des dispersions pourrait apporter une idée plus claire sur l'état d'individualisation des CNT, car cela constitue toujours un obstacle pour les études de toxicité et d'éco-toxicité. De son côté, l'albumine de sérum bovin peut s'agglomérer dans les cavités respiratoires et son mécanisme d'action pourrait être différent de ce qui a été signalé. Ce volet doit être exploité avec précision. D'autre part, les doses de nanotubes de carbone étudiées et les délais d'exposition peuvent ne pas refléter la réalité de l'exposition des travailleurs dans le secteur industriel. Les auteurs ont suggéré que compte tenu du nombre très réduit de données, l'étude nécessite d'être complétée par l'identification des mécanismes d'action des SWCNT et MWCNT courts, utilisés individuellement. Des études systémiques des CNT après l'inhalation s'avèrent plus que nécessaires.

### Impact de l'exposition aux nanotubes de carbones biparois sur le système immunitaire inné

**Dekali S.** et al. (2016) Biological effects of double-walled carbon nanotubes on the innate immune system: An in vitro study on THP-1 human monocytes. *Toxicology*, vol. 365: p 1-8

#### Résumé

Cette étude *in vitro* concerne les effets biologiques des nanotubes de carbone à double parois sur des cellules monocytaires humains THP-1. Les DWCNT\* biparois ont été synthétisés par dépôt chimique en phase vapeur. Après caractérisation, ils ont été mis en suspension (concentration de 200 µg/mL). Les suspensions cellulaires de monocytes humains THP-1 ont été exposées aux DWCNT à différentes concentrations (0, 10, 25 et 50 µg/mL). La gamme de concentration utilisée ne montre pas de cytotoxicité aux différents temps d'incubation (6 h, 24 h, 48 h et 72 h). Pendant ces périodes d'incubation avec les DWCNT, l'adhésion cellulaire des THP-1 a été évaluée par la technologie xCELLigence. Après 24 heures d'exposition, des agglomérats de DWCNT ont été observés et localisés dans le cytoplasme des monocytes THP-1 ainsi qu'une augmentation significative de l'expression des protéines de surface des

cellules. La sécrétion de cytokines a été mesurée dans les surnageants après 6 h ou 24 h d'exposition aux DWCNT. Cette réponse pro-inflammatoire est augmentée dans les cellules THP-1 qui ont été prétraitées au LPS\*.

Compte tenu des résultats trouvés, les auteurs considèrent que les DWCNT induisent une réponse pro-inflammatoire dans les monocytes THP-1 et semblent moduler l'expression des protéines de surface. Les DWCNT pourraient agir comme stimulateurs de l'immunité innée.

### Commentaire

La caractérisation des DWCNT synthétisés a permis de préciser la taille et la structure de ces nanomatériaux. Bien que les DWCNT soient suspendus dans l'albumine de sérum bovin (agent de dispersion), les auteurs observent un état d'agglomération de ces nanotubes de carbone à concentration relativement élevée dans les milieux de culture.

Les cellules THP-1 semblent moins sensibles aux DWCNT que d'autres types cellulaires (6), ce qui explique la faible cytotoxicité observée. La concentration en DWCNT et la durée d'exposition sont les facteurs déterminants pour cette étude. Ces travaux réalisés *in-vitro* associés aux précédents, posent des jalons pour les déterminants d'études visant l'exposition des travailleurs aux DWCNT, i.e. la durée d'exposition étant plus longue que celle mis en œuvre dans ces articles.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

L'exposition aux nanotubes de carbone présente un risque pour la santé des travailleurs. En effet, la première publication a mis en évidence l'influence de la taille des nanotubes de carbone sur le système respiratoire. Par des études *in-vivo*, les SWCNT et MWCNT courts ont causé l'inflammation des poumons et de la plèvre et se dispersent rapidement dans le corps après inhalation. De par leur structure, les multiparois réagissent moins rapidement que les monoparois.

Les DWCNT, intermédiaires entre les deux types précédents de nanotubes et objet de la deuxième publication ont aussi montré *in-vitro* que des monocytes présentent une réponse inflammatoire et un effet stimulateur significatif du système immunitaire inné

Enfin, en raison des natures spécifiques de ces nanomatériaux, les résultats de la deuxième publication peuvent être extrapolés aux SWCNT et MWCNT. Les CNT à différentes structures peuvent manifester des réponses inflammatoires au niveau des poumons et de la plèvre et sont immunomodulateurs.

Compte tenu du nombre actuel limité de données sur la toxicité des nanotubes de carbone à structures variées, des précautions particulières seraient à prendre pour des travailleurs dans le secteur des nanotechnologies.

## GENERAL CONCLUSION

*The carbon nanotube has an evident effect on workers' health. In fact, the effect of the carbon nanotube size on the respiratory system has been discussed earlier in the first published article. The in-vivo experimental work demonstrated a quick dispersion of the short SWCNT and MWCNT shortly after being inhaled followed by a severe lungs and pleura inflammatory. Due to their structure, the multi-walls interact slowly compared to the single-walls.*

*The study effect (second article) of The DWCNT considered as an intermediate between the previous two types conducted in-vitro on monocyte, demonstrated an inflammation response and display a strong stimulator of the innate immune system as well.*

*Owing to their specific nature, the results obtained from the second article can be extrapolated to the SWCNT and MWCNT. The CNT can show a lungs and pleura inflammatory response and are considered as immunomodulators.*

*Because of the limited data regarding the toxicity of the carbon nanotube with different structure nowadays, a specific precaution must be taken by workers which are evolving in the nanotechnology area.*

## Lexique

**BSA** : albumine de sérum bovin

**CNT** : nanotubes de carbone

**DWCNT** : Double walled carbon nanotubes (nanotubes à double parois)

**LPS** (lipopolysaccharide) : composant essentiel de la face externe des bactéries à Gram négatif. C'est une endotoxine pyrogène.

**MWCNT** : multi walled carbon nanotubes : (nanotubes multiparois)

**SWCNT** : single walled carbon nanotubes (nanotubes monoparois)

## Publications de référence

**1 Shvedova A.** et al. (2005). Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol.*, vol.289(5), L698-L708.

**2 Muller J.** et al. (2005). Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 207, p221– 231.

**3 Lam C.-W.** et al. (2004). Pulmonary Toxicity of Single-Wall Carbon nanotubes in Mice 7 and 90 Days After Intratracheal Instillation. *Toxicological Sciences*, 2004, 77, p126-134.

**4 Warheit D.B.** et al. (2004). Comparative pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats. *Toxicological Sciences*, vol.77; p117-125.

**5 Boczkowski J.** et al. (2012). Respiratory toxicities of nanomaterials — A focus on carbon nanotubes, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol.64; p1694–1699

**6 Fiorito S.** et al. (2014). Redox active Double wall carbon nanotubes show intrinsic anti-proliferative effects and modulate autophagy in cancer cells. *Carbon*, vol.78;p 589–600

## Revue de la littérature

**Makoto E.** et al. (2016). A review of toxicity studies of single-walled carbon nanotubes in laboratory animals, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol.74: p 42-63

**Allegri M.** et al. (2016). Toxicity determinants of multi-walled carbon nanotubes: The relationship between functionalization and agglomeration, *Toxicology Reports*, vol.3: p 230–243

## Autres publications

**Louro H.** et al. (2016). Evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of benchmark multi-walled carbon nanotubes in relation to their physicochemical properties. *Toxicology Letters*, vol. 2: p123–134

**Park E.-J.** et al. (2016). Single-walled carbon nanotubes disturbed the immune and metabolic regulation function 13-weeks after a single intratracheal instillation. *Environmental Research*, vol.148: p184–19

**Mannerström M.** et al. (2016). The applicability of conventional cytotoxicity assays to predict safety/toxicity of mesoporous silica nanoparticles, silver and gold nanoparticles and multiwalled carbon nanotube. *Toxicology in Vitro*, vol.37: p113-120

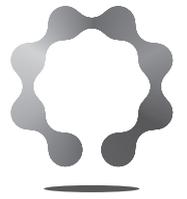
## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.



anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Agents chimiques

# Evaluation de procédés biologiques et chimiques utilisés pour la dégradation des pesticides contaminants de l'eau afin de limiter les effets sur l'environnement

Jean-Christophe GARRIGUES | jean-christophe.garrigues@chimie.ups-tlse.fr

CNRS, Laboratoire IMRCP, UMR5623, Toulouse

Mots clés : **Bioremédiation, dégradation chimique, lit bactérien, organochlorés, oxydation, pesticides, produits de dégradation**

L'utilisation des pesticides comme agents de protection des cultures et de l'arboriculture fruitière entraîne une contamination des sols et de l'eau. Pour certains pesticides comme les organochlorés\* (OC), la dégradation dans l'environnement est très lente, ce qui se traduit par une persistance et une accumulation dans de nombreux milieux (sols, organismes vivants ...). Il est donc nécessaire de respecter des normes de rejet de résidus de ces substances, pour limiter ces mécanismes d'accumulation et limiter l'exposition. L'arboriculture fruitière est particulièrement concernée par cette problématique des rejets de résidus de pesticides (1). En particulier les eaux usées, issues du lavage et du conditionnement des fruits traités avec plusieurs classes de pesticides, pendant leur croissance et pour assurer une parfaite conservation pendant le stockage et le transport, sont chargées en contaminants multiples. Ces effluents peuvent contenir des quantités importantes d'agent chimiques. Les industriels sont alors contraints de traiter ces effluents et, en l'absence d'un procédé de dégradation, ces eaux usées sont rejetées dans les réseaux municipaux. Les stations d'épuration actuelles ne sont pas adaptées au traitement des pesticides, ce qui se traduit par le rejet final de ces molécules dans les eaux de surface avec un risque pour l'environnement et l'Homme. Des procédés sont régulièrement développés pour dégrader ces agents chimiques de l'eau. La première publication de cette note montre l'évaluation globale d'une méthode biologique, sur lit bactérien\*, menée par Karas et al. (Juillet 2016). Dans cette étude, le procédé est optimisé, avec utilisation d'une méthode de bioaugmentation\*, efficace sur des pesticides traditionnellement réfractaires à la bioremédiation\*. L'étude inclut également une analyse de risque liée à l'épandage final des effluents sur le sol, après traitement. La seconde publication de Shoiful et al. (Juin 2016), montre les propriétés de dégradation de nanoparticules de Fer dans l'oxydation des pesticides. L'utilisation du Fer, peu onéreux, permet d'envisager un traitement des effluents à grande échelle. Dans cette étude, les produits de dégradation des pesticides sont recherchés.

## Bioremédiation intégrée par l'utilisation de lits bactériens pour le traitement des eaux usées issues de la fruiticulture, contaminées par des pesticides: Bioaugmentation, évaluation des risques et gestion optimisée.

Karas PA. et al. (2016). Integrated biodepuration of pesticide-contaminated waste waters from the fruit-packaging industry using biobeds: Bioaugmentation, risk assessment and optimized management. *J Hazard Mater*, vol.320: p. 635-644

### Résumé

Cette étude présente les performances de cinq pilotes de traitement d'effluents contenant des pesticides issus de l'industrie des fruits et légumes. La technique retenue est basée sur la biodégradation par lit bactérien, au sein de cuves de 1,1 m<sup>3</sup> (pilote 1) ou 0,24 m<sup>3</sup> (pilote 2), afin d'optimiser la géométrie des pilotes relativement aux volumes d'effluents à traiter. L'effluent modèle est constitué d'une solution aqueuse à 100 mg/L d'Imazalil\* (IMZ) et diphénylamine\* (DPA), d'ortho-phénylphénol\* (OPP) et IMZ,

de thiabendazole\* (TBZ) et OPP. Le fonctionnement repose sur des cuves qui vont contenir le lit bactérien destiné au traitement de l'eau contaminée. Le procédé consiste à pomper l'effluent et à le diffuser en haut de la cuve du pilote, sur le lit bactérien, par un système de goutte à goutte, assurant une homogénéité de la dispersion. Le lit bactérien est constitué de substrat épuisé\* issu de la culture de Pleurote (*P. ostreatus*), de terre issue d'un champ proche du site de traitement et de paille coupée et tamisée (50 : 25 : 25 % vol/vol). Les trois constituants sont mélangés et reposent pour maturation pendant un mois. Les pilotes sont équilibrés avant la phase de traitement par l'ajout d'eau pure pendant trois jours, suivi d'une phase de drainage pendant une semaine. L'étude a évalué trois protocoles de bioaugmentation des lits bactériens par l'inoculation de trois souches : *Sphingomonas haloaromaticans*, *Pseudomonas putida* (10<sup>6</sup> cellules /g de lit bactérien) et un mélange de pro bactéries spécifique de la dégradation du TBZ. L'analyse des pesticides présents dans la matière organique du lit bactérien et dans le lixiviat\* est réalisée sur deux type d'extraction : l'une aqueuse, qui permet de caractériser les pesticides rejetés après percolation de l'effluent, et l'autre,

une organique, qui permet de déterminer le taux de pesticide adsorbé par la matière organique du lit bactérien. Toutes les analyses sont réalisées par HPLC/UV\*. Sur la période de traitement, la dégradation de l'OPP varie entre 96.8% et 99.5%, sans effet de la bioaugmentation. La quantité d'OPP dans le lixiviat final est négligeable (entre 0.1% et 0.01%). La DPA est également très bien dégradée (99.9%) sans nécessiter de bioaugmentation. Pour IMZ, les trois conditions ont montré des biodégradations variant de 72% à 95.7%, les meilleurs résultats étant obtenus dans le pilote bioaugmenté. Pour TBZ la dégradation est totale pour le pilote bioaugmenté, mais seulement de 86,7% pour le lit bactérien natif. A l'issue du traitement, l'impact environnemental est calculé à partir du ratio de la concentration résiduelle sur la concentration maximale autorisée. Pour ce calcul une surface de 0,1 à 0,2 ha est utilisée.

### Commentaire

La biodégradation par lit bactérien montre une efficacité supérieure à 95% pour TBZ et supérieure à 99% pour OPP, DPA et IMZ. Les auteurs expliquent une meilleure dégradation d'OPP et DPA par une moindre adsorption de ces pesticides sur les matériaux du lit bactérien, comme le montre l'extraction aqueuse de ces deux pesticides à partir du lit bactérien. L'affinité de TBZ et IMZ pour le lit bactérien implique d'utiliser un solvant organique pour en réaliser l'extraction et est conforme aux résultats de Kreuzig et al. (2), qui montrent la persistance de ces pesticides dans le sol. Dans le cas des pesticides non disponibles pour la phase aqueuse, la bioaugmentation permet d'améliorer le processus de dégradation. Ce procédé a été étudié à l'échelle du laboratoire par Verhagen et al. (3) et la publication présentée dans cette note montre la possibilité de transfert à des volumes et pesticides industriels. La dégradation de l'OPP et DPA sans bioaugmentation suggère que les souches microbiennes endogènes ont développé la capacité de dégrader ces deux pesticides, comme démontré dans une précédente étude (4). L'utilisation de bactéries ou de champignons spécifiques, permet la dégradation de TBZ et IMP. Cette dégradation permet d'envisager un épandage des lixiviats sortant du pilote de traitement sur une surface (0,1 à 0,2 ha) suivant le pesticide considéré, pour environ 1000 L d'effluent. Cette étude est une étude globale avec calcul de l'impact environnemental montrant que les résidus de pesticides rejetés respectent la concentration acceptable réglementaire (5). Elle est transposable à l'échelle industrielle. En revanche, elle ne recherche que les traces de pesticides natifs et non les produits de dégradation qui pourraient être générés par les micro-organismes. Des essais complémentaires seront nécessaires pour valider en totalité le procédé.

### Dégradation des pesticides organochlorés dans l'eau par des matériaux à base de Fer

Shoiful A. et al. (2016). Degradation of organochlorine pesticides (OCPs) in water by iron(Fe)-based materials. J. Water Process Eng, vol.11: p.110-117.

### Résumé

L'étude présente l'évaluation de nanoparticules à base de Fer avec un état d'oxydation  $Fe^0$ , associé à de la magnétite ( $Fe_3O_4$ ), et utilisés pour dégrader des pesticides OC dans l'eau. Les nanoparticules commerciales (Ishihara Sangyo, Co, Japan) ont une taille moyenne de 70 nm de diamètre et contiennent de 65 à 85% (m/m) de fer sous la forme  $Fe^0$  et  $Fe_3O_4$ . Les pesticides utilisés sont un mélange d'insecticides constitué de dichlorodiphényltrichloroéthane\* (DDT), lindane\* ( $\gamma$ -HCH) et aldrine\* (HHDN). La dégradation de ces OC a été évaluée pour 4 concentrations : 50 ppt\*, 1 ppb\*, 1 ppm\* et 10 ppm, dans un volume de 30 mL d'eau après ajout de 1g de nanoparticules. Les tests sont réalisés à 25°C et à l'obscurité pour éviter la photodégradation. Le dosage des OC est des produits de dégradation est fait par GC-MS\*, celui des ions  $Cl^-$  par chromatographie ionique. Les résultats obtenus montrent que l'augmentation de la concentration initiale en OC réduit le rendement de dégradation. Pour le DDT à 50 ppt, une dégradation totale est obtenue en 12H, alors qu'à la concentration de 10 ppm, le rendement de dégradation chute à 67% dans le même temps de traitement. La dégradation la plus rapide est obtenue à 50 ppt pour  $\gamma$ -HCH avec un temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de 1.7 H, suivi du DDT :  $t_{1/2} = 3.2H$  et HHDN :  $t_{1/2} = 8.3H$ . Pour l'étude des produits de dégradation, les auteurs montrent que seule la dégradation du DDT laisse apparaître des produits intermédiaires.

### Commentaire

L'utilisation de nanoparticules pour la dégradation de pesticides a été réalisée par El-Boubbou et al. (2012) en utilisant une enzyme immobilisée (6). D'autres enzymes ou catalyseurs métalliques ont été utilisés, avec des réactifs onéreux. Le Fer à l'état  $Fe^0$  présenté dans cette étude est un métal facile à obtenir à bas coût. Il présente un large spectre d'oxydation d'agents chimiques, incluant les OC, comme l'a montré Wang et al. (7), mais son caractère réducteur diminue au cours du temps. Pour contrer ce phénomène, Moura et al. ont montré que l'association magnétite/fer donnait des complexes très réactifs (8). L'étude présentée dans cette note a montré l'efficacité de nanoparticules commerciales  $Fe^0/Fe_3O_4$  dans la dégradation d'insecticides OC. Ce système oxydatif est rapide. Une solution à 1 ppm de pesticide montre la disparition de 100% de  $\gamma$ -HCH, 81% de DDT et 79% de HHDN après 12H de réaction. Le transfert à un procédé industriel est envisageable, du fait du faible coût des nanoparticules de fer. Le point qui peut poser problème dans la dégradation chimique est la génération de produits de dégradation. Pour le DDT, l'étude identifie sept produits de dégradation liée à l'oxydation par  $Fe^0$ , en accord avec les travaux publiés en 2010 par Yang et al. (9). Aucun produit de dégradation n'est identifié pour  $\gamma$ -HCH et HHDN, alors que des études ont mis en évidence différentes voies de dégradation par perte de chlore. Des études complémentaires sont à envisager pour identifier tous les produits de dégradation (nécessité de dériver pour l'analyse par GC-MS). En fonction du risque lié à chacun d'eux, cette voie de dégradation rapide et peu coûteuse pourrait être transposable à l'échelle industrielle. Cette étude est une avancée dans le domaine de la dégradation des pesticides en utilisant des nanoparticules à base de Fer.

Elle devra cependant améliorer la recherche des produits de dégradation pour un plus grand nombre de pesticides.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études montrent les avancées obtenues dans le domaine de la dégradation d'agents chimiques contaminants de l'eau. L'analyse de risque global, lié aux éventuels sous-produits issus des différentes voies de dégradation et la prise en compte des contraintes industrielles (volumes, débits et taux de pesticides élevés) est nécessaire. Ces deux études sont une avancée dans le domaine de la dégradation contrôlée des pesticides. L'étude de Karas et al. traite la question dans sa globalité : dimensionnement des pilotes pour traiter 1m<sup>3</sup> en 160 jours, évaluation de plusieurs lits bactériens pour différentes classes de pesticides, évaluation de la persistance des pesticides dans le lit bactérien et recyclage des effluents et du lit bactérien à l'issue du traitement. Les résultats sont encourageants, avec une diminution de 95% à 99% du taux de pesticides dans l'eau, permettant un épandage des effluents traités sur une surface de 0,1 à 0,2 ha, respectant la concentration réglementaire acceptable. Cette étude évalue également les cinétiques de dégradation de chacun des pesticides utilisés, afin d'optimiser le procédé. La nature chimique du pesticide influe, et l'utilisation de souches bactériennes ou fongiques spécifiques permet d'élargir le spectre du traitement.

L'étude menée par Shoiful et al. montre les applications possibles dans l'utilisation du Fer, comme agent d'oxydation des pesticides organochlorés persistants. Des nanoparticules de fer à l'état d'oxydation zéro, combinées à la magnétite permettent la dégradation totale de  $\gamma$ -HCH, 81% de DDT et 79% de HDDN après 12h de réaction. Ce procédé n'utilise aucune source énergétique pour assurer la dégradation, contrairement aux méthodes photochimiques et le métal utilisé est une très bonne alternative aux catalyseurs traditionnels et aux enzymes immobilisées sur différents supports. Même si les effluents doivent être dilués avant traitement en vue d'approcher la concentration optimale de dégradation, le temps de traitement reste relativement court et cela permet d'envisager de nouvelles voies de dégradation des pesticides. Le point négatif des traitements chimiques est la génération de sous-produits de dégradation. L'étude menée ici ne les identifie pas tous et une attention particulière dans les méthodes de préparation des échantillons et dans la méthodologie analytique devra être apportée pour évaluer le risque en fin de traitement. Des analyses portant sur les produits de dégradation devront également être menées car la plupart du temps, elles portent sur le pesticide original pour évaluer le taux de réduction.

Les deux études montrent les avancées et les méthodes analytiques à mettre en œuvre pour optimiser un procédé de dégradation et évaluer globalement le risque.

### GENERAL CONCLUSION

*The two selected publications show the results obtained in the field of the degradation of the chemical contaminants present in water. A global approach is necessary to analyze the risk related to possible by-products resulting from the various degradation ways and to integrate the industrial constraints (volumes, flows and high level of pesticides). The study of Karas et al. broadly treats the question: dimensioning of the pilots to treat 1m<sup>3</sup> in 160 days, evaluation of several biobeds on various pesticides classes, evaluation of the persistence of the pesticides in the biobeds and biobeds and wastewater recycling after treatment. The results are encouraging, with a reduction of 95% to 99% of the rate of pesticides in water, allowing a spreading of the treated wastewater on a surface varying from 0,1 to 0,2 ha, in order to respect the European RAC. This study also evaluates the degradation kinetics of each pesticide, in order to identify the effects and to optimize the process. The chemical nature of the pesticide influences the process, but the use of bacterial or fungus strains, allows widening the treatment spectrum. The study of Shoiful et al. shows the applications of Iron as oxidation agent for the degradation of persistent organo-chlorinated pesticides. Iron, coupled to magnetite allows the total degradation of  $\gamma$ -HCH, 81% for DDT and 79% for HDDN after 12 H of reaction. This process does not use any energy for the degradation, contrary to photochemical methods and the metal used is a very good alternative to traditional catalysts and immobilized enzymes. The effluents must be diluted before treatment to approach the optimal degradation concentration, but the relatively short processing time allows a transfer to industrial scale, with commercial nanoparticles. The negative point for chemical treatments is the generation of pesticides byproducts. This study does not identify all of the byproducts, showing that a special attention in sample preparation and in analytical methodology is necessary to precisely evaluate the risk after the degradation process. These byproducts analyzes will also have to be carried out for biodepuration which mostly search the total pesticide. The two selected studies show the analytical methods to develop, with the optimization a degradation process, for a risk assessment management.*

## Lexique

**Aldrine** : Insecticide organochloré, interdit d'utilisation en France depuis 1992, très persistant dans l'environnement

**Bioaugmentation** : Adjonction de micro-organismes en vue de rendre possible ou d'améliorer la biodégradation d'un polluant dans le sol ou dans l'eau.

**Bioremédiation** : Techniques utilisées pour dépolluer l'eau ou le sol en utilisant des micro-organismes.

**Imazalil** : fongicide utilisé dans le traitement des fruits, notamment les agrumes.

**Dérivatiser** : Technique qui permet d'analyses des composés directement par GC, puisque leur température d'ébullition ou leur stabilité font obstacle.

**Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)** : Insecticide organochloré, interdit d'utilisation en Europe et Amérique du nord, très persistant dans l'environnement.

**Diphénylamine** : Fongicide utilisé dans le traitement des pommes et poires. L'Ortho-phénylphénol est un fongicide agricole pour cirer les agrumes.

**Etat d'oxydation** : caractérise l'état électronique d'un élément chimique. Fe<sup>0</sup> correspond au fer atomique.

**GC-MS** : chromatographie gazeuse couplée à un détecteur de spectrométrie de masse.

**HPLC/UV pour High Performance Liquid Chromatography** : chromatographie liquide haute performance avec détection UV permettant une analyse quantitative simple.

**Lindane** : insecticide organochloré, interdit d'utilisation dans de nombreux pays, très persistant dans l'environnement.

**Lit bactérien** : procédé de traitement d'effluents basé sur le principe de la culture de micro-organismes épurateurs sur un support formant un film biologique.

**Lixiviat** : liquide résiduel provenant de la percolation de l'eau à travers un lit bactérien

**Organochlorés** : molécules renfermant au moins une liaison carbone-chlore. Ce sont généralement des insecticides ou des fongicides dans la famille des pesticides.

**Substrat épuisé** : substrat issu de la culture de champignons, dont le mycélium a transformé la biomasse en éléments nutritifs.

**Thiabendazole** : fongicide mélangé aux cires assurant le traitement de surface d'agrumes et leur conservation

**ppt** : partie par billion. (1/10<sup>12</sup>)

**ppb** : partie par milliard. (1/10<sup>9</sup>)

**ppm** : partie par million (1/10<sup>6</sup>)

## Publications de référence

**1 Karas P** et al. (2015). Dissipation, metabolism and sorption of pesticides used in fruit-packaging plants: Towards an optimized depuration of their pesticide-contaminated agro-industrial effluents. *Sci Total Environ*. Vol.530-531:p129-139.

**2 Kreuzig R**. et al. (2010). Development of a novel concept for fate monitoring of biocides in liquid manure and manured soil taking 14C-imazalil as an example. *Chemosphere*, vol.79: p1089-1094.

**3 Verhagen P**. et al. (2013). Inoculation with a mixed degrading culture improves the pesticide removal of an on-farm biopurification system. *Cur Microbiol*, vol.67: p466-471.

**4 Karas P**. et al. (2011). Potential for bioremediation of agro-industrial effluents with high loads of pesticides by selected fungi. *Biodegradation*; vol.22: p215-228.

**5 EFSA PPR Panel**. Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters, *EFSA J*. 2013; vol11(7): p3290

**6 El-Boubbou K**. et al. (2012). Enhanced Enzymatic Activity of OPH in Ammonium-Functionalized Mesoporous Silica: Surface Modification and Pore Effects. *J Phys Chem C*, vol. 116 (33): p17501-17506.

**7 Wang Z**. et al. (2009). Dechlorination of  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane by zero-valent metallic iron. *J Hazard Mater* vol.166: p992-997.

**8 Moura FCC**. et al. (2005). Efficient use of Fe metal as an electron transfer agent in heterogeneous Fenton system based on Fe<sup>0</sup>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composites. *Chemosphere*; vol.60: p1118-1123.

**9 Yang SC**. et al. (2010). Application of zerovalent iron (Fe<sup>0</sup>) to enhance degradation of HCHs and DDX in soil from a former organochlorine pesticides manufacturing plant, *Chemosphere*, vol.79: p727-732.

**10 Halket JM**. et al. (2005). Chemical derivatization and mass spectral libraries in metabolic profiling by GC/MS and LC/MS/MS, *J Exp Bot*, vol.56: p219-243.

## Revue de la littérature

**Khorram MS**, et al. (2016). Biochar: A review of its impact on pesticide behavior in soil environments and its potential applications. *J Environ Sci*; vol. 44: p269-279.

**Domínguez I**, et al. (2016). Automated and semi-automated extraction methods for GC-MS determination of pesticides in environmental samples. *Trends Environ Anal Chem*, vol.12: p1-12.

**Bapat G**, et al. (2016). Silica nanoparticle based techniques for extraction, detection, and degradation of pesticides. *Adv Colloid Interface Sci*, vol.237: p1-14

## Autres publications identifiées

**Agarwal S**, et al. (2016). Degradation of azinphos-methyl and chlorpyrifos from aqueous solutions by ultrasound treatment. *J Mol Liq*, vol.221:p1237-1242.

**Zheng L**. et al. (2016). Photocatalytic degradation of Acephate, Omethoate, and Methyl parathion by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@mTiO<sub>2</sub> nanomicrospheres. *J Hazard Mater*, vol.315: p11-22.

**Frangos P**. et al. (2016). Improvement of the degradation of pesticide deethylatrazine by combining UV photolysis with electrochemical generation of hydrogen peroxide. *Chem Eng J*, vol. 291: p215-224.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

# Le Bisphénol S, utilisé comme substitut au Bisphénol A présente-t-il le même caractère obésogène ?

Laila LAKHAL | Laila.Lakhal@toulouse.inra.fr

Inra, UMR 1331 Toxalim, Toulouse

Mots clés : **Analogue, Bisphénol A, obésogène, perturbation métabolique**

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques présentes dans l'environnement et l'alimentation et suspectées de perturber le système endocrinien des espèces animales, y compris l'homme. Leur impact sur la fonction de reproduction a été mis en avant dès le début, et des expériences plus récentes ont montré que l'impact sanitaire était beaucoup plus large et concernait également le métabolisme. En effet, l'hypothèse du rôle de facteurs environnementaux a été avancée ces dernières années pour expliquer, en plus du déséquilibre alimentation riche/sédentarité, l'épidémie d'obésité et de troubles métaboliques associés (1,2). Ces effets semblent résulter de la perturbation de la fonction de certains organes endocrines, dont le tissu adipeux qui constitue une cible importante et quasi systématique de ces perturbateurs métaboliques (1,2). Un des contaminants pour lequel ces perturbations métaboliques ont été les plus caractérisées est le Bisphénol A (BPA, 3). Le BPA a été interdit dans la fabrication des biberons depuis 2011 et dans tout contenant alimentaire depuis 2015. Le Bisphénol S (BPS) reste actuellement autorisé par la réglementation et est utilisé par les industriels comme substitut au BPA. Des études visant à évaluer son innocuité sont donc nécessaires. Les deux articles sélectionnés dans cette note visent à évaluer l'effet « obésogène » du BPS en comparaison de celui du BPA en évaluant sa capacité à induire la différenciation adipocytaire. Le premier article montre que le BPS, comme le BPA, induit la différenciation des cellules pré-adipocytaires murines 3T3-L1 et que cet effet passe par le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$ . Le second article, publié par la même équipe, montre que le même effet est observé sur pré-adipocytes primaires humains.

