

Neurotoxicité et maladies neurodégénératives : risques pour les travailleurs et en population générale en relation avec l'exposition aux substances chimiques

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ?

Période : avril 2009 à août 2009

Henri SCHROEDER

Université de Nancy – Unité de recherche « Animal et Fonctionnalités des Produits Animaux »
INRA USC340 – Vandœuvre-lès-Nancy

Mots clés : Cerveau, Comportement, Développement cérébral, Exposition précoce, Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Neurodégénérescence, Neurotoxicité

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs)⁽¹⁾ sont des produits issus de tout processus de combustion incomplet aussi bien au niveau domestique (gaz d'échappement automobile, chauffage individuel, fumée de cigarette, aliments grillés et/ou fumés...) qu'industriel (fumées d'incinération, sidérurgie, raffinerie de pétrole, centrale électrique thermique, fumées de bitume...). Les HAPs font partie des polluants référencés par le protocole d'Aarhus au même titre que ceux mentionnés par la convention de Stockholm, protocole qui vise à contrôler, réduire ou éliminer les émissions de ces composés. En effet, ces polluants présentent une toxicité avérée, en particulier du fait de leur caractère cancérigène. Par contre, d'autres formes de toxicité restent imparfaitement connues dont leur potentiel neurotoxique. Au plan de la contamination, la population est généralement exposée à un mélange de HAPs et non à un composé particulier, la voie de contamination majoritaire étant l'alimentation. Cependant, les personnes peuvent être également contaminées par inhalation et par transfert cutané, ces deux dernières voies étant de plus grande importance en milieu professionnel. Des travaux récents ont également montré la présence de HAPs à des concentrations non négligeables dans le lait maternel, posant la question de la toxicité de ces composés pour le nourrisson qui va consommer de grandes quantités de lait lors des premiers mois de sa vie postnatale. En effet, le cerveau est un organe qui présente une sensibilité accrue à toute modification survenant dans son environnement lors de la période précoce de son développement avec des perturbations de la fonctionnalité cérébrale qui peuvent être irréversibles et persister à l'âge adulte. Comme pour d'autres polluants, la question de la neurotoxicité des HAPs pour le cerveau en développement est posée ainsi que le rôle de la toxicité cérébrale précoce de ces composés chimiques dans l'étiologie de troubles neurocognitifs et/ou neurodégénératifs survenant à l'âge adulte.

Exposition prénatale par voie aérienne aux HAPs chez l'Homme : effets à long terme sur le développement intellectuel de l'enfant

Analyse

Des études épidémiologiques antérieures ont montré l'existence de liens entre l'exposition prénatale aux HAPs d'origine environnementale, l'émergence de troubles neurocomportementaux à court terme (1, 2 et 3 ans d'âge postnatal) et la formation d'adduits entre l'ADN et les HAPs⁽²⁾ dans le sang du cordon prélevé à la naissance, indiquant qu'une exposition environnementale à ce type de polluants au cours de la grossesse peut induire à terme des perturbations du comportement. La question qui est alors posée et que le travail de **Perera et al. (2009)** rapporté ici aborde pour la première fois, est celle des effets à plus long terme sur le développement intellectuel d'une telle exposition aux HAPs. Pour cela, 249 enfants appartenant à une cohorte constituée dans le cadre

d'autres études ont été inclus. Ces enfants sont nés de mères non fumeuses d'origine noire ou dominicaine vivant dans certains quartiers de New York, d'âge compris entre 18 et 35 ans et s'exprimant en langue anglaise, certains des tests psychologiques utilisés n'étant disponibles qu'en anglais. L'exposition prénatale aux HAPs a été évaluée en effectuant des prélèvements de gaz et de particules de taille inférieure à 2,5 nm de diamètre dans l'environnement des mères retenues dans l'étude et en mesurant la concentration de 8 HAPs dans ces échantillons. Les habitudes alimentaires et le comportement tabagique ont été également étudiés de manière à déterminer la part de ces voies de contamination dans l'exposition des enfants aux HAPs. À l'âge de 5 ans, le quotient intellectuel (QI) de ces enfants a été mesuré à l'aide du test WPPSI-R⁽³⁾ (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised). La qualité de l'environnement de l'enfant et l'intelligence maternelle ont été également évaluées à l'aide des questionnaires adéquats, respectivement, HOME (Home Observation for Measurement of the Environment) et TONI-3 (Test of Maternal Nonverbal Intelligence, 3rd édition). Les résultats

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ?