## L'adipogénèse induite par les bisphénol S et bisphénol A sur des préadipocytes murins implique l'activation directe du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

Ahmed S. and Atlas E. (2016). Bisphenol S- and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated gamma activation. *Int J Obes*, vol. 40: p1566-73

### Résumé

L'utilisation du bisphénol A (BPA) dans les produits de consommation et les emballages alimentaires a été associée, dans certaines conditions, à un risque augmenté d'événements de santé négatifs. Cela a incité à son retrait de nombreux produits et à son remplacement par des analogues structuraux. Le Bisphénol S (BPS) est l'un de ces analogues, mais ses effets métaboliques n'ont pas été complètement caractérisés. L'objectif de cette étude était de déterminer si le BPS induit, comme le BPA, une adipogénèse. Pour cela, les auteurs ont traité la lignée pré-adipocytaire murine 3T3-L1 à différentes concentrations de BPS et de BPA. L'effet adipogénique a été évalué par l'accumulation de lipides et l'expression de gènes marqueurs de l'adipogénèse, ainsi que par la capacité à activer le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$ , fortement impliqué dans ce processus. Les résultats montrent que le BPS induit, dans les cellules 3T3-L1, une accumulation de lipides et une augmentation de l'expression des gènes adipogéniques tels la lipoprotéine lipase, la protéine adipocytaire 2, le récepteur PPAR $\gamma$ , la périlipine,

l'adipsine et le gène Cebpa. Ces effets sont plus prononcés que ceux obtenus avec le BPA. Les auteurs montrent également que le BPS active, de manière modeste, le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$  selon un mode d'action différent de celui du BPA. Le traitement des cellules à l'aide d'un antagoniste pharmacologique de PPAR $\gamma$  inhibe les effets observés, et démontre ainsi l'implication de ce récepteur. La conclusion de cette étude est que le BPS présente, comme le BPA, un caractère adipogénique sur les cellules 3T3-L1 et que ce dernier caractère semble même plus prononcé pour cet analogue du BPA.

### Commentaire

De nombreuses études avaient montré un effet du BPA sur la différenciation du tissu adipeux aussi bien sur adipocytes murins en culture (4) *qu'in vivo* chez les rats (5). Certaines études montraient également que le BPA perturbait le fonctionnement de ce tissu en interférant avec la production de certaines adipokines (6). Des études mécanistiques ont été réalisées, certaines montrant que le BPA agissait en potentialisant l'effet des agonistes du récepteur aux glucocorticoïdes GR (4), d'autres qu'il activait le récepteur aux oestrogènes ER $\alpha$  (7). L'intérêt de cette étude est de montrer que le BPS, utilisé comme un substitut du BPA, présente les mêmes propriétés adipogéniques que ce dernier. Ces propriétés seraient même quantitativement supérieures à celles du BPA puisque l'expression de gènes lipogéniques et l'accumulation de lipides est plus importante avec le BPS qu'avec le BPA et ce, à doses égales. L'autre point intéressant de cette étude est le résultat rapporté par les auteurs qui montrent que le BPA et le BPS agissent

directement sur l'adipogénèse et pas seulement en synergie avec des activateurs de récepteurs nucléaires comme le GR (4). Néanmoins, les doses auxquelles les effets sont observés, aussi bien pour le BPA que pour le BPS, sont de l'ordre du microgramme, donc bien supérieures à celles rapportées dans les études antérieures qui étaient alors de l'ordre du nanogramme (4). Il n'est pas impossible que les faibles doses de ces contaminants agissent par des effets potentialisants, alors que les plus fortes doses, comme celles utilisées dans cet article, agissent en activant directement les récepteurs nucléaires impliqués.

### Le Bisphénol S induit une adipogénèse dans des pré-adipocytes primaires humains provenant d'individus femelles.

Boucher JG. et al. (2016). Bisphenol S Induces Adipogenesis in Primary Human Preadipocytes From Female Donors. *Endocrinology*, vol.157(4):p1397-1407

#### Résumé

L'exposition humaine au BPA a été associée à des événements de santé négatifs chez l'homme et son utilisation est maintenant réglementée dans un certain nombre de pays. Le BPS est de plus en plus utilisé en remplacement du BPA, sans que ses effets sur le métabolisme cellulaire et son rôle potentiel de perturbateur endocrinien n'aient été entièrement caractérisés. Dans cette étude, les auteurs ont évalué l'effet de BPS sur l'adipogénèse dans des pré-adipocytes humains en culture, en les traitant avec des concentrations allant de 0.1nM à 25µM. Les résultats de leur étude montrent qu'à une dose de 25µM de BPS, on observe une différenciation des pré-adipocytes primaires humains avec une surexpression des ARNm et des protéines des gènes clés marqueurs de l'adipogénèse et une accumulation de lipides. L'analyse des mécanismes mis en jeu, à l'aide d'antagonistes pharmacologiques des récepteurs nucléaires ERα et GR et l'utilisation du gène rapporteur de la luciférase, montrent qu'ils sont complexes et impliqueraient à la fois le récepteur aux ostéogènes ERα et le récepteur PPARγ.

#### Commentaire

Dans cette deuxième publication les auteurs montrent que l'effet adipogénique du BPS sur modèle murin est également retrouvé sur pré-adipocytes primaires humains qui sont plus pertinents d'un point de vue réglementaire. C'est la première étude visant à évaluer l'effet du BPS sur pré-adipocytes primaires humains ; même avec le BPA, très peu d'études avaient été faites (7,8). Il est dommage que les auteurs n'aient pas inclus le BPA dans leur étude, ce qui aurait permis de déterminer si le caractère adipogénique du BPS était plus important que celui du BPA, comme observés sur la lignée 3T3-L1 murine. L'implication du récepteur PPARγ n'est étudiée qu'à l'aide du gène rapporteur de la luciférase, alors que l'utilisation d'antagonistes pharmacologiques apporterait une meilleure preuve de l'implication de ce récepteur dans les effets observés. Enfin, les pré-adipocytes humains utilisés sont issus de sexe féminin, et il serait intéressant de disposer de la même étude faite à partir d'adipocytes provenant d'hommes pour déterminer s'il existe un dimorphisme sexuel dans les effets observés.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux études présentées dans cette note sont complémentaires, l'une montrant un effet adipogénique du BPS sur modèle murin avec une étude mécanistique poussée, l'autre montrant le même effet sur pré-adipocytes primaires humains. Ces études montrent que le BPS semble présenter des effets adipogéniques supérieurs à ceux du BPA, avec des mécanismes plus complexes. Ces résultats sont renforcés par un troisième article publié par la même équipe dans lequel les auteurs présentent les résultats d'une analyse transcriptomique à haut débit sur des adipocytes primaires humains traités au BPA ou au BPS (10). Les résultats de cette étude montrent que les voies dérégulées par le BPS concernent plus spécifiquement l'adipogénèse et le métabolisme des lipides alors que le BPA présente un spectre d'action plus large. Une autre étude intéressante parue dans la même période qualifie le BPS d'obésogène sur la base de résultats montrant que l'exposition périnatale de souris à ce contaminant conduit à une prise de poids et de tissu adipeux plus importante sous régime gras (9). L'ensemble de ces résultats montre que le BPS utilisé comme substitut du BPA présente un caractère aussi délétère pour la santé sinon plus que le BPA lui-même et devrait faire l'objet de la même restriction d'utilisation. D'autres substituts au BPA, ne présentant pas la même structure, devraient probablement être privilégiés.

#### GENERAL CONCLUSION

*The two studies presented in this note are complementary to each other, showing BPS-adipogenic effect either on mouse model with a deeper mechanistic study or on human primary adipocytes. These studies show that the BPS has adipogenic effects greater than those of BPA and though more complex mechanisms. These results are reinforced by a third article published by the same team in which the authors present the results of a high throughput transcriptomic analysis on human primary adipocytes treated with BPA or BPS (10). The results of this study show that BPS-deregulated pathways relate more specifically to adipo-genesis and lipid metabolism while the BPA has a broader spectrum of action. Another interesting study published in the same period illustrate the obesogenic property of BPS based on results showing that mouse-perinatal-exposure to this contaminant leads to weight gain and higher body fat in mice under high fat diet (9). All of these results shows that the BPS used as a substitute for BPA have the same deleterious character to health if not more than BPA itself and should be subjected to the same restrictions on use. Other alternatives to BPA, with different structure, may be privileged.*

## Lexique

**Adipokines** : hormones sécrétées par le tissu adipeux.

**Adipsine** : protéase sécrétée par le tissu adipeux.

**Adipogénèse** : processus de différenciation cellulaire selon lequel des pré-adipocytes deviennent des adipocytes. Physiologiquement, il correspond aussi à la fabrication de tissu adipeux et au stockage de lipides par les adipocytes.

**Adipogénique** : qui provoque l'adipogénèse.

**Cebpa (CCAT/enhancer-binding protein)** : facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène de la leptine.

**ER $\alpha$**  : forme alpha du récepteur aux oestrogènes.

**GR** : récepteurs aux glucocorticoïdes..

**Lipoprotéine lipase** : enzyme exprimée dans de nombreux tissus dont le tissu adipeux et ayant la capacité d'hydrolyser les triglycérides.

**Obésogène** : qui génère l'obésité.

**Perilipine** : protéine située à la surface des gouttelettes lipidiques.

**Protéine adipocytaire 2** : protéine cytosolique de liaison aux lipides.

**PPAR $\gamma$**  : Récepteur nucléaire activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

**3T3L1** : lignée de cellules pré-adipocytaires murines ayant la capacité de se différencier et d'accumuler des lipides

## Publications de référence

**1 Grun, F.** "Obesogens." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, **17**: 453-459.

**2 Neel BA and Sargis RM.** The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011 ; **60** : 1838-1848.

**3 Le Corre L, Besnard P, Chagnon MC.** BPA, an energy balance disruptor. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; **55**: 769-77.

**4 Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA et al.** Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity* 2010 ; **18**: 1283-88.

**5 Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A et al.** Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009; **117**: 1549-55.

**6 Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG et al.** Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; **116**: 1642-47.

**7 Boucher JG, Boudreau A, Atlas E.** Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutr Diabetes* 2014; **4**: e102.

**8 Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA et al.** Low-Dose Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J Mol Endocrinol* 2014; **53**: 345-53.

**9 Ivry DML, Le Corre L, Poirier H et al.** Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57ML/6 mice. *Toxicology* 2016 ; **345-353**: 11-20.

**10 Boucher JG, Gagné R, Rowan-Carroll A et al.** Bisphenol A and Bisphenol S Induce Distinct Transcriptional Profiles in Differentiating Human Primary Preadipocytes. *PLoS One* 2016 ; **11**: e0163318

## Revue de la littérature

**Usman A, Ahmad M.** From BPA to its analogues: Is it a safe journey ? *Chemosphere* 2016; **158** : 131-42.

**Huo L, Lyons J, Magliano DJ.** From Infectious and environmental Influences on the Obesity Epidemic. *Cur Obes Rep* 2016; **5** : 375-82.

## Autres publications identifiées

**Boucher JG, Gagné R, Rowan-Carroll A, et al.** Bisphenol A and Bisphenol S Induce Distinct Transcriptional Profiles in Differentiating Human Primary Preadipocytes. *PLoS One*. 2016 ; **29**;11(9):e0163318.

**Ivry Del Moral L, Le Corre L, Poirier H, Niot I et al.** Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*. 2016 ; **16** :357-358.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

# Exposition anténatale au Triclosan ; distance anogénitale

Patrick THONNEAU | thonneaupatrick@yahoo.fr

Inserm, EA 3694, Toulouse

Mots clés : **Distance anogénitale, exposition androgénique, exposition intra-utérine, malformations uro-génitales, mesures anthropométriques, perturbateurs endocriniens, Triclosan**

Le Triclosan est un produit biocide utilisé comme antibactérien et antifongique dans de nombreux produits de consommation courante, comme dans certaines pâtes dentifrices, bains de bouche, désinfectants et savons. Plusieurs études menées *in vitro* et chez l'animal ont mis en avant les propriétés de perturbateur endocrinien du Triclosan, en particulier des activités anti-androgéniques et anti-oestrogéniques selon les espèces, les tissus et les types cellulaires (1-4).

Chez l'humain, des études ont montré la présence de Triclosan à des niveaux détectables chez la femme enceinte ainsi que dans le liquide amniotique, indiquant un passage du Triclosan dans le compartiment fœtal (5). La période de la vie fœtale, et tout particulièrement celle correspondant à la mise en place et au développement du système reproducteur masculin, est considérée comme une période particulièrement vulnérable en cas d'exposition à des composés chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes (6-7).

La distance anogénitale (AGD en Anglais pour *anogenital distance*) est un indicateur de l'imprégnation androgénique (testostérone) et il a été démontré, chez le rongeur, une réduction de cette distance anogénitale lors de production insuffisante de testostérone aux premiers stades du développement embryonnaire (8).

La première étude retenue dans cette note a comme objectif d'examiner l'association entre le niveau d'exposition maternelle au Triclosan et la mesure de la distance anogénitale ainsi que des principales mesures anthropométriques du nouveau-né à la naissance, poids, circonférences crânienne et abdominale, longueur de la verge.

La distance anogénitale est une mesure fréquemment utilisée chez l'animal et dans une moindre mesure chez l'humain, comme indicateur d'imprégnation androgénique. Si la mesure de la distance anogénitale semble être fiable, reproductible et relativement facile à effectuer chez les rongeurs, elle demeure bien plus complexe à réaliser et à interpréter chez le nouveau-né ou chez le très jeune enfant. Chez l'humain, une réduction de la distance anogénitale a été observée en cas de malformations congénitales, cryptorchidie et hypospadias. Plusieurs publications ont aussi récemment suggéré que des expositions prénatales au Bisphénol A et aux phtalates entraîneraient une réduction de la distance anogénitale, ces résultats ayant été toutefois remis en question par plusieurs auteurs (9, 10).

Dans cette note, la seconde étude abordera, chez l'humain, la comparabilité et la reproductibilité de la mesure de cet indicateur dans une série de 70 patients.

## Exposition prénatale au Triclosan et mesures anthropométriques incluant la distance anogénitale chez des nouveau-nés danois

Lassen TH. et al. (2016). Prenatal triclosan exposure and anthropometric measures including anogenital distance in Danish infants. *Environmental Health Perspectives*, vol.124(8): p1261-1267.

### Résumé

Dans le cadre d'une cohorte danoise, des échantillons d'urines ont été prélevés chez 514 femmes enceintes à la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse en vue d'un dosage du Triclosan, réalisé par chromatographie et spectrométrie de masse. Des analyses statistiques de régression multiple ont été menées afin d'examiner les associations entre la teneur en Triclosan exprimée en quartiles (taux de Triclosan ajusté selon l'osmolarité urinaire) et certaines mesures anthropométriques des nouveau-nés (garçon et fille) à la naissance (poids, taille, circonférence crânienne et abdominale), ainsi que sur la distance anogénitale à 3 mois d'âge (pour une médiane égale à 3,3 mois et une distribution allant de 2,3 à 6,7 mois), et enfin sur la longueur de la verge.

La présence de Triclosan dans les urines maternelles a été retrouvée chez 83% des femmes, avec une valeur médiane de Triclosan égale à 0.88 ng/ml, pour un 95<sup>ème</sup> percentile égal à 428ng/ml et une valeur maximale de 2,6 mg/ml. Les résultats montrent que les nouveau-nés garçons ayant un taux de Triclosan situé dans le quartile le plus élevé ont une circonférence crânienne significativement inférieure de 0,7 cm aux nouveau-nés garçons situés dans le quartile le plus bas ( $p=0.01$ ). Une association inverse, non statistiquement significative ( $p<0.10$ ), est aussi notée entre les taux les plus élevés de Triclosan et une réduction de la circonférence abdominale à la naissance, ainsi qu'avec une réduction de la distance anogénitale mesurée à 3 mois.

Aucune différence n'a été retrouvée pour les nouveau-nés filles pour les différentes valeurs de Triclosan et l'ensemble des indicateurs mesurés (poids, taille, circonférence crânienne et abdominale, distance anogénitale).

Les auteurs concluent en mettant en avant l'association entre l'exposition prénatale au Triclosan et une réduction de la circonférence crânienne (association statistiquement significative); les auteurs avancent aussi une possible association entre l'exposition prénatale au Triclosan et d'une part une réduction de la circonférence abdominale à la

naissance, et d'autre part avec une réduction de la distance anogénitale à l'âge de 3 ans (tout en notant que ces derniers résultats sont non statistiquement significatifs et qu'ils concernent uniquement les nouveau-nés garçons)

En conclusion, les auteurs évoquent la plausibilité d'un rôle anti-androgénique du Triclosan, tout en soulignant l'importance de reproduire ce type d'études.

### Commentaire

Si plusieurs études ont déjà été publiées sur les conséquences de l'exposition prénatale aux phtalates, dont les malformations congénitales de l'homme, assez peu de travaux ont été consacrés au Triclosan. Une étude française récente n'a pas montré de différences significatives pour la réduction de la circonférence crânienne chez des nouveau-nés ayant été potentiellement exposés au Triclosan lors de la période per-gravidique (12).

Cette étude est l'une des premières visant à évaluer les conséquences d'expositions prénatales au Triclosan sur les données anthropométriques des nouveau-nés à la naissance (poids, taille, circonférences crânienne et ombilicale) et sur la mesure de la distance anogénitale (13).

La méthodologie adoptée par cette équipe de recherche reconnue au niveau international est de bonne qualité, avec toutefois certaines limites. D'une part, une limitation importante est liée à l'utilisation d'une mesure urinaire unique du Triclosan ce qui ne permet pas d'avoir une idée précise du niveau d'exposition au Triclosan, a fortiori avec un dosage effectué à la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse et à un moment où les processus de mise en place des organes urogénitaux sont déjà largement amorcés. D'autre part, on note des écarts considérables dans les valeurs observées pour le Triclosan: la limite de détection (LOD) inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile, 428 ng/mL pour le 95<sup>ème</sup> percentile et 2,6 mg/mL pour la valeur maximale observée ; tout cela avec une valeur médiane de 10.88 ng/mL.

Une seconde limite tient dans l'utilisation de deux mesures de la distance anogénitale, d'une part une distance dite « courte » allant du centre de l'anus à la base postérieure du scrotum, et une distance dite « longue » allant du centre de l'anus à l'insertion céphalique du pénis. Aucune discussion n'est véritablement proposée par les auteurs sur la validité, sur la fiabilité et la reproductibilité de ces deux mesures de la distance anogénitale, alors que l'utilisation de cet indicateur chez l'humain reste très controversée (9,10).

De plus, les tableaux statistiques présentés par les auteurs pour cet indicateur ne montrent pas de tendance statistique en faveur d'une association entre l'exposition au Triclosan et une réduction de la ou des distances anogénitales. Ainsi, pour la mesure de la distance anogénitale dite « courte », on retrouve une valeur du p de tendance (p-trend) de 0,08, et de 0,07 pour le p en « continu ». Pour la mesure de la distance anogénitale dite « longue », on retrouve une valeur du p de tendance (p-trend) de 0,11, et de 0,05 pour le p en « continu ».

Par ailleurs, le seul résultat statistiquement significatif de cette étude porte donc sur une réduction de la circonférence crânienne, inférieure à 0,7 cm, chez les nouveau-nés garçons situés dans le quartile le plus bas par rapport à ceux situés dans le quartile le plus élevé (p=0,01). Des résultats qui

n'avaient pas été trouvés dans les deux études précédentes portant sur le Triclosan (4, 8).

Tout en soulignant le possible rôle anti-androgénique du Triclosan lors d'expositions prénatales, les auteurs eux-mêmes suggèrent, d'une part que l'utilisation de plusieurs tests statistiques pourrait avoir généré des résultats plus liés au hasard qu'aux expositions réelles, et d'autre part que le faible taux de participation (43%) des femmes enceintes éligibles pourrait avoir entraîné un possible biais de sélection, et qu'enfin d'autres facteurs chimiques d'exposition concomitants voire de modes de vie pourraient avoir interféré avec les résultats.

En accord avec la phrase de conclusion des auteurs de cette étude, d'autres études complémentaires doivent être menées, en veillant à minimiser autant que faire se peut, les facteurs de confusion dans les diverses sources d'expositions environnementales.

### Comparabilité et reproductibilité de la distance anogénitale chez l'adulte.

Mendiola J. et al. (2016). Comparability and reproducibility of adult male anogenital distance measurements for two different methods. *Andrology*, vol.(4):p 626-31

### Résumé

Afin d'évaluer la comparabilité et la reproductibilité de la mesure de la distance anogénitale, considérée comme un bon indicateur de l'imprégnation androgénique survenue au cours de la période embryonnaire, deux types de mesures de la distance anogénitale ont été effectuées et répétées par plusieurs enquêteurs, auprès de 70 hommes admis dans un service d'urologie, essentiellement pour des pathologies prostatiques.

Deux distances anogénitales ont été étudiées : d'une part la distance allant de l'anus à la base postérieure basse du scrotum et, d'autre part, la distance allant de l'anus à la partie céphalique de l'insertion de la verge. Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer ces distances anogénitales, la première méthode où l'homme est positionné sur une table d'examen de type table gynécologique avec des étriers et les jambes à 45°, la seconde méthode où l'homme est allongé sur un lit d'examen avec les jambes écartées. En pratique, deux examinateurs ont mesuré chacune de ces deux distances anogénitales à trois reprises et pour chacune des deux positions, soit un total de 24 mesures par individu. Malgré certaines différences observées entre les deux méthodes pour la mesure de la distance allant de l'anus à la base postérieure basse du scrotum, l'ensemble des résultats montrent que les deux méthodes de mesure sont comparables et reproductibles. Aucune différence n'a été observée entre les examinateurs, ni d'interactions entre les examinateurs et les deux méthodes utilisées. Les auteurs concluent en conseillant d'utiliser l'une ou l'autre de ces deux méthodes de mesure de la distance anogénitale, en fonction de la disponibilité du matériel d'examen et de l'expérience des cliniciens.

### Commentaire

Actuellement il n'existe pas de « gold standard » dans la mesure de la distance anogénitale chez l'humain et cette

étude est la première à avoir proposé une méthodologie comparative à la fois sur les deux types de distances anogénitales connus, et aussi sur les deux modalités techniques concrètes de mesure. Globalement, les auteurs indiquent une assez bonne concordance des deux méthodes de mesures même si la distance allant de l'anus à la base postérieure basse du scrotum est différente entre les deux méthodes.

Toutefois, les deux méthodes proposées demeurent toujours extrêmement sensibles aux positions exactes prises par les hommes lors de l'examen, rendant les résultats peu comparables entre des études menées dans des sites et par des expérimentateurs différents.

Enfin, une limite majeure de ce travail tient au fait que les mesures ont été faites sur des hommes adultes, consentants et acceptant de se conforter aux positions liées aux deux méthodes de mesure, ce qui est bien différent lorsque la distance anogénitale est mesurée chez des nouveau-nés (cette mesure anogénitale ayant été proposée chez le nouveau-né par plusieurs auteurs pour évaluer les conséquences de défaut d'imprégnation androgénique lors d'expositions embryonnaires à des perturbateurs endocriniens).

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans un contexte de préoccupation croissante de santé publique sur l'évaluation des conséquences de l'exposition à des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et tout particulièrement sur la santé reproductive, ce travail de recherche de très bonne qualité scientifique sur le Triclosan, n'apporte pas de conclusion majeure et irréfutable.

Si la présence du Triclosan dans les différents tissus humains et dans le liquide amniotique semble avoir été démontrée, ainsi que les effets anti-androgéniques et anti-oestrogéniques de ce composé dans la sphère animale, cette étude épidémiologique ne permet pas de conclure que l'exposition prénatale au Triclosan modifie significativement la distance anogénitale du nouveau-né masculin ; la réplication d'une telle étude avec des dosages urinaires et sanguins répétées, associés à des mesures complètes de la sphère reproductive masculine, distance anogénitale mais aussi cryptorchidie, hernie inguinale et hypospadias, demeure donc importante et nécessaire. Ainsi, la distance anogénitale, à l'image des résultats obtenus chez l'animal, pourrait être chez l'humain, une indication de l'imprégnation androgénique survenue lors de la phase embryonnaire. Facile à effectuer, fiable et reproductible chez les rongeurs où cet indicateur est un reflet d'expositions environnementales de type perturbateurs endocriniens, la mesure de la distance anogénitale chez l'humain souffre toujours de difficultés dans la précision de mesure, limitant d'autant son utilisation et son interprétation.

Dans la seconde étude de cette note, la distance anogénitale a été mesurée dans une population d'hommes adultes, avec des résultats montrant que les deux méthodes suggérées sont comparables et reproductibles, même si certaines différences ont été observées pour la mesure de la distance allant de l'anus à la base postérieure basse du scrotum. Toutefois, les deux méthodes de mesure investiguées demeurent encore très liées aux positions exactes prises par les hommes lors de l'examen, rendant les résultats peu comparables pour des études menées sur des sites et par des expérimentateurs différents (14).

**GENERAL CONCLUSION**

*In a context of growing concern in terms of public health on the assessment of consequences of exposure to endocrine disruptors on human health and particularly reproductive health, this research of high scientific quality of Triclosan, led by a US-Danish team of renowned and recognized in the field, does not bring major and irrefutable conclusion.*

*If the presence of Triclosan in various human tissues and amniotic fluid appears to have been demonstrated, as well as anti-androgenic and anti-estrogenic effects of this compound in the animal sphere, this epidemiological study did not allow to conclude that prenatal exposure to Triclosan significantly alter the anogenital distance newborn male; Replication of such a study with repeated blood and urine assays, combined with comprehensive measures of male reproductive sphere, as also anogenital distance cryptorchidism, hypospadias and inguinal hernia, therefore remains important, urgent and necessary.*

*The distance from the genitals to the anus, anogenital distance, reflects androgen concentration during prenatal development in mammals. The use of anogenital distance in human studies is still very limited and the quality and consistency of measurements is an important methodological issue. The aim of this study was to assess the feasibility and reproducibility of adult male anogenital distance measurements by two different methods.. Two variants of anogenital distance, from the anus to the posterior base of the scrotum and to the cephalad insertion of the penis by two methods, were assessed. The two methods produced similar values, and both methods are internally consistent and adequate for epidemiological studies, and may be used depending on the available medical resources, clinical setting, and populations. In conclusion, the anogenital distance is a useful biomarker of androgen exposure during the critical embryonic window of testis development; anogenital distance is very often used in studies conducted in rodents exposed to chemical environments. However, the link between anogenital distance and androgen exposure in humans is not well-defined. Even several studies showed relationships between reduction in anogenital distance and its disorders in human remains the difficulty to have a reliable and valid assessment of this outcome, due to a lack of standardization in the measurement.*

**Lexique**

**Œstradiol** : hormone féminine de la famille des œstrogènes.  
**Perturbateur endocrinien (PE)** : molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

**Triclosan** : le 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol est un biocide (pesticide organochloré proche des chlorophénols) qui possède des propriétés antifongiques et antibactériennes à large spectre. Utilisé depuis les années 1970, tout d'abord pour le lavage chirurgical des mains, son usage s'est étendu à partir de 1990 et jusqu'en 2010 dans de nombreux produits, savons, déodorants, dentifrices, solutions hydro-alcooliques., ustensiles de cuisine, jouets, literie, sacs poubelles, chaussettes anti-odeurs, éponges, etc.

**Publications de référence**

- 1 Gee RH, Charles A, Taylor N, Darbre PD.** Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. J Appl Toxicol. 2008 Jan; **28(1)**:78-91.
- 2 Jung EM, An BS, Choi KC, Jeung EB.** Potential estrogenic activity of triclosan in the uterus of immature rats and rat pituitary GH3 cells. Toxicol Lett. 2012; **25**; **208(2)**:142-148.
- 3 Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Christiansen S, Hass U.** Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. Food Chem Toxicol 2013; **59**: 534-540.
- 4 Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P.** Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. Reprod Toxicol 2009; **27**: 177-185.
- 5 Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N et al.** Urinary concentration of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. Environ Int 2011; **37**: 858-866.
- 6 Philippat C, Botton J, Calafat AM, Charles MA, Slama R et al.** Prenatal exposure to phenols and growth in boys. Epidemiology 2014; **25**:625-635.
- 7 MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR et al.** Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. Int J Androl 2010; **33**:279-287.
- 8 Welsh M, Saunders PT, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al.** Identification in rats of a programming window for reproduction tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. J Clin Invest 2008; **118**:1479-1490.
- 9 Dean A, Sharpe R.** Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 2230-2238.
- 10 Swan SH, Sathyanarayana S, Brret ES, Jansen S, Liu F, Nguyen RH, et al.** First trimester phthalate exposure and anogénitale distance in newborns Hum Reprod 2015; **30**:963-972.
- 11 MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR et al.** Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. Int J Androl 2010; **33**:279-287.

**12 Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C,** et al. Prenatal phenol and phtalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008; **116**:1092-1097.

**13 Wolff CJ, LeBlanc GA & Gray LE.** Interactive effects of vinclozolin and testosterone propionate on pregnancy and sexual differentiation of the male and female SD rat. *ToxicolSci*2004;**78**:135-143.

**14 Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, Jonsson C, Janson S, Swan SH.** Prenatal phtalates exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect* 2015;**123**:101-107.

## Revue de la littérature

**Welsh M.** et al. (2008). Identification in rats of a programming window for reproduction tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J. Clin. Invest*, vol.118: p1479-1490

**Aha K-C.** et al. (2008). *In vitro* biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-bases bioassay screens. *Environ Health Perspect*, vol.116: p1203-1210.

**Dann B.** et al. (2011). Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanism of action. *J.Appl.Toxicol*, vol. 31: p 285-311.

**Fowler P-A.** et al. (2016). Human anogenital distance: an update on fetal smoke-exposure and integration of the perinatal literature on sex differences. *Human Reproduction*, Vol.31, p463-472.

**Thankamony A.** et al. (2016). Prenatal triclosan exposure and anthropometric measures including anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*, vol.4: p 616-625.

*La distance anogénitale mesurée de l'anus à la base du tubercule génital est un indicateur androgénique très souvent utilisé dans les études animales et particulièrement sensible à l'imprégnation androgénique qui survient lors de la phase embryonnaire. De nombreuses études menées chez les rongeurs ont montré une réduction de la distance anogénitale lors d'exposition aux phtalates, à la dioxine, au bisphénol A (9-11).*

*En pratique, plusieurs mesures de la distance anogénitale sont utilisées chez l'homme, prenant en compte la distance de l'anus à soit la jonction périnéo-scrotale, soit la base postérieure ou la base antérieure du pénis ; ces diverses options de mesures ainsi que l'absence de standardisation entraînent des résultats assez discordants. Le principal écueil demeure la mesure elle-même de la distance anogénitale chez le nouveau-né, les auteurs rapportant sept travaux de mesures de la distance anogénitale chez des nouveau-nés indemnes de pathologie et/ou de malformation uro-génitale, les mesures moyennes allant de 19,8 mm à 27,1 mm, avec des écarts types larges. A ce jour, la méthodologie et la standardisation de la mesure de la distance anogénitale reste donc mal définie ce qui constitue une limite à son utilisation.*

*En conclusion, le travail d'analyse et de synthèse produit dans cet article sur la distance anogénitale et les nombreuses publications ayant utilisé cet indicateur, apporte un éclairage*

*novateur sur cet indicateur qui pourrait effectivement refléter l'imprégnation androgénique ayant lieu au cours de la vie embryonnaire.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Exposition aux pesticides et maladies neurologiques

**Karine AUDOUZE** | karine.audouze@univ-paris-diderot.fr

Université Paris Diderot- ComUE Sorbonne Paris Cité, Inserm- UMR-S973, Paris

**Mots clés : Etudes épidémiologiques, maladies neurodégénératives, maladies neurodéveloppementales, Parkinson, pesticides, système olfactif**

En France, la prévalence des maladies neurodéveloppementales\* et neurodégénératives\* est en constante augmentation. Des études montrent un lien entre ces maladies et une susceptibilité génétique\*, l'alimentation ou encore une exposition aux substances chimiques, et indiquent que certaines maladies ont une étiologie multifactorielle, c'est à dire que leur origine est une association de divers facteurs agissant ensemble. En parallèle, des résidus de pesticides sont retrouvés dans les aliments et l'environnement.

Un risque d'augmentation de certaines maladies neurologiques à cause de l'exposition à des pesticides pour une catégorie de la population est suspecté depuis plusieurs années (1). Des études scientifiques montrent que cette exposition, en France et en Europe est relativement élevée (2). Cependant les liens entre l'exposition aux pesticides et les maladies affectant le système nerveux, notamment celles affectant le cerveau sont encore mal établis (3-6).

Comme présenté dans le premier article, des analyses de revues systématiques d'études épidémiologiques sont réalisées afin d'évaluer les risques de troubles neurologiques dûs à l'exposition aux pesticides. Néanmoins certaines limites sont à prendre en considération dans ce type d'étude.

Le second article étudie la possibilité de détecter de façon précoce des maladies neurodégénératives liées à une exposition aux pesticides dans une population de travailleurs migrants, par l'exploration de la fonction olfactive.

## Revue systématique des troubles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs liés à l'exposition aux pesticides: caractéristiques méthodologiques et impact sur l'évaluation des risques

Hernández A.-F. et al. (2016). Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. *Environ International*, vol.92-93 : p. 657-679.

### Résumé

Dans cet article, les auteurs ont cherché à savoir si les revues systématiques (RS) d'études épidémiologiques existantes étaient utilisées de manière régulière et cohérente dans la conduite d'une évaluation de risques des substances chimiques. L'étude réalisée ici est basée sur une recherche exhaustive de RS publiées jusqu'en avril 2015, et sans limitation de langue. Toutes les RS concernant les maladies neurologiques et les pesticides ont été collectées en utilisant différentes sources d'information telles que PubMed\* et Web of science\*. Chaque revue a été analysée indépendamment par deux experts et leurs désaccords potentiels au sujet des analyses ont ensuite été discutés par d'autres experts. Les données ont été compilées puis évaluées selon plusieurs critères. Les résultats obtenus de cette analyse relative à l'ensemble des RS, suggèrent qu'une exposition prénatale aux pesticides (plus particulièrement ceux de la classe des organophosphorés\*) est associée à des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants. En revanche, aucune association significative entre une exposition postnatale aux pesticides et une maladie neurodéveloppementale n'a été mise en évidence.

Concernant les maladies neurodégénératives, telle la maladie de Parkinson (MP), les analyses suggèrent l'existence d'une association MP-pesticides, avec un OR/RR\* compris entre 1,28 et 1,94, mais sans que l'on puisse conclure sur une relation causale. Les auteurs discutent certaines lacunes et limites de RS d'études épidémiologiques actuelles, qui comparent des cohortes\*. Ces limites entravent l'utilisation potentielle des études épidémiologiques dans l'évaluation des risques\*. Par exemple, dans le cas des études MP-pesticides, les techniques de mesure d'exposition aux pesticides varient selon les cohortes en jeu (questionnaires, biosurveillance\*, exposition indirecte comme la consommation d'eau). Les auteurs suggèrent qu'il serait bénéfique d'harmoniser les données quantitatives (exprimées en unités normalisées), ce qui permettrait une meilleure interprétation des résultats et faciliterait la comparaison directe des données entre les différentes cohortes, et pourrait contribuer de façon plus pertinente à l'évaluation des risques pour la population.

### Commentaire

Cet article a été sélectionné car il soulève un point essentiel : l'importance des études épidémiologiques, à savoir les apports de telles études pour l'évaluation des risques sanitaires. D'après les auteurs, une des recommandations à prendre en considération est d'uniformiser les données mesurées dans les cohortes afin de pouvoir les comparer, dans le but de soutenir des liens maladies- pesticides. Cependant les conclusions de cette étude renforcent les résultats d'une expertise collective Inserm basée à la fois sur des études épidémiologiques mais aussi sur des études

mécanistiques, suggérant une présomption forte de liens entre MP et pesticides (1). Une autre étude menée par l'EFSA (European Food Safety Authority) était parvenue à une conclusion similaire (7).

Néanmoins certaines limites sont à prendre en considération dans ce type d'analyse proposé entre des groupes 'exposés' et 'non-exposés'. Les revues systématiques d'études épidémiologiques incluent des études ayant des niveaux de preuves différentes (cas/témoins, cohortes...) et qui sont traitées sur le même plan. Il n'y a donc pas d'estimation de risque global, contrairement aux méta-analyses qui sont beaucoup plus informatives et plus utiles pour l'évaluation de risques que les revues. De plus une telle analyse ne prend pas en compte les informations potentielles d'hétérogénéité et de sensibilité.

### **Fonction olfactive chez les travailleurs agricoles d'origine hispanique : effets neurologiques subcliniques dûs à une exposition aux pesticides dans une population vulnérable**

Quandt S.-A. et al. (2016). Olfactory function in Latino farmworkers. Subclinical neurological effects of pesticides exposure in a vulnerable population. JOEM, vol. 58 (3): p.248-53.

#### **Résumé**

Les auteurs essaient d'identifier un indicateur précoce d'exposition aux pesticides, par l'exploration de la fonction olfactive. Un tel indicateur pourrait être ensuite utilisé dans une étude épidémiologique afin d'établir un lien entre des maladies neurologiques et l'exposition aux pesticides. Il est en effet connu que le déclin de la fonction olfactive est un symptôme fréquent et précoce de la maladie de Parkinson (MP) (8). Dans une population d'hommes et de femmes d'origine hispanique vivant en Caroline du Nord, les auteurs ont comparé la fonction olfactive de 304 ouvriers agricoles ayant travaillé depuis au moins trois ans, à 247 ouvriers non agricoles n'ayant pas travaillé durant les trois dernières années dans des domaines pouvant les exposer régulièrement aux pesticides (agriculture, sylviculture, lutte antiparasitaire). Pour cela des tests d'identification ont été réalisés sur un ensemble de 14 odeurs ainsi que des tests de détection afin de définir une standardisation du seuil de détection\*. Les mesures d'exposition aux pesticides ont été réalisées à l'aide de questionnaires remplis par les participants. Dans l'étude, les auteurs ont pris en compte différents facteurs connus pour être associés aux performances olfactives tels que l'âge, le tabagisme et le sexe. Les résultats montrent peu de différence concernant le nombre d'odeurs identifiées correctement entre les deux groupes de participants. Par contre le seuil de détection des odeurs varie selon que les sujets sont exposés ou non aux pesticides. En effet les auteurs ont montré, à travers des analyses statistiques bivariées\* et multivariées\*, que les ouvriers agricoles avaient des performances significativement plus faibles pour les seuils de détection des odeurs en comparaison avec les autres participants. Cette analyse a aussi montré des seuils de détection significativement plus faibles chez les ouvriers agricoles de sexe masculin. Enfin chez les ouvriers agricoles plus âgés

(donc probablement exposés plus longtemps), il a été mis en évidence non seulement une diminution du seuil de détection mais également une augmentation des troubles olfactifs.

Ces résultats renforcent l'hypothèse de l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et des marqueurs cliniques de dommages neurologiques, et suggèrent qu'il est possible d'utiliser la fonction olfactive comme un indicateur subclinique pour certaines maladies neurodégénératives. Néanmoins des recherches sur le mécanisme doivent encore être menées sur cet aspect.

#### **Commentaire**

Les auteurs présentent ici une étude originale, en suggérant que le déclin de la fonction olfactive pourrait servir de marqueur précoce de survenue d'effets neurodégénératifs potentiellement dus à une exposition aux pesticides. Cette approche est très intéressante car plusieurs études montrent que MP commence bien avant le diagnostic, et par conséquent tout signe précoce devrait être pris en considération afin de limiter le risque de l'exposition aux pesticides et ainsi permettre de ralentir ou retarder le développement de la maladie. Toutefois il existe des limites à de telles approches. Par exemple, dans cette étude, l'exposition aux pesticides n'est pas mesurée directement et reste donc imprécise, et elle ne permet en aucun cas de déterminer quel pesticide peut être directement associé aux effets sur l'olfaction. La population témoin peut aussi être exposée à certains pesticides via d'autres sources telles que l'alimentation ou la consommation d'eau. Il est donc possible d'envisager qu'une exposition 'non professionnelle' aux pesticides ait eu lieu, et il faudrait s'en assurer avant de comparer les deux groupes étudiés. De plus, aucun test neurologique n'a été réalisé dans cette étude. D'autres facteurs importants tels que la variabilité génétique\* ne sont pas pris en considération (9). Même si les participants sont tous issus d'une même ethnie, il existe des variations génétiques individuelles pouvant modifier la susceptibilité de certains individus à certaines maladies. Cependant cette étude ouvre de nouvelles perspectives par l'utilisation du système olfactif comme marqueur. En effet l'odorat fait intervenir un neurotransmetteur\*, la dopamine ; or certaines maladies neurodégénératives telles que MP affectent la production de dopamine. Bien que l'étude de mesures subcliniques soit devenue standard pour certaines maladies ayant une longue période de développement comme les maladies cardiovasculaires (10), leurs utilisations pour détecter des troubles neurologiques restent encore limitées. Ces travaux sont à rapprocher d'une étude récente qui conforte la possibilité d'utiliser des tests olfactifs afin d'augmenter la probabilité d'identifier des personnes à risque élevé pour certaines maladies du cerveau (11).

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

De plus en plus d'études épidémiologiques ont attiré l'attention sur un lien fort probable entre une exposition, même à faible dose, à certains pesticides et les maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives. Néanmoins, il manque encore des preuves scientifiques pour justifier des mesures qui permettraient de mieux protéger la population.

Dans le premier article, les auteurs ont pour objectif de mettre évidence un lien direct entre le développement de maladies neurologiques et l'exposition de l'homme aux pesticides, à travers l'analyse de revues systématiques d'études épidémiologiques issues de la littérature scientifique. L'analyse réalisée montre la possibilité d'identifier des dangers\* et souligne les limites des études épidémiologiques actuelles qui entravent leur utilisation dans l'évaluation des risques potentiels.

Le second article vise à identifier des marqueurs précoces de développement de troubles neurologiques dans des populations à risque. L'objectif des auteurs n'est pas de réduire le développement des maladies, mais de les diagnostiquer précocement et de faire un lien entre ces maladies et les pesticides.

**GENERAL CONCLUSION**

*Epidemiological studies have pointed to a potential link between exposure to pesticides, even at low-doses, and neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. However scientific evidences are still lacking to justify proposals that would better protect the population.*

*In the first article the authors aim to identify a direct link between neurological disorders and human exposure to pesticides, though the analysis of systematic reviews of epidemiological studies from the scientific literature. The conducted analysis allows identifying hazards and highlights the limitations of current epidemiological studies that hinder their use for risk assessment.*

*The second article focus on identifying early markers of neurological disorders in a population category exposed to pesticides. The aim of the authors is not to reduce the development of diseases, but to diagnose them at early stage, and to link them to pesticides.*

*In order to assess the risk from chemical exposure including pesticides, regulations exist as REACH\* to collect all known elements of toxicity for chemical substances and products. However, known information regarding active substances in pesticides such as physico-chemical data, toxicity and ecotoxicity are taken into account when assessing the risk of each product or preparation subject to the marketing authorization. In addition, existing available epidemiological studies information are also taken into consideration in pesticide risk assessment process. Studies and analyzes are also on going regarding mixed effect of pesticides. To better assess the hazards identification of substances, and reduce animal tests, REACH also encourages the development of alternative methods such as the use of computational approaches (12-13).*

*So, many questions remain unresolved as which pesticide for which neurological effect. More unified epidemiological and mechanistic studies are needed to assess the risk associated to use of pesticides.*

**Lexique**

**Biosurveillance** : méthode qui permet de surveiller la présence, dans notre organisme, de substances chimiques de l'environnement ou de leurs produits de dégradation.

**Cohorte**: ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période.

**Danger** : propriété intrinsèque d'une substance susceptible de causer un dommage à l'intégrité d'un système. Pour évaluer les risques d'exposition aux produits chimiques dont les pesticides, des réglementations existent telles que REACH\*, qui visent à collecter les propriétés physico-chimiques, éco- et toxicologiques des substances chimiques. Les évaluations de risque des pesticides sont conduites en utilisant aussi les données issues de REACH. Les études épidémiologiques disponibles, sont aussi prises en compte

dans ce processus d'évaluation des risques. Des études et analyses sont en cours de réalisation afin d'étudier l'effet de mélanges\* des pesticides.

**Effet de mélanges** : effets de substances chimiques sur la santé humaine, prenant en compte les diverses catégories de substance chimiques, les voies d'exposition et les données expérimentales existantes.

**Evaluation de risque** : méthode qui permet d'estimer la probabilité qu'une personne dans sa vie domestique ou professionnelle, ou que l'environnement, soit atteint par un danger identifié (physico-chimique, toxicologique ou écotoxicologique) selon l'exposition à ce danger.

**Neurotransmetteurs** : messagers chimiques endogènes qui transmettent des signaux à travers une synapse telle qu'une jonction neuro-musculaire ou entre des cellules nerveuses.

**Maladies neurodéveloppementales** : maladie due à des altérations de la croissance et/ou du développement du cerveau et du système nerveux, tel que l'autisme ou l'ADHD (troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité).

**Maladies neurodégénératives** : pathologie progressive qui affecte le cerveau ou le système nerveux dans son ensemble, tel que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

**Organophosphorés** : composés organiques contenant du phosphore, souvent utilisés comme pesticides et très toxiques.

**Odd Ratio (OR)** ou rapport des cotes : mesure statistique exprimant le degré d'association entre une exposition et un effet.

**PubMed** : moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine.

**REACH** : acronyme de la réglementation européenne sur 'Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals' (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques).

**Risque Relatif (RR)** : rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés.

**Seuil de détection** : concentration à laquelle, dans le cas présent, une odeur peut être détectée.

**Statistiques bivariées** : technique permettant d'analyser les relations entre deux variables.

**Statistiques multivariées** : technique statistique permettant d'analyser les relations entre plusieurs variables.

**Susceptibilité génétique** ou prédisposition génétique : configuration génétique d'un organisme qui le rend vulnérable à une maladie donnée. Divers facteurs tels que l'environnement peuvent influencer plus ou moins l'apparition ou non de la maladie.

**Variabilité génétique** : terme utilisé pour décrire la variation de la séquence d'ADN dans chacun de nos génomes. Les individus d'une même espèce ont des caractéristiques similaires, mais elles sont rarement identiques, la différence entre eux étant appelée variation.

**Web of science** : service d'information basé sur un abonnement, permettant de faire des recherches de littérature scientifique.

## Publications de référence

**1 Expertise collective.** Pesticides: effets sur la santé. *Inserm* 2013

**2 Chevrier C, Petit C, Limon G, et al.** Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *BEH, Institut de veille sanitaire* 2009;Hors-série:18-22.

**3 Grandjean P., Landrigan PJ.** Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;**13** (3):330-8.

**4 Baltazar MT, Dinis-Oliveira Rj, de Lourdes Bastos M, et al.** Pesticides exposures as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases – a mechanistic approach. *Toxicol Lett.* 2014 ; **230** (2) :85-103.

**5 Barouki R.** Environnement et santé : les leçons des pesticides. *Med Sci (Paris)* 2013 ;**29** :235-236.

**6 Thany SH, Reynier P, Lenaers G.** Neurotoxicité des pesticides. Quel impact sur les maladies neurodégénératives ? *Med Sci (Paris)* 2013 ;**29** :273-278.

**7 Evangelia EN, Chondrogiorgi M, Ntritsos N, et al.** Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. *European food and safety agency*, 2013(<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/497e.htm>).

**8 Benarroch EE.** Olfactory system: functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology.* 2010;**75**(12):1104–1109.

**9 Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al.** Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014;**46**:989-993.

**10 Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, et al.** 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2006;**166**:71–78.

**11 Fullard ME, Tran B, Xie SX, et al.** Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;**25**:45-51.

**12 Tice RR, Austin CP, Kavlock RJ, Bucher JR.** Improving the human hazard characterization of chemicals: a Tox21 update. *Environmental health perspectives* 2013; **121**(7): 756-65.

**13 Kongsbak K, Vinggaard AM, Hadrup N, Audouze K.** A computational approach to mechanistic and predictive toxicology of pesticides. *ALTEX.* 2014; **31**(1):11-22.

## Revue de la littérature

**Saeedi Saravi SS, Dehpour AR.** Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life Sci.* 2016; **145**:255-64.

**Ritz BR, Paul KC, Bronstein JM.** Of pesticides and Men: a California story of genes and environment in Parkinson's disease. *Curr Environ Health Rep.* 2016;**3**(1):40-52.

### Autres publications identifiées

**Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, et al.** Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr.* 2016; 146(5):1084-92

**Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, et al.** Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2016;**91**:60-8.

**Niehoff NM, Nichols HB, White AJ, et al.** Childhood and adolescent pesticide exposure and breast cancer risk. *Epidemiology.* 2016 ;**27**(3) :326-33.

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Agents biologiques

# La dissémination dans l'environnement des gènes de résistances aux antibiotiques issus de l'élevage

Michel GAUTIER | mgautier35@yahoo.fr

Agrocampus Ouest-Inra, UMR STLO, Rennes

Mots clés : Antibiotique, bactéries, digestion anaérobie, élevage, environnement, lagunage, résistance, transfert de gènes

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème mondial majeur de santé publique sur lequel la communauté scientifique, qu'elle soit issue des secteurs hospitaliers, agronomiques ou vétérinaires, se mobilise particulièrement. De nombreux travaux de recherche visent à développer des alternatives à ces molécules. Leur application nécessite la compréhension des mécanismes impliqués dans l'émergence et la diffusion des souches résistantes aux antibiotiques. Une des origines de ce phénomène a été l'utilisation importante d'antibiotiques en élevage, ce qui a conduit à la sélection de bactéries porteuses de gènes codant ces résistances. Certains de ces gènes de résistance peuvent être transférés ensuite à d'autres bactéries. Si les mécanismes moléculaires impliqués dans ces transferts de gènes sont assez bien connus, il n'en est pas de même pour ce qui concerne leur fréquence et leur importance pour l'environnement, notamment en élevage. La première publication présente une analyse de la prévalence de gènes codant pour ces résistances dans l'environnement d'exploitations de vaches laitières. La seconde évalue l'efficacité de certains systèmes de traitement d'effluents d'élevage de porcs, afin de réduire la diffusion de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement.

## Etude, par les techniques de métagénomique, de la prévalence et de la diversité des gènes de résistance aux antibiotiques dans des exploitations laitières

Pitta D-W. et al. (2016). Metagenomic evidence of the prevalence and distribution patterns of antimicrobial resistance genes in dairy agroecosystems. *Foodborne pathogens and disease*, vol.13(6): p296-302

### Résumé

L'objectif de ce travail était d'évaluer la diversité des gènes de résistance aux antibiotiques, dans différents microbiomes\* de cinq exploitations américaines (Pennsylvanie) de vaches laitières, sélectionnées pour une présence notable de bactéries pathogènes et/ou résistantes aux antibiotiques. Les auteurs ont utilisé des techniques de métagénomique\* afin d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques présents dans 3 écosystèmes : fèces, fumures et sols. Pour cela, l'ADN total des échantillons analysés a été séquencé et comparé à une base de données recensant les gènes de résistance aux antibiotiques connus et à une autre, permettant l'identification des phylums\* bactériens. Les résistomes\* ainsi identifiés pouvaient constituer jusqu'à 1% des gènes bactériens présents dans les échantillons et variaient selon le secteur et l'exploitation. Cent trente-cinq gènes répartis dans 18 classes de résistances aux antibiotiques ont été détectés, témoignant ainsi d'une grande diversité. Une des cinq exploitations était caractérisée par une dissémination notable de ces gènes dans les trois écosystèmes. La majorité de ces gènes provenait du phylum des *Proteobacteria* dans lequel de

nombreux pathogènes de l'homme et de l'animal sont retrouvés. Ces résistances étaient aussi hébergées par de nombreuses bactéries commensales\* pouvant devenir pathogènes opportunistes. Les gènes de résistance aux antibiotiques ont été aussi retrouvés dans les phylums des *Bacteroidetes* et des *Firmicutes* qui sont connus pour être fortement impliqués dans les transferts génétiques horizontaux\*. Les populations microbiennes possédant ces gènes étaient différentes selon les types de prélèvement, suggérant ainsi un transfert génétique entre les flores : ceux-ci ont été plus importants des fèces vers les fumures que des fumures vers le sol.

### Commentaire

Les résistances aux antibiotiques sont plus souvent recherchées chez les bactéries pathogènes isolées d'animaux, d'aliments ou de prélèvements cliniques, leur présence dans les flores commensales fait l'objet de peu de travaux. Or, celles-ci étant beaucoup plus importantes en nombre et en diversité que la flore pathogène, participent probablement de manière importante aux transferts horizontaux des gènes codant ces résistances. Le résistome décrit ici est très diversifié, et ne peut faire état que des gènes de résistance déjà connus sans toutefois tenir compte de l'expression de ces gènes: certains ne peuvent s'exprimer que dans certaines conditions tandis que d'autres peuvent ne pas s'exprimer du tout car non fonctionnels. De plus, certaines espèces bactériennes ainsi que certaines spores sont plus difficiles à lyser\* que d'autres, leur génome pourra en conséquence être moins représenté dans les séquences. Cette moindre représentation est aussi valable pour les flores minoritaires des microbiotes étudiés. Quoiqu'il en soit,

ce travail donne une bonne idée de la capacité d'un environnement à être un réservoir de gènes et rejoint des observations précédemment effectuées (1,2). La diversité de ce résistome reflète l'impact de l'utilisation importante des antibiotiques en élevage sur la sélection de bactéries résistantes à ceux-ci. Une observation très intéressante est que différents écosystèmes vont plutôt être contaminés, non pas à partir d'une espèce bactérienne qui va les coloniser successivement, mais à partir de plusieurs espèces qui vont acquérir ces gènes par transfert horizontal. La dissémination des gènes de résistance varie cependant d'une exploitation à l'autre, mettant ainsi en évidence des paramètres environnementaux qui n'ont pas été identifiés et qu'il reste à découvrir. Il aurait été intéressant de suivre dans le temps les prévalences de ces gènes de résistance. Enfin, il s'agit d'une étude très globale qui mérite d'être affinée, en démontrant plus clairement l'existence de ces transferts horizontaux, notamment en identifiant plus précisément les espèces bactériennes impliquées ainsi que les éléments génétiques mobiles mis en jeu.

### **Le transfert, vers l'environnement, des antibiotiques et des gènes de résistance aux antibiotiques provenant des déchets issus des exploitations porcines, représente un risque pour la qualité de l'eau et des aliments**

He L.-Y. et al. (2016). Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments. *Environment International*, vol.92; p:210-19.

#### **Résumé**

Cette publication rapporte la recherche de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement de trois exploitations industrielles chinoises de porc possédant des systèmes de traitement des eaux usées (lagunage\* seul ou accompagné d'un digesteur anaérobie\*). Vingt-deux gènes conférant la résistance aux sulfamides, tétracyclines, chloramphénicol et macrolides ont été recherchés par PCR quantitative (qPCR\*) tout au long de la chaîne de traitement et d'utilisation des déchets organiques issus de ces élevages (lisier, eaux traitées, sols fertilisés et légumes issus de ces sols). Une recherche de 18 antibiotiques correspondant à ces résistances a aussi été effectuée. La plupart de ces gènes de résistance, ainsi que les antibiotiques, ont été retrouvés après traitement des eaux usées, notamment dans l'eau des rivières où étaient rejetés les effluents issus des stations de traitement, ainsi que dans les sols et les légumes. La présence de ces gènes a également été détectée en profondeur dans le sol. Enfin la mise en évidence fréquente par qPCR de gènes impliqués dans les transferts horizontaux (intégrons\*) laisse supposer que ces derniers sont fréquents dans les écosystèmes concernés.

#### **Commentaire**

Même si ce travail présente le même biais technique dans la précédente publication, puisqu'ici aussi on recherche les gènes et non les bactéries, il montre que les traitements, par lagunage et méthanisation des effluents issus des élevages

de porcs ne suffisent pas à éliminer les gènes codant les résistances aux antibiotiques. Ce résultat déjà observé par d'autres équipes (3) n'est pas étonnant, car le but de ces stations d'épuration est d'éliminer les matières organiques en suspension, en promouvant la croissance puis la décantation des microorganismes qui s'en nourrissent. Il n'en demeure pas moins que les effluents débarrassés de leur matière organique, sont encore très riches en microorganismes. Dans cette étude, ces effluents sont rejetés dans la rivière ou utilisés pour la culture des légumes. Lors du lagunage et du séjour dans le digesteur anaérobie, la flore microbienne du lisier va se modifier en diversité et quantité (4). Cependant, il est fort probable que, durant ces procédés, des échanges de gènes se produisent entre les bactéries provenant de l'animal et les bactéries environnementales, favorisant ainsi la diffusion des gènes de résistances aux antibiotiques. De plus, certaines bactéries résistantes à ces molécules sont capables de survivre à ces différentes étapes de traitement et se retrouver par la suite dans les cultures ou les rivières. La présence d'antibiotiques dans les écosystèmes contaminés par ces eaux traitées permet une pression de sélection favorisant le maintien des bactéries possédant les gènes de résistance à ces antibiotiques. La présence de gènes de résistance dans les cultures, observée aussi par d'autres équipes (5), est préoccupante car certains légumes étant ingérés crus, ils peuvent devenir des vecteurs de transmission de ces résistances à l'homme.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Les travaux relatés soulignent, le risque d'émergence et de diffusion de gènes de résistance aux antibiotiques, dans les élevages utilisant ces derniers, notamment dans les pays employant les antibiotiques comme facteurs de croissance, comme c'est le cas ici. Ces gènes vont, à partir des déchets rejetés par les animaux, contaminer l'environnement. Si les bactéries les véhiculant ne sont pas toujours aptes à coloniser les nouveaux écosystèmes rencontrés (rivière, sol, végétaux etc.), elles sont, en revanche, capables de transmettre certains de leurs gènes à une flore plus adaptée. La persistance, dans cet environnement, de nombreux antibiotiques maintiendra ensuite une pression de sélection positive sur ces bactéries. Les procédés de traitement des déchets animaux les plus courants, dont le compostage, ne permettent pas d'enrayer cette diffusion (6,7). Par conséquent, la lutte contre l'émergence, en élevage, de ces bactéries résistantes et de la dissémination des gènes impliqués, ne peut actuellement se faire qu'en limitant l'usage des antibiotiques. Plusieurs stratégies sont actuellement suivies en élevage (8). La première est l'emploi raisonné des antibiotiques : une utilisation curative\* ou tout au moins métaphylaxique\*, aux dépens d'une utilisation préventive, est préconisée. Mais la stratégie la plus rationnelle est de limiter le plus possible l'infection des animaux. Cela signifie des conditions d'élevage qui soient les moins stressantes, une alimentation de bonne qualité, la sélection de races robustes, des mesures d'hygiène efficaces ; la plupart de ces mesures allant aussi vers une amélioration du bien-être animal. Enfin, des stratégies de substitution des antibiotiques par d'autres procédés sont aussi développées ou sont en cours de développement : la vaccination, la phagothérapie\* (non autorisée actuellement en élevage), l'utilisation d'huiles essentielles, de probiotiques ou d'argiles. Les alternatives qui feront leurs preuves devront être choisies en fonction de leur efficacité, du type d'élevage et des moyens économiques de l'éleveur.