Henri SCHROEDER

rapportent un taux de contamination atmosphérique en HAPs compris entre 0,49 et 34,48 ng/m³, la médiane étant de 2,26 ng/m³. Par rapport à cette valeur, les enfants ont été répartis dans 2 groupes dits à faible (< 2,26 ng/m³) et haut (> 2,26 ng/m³) niveau d'exposition aux HAPs. À l'âge de 5 ans, les résultats ont montré une baisse significative des QI total et verbal mesurés dans le groupe à haut niveau d'exposition par rapport aux enfants exposés à un taux plus faible de HAPs. Les études de corrélation ont montré que cette baisse du QI est d'autant plus importante que le niveau d'exposition atmosphérique aux HAPs de la mère pendant la grossesse reflété par le taux d'adduits à l'ADN mesuré à la naissance, est élevé. Enfin, ces différences entre les 2 groupes d'enfants persistent après l'ajustement des modèles statistiques pour différentes covariables comme le tabagisme passif, l'origine ethnique, l'environnement maternel ou le périmètre crânien mesuré à la naissance. Ces résultats suggèrent donc que la pollution atmosphérique en HAPs telle que l'on peut l'observer en milieu urbain peut induire à long terme des troubles du développement intellectuel de l'enfant exposé au cours de la grossesse. Ces résultats posent également la question du devenir neurocomportemental ultérieur de ces enfants, le QI étant un bon indicateur des performances scolaires futures de l'individu.

Commentaire

Cette publication toute récente de **Perera et al. (2009)** est la première relative à des travaux menés en épidémiologie sur la caractérisation des effets neurocomportementaux à long terme chez l'enfant âgé de 5 ans d'une exposition prénatale aux HAPs. La cohorte étudiée a été constituée entre 1998 et 2003 et les enfants ont fait l'objet de plusieurs suivis à plus court terme (1, 2 et 3 ans) qui ont été publiés au cours des années récentes. La méthodologie développée est rigoureuse, en particulier pour caractériser au mieux le niveau d'exposition en HAPs et rechercher, au-delà de la caractérisation des effets comportementaux, des corrélats biologiques attestant de l'exposition directe de l'enfant aux HAPs comme le dosage des adduits formés entre l'ADN et ces polluants. Enfin, ces travaux soulèvent la question du potentiel neurotoxique des HAPs qui sont des polluants dont l'émission résulte pour une grande part de l'activité humaine (particuliers et industries) et dont la production reste mal maîtrisée. Cette question est encore plus cruciale dans les pays à fort développement économique comme la Chine où le recours à l'utilisation des énergies fossiles (pétrole, charbon) est massif.

Une exposition orale subchronique au benzo[a]pyrène (BaP) induit à l'âge adulte une hyperagressivité et des troubles du comportement sexuel chez la souris mâle

Analyse

Alors que l'alimentation est la voie majeure de contamination aux HAPs comparée aux voies aérienne ou transdermique, peu

de travaux expérimentaux ont été réalisés quant à l'étude de la contamination chronique par voie alimentaire de l'individu sur son devenir neurocomportemental. Ainsi, les travaux menés antérieurement ont porté sur les effets neurotoxiques de HAPs administrés par voie aérienne ou par voie injectable chez l'animal adulte ou chez le jeune en développement élevés par des mères contaminées par voie orale (gavage) au cours de la gestation et/ou de l'allaitement. Tous ces travaux ont mis en évidence des troubles neurocomportementaux relatifs à l'apprentissage et la mémorisation et à l'anxiété, en lien avec des dysfonctionnements localisés de la neurotransmission glutamatergique, sérotoninergique⁽⁴⁾, adrénergique et des récepteurs aux opiacés⁽⁵⁾. Les études antérieures ayant montré une réduction du niveau d'anxiété des animaux ayant reçu du BaP⁽⁶⁾, l'objectif de l'étude de **Bouayed et al. (2009)** a été d'étudier les effets de ce polluant sur l'agressivité et le comportement sexuel. Ainsi, des souris mâles adultes ont reçu quotidiennement par voie orale du BaP aux doses de 0,02 et 0,2 mg/kg pendant 28 jours. Les animaux ont été évalués au plan de leur agressivité après 3 semaines de traitement et de leur comportement sexuel à la fin de la 4^e semaine d'exposition. Les résultats montrent un accroissement significatif du comportement agressif des souris ayant reçu du BaP à la plus faible dose ainsi que des actes relatifs au comportement sexuel aux 2 doses étudiées. Cependant, seule la dimension exécutive du comportement sexuel est affectée par le BaP alors que la dimension appétitive de ce comportement reste inchangée. Ces résultats sont à mettre en relation avec les modifications de la neurotransmission sérotoninergique mise en évidence par ailleurs chez des jeunes nés de mères contaminées avec du BaP pendant les 3 premières semaines de vie postnatale, la sérotonine étant un neurotransmetteur connu pour être impliqué dans la régulation de l'agressivité et du comportement sexuel. Ces résultats sont aussi mis en parallèle avec la réduction de l'anxiété qui a été observée chez des souris adultes auxquelles des doses plus élevées de BaP (20 et 200 mg/kg) ont été administrées pendant 3 semaines. Alors que des questionnements existent quant au rôle des polluants chimiques dans l'incidence de troubles neurologiques comme le trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel, de tels résultats suggèrent que le BaP et peut-être de manière plus générale, les HAPs pourraient jouer un rôle dans l'émergence de tels troubles.

Commentaire

Le premier intérêt de l'étude de **Bouayed et al. (2009)** est qu'elle s'intéresse à la toxicité neurocomportementale des HAPs, domaine qui reste peu exploré en ce qui concerne ces polluants. La deuxième originalité de cette étude est la dimension comportementale qui a été explorée, l'agressivité et le comportement sexuel, dimension qui peut être mise en parallèle avec les troubles liés à l'activité décrits chez l'enfant. Enfin, cette étude a été menée à des doses plus faibles que celles utilisées habituellement (0,02 et 2 mg/kg/jour pendant 4 semaines) et qui sont représentatives de niveaux de contaminations dans des populations fortement exposées aussi bien dans le cadre

professionnel qu'environnemental. De plus, ces résultats vont dans le sens de la réduction du comportement anxieux observée dans d'autres études, tant chez l'animal adulte que chez le jeune né de mères allaitantes contaminées, ce qui pose la question de la toxicité cérébrale des HAPs, tant chez des personnes exposées, par exemple en milieu professionnel, que chez le jeune contaminé au cours de la phase précoce du développement cérébral.

Le Benzo[a]pyrène (BaP) perturbe la différenciation neuronale des cellules nerveuses en culture