**GENERAL CONCLUSION**

*The studies underline, the risk of emergence and diffusion of antibiotic-resistant genes in the animal breedings due to the antibiotic use in a non-rational way. These genes will, from the waste rejected by animals, contaminate the environment. If the bacteria harboring these genes are not always able to colonize the new ecosystems they encounter (river, soil, vegetables etc.), they are, however, able to transfer some of their genes to a more adapted flora. The persistence, in this environment, of many antibiotics will maintain a positive selection pressure on these bacteria. The treatment processes of the most common animal waste, including the composting, do not allow to avoid this diffusion (6,7). In order to reverse this trend, the use of antibiotics may be restricted in the breedings. Several strategies have been proposed (8). The first one is the rational use of antibiotics, in a curative or at least in a meta-phylactic way at the expense of a preventive use. However the most obvious strategy is to minimize, as much as possible, animal infections. This means if possible, less stressful farming conditions, good food quality, selection of hard breeds, effective hygiene measures; most of these measures also trends towards improvement of animal welfare. Finally, substitution strategies are also developed: phage therapy (not currently allowed in breeding), use of essential oils, probiotics or clay. The alternatives that will prove their worth will have to be chosen according to their effectiveness, to the type of breeding and to the economic means of the breeder.*

**Lexique**

**Bactéries commensales** : bactéries naturellement présentes dans un écosystème et participant à son bon fonctionnement

**Curatif** : traitement antibiotique appliqué à l'individu présentant des symptômes infectieux.

**Digesteur anaérobie** : cuve où se produit la méthanisation, processus de dégradation de la matière organique qui se fait en l'absence d'oxygène par une flore adaptée.

**Intégron** : éléments génétiques bactériens permettant la capture, l'expression et la dissémination de gènes (ici impliqués dans la multi-résistance des bactéries aux antibiotiques).

**Lagunage** : traitement d'auto-épuration des effluents (ici en bassins) favorisant la dégradation de la matière organique par une flore microbienne complexe et adaptée.

**Lyser** : action mécanique ou chimique, effectuée au laboratoire, qui consiste à casser les bactéries pour en extraire l'ADN.

**Métagénomique** : étude globale de la séquence des gènes d'un écosystème.

**Métaphylaxie** : traitement antibiotique sur un groupe d'individus dont un ou seulement quelques-uns présentent des symptômes infectieux.

**Microbiome ou microbiote** : ensemble des microorganismes issus d'un même écosystème microbien (exemple le microbiote digestif).

**qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction)** : technique qui permet d'amplifier un segment d'ADN de manière à pouvoir le détecter et (ou) le quantifier.

**Phagothérapie** : utilisation de bactériophages pour tuer spécifiquement un ensemble de souches appartenant à une espèce bactérienne ciblée.

**Phylum** : embranchement taxonomique regroupant plusieurs classes de bactéries.

**Résistome** : ensemble des gènes trouvés dans un microbiote et conférant une ou des résistances aux antibiotiques.

**Transferts génétiques horizontaux** : transferts génétiques se produisant entre plusieurs individus (ici des bactéries) différents.

## Publications de référence

**1 Johnson T.A., Stedtfeld R.D., Wang Q, et al.** Clusters of antibiotic resistance genes enriched together stay together in swine agriculture 2016;**7**(2):2214-15.

**2 Chen Q1, An X1, Li H1, et al.** Long-term field application of sewage sludge increases the abundance of antibiotic resistance genes in soil. *Environ Int.* 2016;**92**:92-93:1-10.

**3 Wang L1, Oda Y, Grewal S, et al.** Persistence of resistance to erythromycin and tetracycline in swine manure during simulated composting and lagoon treatments. *Microb Ecol.* 2012;**63**(1):32-40.

**4 Wolters B, Ding Guo-Chun, Kreuzig R, et al.** Full-scale mesophilic biogas plants using manure as C-source : bacterial community shifts along the process cause changes in the abundance of resistance genes and mobile genetic elements. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2016;**92** (2) :1-17.

**5 Peng M, Salaheen S, Alejandro Almario J, et al.** Prevalence and antibiotic resistance pattern of *Salmonella* serovars in integrated crop-livestock farms and their products sold in local markets. *Environ. Microbiol.* 2016;**18**(5):1654-1665.

**6 Sharma R, Larney F.J., Chen J, et al.** Selected antimicrobial resistance during composting of manure from cattle administered sub-therapeutic antimicrobials. *J. Environ. Qual.* 2007;**38**:567-75.

**7 Xu S, Sura S, Zaheer R, et al.** Dissipation and antimicrobial resistance determinants in composted and stockpiled beef cattle manure. *J. Environ. Qual.* 2016;**45**:528-536.

**8 Anses.** Rapport d'expertise collective Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Saisine n°2011-SA-0071.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

# Virus de la grippe du porc et risque d'infection chez les travailleurs de l'industrie du porc

Anne OPPLIGER et Julia KRAMER | Anne.Oppliger@hospvd.ch

Institut universitaire romand de santé au travail, Université de Lausanne, Epalinges-Lausanne, Suisse

Mots clés : H1N1, élevage de porcs, exposition professionnelle, virus de la grippe, virus influenza, zoonose

La grippe du porc est une maladie virale respiratoire aiguë et très contagieuse qui se propage par les aérosols, et par contacts directs ou indirects avec des animaux malades ou porteurs asymptomatiques. Des flambées de grippe ont lieu tout au long de l'année 2016 chez les porcs, avec une incidence accrue à l'automne et en hiver dans les zones tempérées. Le porc peut aussi être infecté simultanément par des virus influenza humains et aviaires, ce qui donne la possibilité au matériel génétique de ces différents virus, de se recombiner et d'engendrer un nouveau virus, appelé « virus réassortant » contenant des gènes provenant de diverses espèces animales. Ces virus réassortants sont alors bien adaptés pour infecter l'Homme. En 2009, un virus réassortant contenant des gènes de plusieurs virus porcins est apparu chez l'Homme au Mexique. Ce virus, appelé A(H1N1)pdm09, déclaré « pandémie\* » par l'OMS (1) a été responsable de 18 500 décès dans le monde. Depuis, les transmissions de l'homme vers l'animal et vice-versa, ont souvent eu lieu (2). Actuellement, ce virus circule parmi les populations porcines dans de nombreuses régions du monde et est aussi responsable d'épidémie saisonnière chez l'homme. Selon l'InVS\*, en 2010-2011 en France, 789 cas graves de grippe ont été signalés dont 151 (19 %) avec décès. La majorité des cas était due à ce virus A(H1N1)pdm09. Les symptômes cliniques généraux étaient les mêmes que ceux de la grippe saisonnière classique, allant d'une infection asymptomatique jusqu'à une pneumonie grave pouvant entraîner le décès. Les gens contractent les virus influenza porcins soit à partir de porcs infectés soit par transmission interhumaine. Etant donné que les cas bénins peuvent passer inaperçus, on ignore quelle est l'étendue réelle de la contamination chez l'homme. Les deux articles analysés ci-dessous ont étudié le risque d'infection par ces virus chez les travailleurs de la filière porcine et estimé l'efficacité des protections respiratoires pour éviter la contamination.

## Augmentation du risque d'infection par le virus influenza A(H1N1)pdm09 chez des travailleurs de l'industrie du porc comparé à une cohorte de population générale au Royaume-Uni

Fragaszy E. et al.(2016). Increased risk of A(H1N1)pdm09 influenza infection in UK pig industry workers compared to a general population cohort. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, vol.10(4): p.291-300.

### Résumé

Cette étude menée en 2009-2010 au Royaume-Uni vise à estimer si l'exposition professionnelle aux porcs est un facteur de risque d'infection par des virus de la grippe du porc. Les anticorps antigrippaux dirigés contre 4 virus porcins et 3 virus humains (dont le A(H1N1)pdm09) ont été dosés dans les sérums de 26 vétérinaires, de 29 éleveurs de porcs provenant de 17 élevages et de 68 personnes «contrôle» sans contact avec des porcs. Entre 12 et 16 porcs de chaque élevage ont aussi subi des tests sérologiques. Les résultats montrent que les personnes en contact avec des porcs ont significativement plus souvent des anticorps contre des virus que les personnes contrôles (23% vs 4% pour A(H1N1)pdm09; 24% vs 11% pour le virus porcine H1N2 et 37% vs 20% pour un virus humain H3N2). Le risque relatif d'être infecté par le virus A(H1N1)pdm09 est de 15.1 à 20.4 fois plus élevé pour les personnes en contact avec les porcs que pour la population contrôle et le risque d'être infecté

par le virus porcine H1N2 ou par le virus humain H3N2 est 3 à 4 fois plus élevé pour les travailleurs en contact avec les porcs que pour la population contrôle. Seules 5 personnes contrôles et 4 éleveurs avaient reçu le vaccin pandémique à disposition cette année-là. Chez les porcs, il ressort que 41% des animaux (sur 214 testés) sont séropositifs pour A(H1N1)pdm09, ce qui représente 79% d'exploitations positives alors que seulement 3-5% des porcs sont séropositifs pour d'autres virus porcins. En conclusion, il n'y a pas d'association entre les exploitations positives (i.e : contaminées par le virus A(H1N1)pdm09) et le risque d'infection des éleveurs. Cependant, tous les éleveurs séropositifs pour le virus pandémique A(H1N1)pdm09 travaillent dans une exploitation identifiée positive.

### Commentaire

Cette étude démontre à nouveau, le risque de transmission zoonotique du virus A(H1N1)pdm09 chez les personnes travaillant avec les porcs. Il est dommage qu'aucune évaluation des effets sanitaires liés à cette transmission n'ait été faite. Il aurait été possible de questionner les personnes à ce sujet. Un autre problème potentiel est l'utilisation de tests sérologiques (inhibition de l'hémagglutination) ne permettant pas d'exclure des réactions croisées entre les différentes souches de virus. Des tests plus spécifiques auraient fourni des résultats plus précis.

## Modélisation du risque professionnel d'infection de grippe zoonotique chez les employés de l'industrie porcine

Paccha B. et al. (2016). Modeling risk of occupational zoonotic influenza infection in swine workers. *Occ Env Hyg* vol.13: p. 577-87.

### Résumé

Cette étude a adapté un modèle mathématique, pour estimer le risque d'infection par un des virus de la grippe A chez les employés de l'industrie porcine lors de foyers infectieux, et pour évaluer l'efficacité des protections respiratoires. Ce modèle tient compte des différentes voies de transmission (contact direct ou inhalation) et incorpore différents paramètres mesurés sur le terrain. Le temps d'exposition considéré dans le modèle est de 25 minutes. Trois concentrations différentes aéroparties de virus ont été testées. De même, trois fonctions dose-réponses, élaborées avec d'autres virus grippaux humains, disponibles dans la littérature ont été testées. Selon la fonction dose-réponse utilisée, la probabilité de contracter une infection, après une exposition de 25 minutes, varie de  $3.1 \times 10^{-5}$  à 1. D'autres simulations, tenant compte du port d'une protection respiratoire ont également été faites. Ces simulations montrent que le port d'un masque de type N95\* (équivalent en France du type FFP2) réduit grandement la probabilité d'être infecté. Cependant, lorsque le modèle utilise comme paramètre un milieu hautement contaminé, le risque d'infection existe même avec une protection respiratoire.

### Commentaire

Cet article montre qu'il est possible d'estimer le risque professionnel de contracter un virus de la grippe du porc, pour les travailleurs de l'industrie porcine. Ce genre d'étude est actuellement peu répandu mais très prometteur. L'incertitude liée aux modèles mathématiques est bien soulignée. Même en incorporant des données mesurées et/ou observées sur le terrain, l'estimation du risque est très variable. Le principal facteur d'incertitude est la méconnaissance de la relation dose-réponse du virus influenza porcine responsable du foyer infectieux dans l'élevage de porc. Afin de mieux tenir compte du temps de travail « standard » de huit heures par jour, le modèle aurait pu être testé avec des durées d'exposition plus longues que 25 minutes. Ceci aurait permis de savoir si le port de protection respiratoire était toujours aussi efficace dans un environnement peu contaminé mais avec une exposition calculée sur huit heures. Une des autres limites mises en avant par les auteurs est la non prise en compte de mesures de prévention, telles que l'hygiène des mains ou la vaccination.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces articles montrent que la transmission de virus de la grippe A du porc, de l'animal à l'homme est fréquente dans les élevages. On sait que la transmission de l'homme à l'animal est également fréquente. Cette transmission « inverse » peut engendrer des réassortiments génétiques de virus chez le porc, avec pour conséquences le danger de voir apparaître des souches potentiellement pandémiques, virulentes et/ou mortelles. L'autre point important est que, d'après le modèle mathématique utilisé, le port de protection respiratoire dans des milieux hautement contaminés ne protège pas complètement le travailleur. Dès lors, le meilleur moyen pour prévenir de nouvelles épidémies serait de vacciner les travailleurs et de respecter systématiquement une bonne hygiène des mains. De plus, il est important de suivre les virus de la grippe circulant dans le cheptel porcin ainsi que leur transmission à l'homme. En France, un réseau d'épidémiologie (Resavip) a été mis en place en 2013 et les éleveurs sont invités à signaler les syndromes grippaux à leur vétérinaire pour que ceux-ci puissent effectuer des prélèvements aux fins d'identification du virus grippal. Du fait de la transmission entre l'homme et l'animal, l'attention devrait aussi porter sur les exploitations présentant à la fois des animaux et des travailleurs avec des symptômes grippaux. Ce dépistage précoce de problèmes sanitaires permettrait une action rapide des acteurs concernés.

### GENERAL CONCLUSION

*These articles show that the transmission of swine influenza from animals to humans is common in pig farms. This implies that the transmission from humans to animals is also common. This "reverse" transmission can cause a reassortment of the virus in pigs and consequently the apparition of new virulent and potentially lethal pandemic strains. The other point is that according to the mathematical model, wearing respiratory protection in highly contaminated places does not protect sufficiently against the risk of infection. Therefore, the best way to prevent new outbreaks remains the vaccination of the workers and the systematic good hand hygiene. In addition, it is important to monitor influenza viruses in pigs and their transmission to humans. In France, a monitoring network (Resavip) was set up in 2013 and pig farmers are asked to notify their veterinarian when pigs show signs of flu-like symptoms. Because of the transmission between humans and animals, attention should also include farms with both animals and workers having flu-like symptoms. This early detection of health problems would allow prompt action from concerned actors.*

## Lexique

**Fonction dose-réponse** : paramètre qui estime dans ce contexte, la probabilité d'infection en fonction du nombre de particules virales.

**Grippe saisonnière** : Trois types de grippe saisonnière – A, B et C existent. Les virus grippaux de type A se subdivisent en sous-types en fonction des différentes sortes et associations de protéines de surface du virus. Parmi les nombreux sous-types des virus grippaux A, les sous-types A(H1N1) et A(H3N2) circulent actuellement chez l'homme.

**InVS** : Institut de veille sanitaire. En 2016, l'InVS est devenu Santé publique France.

**Pandémique** : qui a la capacité de se répandre sur une large zone géographique, sur plusieurs continents

**Protection respiratoire N95** : protection dont le niveau d'efficacité de filtration est de 95 % ou plus contre les particules aérogènes exemptes d'huile (selon la norme en vigueur aux USA). Il est l'équivalent des protections respiratoires FFP2 ou P2 de la norme en vigueur en France.

## Publications de référence

**1 OMS.** Flambée épidémique grippale chez l'homme provoquée par la grippe A(H1N1)- Considérations relatives à l'interface Homme-animal. Note d'information INFOSAN. 2009; 2.

**2 Nelson MI, Stratton J, Killian ML et al.** Continual reintroduction of human pandemic H1N1 influenza A viruses into swine in the United States 2009 to 2014. *Virology* 2015;**89**:6218-2

**3 Simon G, Larsen LE, Dürrwald R et al.** European surveillance network for influenza in pigs: surveillance programs, diagnostic tools and swine influenza virus subtypes identified in 14 European countries from 2010 to 2013. *PLoS One* dec. 2014

## Autres publications identifiées

**Basinas I, Sigsgaard T, Bonlokke JH et al.** Feedback on measured dust concentrations reduces exposure levels among farmers. *Ann Occ Hyg* 2016;**60**:812-24.

**Van Cleef BAG, Van Benthem BHB, Verkade EJM et al.** Health and health-related quality of life in pig farmers carrying livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Epidemiol Infect* 2016;**144**:1774-83.

**You Y, Leahy K, Resnick C et al.** Exposure to pathogens among workers in a poultry slaughter and processing plant. *Am Ind Med* 2016;**59**:453-64.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Qualité des milieux

# Bioaccessibilité des métaux dans les sols : influence de la taille des particules et utilisation pour l'évaluation des risques sanitaires

**Muriel MAZZUCA** | [muriel.mazzuca@univ-lille2.fr](mailto:muriel.mazzuca@univ-lille2.fr)

Université de Lille, Droit et santé, EA 4483 - IMPECS - Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine, Lille

Mots clés : **Bioaccessibilité, métaux, neuro-développement, sols, taille de particule, vieillissement du sol**

La bioaccessibilité\* d'un contaminant dans les sols est définie comme la fraction de ce contaminant qui peut être extrait du sol par les fluides digestifs, au niveau du système salivaire et du tractus gastro-intestinal (1). Elle reflète la dose maximale d'un contaminant disponible à l'absorption (fraction dissoute) en incluant tous les procédés physiques, chimiques et microbiologiques du corps humain, du broyage dans la bouche à la précipitation dans l'intestin (2). La fraction bioaccessible peut se définir comme le ratio de la quantité existante sur la quantité ingérée.

L'évaluation du risque pour la santé humaine concernant l'ingestion de sol ou de particules de sol prend de plus en plus en compte les résultats obtenus par des méthodes *in-vitro* de simulation de la digestion gastro-intestinale en routine, qui estime la quantité bioaccessible d'un contaminant. Celles-ci sont rapides et peu coûteuses contrairement aux tests *in-vivo* qui représentent un coût élevé, impliquent l'utilisation d'un grand nombre d'animaux tout en relevant de considérations éthiques.

La connaissance des paramètres influençant la bioaccessibilité d'un contaminant dans les sols peut contribuer à mieux comprendre les mécanismes de l'imprégnation humaine et ainsi conduire à une amélioration de la prévention vis-à-vis des sols pollués et de leurs prises en charge. De plus, la bioaccessibilité d'un contaminant est une donnée plus pertinente à intégrer dans une évaluation de risque par rapport à la concentration totale en contaminant. Une réflexion nationale est actuellement en cours pour pouvoir les intégrer dans les outils de gestion des risques sanitaires vis-à-vis des sols contaminés.

Les deux premiers articles présentés s'attachent à établir l'influence de différents paramètres sur la bioaccessibilité des métaux dans les sols tandis que le dernier tente d'établir des liens entre des données de bioaccessibilité de métaux dans les sols et des pathologies neurologiques chez l'enfant.

## Effets de la taille des particules ingérées sur les teneurs bioaccessibles d'éléments toxiques présents dans le sol

Qin J. et al. (2016). Particle size effects on bioaccessible amounts of ingestible soil-borne toxic elements. *Chemosphere*, vol.159: p.442-8

### Résumé

La méthode *in-vitro* unifiée UBM\* (3) recommande l'utilisation d'une fraction fine de sol (< 250 µm) pour évaluer la bioaccessibilité des éléments potentiellement toxiques contenus dans le sol (6). Cependant, il a été constaté que 90 % des particules adhérentes aux mains des enfants sont inférieures à 100 µm (7) et que les concentrations totales les plus élevées en éléments toxiques se retrouvent dans les fractions les plus fines des sols (8). Aussi les auteurs ont voulu étudier la bioaccessibilité des éléments toxiques du sol en fonction de la taille des particules afin de montrer les limites de l'utilisation de la fraction du sol inférieure à 250 µm sur l'évaluation des risques sanitaires liés aux sols pollués. Quatre fractions (< 2 µm - [2 - 63 µm] - [63 - 125 µm] - [125 - 250 µm]) provenant de deux pools de sols acides et alcalins ont été utilisées pour examiner l'influence de la taille des particules sur la bioaccessibilité d'éléments toxiques du sol en utilisant la

méthode UBM. Des caractéristiques physico-chimiques des deux pools de sols ont été déterminées (pH, conductivité électrique, teneurs totales en carbone organique\*), leurs concentrations en éléments toxiques pour Al\*, As\*, Cd\*, Cr\*, Cu\*, Fe\*, Mn\*, Ni\*, Pb\* et Zn\* ainsi que leurs répartitions en fonction de la taille des particules. Les résultats concernant les teneurs totales en éléments toxiques indiquent qu'il existe une augmentation significative de ces teneurs avec la diminution de la taille des particules du sol à l'exception du Cr et de l'As dans les pools de sols acides.

De la même façon, il existe une tendance à l'augmentation de la bioaccessibilité gastrique des éléments toxiques des sols avec la diminution de la taille des particules pour tous les éléments étudiés dans les deux pools. Dans le pool alcalin, il n'existe pas de différences significatives entre la bioaccessibilité gastrique des éléments toxiques de la fraction [63 - 125 µm] et celles de la fraction [125 - 250 µm] pour Al, Cr, Fe, Ni, Pb et Zn. Dans le pool acide, il n'existe pas de différences significatives entre la bioaccessibilité gastrique des éléments toxiques bioaccessibles de la fraction [2 - 63 µm] et celles de la fraction [63 - 125 µm] pour Al, As, Cu, Fe, Mn, Pb et Zn. La fraction < 2 µm présente les valeurs de bioaccessibilité gastrique les plus élevées pour les deux pools.

Une tendance similaire est observée pour les valeurs de la bioaccessibilité intestinale. Les valeurs de la bioaccessibilité

intestinale de tous les éléments toxiques étudiés dans les deux pools de sols tendent à augmenter lorsque la taille des particules diminue. Dans le pool alcalin, il n'existe pas de différences significatives entre la fraction [63 - 125 µm] et la fraction [125 - 250 µm] sauf pour Cu et Mn. Dans le pool acide, il n'existe pas de différences significatives entre la fraction [2 - 63 µm] et la fraction [63 - 125 µm] pour As et [63 - 125 µm] et [125 - 250 µm] pour Cr. Comme pour la bioaccessibilité gastrique, la fraction < 2 µm présente les valeurs de bioaccessibilité intestinale les plus élevées pour les deux pools.

En conclusion pour tous les éléments toxiques étudiés, il existe une relation linéaire étroite entre les teneurs totales et les valeurs de bioaccessibilités gastrique et intestinale. Les bioaccessibilités gastrique et intestinale augmentent avec la diminution de la taille des particules, celle-ci étant inversement proportionnelle à la teneur totale en éléments toxiques, ce qui démontre l'importance du rôle de la taille des particules potentiellement ingérées de sol sur la bioaccessibilité des éléments toxiques. Les résultats de cette étude montrent que la bioaccessibilité est la résultante de phénomènes complexes variables d'un élément à l'autre ainsi qu'avec la taille des particules de sol.

### Commentaire

Cette étude descriptive montre bien l'existence de liens significatifs entre la taille des particules ingérées de sol et la bioaccessibilité gastrique et intestinale en éléments toxiques. Les auteurs décrivent quelques singularités concernant le comportement de certains métaux comme l'As, l'Al ou le Cr et tentent de l'expliquer en se basant sur des résultats d'études bibliographiques. Néanmoins leur conclusion reste à conforter avec des études plus ciblées. Des analyses statistiques plus approfondies entre les trois catégories de résultats (teneur totale, bioaccessibilité gastrique et bioaccessibilité intestinale vs fractions des sols) auraient pu être envisagées pour l'ensemble des éléments toxiques étudiés provenant de deux pools de sols. Il aurait été intéressant que des paramètres physico-chimiques des sols (en plus du pH) soient inclus dans une analyse statistique multivariée et que d'autres paramètres soient recherchés (spéciation de l'élément toxique,  $MO^+$ ,  $C/N^+$ ,  $CEC^+$ , teneur en  $CaCO_3^+$ , humidité, ...). Ainsi des corrélations plus fines entre la taille des particules de sols et les teneurs en éléments toxiques auraient pu être démontrées et des paramètres influençant la variabilité de la bioaccessibilité gastrique et intestinale auraient probablement été mis en évidence. Néanmoins, cette étude confirme que la bioaccessibilité en éléments toxiques est maximale dans les fractions les plus fines des sols. De ce fait, comme ce sont les particules de sols les plus fines qui adhèrent le plus aux doigts des enfants et sont donc susceptibles d'être majoritairement ingérées, et l'intégration de leur taille dans les analyses de risque sanitaires est à considérer. Une réflexion serait alors à mener sur la fraction granulométrique des sols la plus pertinente à inclure dans les analyses de risques afin de ne pas minimiser leurs conclusions.

### Effet du vieillissement sur la bioaccessibilité de l'arsenic et du plomb dans les sols

Liang S. et al. (2016). Effect of aging on bioaccessibility of arsenic and lead in soils. *Chemosphere*, vol.151: p.94-100

#### Résumé

La mesure de la bioaccessibilité des métaux dans les sols est de plus en plus utilisée dans l'évaluation des risques pour la santé humaine, et plus spécifiquement dans l'étude de l'imprégnation humaine aux métaux par ingestion (9). Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'effet du vieillissement des sols sur la bioaccessibilité des métaux. En effet, au cours du vieillissement, le processus de partitionnement des métaux dans le sol est modifié et peut altérer leurs propriétés biodisponibles\* (10). Pour étudier ce phénomène de vieillissement et son impact sur la bioaccessibilité de l'As et du Pb, trois sols de pH différents ont été enrichis avec des concentrations variées en As et Pb. Des paramètres physico-chimiques de ces sols ont été déterminés : pH, CEC, taille des particules, carbones organique et inorganique, oxydes de fer amorphe et cristallin, concentrations en Mn, Al, As et Pb, etc. Les sols ont été stockés à humidité constante et des échantillons ont été prélevés à différents moments, entre 1 et 76 semaines. La méthode PBET\* (11-12) a été utilisée pour déterminer les bioaccessibilités gastrique et intestinale des métaux et des extractions séquentielles ont été menées pour mesurer leur fractionnement dans les sols selon 2 x 5 formes géochimiques<sup>2</sup> pour As et pour Pb. L'analyse des propriétés physico-chimiques des 3 sols étudiés indique qu'ils sont très différents. Les résultats concernant l'effet du vieillissement sur la bioaccessibilité des métaux montrent que les bioaccessibilités gastrique et intestinale de l'As et du Pb diminuent avec le vieillissement quel que soit le type de sol ou la concentration initiale.

Cette diminution est très marquée pour l'As au cours des quatre premières semaines de vieillissement (4,7 % à 29 %) suivie d'une décroissance plus lente (0,3 % à 8,8 %). Les bioaccessibilités gastrique et intestinale sont similaires dans le temps et la présence d'oxyde de fer et de carbone organique réduit cette bioaccessibilité. Pour le Pb, les bioaccessibilités gastrique et intestinale sont très différentes. La faible bioaccessibilité du Pb en phase gastrique semble liée à la présence élevée d'oxyde de fer et de carbone organique, et celle en phase intestinale paraît être associée au pH acide des sols. La variabilité de la bioaccessibilité du Pb dans le temps est différente de l'As. Le temps d'équilibre pour l'As est plus long que celui de Pb au cours du vieillissement. La bioaccessibilité de l'As et du Pb dans les sols au cours du vieillissement est contrôlée par des paramètres du sol très différents. L'étude des fractions géochimiques de l'As et du Pb indique que dans la phase gastrique l'As bioaccessible se trouve principalement sous la forme d'As non spécifiquement adsorbés, tandis que le Pb se trouve sous la forme de carbonate. Pour la phase intestinale, le Pb bioaccessible serait principalement sous forme échangeable.

En conclusion, le vieillissement des sols semblerait présenter des répercussions sur les bioaccessibilités de l'As et du Pb qui diminueraient avec le temps et seraient influencées par

certaines paramètres physico-chimiques comme la présence d'oxyde de fer, de carbonate et le pH.

### Commentaire

Les objectifs de cette étude étaient (i) d'évaluer l'effet du vieillissement sur la bioaccessibilité de As et Pb dans différents sols et (ii) d'étudier la relation de la bioaccessibilité de As et Pb et de leur fractionnement dans des sols amendés. Ainsi, les auteurs montrent qu'il existe une influence du vieillissement sur la bioaccessibilité des sols et que celle-ci serait régie par des phénomènes complexes liés aux propriétés intrinsèques des sols ainsi qu'à chacun des éléments étudiés. De plus, ils observent que le vieillissement peut modifier la spéciation de As et Pb bioaccessibles présents dans des sols amendés.

Il est toutefois dommage que tous les paramètres physico-chimiques n'aient pu être analysés dans le temps afin de les corrélés aux variations de la bioaccessibilité de As et Pb. Des analyses de régressions linéaires multiples auraient pu être entreprises pour établir des équations mettant en exergue les principales variables susceptibles d'influer sur la bioaccessibilité de As et Pb et le changement de distribution de As et Pb au cours du temps. Les résultats ainsi obtenus sur le Pb et l'As étant très différents, d'autres études du même type seraient à envisager avec de nouveaux éléments toxiques et un nombre plus important de sol ayant des caractéristiques physico-chimiques variées afin de déduire des règles applicables à l'ensemble des sols pour chaque élément toxique. D'autres tests de mesure de la bioaccessibilité dans les sols pourraient aussi être envisagés comme la méthode UBM utilisée en Europe et en cours d'intégration à la norme XP ISO/TS 17924 (2). Les mesures de bioaccessibilité sont très variables pour un même élément toxique et sont influencées par différents facteurs (taille, paramètres physico-chimiques, vieillissement, etc.). Il est alors préférable lorsqu'une mesure de bioaccessibilité est réalisée de renseigner au maximum les sources de pollutions existantes et l'ensemble des caractéristiques sols.

### Utilisation d'un test d'extraction basé sur la physiologie pour évaluer les relations entre les métaux bioaccessibles dans le sol urbain et les conditions du développement neurologique chez les enfants

Hong J. et al. (2016). The use of a physiologically-based extraction test to assess relationships between bioaccessible metals in urban soil and neurodevelopmental conditions in children. *Environ. Pollut.*, vol.212: p.9-17

### Résumé

La Déficience Intellectuelle (DI) et l'Infirmité Motrice Cérébrale (IMC) sont des troubles graves du développement neurologique qui surviennent *in-utero* et deviennent manifestes pendant la petite enfance. La DI est caractérisée par une réduction du fonctionnement intellectuel et adaptatif avec un taux d'incidence aux USA de 10,4/1000 habitants (14). L'IMC est un trouble du comportement qui affecte la posture et l'équilibre avec un taux d'incidence de 2/1000 enfants nés vivants (15). L'exposition aux métaux

lourds contenus dans le sol a déjà été associée à des effets neurologiques chez les enfants. Cette publication présente les relations entre les bioaccessibilités gastrique et intestinale des métaux (Pb, Ni, Cr et Cd) contenus dans les sols, obtenues par la méthode PBET, et les résultats neurologiques d'enfants (DI, IMC) et le petit poids de naissance (PPN) (< 2500 g). Ainsi, des sols urbains ont été collectés en Caroline du Sud sur une zone de 105 km<sup>2</sup>. La bioaccessibilité des métaux a été corrélée avec les lieux de vie des enfants nés entre 1996 et 2002. Les relations entre les résultats de bioaccessibilité et les données de santé des enfants (DI, IMC, PPN) suivis sur 8 ans après leur naissance ont été étudiées. Sur 3091 enfants, 201 ont présenté une DI (6,5 %), 17 une IMC (0,55 %) et 409 avait un PPN (13,34 %). Deux méthodes d'analyses statistiques ont été utilisées. La première avec un modèle de régression linéaire simple, la seconde, avec un modèle additif généralisé (MAG<sup>\*</sup>) pour étudier de façon plus souple et plus réaliste les associations linéaires et non linéaires. Ces analyses ont été effectuées en prenant en compte les bioaccessibilités gastrique et intestinale des métaux dans les sols, des données sur la mère (ethnie, âge, nombre de naissances antérieures, consommation d'alcool, lieux de vie, ancienneté du logement) et l'enfant (DI, IMC, PPN et sexe). Les sols présentaient une bioaccessibilité gastrique comprise entre : 0,96% - 14,7 % pour Cr ; 32,7 % - 81 % pour Cd ; 2,69 % - 51,3 % pour Pb et 5,43 % - 41,3 % pour Ni et une bioaccessibilité intestinale comprise entre : 1,2 % - 15,7 % pour Cr ; 13,4 % - 55,6 % pour Cd ; 0,7 % - 30,9 % pour Pb et 2,6 % - 16,5 % pour Ni. Il a été mis en évidence une relation linéaire entre la bioaccessibilité gastrique, la bioaccessibilité intestinale et les teneurs totales en métaux pour Cd, Pb et Ni. La part bioaccessible des métaux est variable et dépend de l'élément étudié dans le sol.

La comparaison des données de la mère et celles d'enfants présentant une DI indique qu'il existe des différences significatives pour le sexe et le poids de l'enfant, l'ethnie et l'âge de la mère. Pour les enfants présentant une IMC, les différences significatives concernent le poids de l'enfant. Enfin, pour les enfants présentant un PPN, il existe des différences significatives avec le sexe de l'enfant, l'ethnie de la mère, sa consommation d'alcool et l'ancienneté de la maison.

Il n'existe pas de corrélation entre les concentrations totales en métaux ou leurs bioaccessibilités gastriques et la DI, l'IMC et le PPN. Pour ce qui est de la bioaccessibilité intestinale des métaux dans les sols, il existe des corrélations significatives avec le Pb et le Ni pour les enfants présentant des DI, le Cd pour les enfants présentant une IMC et le Pb et le Cd pour des enfants avec un PPN. Les résultats obtenus avec le MAG indiquent que le risque le plus élevé d'observer une DI est lié au sexe masculin de l'enfant, l'âge de la mère > 34 ans après ajustement sur Pb et Ni. Le risque d'observer une IMC est plus élevé lorsque l'enfant présente un PPN après ajustement sur le Cd. Le risque d'observer un PPN est lié à l'ethnie de la mère et sa consommation d'alcool après ajustement sur Pb et Cd.

Enfin, une valeur seuil de la bioaccessibilité intestinale du Pb a pu être déterminée pour prédire l'apparition d'un PPN, soit 130,6 mg/kg de Pb total. Les auteurs suggèrent qu'une fois les résultats confirmés, ils pourront conduire à des mesures de prévention appropriées auprès des femmes enceintes.

## Commentaire

Cette étude suggère l'implication de trois métaux (Pb, Cd et Ni) dans l'apparition de troubles neurologiques chez l'enfant en lien avec la bioaccessibilité intestinale et l'existence d'une valeur seuil de la bioaccessibilité intestinale du Pb à partir de laquelle la probabilité de PPN chez le nouveau-né est plus élevée. Cependant, la variabilité de la bioaccessibilité de ces trois métaux devrait être discutée et l'étude des effets de synergie des métaux pourrait être envisagée. Compte tenu de la diversité des propriétés des sols, la valeur seuil de bioaccessibilité intestinale du Pb déterminée pour l'apparition de PPN est propre au site de Caroline du Sud étudié et ne pourra pas être utilisée pour d'autres sites.

Cette étude est très originale car elle utilise des données de bioaccessibilités des sols pour étudier l'apparition de pathologies neurologiques *in-utero* ce qui n'est pas courant. Néanmoins, en ce qui concerne les facteurs environnementaux, relier des pathologies liées au développement neurologique uniquement à la bioaccessibilité de trois métaux présents dans les sols est une approche très simpliste. En effet, ces pathologies peuvent être reliées à bons nombres d'autres facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens, ...), sociaux, comportementaux, etc. qui ne sont pas pris en compte, ni cités. Il serait d'abord judicieux d'établir un inventaire des facteurs susceptibles d'avoir une influence sur l'apparition de ces pathologies avant de cibler uniquement l'influence des sols.

Ce type d'étude est ambitieux mais les incertitudes sur les données doivent être explicitées et réduites pour les futures recherches afin de permettre des conclusions plus tranchées.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Le sol est un compartiment de l'environnement très complexe et soumis à différents processus : dépôts, infiltration, ruissèlement, transfert entre autres. Il est à l'interface de l'atmosphère, la biosphère, l'hydrosphère et la lithosphère et se caractérise par de nombreux paramètres qui sont à prendre en compte dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux sols contaminés.

La bioaccessibilité d'un contaminant dans les sols varie selon l'élément trace considéré et dépend de sa mobilité et de son piégeage dans ce compartiment. Ainsi les facteurs influençant leurs bioaccessibilités gastrique et intestinale d'un contaminant sont liés aux caractéristiques physico-chimiques du sol et à la spéciation du contaminant.

L'intégration de la bioaccessibilité peut être envisagée pour affiner l'exposition aux contaminants contenus dans les sols, afin d'apprécier les risques sanitaires de manière plus réalistes et propres au site étudié. Il reste à déterminer les facteurs susceptibles de l'influencer et de pouvoir établir des relations spécifiques afin d'appréhender aux mieux les risques sanitaires et environnement liés à la pollution des sols.

## GENERAL CONCLUSION

*Soil is a very complex environmental compartment, which is characterized by many parameters to take into account when performing risks assessment. The bioaccessibility of metals in soil depends on the metals mobility and trapping in this compartment. Factors influencing their bioaccessibilities are related to the soil physicochemical characteristics and metal speciation. Each metal has its own properties and their bioaccessibility is different.*

*Integrating bioaccessibility is intended to carry out a health risk assessment more realistic and specific to the site. It remains to determine the factors likely to influence it and to establish dose-response relationships in order to understand better the risks related to contaminated soil.*

## Lexique

**BARGE - Bioavailability Research Group of Europe** : Le groupe de travail BARGE rassemble des équipes de recherche néerlandaises, danoises, anglaises, autrichiennes, lithuanienes, canadiennes, américaines, belges et françaises, qui travaillent sur le développement de tests *in-vitro* faciles à mettre en œuvre et peu coûteux afin d'évaluer la biodisponibilité des ETM\* présents dans des échantillons de sols (4-5). Dans ce but, un modèle de digestion gastro-intestinale est en cours d'optimisation pour l'évaluation de la biodisponibilité des ETM et la prise en compte des caractéristiques physico-chimiques des sols. Son utilisation permettrait d'identifier les paramètres influant sur les risques sanitaires engendrés par l'ingestion de sols contaminés. Il vise à mettre à la disposition des décideurs des données robustes sur la biodisponibilité qui pourront être utilisées dans l'évaluation des risques sanitaires et la mise en place de réglementations. Une proposition de norme ISO sur l'évaluation du risque que peut présenter l'ingestion de sols contaminés est cours de finalisation.

**Bioaccessibilité** : La fraction bioaccessible ou bioaccessibilité orale d'une substance présente dans une matrice, est la fraction massique de cette substance qui est extraite de cette matrice par actions des fluides digestifs dans le tractus gastro-intestinal (salive, fluides stomacaux et intestinaux). Elle peut se définir comme le ratio de la quantité extraite sur la quantité ingérée et correspond à la quantité maximale d'une substance ingérée disponible à l'absorption (transport à travers l'épithélium intestinal) et susceptible d'engendrer un effet toxique. La bioaccessibilité fait l'objet d'expérimentations *in-vitro* à l'aide de nombreux tests. Elle dépend des propriétés de la substance et de sa matrice. Cf. Afnor - Norme ISO/TS 17924 (2)

**Biodisponibilité** : La fraction biodisponible, ou biodisponibilité orale d'une substance présente dans une matrice, est la fraction de cette substance qui atteint la circulation sanguine (ou circulation systémique) et pourrait provoquer un effet sur la santé. Cette fraction peut se définir comme le ratio de la

dose absorbée sur la dose administrée, elle est divisée en trois processus :

la libération de la substance de sa matrice = bioaccessibilité  
le transport de la substance à travers l'épithélium = absorption  
la transformation de la substance dans le foie = métabolisme  
La biodisponibilité fait l'objet d'expérimentations *in-vivo* chez l'animal. Elle dépend des propriétés de la substance et de sa matrice. Cf. AFNOR - Norme ISO/TS 17924 (2)

**C/N** : Le rapport Carbone/Azote est un indicateur du fonctionnement du sol et de son activité biologique. S'il est élevé (> 12), il est le signe d'une dégradation trop lente de la MO<sup>+</sup>, s'il est faible (<8), il met en évidence une activité trop importante du sol.

**CaCO<sub>3</sub> - carbonate de calcium.** Les carbonates précipitent dans le sol et sont également présents sous forme de débris de roches comme héritage des roches calcaires et des autres roches carbonatées. La surface d'échange développée sur les carbonates est importante et explique leur affinité pour l'ion phosphate, le cadmium, le manganèse et le zinc. À cette propriété s'ajoute la présence du calcaire actif. Dès lors, la forte teneur en calcium du milieu joue un rôle sur l'immobilisation des ions phosphate et de certains oligo-éléments. Ainsi, en milieu très carbonaté, le bore et le fer peuvent précipiter et rester sous des formes insolubles aux pas de temps nécessaires à l'alimentation des plantes, provoquant des carences. L'importance des carbonates réside dans la régulation du pH, dans l'offre de l'élément calcium pour les organismes vivants, et dans le rôle structurant de l'agrégation des sols. En effet, le calcium a un rôle flocculant vis-à-vis des argiles et stabilise les composés organiques. Ces mécanismes participent à l'organisation et à la stabilité de la structure du sol.

**Carbone organique** : Le stock de carbone organique des sols est fonction, d'une part, des flux entrant dans le sol et, d'autre part, des vitesses de biodégradation - ou de minéralisation - des MO<sup>+</sup> dans le sol. Les flux entrants reposent principalement sur la production végétale et sa gestion (récoltes, gestion des résidus, etc.). Les vitesses de minéralisation dépendent de la nature des MO et des conditions du milieu qui influencent l'activité des microorganismes (aération, humidité, localisation de la matière organique dans le sol, température, etc.). La capacité de stabilisation du carbone organique des sols - ou, autrement dit, leur capacité de protection vis-à-vis de la biodégradation - dépend en partie de leurs propriétés intrinsèques et en particulier de leur teneur en argile.

**CEC - Capacité d'Échange Cationique** : mesure chimique permettant d'approcher la capacité du sol à fixer de façon réversible les cations échangeables (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>,...).

**ETM - Éléments Traces Métalliques** : comme le fer, le plomb, le mercure, le chrome, le cuivre, l'étain, le cadmium, l'argent, le zinc, le titane, l'or, le nickel...

**MAG - Modèle Additif Généralisé** : en statistiques, le MAG est un modèle statistique pour fusionner les propriétés du modèle linéaire généralisé avec celles du modèle additif. Le modèle spécifie une distribution (comme la distribution normale, ou la distribution binomiale) et une fonction de lien g reliant la valeur attendue de la distribution aux prédicteurs, et tentant d'ajuster les fonctions  $f_i$  pour satisfaire :  $g(E(Y)) = \theta_0 + f_1(x_1) + f_2(x_2) + \dots + f_m(x_m)$

Les fonctions  $f_i$  peuvent être ajustées en utilisant les moyennes non paramétriques ou paramétriques, et

fournissant ainsi potentiellement de meilleurs ajustements aux données que les autres méthodes. En autorisant les ajustements non paramétriques, les MAGs bien conçus permettent de bons ajustements aux données d'apprentissage avec des hypothèses non contraignantes sur les relations réelles, peut-être aux dépens de l'interprétabilité des résultats.

**MO - Matière Organique** : les matières organiques du sol assurent de nombreuses fonctions agronomiques et environnementales. Elles jouent un rôle de tampon vis-à-vis des autres milieux (biosphère, eaux, sous-sol) et participent au cycle des gaz à effet de serre. Elles améliorent la fertilité, l'aération, la réserve en eau et la biodiversité du sol. Elles limitent la compaction et l'érosion hydrique et favorisent le piégeage des métaux toxiques ou des micropolluants organiques.

**PBET - Physiologically Based Extraction Test** - Test d'extraction basé sur la physiologie, qui simule l'extraction gastro-intestinale. Il s'agit d'un système *in-vitro* visant à prédire la biodisponibilité des métaux à partir d'une matrice solide intégrant les paramètres du tractus gastro-intestinal d'un être humain (y compris le pH et la chimie de l'estomac et de l'intestin grêle, le ratio sol-solution, la composition de l'estomac et les taux de vidange gastrique). Il a d'abord été conçu pour l'étude spécifique de la biodisponibilité du Pb dans les sols (13). Des études antérieures ont montré que les résultats du test PBET sont corrélés avec la bioaccessibilité déterminée par des études *in-vivo* (11).

**UBM - Unified Bioaccessibility Method** - The BARGE\* UBM : Méthode de Bioaccessibilité Unifiée - Cette méthode a été élaborée par le groupe de recherche BARGE. C'est une étape scientifique importante dans la fourniture de données de bioaccessibilité par ingestion robustes et défendables dans l'évaluation des risques pour les professionnels et les universitaires travaillant sur la gestion des terrains contaminés.

## Publications de référence

**1 Dor F, Denys S et les membres du GT.** Quantités de terre et poussières ingérées par un enfant de moins de 6 ans et bioaccessibilité des polluants. État des connaissances et propositions. Saint-Maurice (Fra) : *Institut de veille sanitaire*, septembre 2012,

**2 AFNOR.** Qualité du sol - Evaluation de l'exposition humaine par ingestion de sol et de matériaux du sol. *Norme XP ISO/TS 17924* - 2008 mars

**3 Oomen AG, Hack A, Minekus M et al.** Comparison of five in vitro digestion models to study the bioaccessibility of soil contaminants. *Environ. Sci. Technol.*, 2002;**36**:3326-34

**4 Oomen AG** (2000). Bioavailability of soil borne contaminants. *University of Utrecht*.

**5 Versantvoort CHM, Oomen AG, VandeKamp E, et al.** Applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food and Chemical Toxicology* 2005;**43**:31-40

**6 Wragg J, Cave M, Basta N, et al.** An inter-laboratory trial of the unified BARGE bioaccessibility method for arsenic, cadmium and lead in soil. *Sci. Total. Environ.*, 2011;**409**:4016-30

**7 Ikegami M, Yoneda M, Tsuji T, et al.** Effect of particle size on risk assessment of direct soil ingestion and metals adhered to children's hands at playgrounds. *Risk. Anal.*, 2014;**34**:1677-87

**8 Zong YT, Xiao Q, Lu SG.** Distribution, bioavailability, and leachability of heavy metals in soil particle size fractions of urban soils (northeastern China). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2016 <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6652-y>

**9 Li J, Li K, Cave M, et al.** Lead bioaccessibility in 12 contaminated soils from China: correlation to lead relative bioavailability and lead in different fractions. *J. Hazard. Mater.*, 2015;**295**:55-62

**10 Degryse F, Smolders E, Parker DR.** Partitioning of metals (Cd, Co, Cu, Ni, Pb, Zn) in soils: concepts, methodologies, prediction and applications-a review. *Eur. J. Soil Sci.*, 2009;**60**:590-612

**11 Ruby MV, Davis A, Schoof R, et al.** Estimation of lead and arsenic bioavailability using a physiologically based extraction test. *Environ. Sci. Technol.*, 1996;**30**:422-30

**12 Rodriguez RR, Basta NT, Casteel SW, et al.** An in vitro gastrointestinal method to estimate bioaccessible arsenic in contaminated soils and solid media. *Environ. Sci. Technol.*, 1999;**33**:642-9

**13 Ruby MV, Davis A, Link TE, et al.** *Environ. Sci. Technol.* 1993;**27**(13):2870-77

**14 Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, et al.** Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res. Dev. Disabil.*, 2011;**32**:419-36

**15 Himmelmann K, Uvebrant P.** The panorama of cerebral palsy in Sweden. Xi. Changing patterns in the birth-year period 2003–2006. *Acta Paediatr.*, 2014;**103**:618-24

**Xia Q, Peng C, Lamb D, et al.** Effects of arsenic and cadmium on bioaccessibility of lead in spiked soils assessed by Unified BARGE Method. *Chemosphere*. 2016;**154**:343-9.

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Revue de la littérature

**Fayiga AO, Saha UK.** Soil pollution at outdoor shooting ranges: Health effects, bioavailability and best management practices. *Environ Pollut.* 2016;**216**:135-45.

### Autres publications identifiées

**Li SW, Sun HJ, Li HB, et al.** Assessment of cadmium bioaccessibility to predict its bioavailability in contaminated soils. *Environ Int.* 2016;**94**:600-6

**Li HB, Zhao D, Li J, et al.** Using the SBRC Assay to Predict Lead Relative Bioavailability in Urban Soils: Contaminant Source and Correlation Model. *Environ Sci Technol.* 2016;**50**(10):4989-96

**McEwen AR, Hsu-Kim H, Robins NA, et al.** Residential metal contamination and potential health risks of exposure in adobe brick houses in Potosí, Bolivia. *Sci Total Environ.* 2016;**562**:237-46

**Ollson CJ, Smith E, Scheckel KG et al.** Assessment of arsenic speciation and bioaccessibility in mine-impacted materials. *J Hazard Mater.* 2016;**313**:130-7

# Protéger les travailleurs du froid : mieux comprendre pour mieux agir

Ludwig VINCHES et Stéphane HALLÉ | ludwig.vinches@gmail.com

École de technologie supérieure, Département de génie mécanique, Montréal, Canada

**Mots clés : Confort thermique, contrainte thermique par le froid, couches textiles, environnements extrêmes, performances cognitives, température corporelle, vêtements de protection**

Dans de nombreux secteurs industriels, les travailleurs sont confrontés à des contraintes thermiques extrêmes et en particulier à des froids pouvant être intenses. Des normes internationales définissent le travail au froid à des températures égales ou inférieures à 10°C (1). Par exemple, les ouvriers de l'industrie alimentaire de transformation sont exposés, plusieurs heures par jour, à des températures comprises entre 0 et +10°C pour maintenir la chaîne du froid (à des fins de conservation des denrées alimentaires) voire même à des températures inférieures à -20°C pour les produits congelés. Que ce soit dans des lieux fermés (entrepôts frigorifiques, abattoirs) ou en extérieur (construction, agriculture, services publics, etc.), la contrainte thermique par le froid peut avoir des conséquences importantes sur la santé (gelures, hypothermie\*), sur la sécurité (perte de vigilance et de sensibilité) et s'avérer parfois fatale (1-3).

Le premier article de cette veille explore les performances cognitives\* de huit participants humains exposés 24 heures à une température de 7,5°C. Il en découle quelques recommandations en cas d'exposition prolongée au froid. Le second article présente de récents travaux menés sur le transfert de chaleur à travers différentes couches textiles, utilisées dans la conception de vêtement de protection contre le froid (VPF). En particulier, il rapporte l'influence des caractéristiques géométriques, structurelles et de masse de ces couches sur les propriétés de transfert de masse et de chaleur, et donc sur le confort thermique, à travers des VPF.

## Performance cognitive lors d'une simulation de survie pendant 24 heures d'exposition au froid

Taber M.-J. et al. (2016). Cognitive performance during a 24-hour cold exposure survival simulation. BioMed Research International.

### Résumé

Les auteurs de cette publication ont exposé huit sujets, pendant 24 heures, à des conditions de survie dans le froid. Durant cette exposition, ils ont mesuré l'évolution de la température corporelle et évalué les performances cognitives de chaque individu. La température du test était fixée à 7,5°C. Les participants étaient en bonne condition physique et surtout, ils avaient déjà tous eu une expérience à l'exposition au froid. Une batterie de tests cognitifs spécifiques (questionnaires, tests d'attention, etc.) était proposée aux sujets après 6, 12, 18 et 24 heures d'exposition au froid ainsi qu'en préexposition. Deux principales comparaisons des résultats ont été effectuées : 1) pour un même participant aux six périodes de test et 2) entre les différents participants pour identifier les tendances générales.

Les mesures de la température corporelle ont montré une diminution de celle-ci d'environ 0,6°C les 12 premières heures d'exposition au froid pour ensuite se stabiliser jusqu'à la fin de l'expérience. L'ensemble des résultats des tests de performances cognitives ont montré une tendance à une très légère diminution des vitesses de réaction et de jugement.

Suite à cette expérience et aux résultats obtenus, les auteurs concluent qu'il est possible de travailler en milieu froid pendant une période d'au moins 24 heures. Ils recommandent toutefois de faire de légers efforts physiques pendant la durée de l'exposition afin de maintenir un niveau tolérable de confort thermique.

### Commentaire

Cette étude visait à établir les effets d'une exposition au froid pendant 24 heures sur la température corporelle et sur les performances cognitives de huit participants. Bien que cette publication ne se réfère pas directement à un cadre de travail, elle permet toutefois de souligner les effets d'une exposition longue à une contrainte thermique froide. Alors que les résultats indiquent une légère baisse de la température interne, les capacités cognitives ont été peu affectées.

Contrairement à d'autres études, celle-ci s'est intéressée à recréer les conditions de survie sur une longue période d'exposition au froid (24h) en abaissant la température ambiante jusqu'à 7,5 °C. Une connaissance précise du niveau d'intensité de l'activité physique aurait été une information pertinente ainsi que le contrôle, avec précision, de l'apport calorique (nourriture) des participants car il peut jouer un rôle déterminant dans le maintien de la température interne. De plus, le faible nombre de participants a conduit à une trop grande variabilité dans les résultats ce qui n'a pas permis de mettre en évidence des différences significatives.

Malgré les quelques faiblesses de cette étude, il serait intéressant de poursuivre ces travaux pour des températures et des temps d'exposition comparables à celles rencontrées en milieu de travail. Cette valeur de température est largement supérieure à celles mesurées en hiver dans certains pays de l'hémisphère nord (Canada, pays scandinaves, etc.). En effet, les travailleurs en extérieur de ces pays sont confrontés à des températures beaucoup plus basses pendant des temps d'exposition de 8 heures par jour en moyenne sans oublier les ouvriers dans le domaine de l'alimentaire (entrepôts frigorifiques, abattoirs) qui peuvent être exposés à des températures allant jusqu'à -20°C. Une meilleure compréhension des performances cognitives dans ces conditions extrêmes permettrait d'adapter l'exposition

des travailleurs aux contraintes thermiques par le froid et ainsi diminuer les risques d'accident dus à une perte de concentration, de vigilance ou de sensibilité (4,5).

### **Transfert de chaleur et de masse à travers les vêtements d'extérieur pour se protéger du froid: influence des caractéristiques géométriques, structurelles et de masse des couches textiles**

Angelova R-A. et al. (2017). Heat and mass transfer through outerwear clothing for protection from cold: influence of geometrical, structural and mass characteristics of the textile layers. *Textile Research Journal*, Vol. 87(9): p.1060–1070.

#### **Résumé**

Cette étude déterminait l'influence des caractéristiques structurales, géométriques et du grammage de différentes couches de textile sur les propriétés de transfert de masse et de chaleur à travers des VPF\* qui sont directement reliés au confort thermophysique. Des matériaux textiles uni couche en coton, polyester ou polyamide (tissés ou non tissés) sont testés en même temps que 14 échantillons composés d'une triple couche mélangée de ces mêmes matériaux. Le transfert de chaleur (résistance et isolation thermique) ainsi que le transfert de masse (perméabilité à la vapeur d'eau et à l'air) à travers les échantillons sont évalués en fonction de l'épaisseur, du grammage et de la porosité (ou de la masse volumique apparente).

Pour les échantillons à simple couche, les résultats montrent une augmentation de la résistance thermique et à la vapeur d'eau avec une augmentation de l'épaisseur et du grammage alors que la perméabilité de l'air diminue. La porosité joue un rôle significatif dans la résistance à la vapeur d'eau et augmente la perméabilité à l'air.

Pour les systèmes à trois couches, l'isolation thermique et la résistance à la vapeur d'eau sont meilleures lorsque l'épaisseur, le grammage et la masse volumique apparente augmentent. Par contre, la perméabilité relative à la vapeur d'eau est inférieure de 2 à 4 fois celle d'un échantillon à simple couche. La perméabilité à l'air est très faible.

Les auteurs ont aussi évalué la capacité des liquides à se répartir dans plusieurs directions simultanément. Il apparaît, pour les échantillons à simple couche, qu'aucune dépendance statistique n'existe. Par contre, une influence positive est toutefois établie entre l'indice de transport cumulatif unidirectionnel du système à trois couches et l'épaisseur, la masse par unité de surface et la densité apparente. Dans un système à trois couches, un liquide, comme la sueur par exemple, peut se répartir dans toutes les directions de façon simultanée.

#### **Commentaire**

Les auteurs ont identifié certains paramètres physiques (épaisseur, grammage, porosité ou masse volumique apparente) qui peuvent avoir un effet sur les transferts de chaleur (résistance et isolation thermique) et de masse (résistance et perméabilité à l'air et à la vapeur d'eau) à travers des VPF.

Les résultats obtenus vont permettre aux manufacturiers de ce type de vêtements d'apporter les modifications nécessaires afin d'optimiser ou de concevoir des produits répondant spécifiquement aux besoins des travailleurs exposés à des contraintes thermiques par le froid. Il aurait été cependant pertinent de faire ressortir de façon plus claire, le rôle joué par les matériaux de vêtement de protection (coton, polyester ou polyamide) et leur structure (tissés ou non tissés). En étudiant les VPF, différentes prises de mesures auraient pu être réalisées aux températures représentatives de celles rencontrées en milieu de travail au froid. En effet, dans le cas de travailleurs en entrepôts frigorifiques, les températures d'exposition pourraient jouer un rôle déterminant sur les grandeurs physiques étudiées.

Enfin, une analyse plus détaillée devrait être menée en incluant d'autres paramètres qui peuvent influencer le transfert de masse comme la tortuosité\* des systèmes de couches textiles. De même, les aspects liés à la liberté de mouvement, au poids du vêtement (ou d'autres facteurs humains) pourraient aussi être étudiés.

#### **CONCLUSION GÉNÉRALE**

Dans les milieux où les travailleurs sont exposés à des contraintes thermiques par le froid, il est indispensable de les protéger pour prévenir tout risque d'accident, souvent dû à une perte des performances cognitive ou motrice (concentration, dextérité, etc.), mais aussi à de graves problèmes de santé comme les gelures ou l'hypothermie.

Le premier article propose une méthodologie intéressante pour évaluer l'effet du froid sur les performances cognitives. Un réaménagement de cette méthodologie (à améliorer en tenant compte de l'activité physique, de l'apport calorique, etc.) et selon l'activité professionnelle permettrait d'approfondir nos connaissances sur le sujet et surtout permettrait d'améliorer les conseils pour les travailleurs exposés au froid. <http://www.inrs.fr/risques/froid/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Le second article souligne l'importance de l'épaisseur, du grammage et de la porosité (ou de la masse volumique apparente) dans les propriétés de transfert de masse et thermique à travers les couches composantes les VPF. La détermination des paramètres les plus influents va permettre aux concepteurs et manufacturiers de vêtements contre le froid d'améliorer leurs produits et de proposer aux travailleurs une protection adéquate en fonction du temps et de la température d'exposition.

L'exposition à des contraintes thermiques extrêmes, en particulier froides, est la réalité de nombreuses activités professionnelles (manutentionnaires en entrepôts frigorifiques, abattoirs, construction, agriculture, etc.). Une connaissance plus approfondie des effets du froid sur les travailleurs ainsi que le développement de vêtements de protection adaptés et ergonomiquement viables reste une nécessité (6).

**GENERAL CONCLUSION**

Where workers are exposed to cold stress, it is essential to prevent them against possible accidents due to loss of cognitive or motor abilities (concentration, dexterity, etc.) but also serious health problems such as frostbite or hypothermia.

The first article provides an interesting methodology to evaluate the effect of cold on cognitive performance. A redevelopment of this methodology (to be improved taking into account physical activity, caloric intake, etc.) and according to the occupational activity, would make it possible to enhance our knowledge on the subject and it would improve the advice for the workers exposed to the cold.

The second article highlights the importance of thickness, mass per unit area and porosity (or bulk density) in mass and heat transfer properties through outerwear clothing for protection from cold. The determination of the main parameters will enable designers and manufacturers of outerwear clothing for cold to improve their products and to provide workers with adequate protection as a function of time and temperature of exposure.

Exposure to extreme temperature, particularly cold temperatures, is the reality of many professional activities (handlers in refrigerated warehouses, slaughterhouses, construction, agriculture, etc.). A better knowledge of the cold effects on workers and the development of protective clothing and ergonomically viable remains a necessity (6).

**Lexique**

**Hypothermie** : état dans lequel un individu a une température corporelle anormalement basse (< 35°C)

**Performances cognitives** : capacité du cerveau à permettre de communiquer, de percevoir notre environnement, de se concentrer et d'accumuler des connaissances.