Analyse

Alors que les études menées avec des modèles animaux montrent qu'une exposition précoce aux HAPs induit des troubles du développement neurocomportemental, le ou les mécanismes par lesquels ces polluants interagissent avec le cerveau et altèrent son bon développement ont été peu explorés et restent à préciser. Le travail de **Slotkin et Seidler (2009)** qui est présenté ici avait pour but d'étudier les effets de l'exposition de cultures de cellule de type PC12⁽⁷⁾ à des concentrations croissantes de BaP (0,3 à 10 µM) sur la différenciation de ces cellules en neurones. Les effets du BaP ont été comparés à ceux induits par un pesticide organophosphoré, le chlorpyrifos, dont la toxicité sur la différenciation cellulaire des cellules PC12 a été démontrée. La différenciation cellulaire⁽⁸⁾ a été évaluée en mesurant différents paramètres relatifs au nombre de cellules (comptage cellulaire), à la multiplication cellulaire (quantité d'ADN synthétisée), à la croissance des neurites (taux de protéines produites qu'il s'agisse des protéines totales ou des protéines membranaires) et au phénotype des cellules différenciées (activité de la tyrosine hydroxylase et de l'acétylcholine estérase). Ces mesures ont été faites sur des cellules PC12 indifférenciées d'une part et sur des cellules PC12 différenciées en neurones par adjonction du facteur de croissance approprié, le NGF ou Nerve Growth Factor, dans le milieu de culture d'autre part. Les résultats montrent que le BaP induit un accroissement du nombre de cellules et du taux d'ADN synthétisé par rapport aux cultures témoins uniquement dans les cultures où la différenciation a été induite par le NGF alors que le chlorpyrifos provoque le contraire, à savoir une diminution de ces mêmes paramètres. Les rapports protéines totales/ADN et protéines membranaires/ADN sont diminués de manière significative en présence de BaP, suggérant des altérations de la différenciation cellulaire en neurones. Une baisse concomitante des activités tyrosine hydroxylase et acétylcholine estérase a été également observée, ce qui confirme que le BaP affecte plutôt la croissance des neurites et donc la différenciation cellulaire avec au final une altération de la neurotransmission. Au final, de tels résultats montrent qu'une exposition à des concentrations faibles non-toxiques de BaP induit des modifications de la différenciation neuronale, plus particulièrement des neurones cholinergiques, qui pourraient être mis en lien avec les troubles comportementaux provoqués par ce polluant.

Commentaire

Alors que les études menées tant chez l'Homme que chez l'animal ont montré que les HAPs sont à même d'induire des troubles du développement neurocomportemental corrélés à des perturbations de différents systèmes de neurotransmission, cette étude menée par **Slotkin et Seidler (2009)** fournit des éléments permettant d'établir un lien explicatif dans la manière dont le BaP et par extrapolation les HAPs, affectent la fonctionnalité cérébrale et le comportement en altérant la formation des neurites ainsi que le bon développement des réseaux neuronaux qui sous-tendent ces comportements. Par ailleurs, de telles études, bien qu'éloignées de ce qu'est la réalité du fonctionnement du cerveau humain du fait des modèles de cultures cellulaires utilisés, sont précieuses car elles fournissent des informations sur la physiologie de la cellule directement exposée à ces polluants en dehors de toute influence provenant d'autres facteurs comme la physiologie de l'unité foeto-maternel, le statut endocrinien de l'animal ou d'autres facteurs contributifs. Dans le cas présent, cette étude démontre clairement que des cellules nerveuses mises directement en contact avec un HAP sont sensibles à l'action de ce produit en dehors de tout autre facteur contributif. Les auteurs ont également fait l'effort de comparer les effets du BaP à ceux d'un pesticide organophosphoré, le chlorpyrifos, qui est connu pour altérer la multiplication cellulaire, ce qui conforte la démarche méthodologique développée dans l'étude.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les HAPs sont dans leur grande majorité des polluants chimiques d'origine anthropique dont les émissions restent mal maîtrisées car très liées à l'utilisation des énergies fossiles tant au niveau des particuliers (transport automobile, chauffage individuel, fumée de tabac) que dans les systèmes industriels (centrales thermiques à charbon, incinérateurs, transport routier...). Parce que la réduction des émissions de HAPs reste difficile à mettre en œuvre, en particulier dans les pays à fort niveau de développement économique et parce que la contamination de la chaîne alimentaire et du lait maternel avec ces polluants a été démontrée, la question de leur toxicité, en particulier au niveau cérébral, se doit d'être posée. En effet, cette question fait l'objet d'un nombre croissant d'interrogations, les différents travaux publiés jusqu'à présent (dont ceux rapportés dans la présente note) soulignant de manière de plus en plus précise le potentiel neurotoxique des HAPs. Comme pour d'autres classes de polluants, des liens semblent ainsi exister entre l'émergence de troubles comportementaux, l'existence d'un processus neurodégénératif et l'exposition du cerveau aux HAPs. Ainsi, les résultats obtenus jusqu'à présent tant dans les études épidémiologiques qu'expérimentales montrent de façon claire l'aptitude des HAPs à

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ?

Henri SCHROEDER

provoquer des troubles neurocognitifs ainsi que des altérations de mécanismes dont on sait qu'ils peuvent être impliqués dans la neurodégénérescence comme la neurotransmission glutamatergique, le stress oxydant, ou la différenciation cellulaire. Un argument supplémentaire du potentiel neurotoxique des HAPs est l'absence de troubles comportementaux observée chez des enfants nés en Chine de mères résidant dans une ville où une centrale thermique a été arrêtée définitivement alors que les enfants nés de mères vivant dans la même ville et qui ont été contaminés lors de la période d'activité de la centrale ont montré des désordres neurologiques précoces. Ainsi, comme le souligne le rapport de l'EFSA (European Food Safety Authority) publié à la fin de l'année 2008, le potentiel neurotoxique des HAPs se doit d'être pris en compte et le rôle de la contamination de la chaîne alimentaire avec ces polluants encore plus, quand on sait que l'alimentation reste la voie majoritaire de contamination de l'Homme par rapport à la voie aérienne en population générale.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Behavior, Benzo(a)pyrene, Brain, Brain toxicity ou neurotoxicity, Early exposure, Neurodegenerative, Polycyclic aromatic hydrocarbons.

Publications analysées

Bouayed J, Desor F, Soulimani R. Subacute oral exposure to benzo[a]pyrene (B[a]P) increases aggressiveness and affects consummatory aspects of sexual behaviour in male mice. *J. Hazard. Mater.* 2009; 169(1-3): 581-5.

Perera FP, Li Z, Whyatt R et al. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years. *Pediatrics.* 2009; 124(2):e195-e202.

Slotkin TA, Seidler FJ. Benzo[a]pyrene impairs neurodifferentiation in PC12 cells. *Brain Res. Bull.* 2009; 80(1-2):17-21.

Revue de la littérature

Chen JC, Schwartz J. Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *Neurotoxicology.* 2009; 30(2):231-9.

European Food Safety Authority (EFSA). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. Request from the European Commission. *The EFSA Journal.* 2008; 724:1-114.

Millman A, Tang D, Perera FP. Air pollution threatens the health of children in China. *Pediatrics.* 2008; 122(3):620-8.

Publications de référence

Bouayed J, Desor F, Rammal H et al. Effects of lactational exposure to benzo[a]pyrene (B[a]P) on postnatal neurodevelopment, neuronal receptor gene expression and behaviour in mice. *Toxicology.* 2009; 259(3):97-106.

Brown LA, Khoubouei H, Goodwin JS et al. Down-regulation of early ionotropic glutamate receptor subunit developmental expression as a mechanism for observed plasticity deficits following gestational exposure to benzo(a)pyrene. *Neurotoxicology.* 2007; 28(5):965-78.

Choi H, Rauh V, Garfinkel R et al. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(5):658-65.

Cory-Slechta DA, Weiss B, Cranmer J. The environmental etiologies of neurobehavioral deficits and disorders: weaving complex outcomes and risk modifiers into the equation. *Neurotoxicology.* 2008; 29(5):759-60.

Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368(9553):2167-78.

Grova N, Schroeder H, Farinelle S et al. Sub-acute administration of benzo[a]pyrene (B[a]P) reduces anxiety-related behaviour in adult mice and modulates regional expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors genes in relevant brain regions. *Chemosphere.* 2008; 73(15):5295-302.

Grova N, Valley A, Turner JD et al. Modulation of behavior and NMDA-R1 gene mRNA expression in adult female mice after sub-acute administration of benzo(a)pyrene. *Neurotoxicology.* 2007; 28(3):630-6.

Kim SR, Halden RU, Buckley TJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons in human milk of nonsmoking U.S. women. *Environ. Sci. Technol.* 2008; 42(7):2663-7.

McCallister MM, Maguire M, Ramesh A et al. Prenatal exposure to benzo(a)pyrene impairs later-life cortical neuronal function. *Neurotoxicology.* 2008; 29(5):846-54.

Perera F, Li Ty, Zhou Zj et al. Benefits of reducing prenatal exposure to coal-burning pollutants to children's neurodevelopment in China. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(10):1396-400.

Perera FP, Rauh V, Whyatt RM et al. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114(8):1287-92.

Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108(5):511-33.