**Tortuosité** : rapport entre la longueur réelle d'un objet et la longueur entre les deux extrémités de ce même objet

**VPF** : vêtement de protection contre le froid

**Publications de référence**

**1 Makinen TM and Hassi J.** Health problems in cold work. *Industrial Health* 2009; 47(3):207–220.

**2 Zander J et Morrison J** Effects of pressure, cold and gloves on hand skin temperature and manual performance of divers. *European Journal of Applied Physiology* 2008; 104(2):237–244.

**3 Piedrahita H, Punnett L et Shahnava H.** Musculoskeletal symptoms in cold exposed and non-cold exposed workers. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2004; 34:271–278.

**4 Kim TG, Tochihara Y, Fujita M,** et al. Physiological responses and performance of loading work in a severely cold environment. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2007; 37:725–732.

**5 Griefahn B, Mehnert P, Brode P,** et al. Working in moderate cold: a possible risk to health. *Journal of Occupational Health* 1997; 39:36–44.

**6 Kuklane K.** Protection of Feet in Cold Exposure. *Industrial Health* 2009; 47:242–253.

**Revue de la littérature**

**Ceballos D, Mead K, Ramsey J** Recommendations to Improve Employee Thermal Comfort When Working in 40°F Refrigerated Cold Rooms. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2015;12(9):216–221.

**Castellani JW, Tipton MJ** Cold Stress Effects on Exposure Tolerance and Exercise Performance. *Comprehensive Physiology* 2015;6(1):443–469.

**Yildizel SA, Kaplan G, Arslan Y,** et al. A study on the effects of weather conditions on the worker health and performance in a construction site. *Journal of Engineering Research and Applied Science* 2015; 4(1):291–295.

**Autres publications identifiées**

**Castellani JW, Young AJ** Human physiological responses to cold exposure: Acute responses and acclimatization to prolonged exposure. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2016;196:63–74.

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Pathologies

# Etude des conséquences neurotoxiques d'une exposition prénatale au chlorpyrifos chez deux espèces de rongeur et de liens possibles avec les troubles neurodéveloppementaux

Agnès PETIT-PAITEL | [paitel@ipmc.cnrs.fr](mailto:paitel@ipmc.cnrs.fr)

CNRS, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire - UMR7275, Valbonne

Mots clés : **Autisme, cerveau, chlorpyrifos, développement, inflammation, insecticide, neurotoxicité, organophosphoré, pesticides, stress oxydatif**

Le chlorpyrifos (CPF) est un pesticide organophosphoré (OPP)\* à usage agricole. On le retrouve aussi dans les insecticides à usage domestique dans les pays qui n'en ont pas encore interdit l'usage (la France a interdit l'usage domestique depuis 1995). Le CPF est un neurotoxique\* reconnu, inhibiteur des cholinestérases\* : l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE). Une exposition aiguë au CPF entraîne une accumulation de l'acétylcholine (ACh)\* au niveau des systèmes nerveux central et périphérique pouvant causer une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, de perturbations cardiovasculaires et de troubles neurologiques (1). Les effets d'une exposition chronique à faibles doses sont moins connus. Chez l'homme, des études ont prouvé la toxicité du CPF sur le développement cérébral (2). Le CPF augmenterait la prévalence des déficits cognitifs chez les enfants exposés pendant le développement embryonnaire, surtout les garçons (3). Dans la première étude, les auteurs montrent la pertinence de l'utilisation du cobaye, dont le développement cérébral est plus proche de celui de l'homme que du rat ou de la souris (4), comme modèle d'étude de la toxicité prénatale du CPF. L'exposition *in utero* produit chez les mâles pré-pubères des déficits de mémorisation et d'apprentissage spatiaux. Dans la seconde étude, les auteurs étudient les effets d'une exposition prénatale au CPF sur une lignée de souris présentant des comportements mimant ceux de l'autisme chez l'Homme et montrent la sensibilité accrue de ces souris vis-à-vis du stress oxydatif\* et de l'inflammation induits par le CPF.

## Défauts d'apprentissage spatial chez les cobayes pré-pubères exposés *in utero* au pesticide organophosphoré chlorpyrifos : implications toxicologiques.

Mamczarz J. et al. (2016). Spatial learning impairment in prepubertal guinea pigs prenatally exposed to the organophosphorus pesticide chlorpyrifos: Toxicological implications. *Neurotoxicology*, vol.23 (3): p.203-21.

### Résumé

Cinq ans après son interdiction à des fins domestiques, le CPF était toujours détecté dans une grande majorité de foyers américains (5). Les effets neurotoxiques du CPF sur le cerveau humain en développement sont responsables de faibles poids et taille à la naissance (6), ainsi que de déficits moteurs et cognitifs chez les jeunes enfants exposés *in utero* (7). Ici, les auteurs ont exposé des femelles cobayes gestantes à des doses subaiguës de CPF (25mg/kg/jour, en injection sous-cutanée, pendant 10 jours) durant la période cible du développement cérébral des embryons (à partir du jour 53-55 de gestation, et pendant 10 jours consécutifs). On observe une réduction de l'activité de la BChE plasmatique et cérébrale chez les mères et leurs petits, sans causer de signes cliniques de toxicité aiguë. En revanche, l'inhibition de l'activité de l'AChE est observée chez la descendance dans les hématies\*, mais pas sur l'activité AChE cérébrale. Au

stade pré-pubère, les performances motrices et mnésiques de la descendance sont testées. L'exposition prénatale au CPF réduit la prise de poids de la descendance femelle uniquement. Elle n'affecte pas les performances des animaux dans le test du champ-ouvert\* (distance parcourue, nombre d'entrées et temps passé dans le centre avec ou sans nouvel objet). En revanche, l'exposition prénatale au CPF diminue les performances des mâles dans le test de la piscine de Morris\* (augmentation de la latence pour trouver la plateforme et de la distance parcourue) sans affecter les performances locomotrices ni le thigmotactisme\*. Les résultats de cette étude montrent que l'exposition prénatale au CPF induit des défauts d'apprentissage et de mémoire spatiaux uniquement chez les mâles pré-pubères, ce qui est en accord avec les études épidémiologiques.

### Commentaire

L'originalité de cette étude réside dans le choix du modèle animal : le cobaye. Contrairement aux autres rongeurs communément utilisés en recherche (rats et souris), cet animal a une longue période de gestation (2 mois), un cerveau « mature » à la naissance et une structure placentaire proche de celle de l'Homme (4). De plus, le mode d'administration du CPF choisi par les auteurs permet d'obtenir un taux d'inhibition de l'activité de l'AChE dans les hématies similaire à celui constaté chez les travailleurs

agricoles (8). Les auteurs reproduisent dans ce modèle les effets neurotoxiques comportementaux observés chez l'Homme, à savoir des déficits cognitifs liés à l'apprentissage et la mémoire spatiaux, plus marqués pour le sexe masculin que féminin (9). Ce modèle s'avère donc très intéressant pour des études futures sur la neurotoxicité du CPF et la recherche de thérapies. D'un point de vue méthodologique, le retrait de 7 animaux incapables de nager (dont 2 contrôles et 5 exposés au CPF) n'est pas suffisamment expliqué et justifié dans la publication. En effet, il a été montré que des souris exposées *in utero* au CPF pouvaient présenter une maturation et une coordination motrices retardées (10).

### L'exposition prénatale à l'insecticide organophosphoré chlorpyrifos augmente le stress oxydatif cérébral et la synthèse de prostaglandine E<sub>2</sub> dans un modèle murin d'autisme idiopathique.

De Felice A. et al. (2016). Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *J. of Neuroinflammation*, vol.13: p.149-168

#### Résumé

Les troubles du spectre autistique (TSA)\* ont une origine complexe avec l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (11). En dehors de leur action sur les cholinestérases, les pesticides OPP induiraient un stress oxydant\* à l'origine de la peroxydation de certains lipides\*. Ceci génère des métabolites, dont le 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub>, qui est un indicateur *in vivo* du stress oxydant et le médiateur lipidique PGE<sub>2</sub>, impliqué dans l'inflammation (14). Les souris BTBR T+tf/J présentent de nombreux traits comportementaux mimant ceux de l'autisme chez l'Homme, comme des problèmes de sociabilité et de communication et des comportements stéréotypés (15). Chez ces souris comme chez les enfants autistes, on retrouve des altérations immunologiques avec en particulier une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires (16). Les liens entre altérations du système immunitaire et les déficits comportementaux dans les TSA ne sont pas clairement connus. Dans cette étude, les auteurs montrent qu'à la naissance, le niveau de 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> est plus élevé dans le cerveau des souriceaux BTBR que chez les souriceaux nés de femelles gestantes du groupe contrôle, souris C57BL6 (« non autistes »). Les auteurs administrent du CPF à des doses subtoxiques (6mg/kg) à des femelles gestantes C57BL6 ou BTBR, par gavage oral, du 14<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour de gestation. Ceci n'affecte pas la durée de la gestation, la prise de poids des femelles gestantes, le poids et la viabilité des petits à la naissance. A la naissance, les niveaux cérébraux de 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> et de PGE<sub>2</sub> sont plus élevés chez les souriceaux BTBR exposés au CPF que chez les souriceaux C57BL6. Le CPF prénatal n'a pas d'effet sur les taux cérébraux de 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> et de PGE<sub>2</sub> chez les souris C57BL6 alors qu'il les augmente (à la naissance et au sevrage pour le 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub>, uniquement au sevrage pour le PGE<sub>2</sub>) chez les souris BTBR. Le 21<sup>ème</sup> jour post-natal (PND21), qui correspond à l'adolescence chez l'Homme, est une période de réorganisation neuronale

majeure. A cette période, les 2 métabolites (15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> et de PGE<sub>2</sub>) sont spécifiquement augmentés chez les mâles BTBR. A l'âge adulte (70 jrs post-naissance), seul le PGE<sub>2</sub> reste significativement élevé chez les souris BTBR. En conclusion, les auteurs montrent ici qu'il existe une forte interaction entre la lignée de souris étudiée (BTBR, qui présente un comportement autistique) et l'effet du traitement prénatal au CPF vis-à-vis des taux cérébraux de 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> et de PGE<sub>2</sub>, suggérant une vulnérabilité sélective des cerveaux « autistes » face au stress oxydant et aux altérations immunitaires induites par le CPF (17).

#### Commentaire

Cette étude intéressante prouve que l'induction du stress oxydant est un élément de la toxicité chronique des OP. En effet, la dose de CPF administrée n'inhibe pas l'AChE, et permet donc de mettre en évidence de nouveaux mécanismes de toxicité (18). La lignée de souris BTBR est un modèle de choix pour étudier les comportements liés à l'autisme. Bien que les auteurs ne corrélaient pas leurs observations à des études comportementale et histologique, ils suggèrent que l'augmentation du PGE<sub>2</sub> en réponse au CPF pourrait être impliquée dans des défauts neurodéveloppementaux observés chez les souris BTBR, comme la réduction de l'épaisseur du cortex (19). L'augmentation de 15-F<sub>2t</sub>-ISO<sub>P</sub> et de PGE<sub>2</sub> pourrait également être liée aux déficits cognitifs des souris BTBR. Un autre point intéressant est que les effets du CPF prénatal sont plus importants chez les souriceaux mâles que chez les femelles, ce qui est en accord avec les études épidémiologiques. Globalement, cette étude suggère que les perturbations du système immunitaire chez des personnes souffrant de TSA, pourraient engendrer une vulnérabilité accrue au stress oxydant produit par certains polluants, comme le CPF, ce qui amplifierait les effets néfastes sur les neurones. Cette hypothèse expliquerait la contribution environnementale dans le risque autistique.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Malgré l'interdiction de son usage domestique, le CPF est encore largement présent dans l'environnement. En effet, cette molécule entre dans la composition de plusieurs produits largement utilisés dans l'agriculture en France, préconisés notamment pour traiter les abricotiers, les crucifères oléagineuses (colza), pêchers, poiriers, pommiers et vignes. Nous sommes donc potentiellement tous exposés à de faibles doses de ce composé neurotoxique. L'exposition *in utero* au CPF favoriserait l'apparition de troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme, en particulier chez les garçons. Les deux publications sélectionnées démontrent l'impact neurotoxique de l'exposition prénatale à des doses subtoxiques de CPF sur deux espèces différentes de rongeurs. La seconde publication met en évidence des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux pour expliquer l'influence que pourrait avoir le CPF dans les troubles autistiques.

**GENERAL CONCLUSION**

*Despite the interdiction of domestic use, the CPF is still widely present in the environment. Indeed, this molecule is part of the composition of several products widely used in agriculture in France, recommended in particular to treat apricot, colza, peach, pear, apple and vine. We are all potentially exposed to low doses of this neurotoxic compound. In utero exposure to CPF would promote the emergence of neurodevelopmental disorders such as autism, particularly in boys. The two selected articles demonstrate the neurotoxic effects of prenatal exposure to subtoxic doses of CPF on two species of rodent. The second highlights the interactions between genetic and environmental factors to explain the influence that could have the CPF in autistic disorders.*

**Lexique**

**Acétylcholine (ACh):** Neurotransmetteur qui transmet l'information d'un neurone à un autre et permet la propagation d'un potentiel d'action (influx électrique) dans le système nerveux. En périphérie, l'ACh a pour principaux effets une dilatation des artères, une contraction des bronches et du tube digestif et une sécrétion de mucus par les bronches. Dans le cerveau, l'ACh aurait plusieurs fonctions dont la régulation de la motricité, perturbée dans la maladie de Parkinson, ou la mémoire, perturbée dans la maladie d'Alzheimer.

**Cholinestérase :** Enzyme qui catalyse la réaction d'hydrolyse d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine) en choline et en acide acétique. Cette réaction est nécessaire pour permettre aux récepteurs cholinergiques de revenir à leur état de repos après activation. Il existe deux types de cholinestérases, distinguées par leur affinité pour l'acétylcholine et la butyrylcholine: l'acétylcholinestérase (AChE) et butyrylcholinestérase (BChE) ou cholinestérase plasmatique.

**Hématies :** Globules rouges.

**Neurotoxicité :** Toxicité au niveau des neurones.

**Organophosphoré (OPP):** Qualifie une molécule organique de synthèse (notamment certains insecticides) qui contient au moins un atome de phosphore. Plus biodégradables et d'action plus spécifique que les organochlorés, les OPP leur sont préférés malgré leur coût supérieur.

**Peroxydation lipidique :** Phénomène d'oxydation des lipides insaturés qui se produit *in vitro* (à l'origine du rancissement des aliments) et *in vivo* selon un même mécanisme. *In vivo*, cette oxydation est responsable de dommages tissulaires dus à la formation de radicaux libres lors du processus de peroxydation.

**Stress oxydatif/oxydant :** Conséquence du fonctionnement cellulaire des organismes qui consomment de l'oxygène, aboutissant à la production de radicaux libres. En cas d'excès, il peut devenir dommageable et causer inflammation et dommages de l'ADN favorisant la survenue de cancers ou de maladies neurodégénératives par exemple.

**Test du champ ouvert (open-field) :** Test comportemental permettant d'estimer le comportement exploratoire et l'activité générale chez les rongeurs. L'animal est placé dans

une enceinte, généralement carrée, rectangulaire ou de forme circulaire avec des murs qui empêchent toute évasion. La distance parcourue, le temps passé en mouvement, les redressements et le changement de l'activité au fil du temps sont parmi les nombreuses mesures qui peuvent être relevées. Certains résultats, en particulier la défécation, le temps passé au centre de l'enceinte et l'activité exploratoire dans les cinq premières minutes du test servent également à estimer certains aspects de l'émotivité, y compris l'anxiété. Un objet peut aussi être placé au centre de l'enceinte afin de fournir à l'animal la possibilité d'explorer un nouvel objet dans un contexte environnemental familier.

**Test de la piscine de Morris :** Test comportemental visant à étudier, chez les rongeurs, les capacités à mémoriser et à gérer de l'information spatiale dans une situation aversive. Ce test repose sur la tendance naturelle d'un animal à tenter de sortir d'un environnement stressant et confiné dans lequel il est placé. Typiquement, il s'agit d'un bassin rond, rempli d'eau laiteuse, comportant une plate-forme immergée donc invisible. L'animal est déposé dans l'eau et nage jusqu'à ce qu'il trouve, d'abord par hasard, la plate-forme. L'expérience est répétée plusieurs fois par jour, plusieurs jours de suite. L'animal met de moins en moins de temps à trouver la plate-forme en s'aidant de repères visuels placés autour du bassin. Après l'apprentissage, des essais dans lesquels la plate-forme est supprimée sont effectués. L'animal, s'il se souvient de l'emplacement initial de la plateforme, passera plus de temps dans la zone où elle se trouvait. Ce test permet d'étudier la mémoire de travail et la mémoire spatiale.

**Thigmotactisme :** Déplacement d'un organisme vivant pour venir en contact avec un élément de son environnement et y rester longtemps. Initialement utilisé pour décrire les poissons restant en contact avec les roches. Ici, désigne la tendance des rongeurs à nager près des parois du bassin, dans la piscine de Morris.

**Troubles du spectre autistique (TSA) :** Regroupent les désordres neurologiques qui étaient connus sous les noms d'autisme, de syndrome d'Asperger, de trouble envahissant du développement non spécifié et de trouble désintégréatif de l'enfance.

**Publications de référence**

**1 Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, et al.** Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1027-31.

**2 Rauh VA, Perera FP, Horton MK, et al.** Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:7871-6.

**3 Horton MK, Kahn LG, Perera F, et al.** Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicol Teratol* 2012;34:534-41.

**4 Dobbing J, Sands J.** Growth and development of the brain and spinal cord of the guinea pig. *Brain Res* 1970;17:115-23.

**5 Stout DM, 2nd, Bradham KD, Egeghy PP, et al.** American Healthy Homes Survey: a national study of residential

pesticides measured from floor wipes. *Environ Sci Technol* 2009;43:4294-300.

**6 Zhao Q, Gadagbui B, Dourson M.** Lower birth weight as a critical effect of chlorpyrifos: a comparison of human and animal data. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;42:55-63.

**7 Rauh V, Arunajadai S, Horton M,** et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011;119:1196-201.

**8 Ames RG, Brown SK, Mengle DC,** et al. Cholinesterase activity depression among California agricultural pesticide applicators. *Am J Ind Med* 1989;15:143-50.

**9 Dam K, Seidler FJ, Slotkin TA.** Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;121:179-87.

**10 De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L,** et al. Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. *PLoS One* 2015;10:e0121663.

**11 Wong CT, Wais J, Crawford DA.** Prenatal exposure to common environmental factors affects brain lipids and increases risk of developing autism spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 2015;42:2742-60.

**12 Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M.** The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol* 2000;74:533-8.

**13 Romanazzi V, Pirro V, Bellisario V,** et al. 15-F(2)t isoprostane as biomarker of oxidative stress induced by tobacco smoke and occupational exposure to formaldehyde in workers of plastic laminates. *Sci Total Environ* 2013;442:20-5.

**14 Ricciotti E, FitzGerald GA.** Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.

**15 McFarlane HG, Kusek GK, Yang M,** et al. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes Brain Behav* 2008;7:152-63.

**16 Careaga M, Schwartz J, Ashwood P.** Inflammatory profiles in the BTBR mouse: how relevant are they to autism spectrum disorders? *Brain Behav Immun* 2015;43:11-6.

**17 Benno R, Smirnova Y, Vera S,** et al. Exaggerated responses to stress in the BTBR T+tf/J mouse: an unusual behavioral phenotype. *Behav Brain Res* 2009;197:462-5.

**18 Terry AV, Jr.** Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacol Ther* 2012;134:355-65.

**19 Doderio L, Damiano M, Galbusera A,** et al. Neuroimaging evidence of major morpho-anatomical and functional abnormalities in the BTBR T+TF/J mouse model of autism. *PLoS One* 2013;8:e76655.

## Autres publications identifiées

**Mullen AR, Ross B, Chou JW, Khankan R, Khialeeva E, Bui K, Carpenter EM.** A complex interaction between reduced reelin expression and prenatal organophosphate exposure alters neuronal cell morphology. *ASN Neuro* 2016; 8.

**Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Kostas E, Lawler C, Davidson L, Daniels N, Newschaffer C, Woodruff T.** A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One* 2016; 21;11(9):e0161851.

**Sindi RA, Harris W, Arnott G, Flaskos J, Lloyd Smith C, Hargreaves AJ.** Chlorpyrifos- and chlorpyrifos oxon-induced neurite retraction in pre-differentiated N2a cells is associated with transient hyperphosphorylation of neurofilament heavy chain and ERK ½. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;308:20-31.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

# Quelles voies de réponse au stress en présence de nanoparticules et quelles conséquences?

Laurence VERNIS | laurence.vernis-beringue@curie.fr

Inserm, UMR3348 CNRS/Institut Curie, Orsay

Mots clés : Nanoparticules, peroxyredoxine, réponse cellulaire au stress, transcription, stress oxydant

De nombreuses études ont montré que la présence de polluants dans l'environnement cellulaire provoque du stress oxydant, attesté par la présence de biomarqueurs tels que des protéines, des lipides ou encore des acides nucléiques oxydés qui peuvent être repérés dans le plasma, ou les tissus analysés. Le stress oxydant est une altération de l'homéostasie rédox cellulaire\*, et se caractérise par un déséquilibre des espèces réactives de l'oxygène (ROS) cellulaires. Le niveau de ROS intracellulaire est très contrôlé par des systèmes enzymatiques d'une part (peroxyredoxines\*, thioredoxines, catalase, etc...) et non-enzymatiques d'autre part (GSH\*, NAD\*, ...). L'activité de protéines contenant des thiols sensibles est une réponse à l'oxydation. En cas de stress oxydant important, les niveaux de ROS sont tels que la capacité antioxydante des cellules peut être saturée ; les macromolécules s'oxydent et des mutations sur l'ADN sont susceptibles d'être induites. La mort cellulaire ou la cancérisation des cellules peuvent éventuellement survenir. Les deux articles présentés dans cette note montrent que l'homéostasie rédox peut être altérée par la présence de nanoparticules, bien que celles-ci soient utilisées à des doses subtoxiques.

Dans le premier article, les auteurs montrent que les nanoparticules de titane (TiO<sub>2</sub>) modifient spécifiquement la réponse transcriptionnelle, et notamment la voie de réponse au stress impliquant les peroxyredoxines. Les auteurs proposent que des complexes protéines-nanoparticules soient à l'origine de cette réponse.

Dans le deuxième article, les auteurs s'intéressent aux réponses adaptatives de cellules exposées à des nanoparticules de silice (SiO<sub>2</sub>). Ils montrent aussi l'existence d'une altération importante de l'homéostasie rédox, ainsi que l'activation d'une voie de réponse au stress oxydant, connue jusqu'ici pour être induite en absence de glucose.

## Les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> altèrent l'expression des gènes antioxydants peroxyredoxines.

Runa S. et al. (2016). TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Alter the Expression of Peroxyredoxin Antioxidant Genes. *The Journal of Physical Chemistry C*, vol.120 (37) : p 20736–20742

### Résumé

Les nanoparticules de dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) sont couramment utilisées dans les procédés industriels à des niveaux de plus en plus élevés. Parmi les travaux relatifs à l'évaluation de leur toxicité, peu de données concernent les réponses cellulaires à des concentrations inférieures aux valeurs cytotoxiques. Ce travail traite de la réponse transcriptionnelle induite par la présence de nanoparticules, pour 84 gènes sélectionnés en lien avec le stress oxydant. Les auteurs ont utilisé à la fois des puces à ADN dédiées, et validé leurs résultats par western blot. Ils indiquent que quatre membres de la famille des peroxyredoxines (Prxs) présentent une expression altérée en présence de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> de façon spécifique, puisque des billes de polystyrène de taille et de charge comparable ne provoquent aucun effet. L'adsorption de protéines de sérum à la surface des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> montre un effet protecteur et réduit la cytotoxicité, relativement à une même dose de nanoparticules non couvertes de protéines. Les auteurs concluent que les complexes protéines-nanoparticules de TiO<sub>2</sub> induisent une réponse spécifique au stress oxydant et plus largement, soulignent l'importance

d'étudier la réponse aux faibles doses de nanoparticules, qui n'induisent pas de cytotoxicité, mais engendrent des réponses cellulaires plus subtiles.

### Commentaire

Ce travail montre l'intérêt d'étudier les réponses cellulaires aux nanoparticules à des doses subtoxiques, qui sont les doses auxquelles nos organismes sont réellement exposés. Il montre que les particules de TiO<sub>2</sub> interfèrent avec les réponses anti-oxydantes des cellules au niveau transcriptionnel. Ce résultat permet de cerner avec précision quelles voies de résistance au stress oxydant sont mises en jeu. Si les résultats obtenus sont comparables dans les deux lignées cellulaires utilisées, les cellules Hela\* et des cellules épithéliales de rein de singe, il serait intéressant d'élargir le nombre de types cellulaires, notamment aux cellules présentes dans les muqueuses digestive et respiratoire, car elles sont directement exposées aux nanoparticules. De la même façon, l'analyse de la réponse neuronale à la présence de TiO<sub>2</sub> est importante à évaluer, puisqu'il est désormais connu que ces nanoparticules traversent et altèrent la barrière hématoencéphalique (1).

Les auteurs observent une réponse variable en fonction du nombre de passages en culture de ces cellules. S'il est difficile d'imaginer à quoi comparer un nombre de passages en culture dans un organisme entier, il reste intéressant de noter qu'un même type cellulaire peut moduler l'expression de ses Prxs dans un sens ou dans l'autre, selon peut-être son état physiologique, son âge, etc. Il est donc possible

d'imaginer différents effets selon l'état ou la nature des individus exposés. Afin de mettre en évidence le rôle des Prxs dans cette réponse, il aurait également été intéressant d'exposer aux nanoparticules de TiO<sub>2</sub> des cellules dont l'expression des Prxs a été préalablement diminuée. La mort de ces cellules permettrait de démontrer le rôle protecteur des Prxs en présence de TiO<sub>2</sub>.

Enfin, les Prxs sont largement impliquées dans la réponse rédox, mais également dans d'autres voies de signalisation : signalisation apoptotique chez certaines souris modèles de la maladie de Parkinson (2), contrôle de la migration cellulaire de fibroblastes (3). Il serait donc important d'évaluer l'effet à long terme d'une activation continue des Prxs, liée à la présence de nanoparticules, notamment vis-à-vis de la prolifération cellulaire, et l'éventuelle tumorigénèse des cellules.

### L'activation transcriptionnelle de la follistatine par Nrf2 protège les cellules pulmonaires contre le stress oxydant induit par l'exposition aux nanoparticules de dioxyde de silice.

Lin C. et al. (2016). Transcriptional activation of follistatin by Nrf2 protects pulmonary epithelial cells against silica nanoparticle-induced oxidative stress. *Sci Rep*, vol.6: p.21133.

#### Résumé

Les nanoparticules de dioxyde de silice (SiO<sub>2</sub>) avec une taille inférieure à 100 nm pour au moins l'une des trois dimensions, et génèrent du stress oxydant au niveau des voies respiratoires après inhalation. Même si les cellules mettent en place des réponses adaptatives qui permettent de diminuer la cytotoxicité des nanoparticules de SiO<sub>2</sub>, cette réponse reste très peu connue sur le plan moléculaire. Ce travail démontre que les nanoparticules considérées induisent l'expression du gène de la follistatine (*FST*) un gène de réponse au stress, à la fois dans des tissus pulmonaires de souris après instillation intra-trachéale ainsi que dans une lignée de cellules pulmonaires. Deux marqueurs de l'activité transcriptionnelle du gène *FST*, l'acétylation de l'histone H3 et la diméthylation de la lysine 4 de l'histone H3, sont significativement augmentés lors du traitement par SiO<sub>2</sub>. Cette induction transcriptionnelle est médiée par Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2), un acteur central de la réponse au stress oxydant, puisque Nrf2 se lie directement au promoteur de *FST* et que l'expression de *FST* est réduite dans des cellules déficientes en Nrf2. La diminution du niveau de la follistatine provoque l'apoptose dans des cellules en culture et des tissus exposés aux particules de SiO<sub>2</sub>. Enfin, les auteurs montrent également que la modulation de l'expression de *FST* influence les niveaux d'expression de deux NADPH oxydases (NOX1 et NOX5), ainsi que la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En résumé, ce travail démontre un rôle protecteur de *FST* contre le stress oxydant induit par les nanoparticules de SiO<sub>2</sub>, et souligne que les nanoparticules de SiO<sub>2</sub> interfèrent avec les systèmes biologiques.

#### Commentaire

*FST* est un gène de réponse au stress, dont l'activation par une carence en glucose a été bien étudiée (4). Le travail présenté ici montre que *FST* est également activé par les nanoparticules de SiO<sub>2</sub>, via l'activateur transcriptionnel Nrf2 (5). Ce résultat est important car il atteste encore une fois que les voies de réponse au stress oxydant sont au cœur de la réponse induite par les nanoparticules de SiO<sub>2</sub>. Sur le plan moléculaire, ce travail met en avant une nouvelle voie d'activation de *FST*. En effet, dans le cas d'une carence en glucose, c'est l'allongement de la demi-vie des ARN messagers qui explique l'augmentation de la quantité de follistatine. Dans le cas du SiO<sub>2</sub>, il s'agit d'une activation transcriptionnelle par Nrf2, lui-même sensible aux espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées après exposition des cellules aux nanoparticules. La follistatine inhibe la production de ROS en diminuant l'expression des NOX productrices de ROS, et prévient ainsi la mort cellulaire.

De façon intéressante, les auteurs indiquent que *FST* est également activé en présence d'autres nanoparticules, dont le TiO<sub>2</sub>, soulignant ainsi le rôle central de ce gène dans les mécanismes moléculaires de réponse.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Nos organismes sont exposés chaque jour à des doses variables de nanoparticules, en raison de leur utilisation croissante et massive dans les industries alimentaires, de la santé, etc... Pourtant introduites à des doses subtoxiques, ces nanoparticules s'accumulent dans l'environnement et dans les tissus, et provoquent des réponses cellulaires dont les mécanismes moléculaires sous-jacents sont peu connus. La production de stress oxydant après exposition aux nanoparticules est bien documentée, sans que les conséquences cellulaires d'un tel stress ne soient pourtant envisagées explicitement. Les deux articles analysés montrent que les réponses antioxydantes mises en œuvre par nos cellules sont variables (péroxirédoxines et follistatine via le facteur de transcription rédox Nrf2) et que cette mise en évidence est essentielle tant sur le plan fondamental qu'en vue d'une utilisation éventuelle en tant que marqueur d'exposition, qualitatif ou quantitatif.