Saunders CR, Das SK, Ramesh A et al. Benzo(a)pyrene-induced acute neurotoxicity in the F-344 rat: role of oxidative stress. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26(5):427-38.

Saunders CR, Ramesh A, Shockley DC. Modulation of neurotoxic behavior in F-344 rats by temporal disposition of benzo(a)pyrene. *Toxicol. Lett.* 2002; 129(1-2):33-45.

Tang D, Li Ty, Liu JJ et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(5):674-9.

Wormley DD, Ramesh A, Hood DB. Environmental contaminant-mixture effects on CNS development, plasticity, and behavior.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004; 197(1):49-65.

Zanieri L, Galvan P, Checchini L et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human milk from Italian women: influence of cigarette smoking and residential area. Chemosphere. 2007; 67(7):1265-74.

Publications non sélectionnées

Bouayed J, Desor F, Rammal H et al. Effects of lactational exposure to benzo[alpha]pyrene (B[a]P) on postnatal neurodevelopment, neuronal receptor gene expression and behaviour in mice. Toxicology. 2009; 259(3):97-106.

Ce papier fait référence à un travail expérimental chez la souris montrant que l'administration de BaP à la mère induit chez le jeune des troubles du développement neuromoteur et des performances cognitives à l'âge adulte en lien avec des perturbations de l'expression de sous-unités des récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques et des récepteurs aux opiacés. Ce travail important au plan de la neurotoxicologie des HAPs n'a pas été sélectionné pour des raisons éthiques car l'auteur de la note de veille est aussi co-auteur de cette publication.

Chen JC, Schwartz J. Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. Neurotoxicology. 2009; 30(2):231-9.

Ce travail a mis en évidence dans une cohorte de 1764 personnes adultes des liens entre la pollution atmosphérique (plus particulièrement les particules de diamètre inférieur à 10 µm et l'ozone) et la survenue de troubles neurocomportementaux à terme. Alors que les polluants étudiés ne correspondent pas à ceux faisant l'objet de la note, le fait que l'inhalation de particules de matière auxquelles peuvent se lier les HAPs puisse induire des effets néfastes au niveau cérébral est en soi un élément intéressant quand à l'établissement de la neurotoxicité de polluants atmosphériques et leur implication dans des troubles neurodégénératifs. Un autre aspect de la non-sélection de ce papier est lié au cahier des charges fixé par l'Afsset, cet article étant paru en mars 2009.

Lexique

(1) Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs): Les HAPs constituent une famille de composés chimiques comprenant de nombreux congénères tous formés au minimum de la fusion de 2 cycles aromatiques. Ces composés formés exclusivement d'atomes de carbone et d'hydrogène sont issus de tout processus de combustion qu'il soit naturel ou anthropique. La principale voie de contamination pour l'Homme est la voie alimentaire, les quantités de HAPs transférées par voie aérienne et cutanée étant significativement plus faibles. La contamination des aliments vient pour une large part de la contamination des produits animaux au niveau des systèmes d'élevage, des processus de préparation industrielle des aliments et des modes de cuisson chez les particuliers. Selon le nombre de cycles, les propriétés physico-chimiques vont être variables d'un HAP à un autre et

vont influencer la voie de contamination préférentielle de ces produits. Au plan de la toxicité, les HAPs sont reconnus pour être génotoxiques et cancérigènes, le risque pour la santé humaine étant lié à la consommation de faibles quantités de HAPs via les aliments mais au cours de périodes très longues.