Une telle connaissance permettrait de fournir des outils au législateur pour établir des normes d'exposition aux nanoparticules. En effet, la présence continue de nanoparticules dans notre environnement pourrait logiquement créer un stress oxydant chronique, dont les conséquences (mutagénèse, instabilité génomique) sont potentiellement à l'origine de pathologies variées, et notamment de cancers.

**GENERAL CONCLUSION**

*Human organisms are exposed to various amounts of nanoparticles every day, due to an increasing, massive use in food or health industry for example. Despite being utilized in the subtoxic range, nanoparticles accumulate in the environment and in human tissues, and are responsible for cellular responses which underlying mechanisms are still unknown. Oxidative stress generation due to nanoparticles is well documented, without being fully aware of cellular consequences. Both articles show that various redox responses are being implemented (peroxiredoxins and Follistatin via Nrf2 activation) and that in-depth investigations are necessary to fully understand mechanisms and maybe identify specific markers of exposure to nanoparticles.*

*Such knowledge should allow providing new decision tools for regulatory authorities regarding nanoparticles. Continuous presence of nanoparticles in the environment may logically generate chronic oxidative stress which consequences (mutagenesis, genomic instability) may lead to various diseases, including cancer.*

**2 Lee, Y. M., Park, S. H., Shin, D. I., Hwang, J. Y., Park, B., Park, Y. J., Lee, T. H., Chae, H. Z., Jin, B. K., Oh, T. H., and Oh, Y. J.** (2008) Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease. *J Biol Chem* 283, 9986-9998

**3 McKean, D. M., Sisbarro, L., Ilic, D., Kaplan-Albuquerque, N., Nemenoff, R., Weiser-Evans, M., Kern, M. J., and Jones, P. L.** (2003) FAK induces expression of Prx1 to promote tenascin-C-dependent fibroblast migration. *J Cell Biol* 161, 393-402

**4 Gao, X., Wei, S., Lai, K., Sheng, J., Su, J., Zhu, J., Dong, H., Hu, H., and Xu, Z.** (2010) Nucleolar follistatin promotes cancer cell survival under glucose-deprived conditions through inhibiting cellular rRNA synthesis. *J Biol Chem* 285, 36857-36864

**5 Ma, Q.** (2013) Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53, 401-426

**Liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

**Lexique**

**Cancérisation /Tumourisation:** Transformation cellulaire qui aboutit à des divisions incontrôlées des cellules.

**Catalase, peroxiredoxines, thioredoxines:** enzymes cellulaires ayant une activité anti-oxydante.

**GSH, NAD:** glutathion et nicotinamide adénine dinucléotide, deux facteurs cellulaires avec activité anti-oxydante.

**Homéostasie rédox :** état d'équilibre entre les espèces oxydantes et réductrices.

**Macromolécules :** molécule de taille moléculaire élevée (ex : l'ADN chromosomique, les complexes protéiques).

**Nanoparticules :** matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes comprise entre 1 nm et 100 nm (définition harmonisée au niveau européen).

**Réponse transcriptionnelle:** modification de l'expression des gènes en réponse à un changement (ex : réponse transcriptionnelle au stress)

**Subtoxique:** relatif à une dose très inférieure à la dose toxique, qui entraîne la mort cellulaire.

**Thiol :** groupement chimique (-SH) à la surface de certaines molécules et réactif à l'oxydation.

**Publications de référence**

**1 Lockman, P. R., Koziara, J. M., Mumper, R. J., and Allen, D. D.** (2004) Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *Journal of drug targeting* 12, 635-641

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Outils et méthodes

# Perturbateurs endocriniens : de la définition à l'évaluation du risque sanitaire

Nadia QUIGNOT | [nadia.quignot@la-ser.com](mailto:nadia.quignot@la-ser.com)

LASER, Decision Analytics, Paris

Mots clés : Evaluation du risque, mécanisme/mode d'action, perturbateurs endocriniens, santé publique

L'évaluation du risque de certaines substances chimiques, et notamment selon des scénarii d'exposition particuliers (mélanges, faibles doses), continue de susciter l'intérêt de la communauté scientifique et de faire l'objet de controverses scientifiques et sociétales.

Les perturbateurs endocriniens<sup>\*</sup> ont été expérimentalement associés à de nombreux effets délétères chez l'animal, par exemple au niveau du système reproducteur (1). L'impact de ces substances chez l'homme est encore discuté, de même que leur définition suscite de nombreux débats (2, 3). Les efforts de recherche sur les mécanismes de toxicité s'intensifient, notamment dans le contexte d'effets à faibles doses ainsi que pour des substances en mélanges. L'exposition est de mieux en mieux caractérisée, avec l'identification de biomarqueurs et le développement de modèles mathématiques toxicocinétiques (4). De par ces avancées, l'évaluation du risque se veut de plus en plus précise et quantitative.

Cette note s'intéresse à deux approches combinant mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens et évaluation du risque sanitaire. La première publication présente le développement d'une méthode basée à la fois sur le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens et l'exposition à ces substances. Le risque de survenue d'un effet considéré est exprimé en termes de concentrations sanguines d'une substance ou de doses journalières ingérées. La seconde publication investigate la relation entre l'exposition à des composés à activité hormonale et le cancer du sein. Le risque est estimé en mesurant l'association entre la prévalence de cancer du sein et la charge sérique de xénoestrogènes, elle-même déterminée par un test biologique basé sur le mécanisme d'action.

## Santé publique et exposition chronique au chlordécone à faible dose en Guadeloupe, partie 1 : dangers, fonctions exposition-réponse, et expositions

Nedellec V. et al. (2016). Public health and chronic low chlordecone exposure in Guadeloupe, Part 1: hazards, exposure-response functions, and exposures. *Environ Health*, vol. 15: p.75.

### Résumé

Les auteurs présentent les méthodes développées pour la quantification des impacts sanitaires du chlordécone<sup>\*</sup>. Une analyse du mode d'action du chlordécone (par exemple sa liaison aux récepteurs estrogéniques<sup>\*</sup>) a permis d'identifier quatre effets possibles d'une exposition chronique à faible dose : les cancers hormono-dépendants (prostate et sein), des anomalies du développement, des toxicités hépatique et neurologique. Les données issues d'études épidémiologiques et/ou de toxicité chez l'animal et relatives à ces effets toxiques ont été extraites de la littérature scientifique. L'objectif de cette étude a été d'établir des fonctions exposition-réponse<sup>\*</sup> afin de quantifier le risque sanitaire pour ces quatre dangers potentiels. Pour les études épidémiologiques chez l'homme, les fonctions exposition-réponse (FER) sont basées sur le risque relatif et pondérées par l'incidence « naturelle ». En ce qui concerne les études chez l'animal, le risque absolu est utilisé. Les auteurs ont comparé ces deux approches et les identifient comme équivalentes. Les FER ont ainsi pu être établies pour trois des

quatre dangers identifiés (cancers, anomalies du développement et toxicité hépatique), étant donné le manque d'études quantitatives concernant les effets neurotoxiques. Ces fonctions représentent le risque de survenue d'un effet considéré en termes de concentration sanguine ou de doses journalières ingérées en chlordécone. Les auteurs présentent des FER de 0.0019  $\mu\text{g}/\text{L}_{\text{sang}}$  de chlordécone pour le cancer de la prostate chez les hommes de plus de 44 ans ; -0.32  $\text{QI}_{\text{point}}$  par  $\mu\text{g}$  de chlordécone/ $\text{L}_{\text{sang}}$  de cordon pour les anomalies du développement chez les garçons (sur ce point il est précisé que l'équivalence entre la procédure utilisée ASQ pour "Age and Stage Questionnaire" et le score de QI pour "Quotient Intellectuel" n'est pas complètement établie); FER établie à partir d'études chez la souris pour le cancer du foie, et correspondant à 2.69 mg de chlordécone ingérée/kg/jour pour le risque de cancer du foie en population générale; et à partir d'études chez le rat, une FER de 2,2  $\mu\text{g}$  de chlordécone ingérée/kg/jour pour le risque de lésions rénales (population féminine). Les auteurs concluent que ce développement méthodologique est une preuve de concept et qu'il pourrait être utilisé de façon plus générale, notamment pour aider les décisions en santé publique.

### Commentaire

Cette étude présente un cadre méthodologique pour procéder à l'évaluation des risques de composés non-génotoxiques. Les auteurs ont, dans un premier temps, défini les effets potentiels après exposition chronique à de faibles

doses de chlordecone grâce aux études mécanistiques décrites dans la littérature. Ceci permet de valider la plausibilité des dangers d'une substance en fonction de son mode d'action biologique. L'effet recherché étant plausible d'un point de vue mécanistique, l'étude en population est ensuite conduite. Cette approche est d'autant plus intéressante pour les composés identifiés comme présentant une activité de « perturbateur endocrinien » que la définition de ces types de composés est précisément basée sur leur mécanisme d'action. La dérivation des fonctions exposition-réponse (FER) pour estimer un risque moyen a ensuite été faite à partir de deux types d'études : des études épidémiologiques et des études de toxicité conduites chez l'animal. Les auteurs montrent que ces deux types d'études permettent la dérivation des FER de façon équivalente. La possibilité d'utiliser aussi bien des données humaines que des données expérimentales obtenues chez l'animal est un avantage considérable dans l'évaluation du risque sanitaire, car pour certains composés ou certains scénarii d'exposition (e.g., exposition chronique à faible dose), les données chez l'homme sont limitées.

Le cadre méthodologique développé dans cet article présente l'avantage d'être applicable à de nombreux composés et à d'autres populations, même si le risque de base de la pathologie est inconnu. De plus, l'estimation de l'incertitude autour des FER peut être prise en compte pour les décisions en termes de santé publique. La limite de cette méthode tient dans le fait que les unités des FER ne sont pas homogènes (concentrations sanguines versus doses ingérées). Une conversion entre la dose ingérée et les niveaux sanguins de chlordécone serait nécessaire dans le cadre d'une évaluation du risque.

### Charge totale effective de xénoestrogènes dans le sérum et risque de cancer du sein dans une étude cas-témoin en population en Espagne.

Pastor-Barriuso R. et al. (2016). Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. *Environ Health Perspect*, vol.124: p.1575-1582

#### Résumés

Cette publication décrit les résultats d'une étude cas-témoins évaluant l'association entre une exposition à des mélanges de xénoestrogènes\* et le risque de cancer du sein. Des échantillons de sérum ont été collectés dans deux populations de femmes : d'une part, 186 femmes nouvellement diagnostiquées pour un cancer du sein avant traitement ; d'autre part, 196 témoins non atteints de cancer du sein. Les échantillons de sérum ont été analysés pour mesurer la charge totale de xénoestrogènes attribuable à la fois aux xénoestrogènes halogénés ("Total Effective Xenoestrogen Burden" TEXB- $\alpha$ ) et aux hormones endogènes et xénoestrogènes plus polaires (TEXB- $\beta$ ). Les deux types de xénoestrogènes sont séparés par des méthodes physico-chimiques et l'imprégnation en xénoestrogènes a été mesurée à l'aide d'un test de prolifération cellulaire\*. L'odds ratio entre la présence d'un cancer du sein et les concentrations sériques en TEXB- $\alpha$  et TEXB- $\beta$  (classés selon

les tertiles) a été estimé à l'aide de modèles statistiques (modèle logistique et modèle de lissage par spline). Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'association significative entre le risque de cancer du sein et les xénoestrogènes testés individuellement. En revanche, des associations sont mises en évidence avec les mélanges de xénoestrogènes (TEXB- $\alpha$  et TEXB- $\beta$ ), avec une prévalence de cancer du sein près de 4 fois plus élevée chez les femmes présentant les niveaux les plus importants de xénoestrogènes. Plus spécifiquement, la prévalence de cancer du sein apparaît proportionnelle à la quantité totale de TEXB- $\alpha$ . Pour ce qui est des taux de TEXB- $\beta$ , une augmentation de la prévalence de cancer du sein est observée proportionnellement à leur quantité totale, jusqu'au seuil au-delà duquel la courbe semble s'inverser. Les auteurs concluent que ces résultats montrant une association positive entre la prévalence de cancer du sein et la charge sérique de xénoestrogènes, il serait important d'évaluer les mélanges de xénoestrogènes dans l'étude des cancers hormono-dépendants.

#### Commentaire

Le point fort de cette étude est la mesure de l'exposition à l'aide de biomarqueurs sanguins, ce qui permet de réduire les erreurs de classement des femmes quant à leur exposition réelle. De plus, c'est l'effet oestrogénique des composés qui est testé et qui détermine les concentrations effectives pour l'exposition. En plus d'être pertinente d'un point de vue biologique, cette approche basée sur le mode d'action des composés pourrait permettre de remédier aux limites des méthodes analytiques utilisées pour doser des composés dans les échantillons biologiques. Ces limites sont notamment des problèmes de quantification (voire de détection) pour des composés présents à doses faibles. Néanmoins, plusieurs biais possibles sont à noter. Tout d'abord, concernant la méthodologie de l'étude, les effectifs sont assez faibles et on peut s'interroger sur la pertinence de dosages sériques en tant que biomarqueurs. En effet, les lipides sanguins ou la charge oestrogénique du tissu adipeux pourraient également être pris en compte. Il faut aussi considérer le fait que les échantillons de sérum ont été collectés après le diagnostic de cancer. Or, les concentrations en hormones ou xénoestrogènes pourraient être différentes aux premiers stades du cancer. D'autre part, le cancer du sein peut être consommateur d'oestrogènes et minimiser la charge mesurée. Un échantillonnage après le diagnostic du cancer et sa progression peut conduire à des niveaux en oestrogènes inférieurs à ce qu'ils étaient lors de l'initiation du cancer, diminuant ainsi la force de l'association entre cancer du sein et niveaux de TEXB- $\beta$ .

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Ces deux publications détaillent des méthodes permettant de mesurer l'impact sanitaire de perturbateurs endocriniens. Pour chacune, les auteurs concluent sur le risque par rapport à des pathologies observées chez l'homme. Traditionnellement dans l'évaluation du risque, des méthodes statistiques permettent de définir un risque relatif en se basant sur une incidence de survenue d'effet en fonction de l'exposition de la population. Cette exposition peut être mesurée ou estimée à l'aide de questionnaires ou de modèles mathématiques. Dans les deux articles analysés, l'exposition est mesurée avec des échantillons sanguins.

Une particularité des perturbateurs endocriniens est que ces composés sont définis par leur mode d'action. L'illustration est parfaite avec ces deux publications. Dans la première, les effets potentiels sont identifiés en fonction du mode d'action. Dans la seconde, c'est la mesure de l'activité oestrogénique qui détermine les niveaux de xénoestrogènes circulants.

Cette note souligne quelques-uns des efforts actuels mis en place pour l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens. A la difficulté de leur caractérisation s'ajoute la complexité de leurs scénarii d'exposition (faibles doses et mélanges). La première publication illustre le développement de modèles d'exposition vie entière, pour des risques tels que les cancers. La problématique des mélanges est abordée dans la deuxième publication où l'imprégnation effective en composés à activité endocrinienne est mesurée directement et utilisée pour dériver le risque de cancer du sein dans la population.

L'accumulation et la synthèse de données expérimentales mécanistiques apparaissent comme la base de l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens. Les données épidémiologiques, et notamment celles associant biomarqueurs d'exposition et effets, permettent quant à elles le développement d'outils statistiques fins intégrant des scénarii d'expositions pertinents, la variabilité et l'incertitude. Les besoins de recherche sur cette thématique se concentrent sur : i) la définition toujours plus fine de l'exposition (avec des modèles toxicocinétiques et des biomarqueurs appropriés), ii) le développement et la validation de tests mécanistiques spécifiques, et iii) la compréhension des effets à faibles doses, en mélanges, et suivant des courbes dose/exposition-réponse non monotones\*.

**GENERAL CONCLUSION**

*These two publications detail methods to measure the health impact of endocrine disruptors. For each, the authors conclude on the risk to human effects.*

*Traditionally in risk assessment, statistical methods are used to define a relative risk based on the incidence of an effect and the population exposure to a compound. This exposure can be measured or estimated using questionnaires or mathematical models. In both articles analyzed, the exposure is measured with blood samples.*

*A special feature of endocrine disruptors is that these compounds are defined by their mode of action. The illustration is made with these two publications. In the first one, the potential impacts are identified based on the mode of action. In the second one, the estrogenic activity is analysed to determine the circulating levels of xenoestrogens.*

*This note highlights some of the current efforts in place for risk assessment of endocrine disruptors. They are both difficult to characterize and follow complex exposure scenarios (low doses and mixtures). The first publication shows the development of lifetime exposure models for risks such as cancer. The issue of mixtures is discussed in the second publication. Effective impregnation to endocrine disrupting compounds is measured directly and used to derive the breast cancer risk in the population.*

*The accumulation and synthesis of mechanistic experimental data appear to be the basis for risk assessment of endocrine disruptors. Epidemiological data, and notably those involving both biomarkers of exposure and effects, allow for the development of statistical tools. Such tools can incorporate relevant exposure scenarios, variability and uncertainty.*

*Research needs are as follows: i) the ever finer definition of exposure (with toxicokinetic appropriate models and biomarkers), ii) the development and validation of specific mechanistic tests, and iii) the understanding of low-dose effects, mixtures, and effects following non-monotonic dose/exposition-response curves.*

**Lexique**

**Chlordécone** : insecticide organochloré utilisé pour lutter contre le charançon du bananier, notamment aux Antilles françaises entre 1972 et 1993. Interdit en France depuis 1990, ce pesticide reste persistant dans l'environnement.

**Fonction exposition-réponse (FER)** : relation quantitative entre une dose d'exposition et un effet défini ou une probabilité de survenue de cet effet. Pour les données épidémiologiques, les FER correspondent à la différence de risque relatif divisé par la différence d'exposition entre le groupe de référence et le groupe exposé.

**Non monotone** : se dit de fonctions (pouvant être représentées par des courbes) qui ne sont pas constantes

dans leur croissance ou décroissance. Les courbes peuvent être sous forme de "U" par exemple.

**Perturbateur endocrinien** : molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone.

**Récepteurs oestrogéniques** : récepteurs des hormones oestrogènes (oestradiol, oestrone et œstriol)

**Test de prolifération cellulaire** : ici effectué sur des cellules de cancer du sein (MCF-7) dont la croissance est dépendante des estrogènes.

**Xénoestrogènes** : substances qui miment les effets des hormones naturelles estrogènes telles que l'œstradiol et l'œstrone.

**Nedellec V, Rabl A, Dab W.** Public health and chronic low chlordecone exposures in Guadeloupe; Part 2: Health impacts, and benefits of prevention. *Environ Health* 2016;**15**(1):78.

**Winston JJ, Emch M, Meyer RE, Langlois P, Weyer P, Mosley B, Olshan AF, Band LE, Luben TJ.** Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the National Birth Defects Prevention study. *Environ Health* 2016;**15**(1):76.

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Publications de référence

**1 Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT.** EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Nat Endocr Rev* 2015;**36**(6):E1-150.

**2 Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B, Ivell R, Panzica G, Kortenkamp A, Zoeller RT.** Scientific issues relevant to setting regulatory criteria to identify endocrine disrupting substances in the European Union. *Environ Health Perspect* 2016;**124**:1497-1503.

**3 Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Husoy T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Ritz V, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Boobis AR.** Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol* 2016;**6**.

**4 Standing JF.** Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *Br J Clin Pharmacol* 2016.

### Revue de la littérature

Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman A, Bero LA, Bornehag CG, Boyer CS, Cooper GS, Cotgreave I, Gee D, Grandjean P, Guyton KZ, Hass U, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Macleod MR, Martin O, Norinder U, Scheringer M, Thayer KA, Toppari J, Whaley P, Woodruff TJ, Rudén C. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health* 2016;**15**:74.

### Autres publications identifiées

**Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V, Baeyens W, Nawrot TS, Loots I, Van Larebeke N, Schoeters G.** Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health* 2016;**13**(5).

**Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadkhaniha R, Yunesian M.** Endocrine disruptor phthalates in bottled water: daily exposure and health risk assessment in pregnant and lactating women. *Environ Monit Assess* 2016; 188:534.



anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 32 • Octobre 2017  
Notes d'actualité scientifique

## Risques sanitaires et société

# Conditions psycho-sociales au travail et liens possibles sur les performances cognitives après la retraite

Joy PERRIER et Marie Laure BOCCA | perrierjoy@gmail.com

Inserm, Comete U1075, Caen

Mots clés : Age, déclin cognitif, environnement psychosocial, retraite, santé physique, travail

Compte tenu de la forte prévalence des déficits cognitifs et physiques, et des démences dans la population vieillissante, il semble important d'explorer les facteurs de risques liés à ces problèmes de santé. Une meilleure connaissance de ces facteurs de risques permettrait de mieux les appréhender et de réduire les coûts associés.

Le développement des cohortes professionnelles (telle que la cohorte Gazel\*) a permis de fournir un nombre considérable d'informations reliant les caractéristiques psycho-sociales du travail aux fonctions cognitives des travailleurs et des retraités, ouvrant la voie à de nouvelles investigations. D'autre part, les modèles comme celui de Karazsek\* permettent d'étudier de nouvelles relations entre les caractéristiques de l'activité professionnelles et le déclin cognitif, apportant ainsi de nouveaux résultats dans le domaine.

Plusieurs études menées au cours des dix dernières années ont montré qu'une activité professionnelle influence la santé par les demandes cognitives (1,2) ou physiques qu'elle nécessite (1-7). De récents travaux suggèrent en outre, que ces effets peuvent perdurer même après la cessation d'activité. Le départ à la retraite étant une période de transition importante dans la vie d'un individu, ses effets sur la santé peuvent être importants.

Les deux études décrites ci-après ont évalué les effets des caractéristiques professionnelles sur la santé au moment du départ à la retraite. L'étude de Mänty et al. (2016) ciblait les contraintes physiques d'activités professionnelles et leurs impacts sur la santé physique des travailleurs, non seulement avant, mais aussi après le départ à la retraite. L'étude de Sabbath et al. (2016) explore, quant à elle, les facteurs psychosociaux au travail et leurs impacts sur les capacités cognitives des personnes retraitées.

## Conditions de travail en pré-retraite et changements de la condition physique lors du départ à la retraite

Mänty M. et al. (2016). Pre-retirement physical working conditions and changes in physical health functioning during retirement transition process. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, vol.42(5): p. 405-412.

### Résumé

Le but de cette étude était d'évaluer le lien entre les contraintes physiques imposées par l'activité professionnelle et les changements de condition physique se produisant de façon contemporaine et postérieure au départ à la retraite. Pour cela, des travailleurs âgés de la région d'Helsinki (Finlande) ont été contactés par voie postale et ont répondu à un questionnaire à trois reprises : une première vague en 2000-2002, une seconde vague en 2007 et une troisième vague en 2012. Les auteurs se sont intéressés aux personnes nouvellement retraitées, qui ont travaillé à plein temps entre la première et la troisième vague, (1 658 participants au total, âgés entre 40 et 60 ans au moment de la première vague). Les expositions à un travail physique important, à des risques dans l'environnement de travail et au travail sur ordinateur ont été auto-évaluées via des questionnaires. Ces mesures ont été divisées en quartiles et ont été utilisées comme des mesures de contraintes au travail avant la retraite. La condition physique des participants a été quantifiée de façon autonome par les participants eux-mêmes via la composante physique (PCS - Physical

Component Summary)\* du questionnaire généraliste SF-36 (Short-Form 36)\*.

Les résultats de cette étude montrent qu'une exposition à un travail physique important et à des risques dans l'environnement de travail sont associées à une moins bonne condition physique avant et après le départ à la retraite comparativement aux personnes ayant été exposées dans une moindre mesure à ces mêmes facteurs. Cette différence dans la condition physique s'atténue après le départ à la retraite. De la même façon, la condition physique des personnes les plus exposées s'améliore significativement par rapport aux personnes moins exposées.

Concernant, le travail sur ordinateur, qu'il soit de faible ou de haute intensité, il était associé à une moins bonne condition physique avant le départ à la retraite. La condition physique des personnes les moins exposées s'améliorait après le départ en retraite alors qu'elle déclinait légèrement chez les autres participants (notamment chez ceux les plus exposés). Par conséquent les personnes les plus exposées à la sédentarité avaient une moins bonne condition physique après le départ à la retraite comparativement aux personnes moins exposées.

Les auteurs ont conclu que les retraités avec les plus fortes expositions à des conditions de travail difficiles avant le départ à la retraite avaient une moins bonne condition physique non seulement avant mais aussi après le départ à la retraite malgré une amélioration de leurs conditions de vie pendant la retraite.

## Commentaire

Cette étude a permis de mesurer, via une échelle validée (PCS), certains scores de santé avant et après le départ à la retraite. Les résultats de cette étude confirment ceux de précédentes études ayant montré un effet délétère de conditions physiques de travail sur la santé (3-5). Ils montrent également que les conséquences de ces conditions physiques de travail sont encore présentes après le départ en retraite, ce qui en fait le principal apport de cette étude. En effet, les études sur l'impact des caractéristiques du travail de façon longitudinale sont rares. De plus, même dans les études longitudinales\*, les effets liés aux caractéristiques de l'activité professionnelle et ceux liés au départ à la retraite ne sont pas toujours dissociables, ce qui n'est pas le cas ici (grâce à l'exclusion des sujets ayant pris leur retraite pour raisons médicales) et permet de mieux appréhender l'impact de chaque aspect.

Cette étude souffre cependant d'une limite importante liée au fait que l'évaluation est uniquement basée sur des questionnaires auto-administrés, et dont les résultats sont certainement sujets à subjectivité. Il conviendrait de les conforter avec une évaluation objective de la condition physique, des examens appropriés de la force musculaire, la vitesse de marche, la capacité respiratoire (tests de force, tests évaluant la capacité respiratoire etc). Certaines covariables d'aspect psychologique auraient pu être introduites afin d'éviter des biais dans l'autoévaluation ; par exemple, des personnes affaiblies physiquement ou moralement peuvent être plus sensibles au stress et le reporter comme tel sans que la charge ne soit, en soi, particulièrement élevée. Cette étude a été conduite auprès de personnes travaillant dans le secteur public, avec une population majoritairement féminine, limitant la possibilité de généraliser ces résultats à l'ensemble des secteurs. Enfin, il est question ici du dernier emploi des participants, or nous travaillons durant 40 années au cours de notre vie et l'impact des emplois précédents auraient pu être, sinon pris en compte, au moins évoqué.

## Influence des caractéristiques psychosociales du travail avant le départ à la retraite sur les fonctions cognitives des personnes âgées après la retraite

Sabbath E. et al. (2016). Domains of cognitive function in early old age: which ones are predicted by pre-retirement psychosocial work characteristics? *Occup Environ Med*, vol.73(10): p.640-7

### Résumé

Les contraintes psychosociales au travail peuvent avoir une influence sur le fonctionnement cognitif des personnes âgées après leur départ à la retraite. Cependant, peu de travaux ont exploré le lien entre fonctions cognitives et facteurs de risques psychosociaux au travail. Cette étude a examiné si la charge de travail et la supervision au travail, ainsi que leur combinaison au cours de la vie professionnelle étaient associées aux performances cognitives après la retraite, en utilisant huit tests cognitifs. Les résultats des tests auprès de 2 149 personnes, issues de la cohorte Gazel, ont été utilisés. Les caractéristiques psychosociales du travail

ont été mesurées en moyenne quatre ans avant le départ à la retraite en utilisant le questionnaire de satisfaction au travail de Karasek\*, qui mesure la perception du salarié sur son travail pour deux aspects : sa dimension contraignante (travail posté... - « job demands ») et sa capacité à influencer sur son environnement (latitude, prise d'initiatives, autonomie, - « job control »). Les auteurs ont analysé les associations entre ces diverses expositions et les fonctions exécutives, la vitesse psycho-motrice, la vitesse visuo-motrice, la mémoire verbale et la fluence verbale. Les résultats obtenus montrent qu'une faible prise d'initiative et d'autonomie correspond à de faibles performances de fonctions cognitives après le départ à la retraite (vitesse psychomotrice, à la fluence/aisance phonétique et la fluence/aisance sémantique) cela même après ajustements des facteurs tels que la démographie, le statut socio-économique, les comportements de santé et sociaux et le risque vasculaire. En outre, un faible contrôle au travail était significativement négativement associé aux performances de fonctions exécutives, à la vitesse psychomotrice, à la fluence/aisance phonétique et la fluence/aisance sémantique chez les personnes retraitées, cela même après ajustement sur les facteurs démographiques, le statut socio-économique, les comportements de santé et sociaux et le risque vasculaire. A la fois les métiers dits passifs (c'est-à-dire avec une faible demande ou une faible autonomie) et les métiers à forte contrainte (forte demande, faible latitude) étaient associés à des scores plus bas sur la fluence phonétique et sémantique, par rapport à des métiers avec une faible contrainte (faible demande, latitude élevée). Toutefois certaines de ces associations étaient atténuées après ajustement sur le statut socio-économique et le risque vasculaire.

En conclusion, un métier à faible contrôle, combiné soit à une forte ou faible charge de travail, est associé à des déficits dans plusieurs domaines cognitifs. En plus du stress au travail, ces associations entre le travail passif et les capacités cognitives qui en découlent peuvent impliquer un manque d'engagement cognitif au travail, ce qui est également un facteur de risque pour des difficultés cognitives futures.

## Commentaire

Le travail décrit ci-dessus s'inscrit donc dans une thématique actuelle, à savoir la situation de travail qui peut être génératrice de stress. Alors que ce stress est généralement quantifié par l'évaluation des risques cardio-vasculaires ; le travail décrit ici, via l'étude du fonctionnement cognitif de salariés après la retraite, permet d'identifier les facteurs permettant de prédire les futurs troubles cognitifs qui peuvent conduire à des pathologies démentielles.

L'étude est basée sur un des outils d'évaluation des facteurs psychosociaux au travail (le modèle de Karasek) qui permet d'identifier les situations à risque pour la santé. Le modèle de Karasek possède une bonne validité prédictive pour les pathologies cardio-vasculaires et mentales, ainsi que pour de nombreux indicateurs de santé. Cette étude met en évidence qu'un travail avec une faible latitude est associé à un niveau cognitif plutôt faible (mémoire, fluence sémantique et phonétique) à la retraite. Il est suggéré que ce facteur de risque puisse être pris en compte dans une démarche de prévention des risques de détérioration des capacités

cognitives due aux conditions de travail. Ainsi une préservation d'une certaine autonomie dans le travail est recommandée, de même que des mesures incitatives permettant aux individus de maintenir une activité créatrice dans la vie professionnelle et non professionnelle.

Cette étude se caractérise par la taille élevée de l'échantillon (n=2 149) et par la diversité des fonctions cognitives étudiées. En effet, elle combine une mesure de performance cognitive globale, le Mini-Mental State Exam, des tests de mémoire et des tests évaluant les fonctions exécutives (Trail Making Test, Digit Symbol Substitution Test, tests de fluence verbale).

Une des principales limites de cette étude est l'absence de référence concernant les capacités cognitives des participants. Une seconde limite est la difficulté d'extrapoler les résultats à la population générale car la population étudiée de la cohorte Gazel possède des caractéristiques telles que l'homogénéité de son recrutement (2 compagnies nationales) et un état de santé plutôt bon. Enfin, les résultats de cette étude ne permettent pas de différencier les effets liés aux caractéristiques psychosociales du travail et les effets liés au départ à la retraite comme dans l'étude de Mänty et coll., (2016) décrite dans la publication précédente.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux études décrites ci-dessus donnent de nouvelles informations quant à l'état de santé des personnes à la retraite et le lien avec leur activité professionnelle passée. La première étude montre que les personnes âgées ayant été exposées à des contraintes physiques dans leur activité professionnelle ont une moins bonne condition physique avant et après le départ à la retraite. Cela reste vrai malgré une amélioration de l'état global à la retraite. Ces résultats confirment ceux des études précédentes et permettent d'aller plus loin en montrant également que les conséquences des conditions physiques du travail sont encore présentes après le départ en retraite, ce qui n'avait pas été montré jusqu'à présent. La seconde étude indique que les aspects psychosociaux du travail ont également un impact sur les capacités cognitives après le départ à la retraite. Particulièrement, à la fois les métiers dits passifs (c'est-à-dire avec une faible charge de travail ou un faible contrôle de la part des supérieurs) et les métiers à forte contrainte (forte charge, faible contrôle) étaient associés à des déficits cognitifs présents bien que subtils (performances de fonctions exécutives, à la vitesse psychomotrice, à la fluence/aisance phonétique et la fluence/aisance sémantique). Il apparaît donc que les caractéristiques physiques mais également psychosociales du travail peuvent avoir un impact sur la santé non seulement avant mais aussi après le départ à la retraite. Cependant, les travaux actuels sur cette thématique restent peu nombreux et de nouvelles études, notamment longitudinales et évaluant les effets pré- et post-retraite sont nécessaires.

## GENERAL CONCLUSION

*Both studies describe above give new information related to health functioning of retirees and link it to work characteristics. The first study shows that old age retirees with a higher exposure to adverse physical working conditions before retirement had lower pre- and post-retirement physical health functioning despite improvements in their functioning during the retirement transition process. These results confirm those from previous studies and extend the existing research by providing new evidence of the association between pre-retirement physical working conditions and changes in physical health functioning during retirement process. The second study shows that psychosocial job characteristics could also influence cognitive abilities after retirement. Especially, this study indicates that low-control jobs during working life may be associated with subtle impairments in cognitive function in early old age. It is thus clear that physical and psychosocial job characteristics may have an influence on health functioning pre- and post-retirement. However, studies in the field are scarce and gave inconsistent results; therefore new investigations are needed, especially longitudinal and assessing pre and post-retirement effects.*

## Lexique

**Gazel (cohorte) :** La cohorte Gazel a été mise en place en 1989 par une unité Inserm, en coopération avec plusieurs services d'EDF-GDF. Elle regroupe environ 20 000 volontaires.

**Longitudinale (Etude) :** Étude descriptive d'un phénomène, étalée dans le temps et réalisée à partir d'une population similaire au cours du temps. Une étude longitudinale constitue donc une étude chronologique de comportements individuels.

**Modèle de Karasek :** Questionnaire d'évaluation des facteurs psychosociaux au travail qui permet d'identifier les situations à risque pour la santé. Il permet de combiner la demande psychologique et la marge de manœuvre au travail, dégageant ainsi quatre profils (sujet stressé, sujet actif, sujet passif, sujet détendu). Le groupe qui sert de référence est le groupe « sujet détendu » qui présente une faible demande psychologique et une grande autonomie pour réaliser son travail. Ce modèle est issu des travaux de Karasek et al., (1998). The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol*; 3:322-55.

**Physical Component Summary (PCS) :** Echelle de mesure issue de la contribution de chaque sous-facteur du SF-36. Elle va de 0 à 100 avec un score haut indiquant une bonne condition physique

**Quartiles :** Si on ordonne une distribution de chiffres (par ex, des salaires), les quartiles sont les valeurs qui partagent cette distribution en quatre parties égales.

**SF-36 (Short Form-36 Health Survey) :** Questionnaire de mesure de la qualité de vie et de l'état de santé comportant

36 items et 8 sous-facteurs. Ce questionnaire a été construit par Ware JE et coll., (1994). SF-36 Physical and Mental Component Summary Measures: A User's Manual. *The Health Institute, New England Medical Center: Boston, MA*.

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Publications de référence

**1 Bonde JPE.** Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2008;**65**(7):438-45.

**2 Then FS, Luck T, Luppä M, Thinschmidt M, Deckert S, Nieuwenhuijsen K,** et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med.* 2014;**71**(5):358-65.

**3 Hinrichs T, von Bonsdorff MB, Törmäkangas T, von Bonsdorff ME, Kulmala J, Seitsamo J,** et al. Inverse effects of midlife occupational and leisure time physical activity on mobility limitation in old age—a 28-year prospective follow-up study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;**62**(5):812-20.

**4 Mänty M, Kouvonen A, Lallukka T, Lahti J, Lahelma E, Rahkonen O.** Changes in working conditions and physical health functioning among midlife and ageing employees. *Scand J Work Environ Health.* 2015;**41**(6):511-8.

**5 Gnudi S, Sitta E, Gnudi F, Pignotti E.** Relationship of a lifelong physical workload with physical function and low back pain in retired women. *Aging Clin Exp Res.* 2009;**21**(1):55-61.

**6 Westerlund H, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Melchior M, Ferrie JE, Pentti J,** et al. Self-rated health before and after retirement in France (GAZEL): a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2009;**374**(9705):1889-96.

**7 Westerlund H, Vahtera J, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Pentti J, Melchior M,** et al. Effect of retirement on major chronic conditions and fatigue: French GAZEL occupational cohort study. *BMJ.* 2010;**341**:c6149.

### Revue de la littérature

**Nexø MA, Meng A, Borg V.** Can psychosocial work conditions protect against age-related cognitive decline? Results from a systematic review. *Occup Environ Med.* 2016;**73**(7):487-96.

### Autres publications identifiées

**Stafford M, Cooper R, Cadar D, Carr E, Richards M, Stansfeld S,** et al. Physical and cognitive capability in mid-adulthood as determinants of retirement and extended working life in a British cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2016.

**Stenholm S, Pulakka A, Kawachi I, Oksanen T, Halonen JJ, Aalto V,** et al. Changes in physical activity during transition to retirement: a cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;**13**:51.

**Thorsen SV, Jensen PH, Bjørner JB.** Psychosocial work environment and retirement age: a prospective study of 1876 senior employees. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;**89**(6):891-900..

# Exposition aux particules fines et problèmes respiratoires : de l'hospitalisation à la mortalité

Gilles MIGNANT | gilles.mignant@unice.fr

CNRS, UMR 912 SESSTIM, Marseille

Mots clés : Hospitalisation, Lag, modèles, mortalité, pollution, PM2.5

La pollution de l'air, et plus particulièrement les particules fines (PM<sub>2.5</sub>) sont au cœur du débat sur les maladies respiratoires, partout dans le monde. Ce problème international est illustré ici par deux exemples pris aux USA et au Brésil. Ainsi, cette note a pour objectif d'étudier la corrélation spatiale et temporelle entre maladies respiratoires et concentrations en particules fines. L'article de Luis Fernando Costa Nascimento et al. , étudie la relation entre niveaux d'exposition aux PM<sub>2.5</sub> et l'évolution du nombre d'hospitalisations pour problèmes respiratoires les jours suivants, au Brésil (commune de Volta Redonda) . L'article de Dabass et al. étudie les liens entre niveaux d'exposition à la pollution particulaire de l'air et mortalités cardio-vasculaires sur une période de 12 ans dans le comté d'Allegheny en Pennsylvanie (USA).

## Pollution de l'air et maladies respiratoires : séries écologiques chronologiques

Nascimento L.-F. et al. (2016). Air pollution and respiratory diseases: ecological time series. Sao Paulo medicine Journal, vol.134 (4): p.315-21.

### Résumé

L'objectif de cet article est d'estimer l'effet de l'exposition aux particules fines (comme les PM<sub>2.5</sub>) sur le nombre d'hospitalisations en lien avec différentes maladies respiratoires dans le district de Volta Redonda (Rio de Janeiro, Brésil). Les données d'hospitalisations ont été collectées durant l'année 2012 en distinguant les cas de pneumonie, bronchite aiguë, bronchiolite et asthme. En parallèle, les données journalières de concentrations en PM<sub>2.5</sub> ont été estimées à partir du modèle (CCATT-BRAMS) qui est un modèle de chimie atmosphérique pour le suivi long terme de la pollution, couplant données d'émissions, photochimie et météorologie. Un modèle de régression est ensuite utilisé (Poisson), en associant le nombre de jours d'hospitalisations comme variable dépendante et les concentrations en PM<sub>2.5</sub> comme variable indépendante, tout en ajustant le modèle sur d'autres variables comme la température, l'humidité relative, la saisonnalité et le jour de l'année en utilisant la notion de Lag<sub>0</sub> à Lag<sub>7</sub>\*. L'étude a porté sur 1560 admissions hospitalières pour toutes les maladies respiratoires confondues à Volta Redonda dont le niveau moyen en PM<sub>2.5</sub> était de 17.2 µg/m<sup>3</sup> (min : 11.7, max : 35,2). Durant la période de l'étude (année 2012), les concentrations en PM<sub>2.5</sub> ont dépassé les seuils de recommandation de l'OMS durant 22 jours. Les résultats de cette étude ont montré qu'une baisse des concentrations de PM<sub>2.5</sub> de 5 µg/m<sup>3</sup> peut engendrer une baisse du nombre d'admissions hospitalières de 76 cas, entraînant ainsi une baisse des dépenses de 84 000 Real brésiliens (environ 42 000 \$) par an, dans un contexte national de 1,3 million d'hospitalisations pour maladies respiratoires, en 2012, au Brésil. A partir de la valeur de l'exposant du coefficient de

Poisson, le risque relatif de l'exposition aux PM<sub>2.5</sub> est estimé. L'augmentation de la concentration en PM<sub>2.5</sub> a un impact de neuf points de pourcentage dans l'augmentation du risque d'hospitalisations pour pneumonie, bronchite aiguë, bronchiolite et asthme, avec dans le cas de Volta Redonda un impact plus fort des sources fixes par rapport aux sources mobiles (trafic). L'effet des PM<sub>2.5</sub> sur les hospitalisations est plus marqué à des Lag<sub>2</sub>, Lag<sub>5</sub> et Lag<sub>7</sub>. Ainsi, le risque relatif augmente de 1,11 (95% IC : [1,03-1,21]) pour une augmentation de 5 µg/m<sup>3</sup> de concentration de ces particules.

### Commentaire

Le modèle d'estimation des concentrations de particules fines, s'appelle CCATT-BRAMS. Il permet d'effectuer de nombreuses simulations de chimie atmosphérique, en résolvant les équations de la mécanique des fluides à différentes échelles (modèle déterministe spatio-temporel). D'autres études brésiliennes ont montré une bonne corrélation entre les sorties de ce modèle et les hospitalisations pour pneumonie, et autres maladies respiratoires ou cardiovasculaires. L'approche mobilisée dans cet article est une étude de série chronologique temporelle. La ville de Volta Redonda, où l'étude est conduite, est une ville industrielle mais également une ville de fort trafic routier constituant ainsi un bon laboratoire. L'étude porte sur les neuf hôpitaux de la ville dont six sont privés (différentes bases de données mobilisées). Le modèle de régression (Poisson) a été ajusté afin de tenir compte de la saisonnalité, du nombre de jours écoulés depuis le début de l'enquête, et avec des moyennes d'indicateurs calculés chaque jour de la semaine. Cette étude présente néanmoins quelques limites : il n'a pas été possible de connaître l'historique des lieux fréquentés par les personnes avant leur hospitalisation (exposition estimée), de plus l'âge des personnes, mais également les différentes catégories socioprofessionnelles, ou encore le caractère fumeur ou non-fumeur, n'ont pas été pris en compte, ce qui peut entraîner des erreurs (cofacteurs liés à l'âge seul).

Néanmoins, cette étude permet d'alerter les décideurs publics sur les mesures de réduction à mettre en œuvre car en 2012 1.3 million d'hospitalisations pour maladies respiratoires étaient comptabilisées au Brésil (10<sup>ième</sup> au rang international) dont 64 000 hospitalisations pour la seule ville de Rio de Janeiro.

### Evaluation de l'exposition à la pollution particulaire fine et de la mortalité cardiovasculaire, en utilisant de la modélisation spatio-temporelle

Dabass A. et al. (2016). Using spatio-temporal modelling for exposure assessment in an investigation of fine particulate air pollution and cardiovascular mortality. *Environmental Research*, vol.151: p. 564-572.

#### Résumé

Cette étude a pour objectif d'estimer les effets aigus d'une exposition aux PM<sub>2.5</sub> sur la mortalité cardiovasculaire des habitants d'Allegheny (Pennsylvanie) sur la période de 1999 à 2011, en utilisant une modélisation spatio-temporelle (c'est-à-dire l'estimation de la répartition spatiale des polluants au cours du temps) pour réduire les erreurs de classification dans l'évaluation de cette exposition. Les effets ont été mesurés à une temporalité allant de Lag0 à Lag5\*. Au total 62 135 décès ont été identifiés. Les auteurs ont trouvé des associations fortes entre expositions aux PM<sub>2.5</sub> et mortalité par cardiopathie ischémique, ou maladie vasculaire périphérique à Lag5 respectivement 2,1% (95% IC : [0,2-4,1]) et 7,6% (95% IC : [0,05-15,7]) pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> des concentrations en PM<sub>2.5</sub>. Aucune relation, statistiquement significative n'a été trouvée avec les autres types d'évènement cardiovasculaires. La modélisation de ces liens, réalisée à échelle géographique fine, a permis de suivre les effets aigus des PM<sub>2.5</sub> sur la mortalité cardiovasculaire dans une grande aire métropolitaine. L'étude a également montré que la vulnérabilité à la pollution de l'air est accrue pour les personnes âgées.

#### Commentaire

D'autres études épidémiologiques internationales (dont celles de l'OMS ou encore des études américaines conduites à New-York ou dans d'autres états) ont montré que pour chaque augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de la concentration en PM<sub>2.5</sub> durant les 1 à 5 jours précédents, il y a une augmentation de 0.4 à 1.0% de la mortalité cardiovasculaire journalière ; cette étude est tout à fait en accord avec les précédentes. Celles conduites à Pittsburgh, avaient déjà étudié, sur une durée longue, les effets à court terme des particules sur la morbidité\* et la mortalité. L'originalité de l'étude de Dabass et al. est de confronter l'exposition à court terme aux particules et la mortalité par maladies cardiovasculaires. La zone d'étude, est l'une des plus polluées (4<sup>ième</sup> zone la plus polluée du pays) avec de très nombreuses usines produisant des particules et des métaux, avec une topographie complexe. C'est pourquoi les auteurs ont choisi des méthodes de krigeage\* spatio-temporel à échelle fine pour estimer l'exposition journalière aux PM<sub>2.5</sub> et à l'ozone pour les 126 unités spatiales considérées (code postal). Ces expositions sont ensuite confrontées aux

données de mortalité cardiovasculaire en ajustant sur d'autres facteurs comme la température, par exemple. Les décès sont classés selon la date de décès et le code postal de résidence au moment du décès. L'intérêt de cet article est qu'il permet de distinguer les différents types de maladies cardiovasculaires et d'estimer lesquelles sont le plus impactées en termes de mortalité due à la pollution de l'air, en utilisant des régressions à Lag0-5. Ainsi, pour chaque augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de la concentration en PM<sub>2.5</sub> à Lag5, il y a 2.1% (95% IC : [0.2-4.1]) d'augmentation de la mortalité cardiaque ischémique. Les limites de cette étude tiennent au fait que l'exposition est estimée selon le code postal, ce qui ne peut constituer une exposition individuelle, cependant cela est plus pertinent que l'utilisation de données de simples capteurs dont la représentativité spatiale est limitée. D'ailleurs, l'article montre également que le risque est plus élevé pour les personnes décédant à domicile mais sans fournir d'explication. De même, l'exposition différenciée des personnes tout au long de la journée (pollution intérieure, pollution extérieure), mais également les habitudes de vie (histoire médicale, fumeur ou non-fumeur) ne sont pas renseignées et pourraient avoir une influence sur les résultats.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les particules fines (PM<sub>2.5</sub>) ont un impact certain sur la santé et constitue l'un des facteurs des maladies respiratoires. De très nombreuses études et expertises, dans de plusieurs pays, s'y intéressent (Santé Publique France, études épidémiologiques, effets à court terme ou long terme, études Apehis et Apekom, etc.). Toutes ces études permettent d'estimer le poids de la réduction de la pollution sur la mortalité, toutes choses égales par ailleurs (ici la réduction des concentrations en PM<sub>2.5</sub> à court terme (Lag0 à Lag7)). Les deux études ont regardé les liens entre pollution et morbi-mortalité respiratoire. Les auteurs ont montré des résultats semblables aux autres études européennes, montrant que cet effet est indépendant de la zone géographique considérée. La méthode déployée, notamment, dans l'article de Dabass et al., permet d'avoir une information spatiale et temporelle extrêmement pertinente pour la compréhension du phénomène et constitue un bon outil d'aide à la décision publique, notamment en termes de réduction des coûts associés. De plus, grâce à l'article de Nascimento et al, cette note a également permis d'apporter des précisions sur les coûts réels évitables de la pollution de l'air. Les résultats obtenus, dans les deux études sont conformes aux autres résultats produits en Europe.

## GENERAL CONCLUSION

*The fine particles (PM<sub>2.5</sub>) have an impact on health. Numerous studies and reports, worldwide, are interested in (INVS, epidemiological studies, short term or long term, and Apheis or Aphekom studies, etc.). All these studies make it possible to estimate the weight of pollution reduction on mortality, all other things being equal (here, in this note, we focused on the impact of reducing PM<sub>2.5</sub> to Short term (Lag0 to Lag7)). In this note, we focused on the impact of the reduction in short-term PM<sub>2.5</sub> (Lag0 to Lag7). Both studies looked at the links between pollution and morbidity-respiratory mortality. The authors have shown similar results to the various European studies, showing that this effect is independent of the geographical area considered. The method deployed in particular in the article by Dabass et al, provides highly relevant spatial and temporal information for understanding the phenomenon and could be considered as a good tool to help the public decision-making, in particular in terms of reducing associated costs. Moreover, thanks to the article of Fernando Costa Nascimento et al, this note has also helped to clarify the avoidable costs of air pollution. The results in both studies are consistent with other results produced in Europe.*

## Lexique

**IC** : Intervalle de confiance [moyenne – écart type ; moyenne + écart type]

**Lag day 0.....7** : délai entre exposition et effet, allant de 0 à 7 jours antérieurs.

**Krigeage** : en géostatistiques, méthode d'estimation linéaire garantissant le minimum de variance.

**Morbidité** : du latin *morbidus*, qui signifie « malade », « malsain » indique le nombre d'individus atteints pas une maladie dans une population donnée et pendant une période déterminée.

**PM<sub>2.5</sub>** : particules fines de taille inférieure à 2.5 µg/m<sup>3</sup>

**Poisson** (modèle de) : modèle statistique de régression.

**Pearson** (coefficient de corrélation) : coefficient de corrélation entre deux variables aléatoires, défini comme le rapport de la covariance sur le produit des écarts types.

## Publications de référence

**1 Tiikkaja S, Olsson M, Malki N, Modin B, Sparen P.** Familial risk of premature cardiovascular mortality and the impact of intergenerational occupational class mobility. *Social science and medicine* 2012;**75** :1883-1890.

**2 Tiikkaja S, Hemström O, Vagerö D.** Intergenerational class mobility and cardiovascular mortality among Swedish women: A population – based register study. *Social science and medicine* 2009;**68** :733-739.

## Revue de la littérature

**Yin P, Brauer M, Cohen A, Burnett RT, Liu J, Liu Y, Zhou M.** Ambient fine particulate matter exposure and cardiovascular mortality in China: a prospective cohort study. *The Lancet* 2016.

**Zhang X, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL et al.** Associations between microvascular function and short-term exposure to traffic-related air pollution and particulate matter oxidative potential. *Environmental Health* 2016; 15:81.

## Autres publications identifiées

**Kheirbek I, Hanney J, Douglas S, Ito K, Matte T.** The contribution of motor vehicle emissions to ambient fine particulate matter public health impacts in New York City: a health burden assessment. *Environmental Health* 2016; 15 :89.

**Giannadaki D, Lelieveld J, Pozzer A.** Implementing the US air quality standard for PM<sub>2.5</sub> worldwide can prevent millions of premature deaths per year. *Environmental Health* 2016; 15:88.

**Bono R, Romanazzi V, Bellisario V, Tassinari R, Trucco G et al.** Air pollution, aeroallergens and admissions to pediatric emergency room for respiratory reasons in Turin, northwestern Italy. *BMC Public Health* 2016; 16:722.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

## Comité éditorial

---

**Catherine Demailly-Mullie** : Enseignant-chercheur - Faculté de pharmacie d'Amiens

**Nathalie Herlin** : CEA-CNRS - Laboratoire Francis Perrin (URA 2453), Gif-sur-Yvette

**Michel Hery** : INRS - Direction générale - Mission veille et prospective, Paris

**Lionel Lafay** : INCa – Département Observation, veille et évaluation, Boulogne-Billancourt

**Hélène Goulard** : InVS - Département Santé Travail, Bordeaux

**Caroline Martin et Valérie Pagneux**: Irstea – Direction de la prospective, de la veille, de la valorisation de l'information scientifique et technique, Antony

**Anne Masson** : ANSM - Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, Saint-Denis

**Nathalie Velly** : Ineris – Direction des risques chimiques, Verneuil-en-Halatte

## Relecteurs

---

**C.Berr** : Inserm, Troubles cognitifs liés à l'âge, Neuropsychiatrie : Recherche épidémiologique et clinique, Montpellier

**J. Botton** : Inserm, Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne (CRESS)

Equipe de recherche sur les origines précoces de la santé et du développement de l'enfant (Orchad), Villejuif

**C.Dumat** : UMR EcoLab, Sciences du sol et Risques environnementaux, Ensat, Montpellier

**J.Gay** : Université de Picardie Jules Verne, Périnatalité et risques toxiques, Amiens

**A. Haemonic** : Ifip-Institut du porc, Le Rheu

**S.Jomini** : Anses, Direction de l'évaluation des risques, Maisons-Alfort

**Y.Noack** : Cerege, Interface et transfert, Aix-en-Provence

**S.Parel** : Anses, Direction de la communication et des relations institutionnelles, Maisons-Alfort

**Y.Pechaud**: Laboratoire Géomatériaux et environnement (LGE), Université Paris Est-Marne La Vallée, Champs-sur-Marne

**T.Rabilloud** : CNRS, Institut de biosciences et biotechnologies, CEA, Grenoble

**G.Simon** : Anses, Unité Virologie Immunologie porcines (UVIP), Ploufragan

**F.Spézia** : CiToxLab, Toxicologie de la reproduction, Evreux

**E.Turpin** : INRS, Laboratoire Physiologie-mouvement-travail (PMT), Vandoeuvre

**J.Vacca** : Institut Katharos, Aix-en-Provence

## Coordination - Anses

---

**Directeur de publication** : Roger Genet

**Rédactrice en chef** : Anne Tilloy

**Comité de rédaction** : Anne Tilloy, Louis Laurent, Gérard Lasfargues

**Responsable de l'édition** : Fabrice Coutureau

**Assistante d'édition**: Aurélie Pajon, Aude Guerin, Céline Leterq

Retrouvez tous les numéros du *Bulletin de veille scientifique* au format électronique <http://bvs.mag.anses.fr/>, et consultez l'article de votre choix grâce à une recherche ciblée par sujet, auteurs et mots du titre.

NUMÉRO 31 DU BULLETIN DE VEILLE SCIENTIFIQUE

**EDITORIAL**

Le Bulletin de veille scientifique présente régulièrement l'actualité scientifique, telle que perçue par les chercheurs qui signent les notes de lecture. Cette-ci est de nature variée, allant de la recherche fondamentale à la recherche appliquée, en passant par les travaux de synthèse et de revue. Les notes de lecture sont publiées dans le Bulletin de veille scientifique, dans la première note de ce numéro, qui fait référence aux travaux publiés récemment dans la littérature scientifique.

**AU SOMMAIRE**

**AGENTS PHYSIQUES**

- Direction des nanoparticules manufacturées dans l'eau potable et les additifs alimentaires
- Auteur: Yann DUVY

**AGENTS CHIMIQUES**

- Toxicité de la cellulose nanométrique : des incertitudes persistantes
- Auteur: Ludvig Vinckes, Soligène Harlé
- Présence de perturbateurs endocriniens, au niveau placentaire et dans des produits à usage cosmétique
- Auteur: Stanislas Thomasset
- Etude de l'exposition aux mélanges bisphénols de perturbateurs endocriniens
- Auteur: Rathoune Chairoun
- Écotoxicité et comportement environnemental des lanthanides
- Auteur: Davide Vigani
- Fracturation hydraulique : quel risque pour les générations futures ?
- Auteur: Catherine Vigliani

2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

1<sup>er</sup> Bulletin de Veille Scientifique 12 fév. 2011 >>>

1<sup>er</sup> Bulletin de Veille Scientifique 15 mars 2011 >>>

1<sup>er</sup> Bulletin de Veille Scientifique 14 juin 2011 >>>

1<sup>er</sup> Bulletin de Veille Scientifique 15 juil. 2011 >>>

Pour vous inscrire au *Bulletin de veille scientifique*, remplissez le formulaire disponible sur le site internet du BVS, vous recevrez un mail à chaque nouveau numéro.

Si vous souhaitez devenir auteur dans le BVS, remplissez le dossier de candidature disponible sur le site internet du BVS. Il est à renvoyer rempli à ([bulletin-veille@anses.fr](mailto:bulletin-veille@anses.fr)).

**APPEL À CANDIDATURES**

L'Anses a lancé le 16 septembre 2017 un appel à candidatures d'auteurs de notes à paraître dans l'un des bulletins de veille scientifique de l'année 2018. L'appel à candidatures est ouvert jusqu'au **24 novembre 2017**.

**Rôle des auteurs**

Chaque auteur choisit une problématique qui lui semble d'intérêt. Pour rédiger une note "standard" du BVS, il sélectionne deux à trois publications internationales portant sur cette problématique, parues pendant une période de veille de quelques mois. Il les résume et annonce une discussion sur les points qui l'agacent pour un commentaire. D'autre part l'auteur rédige une introduction générale à la problématique qu'il a choisie, et une conclusion générale qui fait le lien entre les publications choisies, et propose une mise en perspective des résultats dans le contexte de la sécurité sanitaire.

Les notes sont relues par des évaluateurs extérieurs et la validation finale est faite par le Comité Editorial. Chaque note acceptée pour publication finale donnera lieu à une rémunération équivalente à 5 vacations (soit 450€ brut).

**Pour candidater**

Si vous souhaitez devenir auteur dans le BVS :

- vous pouvez voir les numéros déjà publiés sur le site du BVS
- les consignes pour candidater sont disponibles,
- la liste des thématiques pour orienter votre veille est disponible ici,
- le dossier de candidature est accessible en cliquant ici. Il est à renvoyer rempli à [bulletin-veille@anses.fr](mailto:bulletin-veille@anses.fr)

**anses** Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**S'inscrire au BVS**

Pour vous inscrire au bulletin de veille scientifique, merci de remplir le formulaire ci dessous :

Vous recevrez un mail à chaque nouveau numéro

Prénom \*

Nom \*

Courriel \*

Organisme \*

Fonction

\* : Champs obligatoires

**Utilisation des données personnelles**

Les données personnelles vous concernant restent strictement confidentielles. Elles sont uniquement utilisées par les services de l'Anses et ne sont pas communiquées à des tiers. Conformément aux articles 38 et suivants de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée et à son décret d'application n° 2005-1209 du 20 octobre 2005 modifié, vous disposez d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification aux données vous concernant. Ce droit s'exerce auprès de la Direction de l'information, de la communication et du dialogue avec le Société de l'Anses par [anses@anses.fr](mailto:anses@anses.fr).

**Désinscription**

Vous pouvez vous désinscrire à tout moment de la lettre d'information, via un lien figurant en fin de lettre.



Le *Bulletin de veille scientifique* de l'Anses (*BVS*) est un recueil de notes en français revues par les pairs, dans lesquelles des experts en santé-environnement, santé-travail, font une analyse critique de deux à trois publications internationales parues pendant une période de veille récente de quelques mois. L'auteur présente dans chaque note une introduction générale de la problématique, suivie pour chaque publication, d'un résumé et d'un commentaire dans lequel les points pertinents sont analysés. Enfin, une conclusion générale fait le lien entre les publications choisies, et propose une mise en perspective des résultats.

Le *BVS* produit en collaboration avec le réseau des partenaires de l'Anses, a pour objectif principal de diffuser une information actualisée et validée en appui aux politiques publiques. Il s'adresse à tous, décideurs, chercheurs, représentants du milieu associatif ou entrepreneurs.