- (2) Adduits formés entre l'ADN et les HAPs: un adduit est un composé qui est formé lors d'une réaction chimique impliquant la formation d'un lien covalent entre les deux produits de réaction. Des adduits peuvent ainsi être formés entre l'ADN et des produits chimiques lesquels n'impliquant pas systématiquement des altérations génétiques. Les HAPs et plus particulièrement les métabolites de type époxyde issus du métabolisme de ces polluants forment des adduits avec l'ADN. Le dosage de ces adduits est de plus en plus considéré comme un bon marqueur de l'exposition aux HAPs.
- (3) Le quotient intellectuel et le test WPPSI-R: le QI (Quotient Intellectuel) est un terme générique qui vise à apprécier les performances intellectuelles d'un individu en comparant les réponses données à des questions précises dans divers domaines aux réponses fournies par les individus d'une population dite de référence présentant les mêmes caractéristiques que la personne testée. Plusieurs tests normalisés ont ainsi été développés au cours du temps pour mesurer le QI. Dans la présente étude, le test utilisé est le WPPSI-R développé par David Wechsler et qui s'adresse aux enfants en bas âge (de l'ordre de 3 à 7 ans). Il est constitué de 12 échelles dont 2 sont optionnelles réparties entre 6 échelles verbales et 6 échelles non-verbales dites de performance. Au final, les résultats des tests de QI possèdent une assez bonne faculté prédictive des performances scolaires et professionnelles futures.
- (4) La neurotransmission sérotoninergique: la sérotonine est un des principaux neurotransmetteurs cérébraux provenant du métabolisme du tryptophane. Il est présent au niveau de voies de neurotransmission localisées dans le cerveau. La très grande variété des récepteurs sérotoninergiques est sans aucun doute à la base des très nombreuses régulations dans lesquelles ce neurotransmetteur est impliqué comme l'anxiété, l'humeur ou l'agressivité. Il est également impliqué dans la régulation du cycle veille-sommeil, la thermorégulation, les comportements alimentaire et sexuel.
- (5) Les récepteurs aux opiacés: cette expression désigne une famille de récepteurs cérébraux auxquels peuvent se lier des molécules dites opiacées dérivées de l'opium (morphine, codéine, héroïne) et exercer une action analgésique. Des ligands naturellement présents dans le cerveau, les endorphines, peuvent se lier à ces récepteurs et initier la même activité analgésique. Les endorphines et les récepteurs aux opiacés sont largement distribués dans le système nerveux, plus particulièrement dans des régions comme la substance grise périaqueducule, les noyaux du raphé ou la corne dorsale de la moelle épinière qui sont impliquées dans la modulation des processus nociceptifs.
- (6) Le benzo[a]pyrène (BaP): le BaP est un HAP de haut poids moléculaire formé de l'assemblage de 5 cycles aromatiques. Il est produit lors des processus de combustion incomplet de

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ?

Henri SCHROEDER

composés aromatiques à des températures comprises entre 300 et 600 °C. On le retrouve par exemple déposé sur les viandes grillées, sur les poissons fumés, dans les fumées de moteur diesel ou dans la fumée de cigarette. De volatilité modérée, il est associé aux particules de matière, ce qui selon la taille des particules, permet son absorption par voie pulmonaire. Hautement mutagène et cancérigène, il fait parti de la liste des 16 HAPs comme étant les plus toxiques établie par l'OMS. Pour cette raison, il est très souvent considéré comme étant le HAP de référence en matière de toxicité. Le dosage des adduits de l'ADN formé avec le BaP est également considéré comme un bon marqueur quantitatif de l'exposition aux HAPs.

- (7) Les cellules de type PC12: la lignée cellulaire PC12 est issue de cellules provenant d'un phéochromocytome de la médullosurrénale du rat. Cultivées en présence d'un facteur de croissance, le Nerve Growth Factor, ces cellules cessent de se diviser, forment des neurites et deviennent stimulables par voie électrique. Cette lignée cellulaire constitue donc un modèle qui est très largement utilisé pour étudier la régulation de la différenciation neuronale par rapport à la prolifération.
- (8) La différenciation cellulaire: la différenciation cellulaire peut être définie comme étant l'ensemble de processus aboutissant à l'acquisition par une cellule donnée d'une structure et de fonctions spécialisées. Le développement cérébral est ainsi caractérisé après les phases de prolifération et de migration des cellules par une étape de différenciation où les cellules vont devenir des neurones fonctionnels en émettant des neurites (axone et dendrites) et en établissant des contacts avec les autres neurones lors de la synaptogenèse. Cette phase de différenciation cellulaire est donc essentielle dans le développement cérébral et peut être sensible à l'action de tout élément de perturbation présent dans l'environnement du cerveau comme un polluant chimique par exemple.