

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Santé / Environnement / Travail



Du fait de son activité créative l'Homme fabrique quotidiennement de nouveaux produits chimiques ou composants en quantités croissantes, tels que retardateurs de flammes ou nanoparticules et produit aussi beaucoup de déchets. Cette évolution modifie l'équilibre fragile entre l'homme et la nature et cette dernière, chahutée par l'Homme peut se retourner contre lui, si celui-ci n'y prend pas garde.

Ainsi, comme le montre en partie le dernier rapport du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) il devient crucial d'accroître nos connaissances sur l'impact des perturbateurs endocriniens sur notre environnement. Mais ceci n'est qu'un exemple.

D'autre part, malgré toutes ces nouveautés technologiques qui nous entourent, la nature garde encore tout son mystère et nous restons confrontés à de nombreuses bactéries et virus.

A travers ce vingtième numéro du bulletin, nos lecteurs pourront s'enrichir des derniers résultats scientifiques et ainsi découvrir le lien entre les poires et le maquillage, les vêtements et les neurones, ou encore du rôle des satellites quand on a la tête dans les nuages...

Le comité de rédaction

Agents physiques.....7

Nanoparticules et produits de consommation : une réalité analysée par la communauté scientifique.....8

Julien FATISSON et Michèle BOUCHARD

Compte tenu de l'engouement pour les nanotechnologies, les nanoparticules sont de plus en plus fréquemment utilisées dans les produits de consommation quotidienne. La question se pose de leur capacité à pénétrer substantiellement dans le corps humain. Il apparaît donc intéressant mais aussi nécessaire d'analyser les récents avancements de la recherche quant à l'exposition aux nanoparticules. Le premier article démontre que des nanoparticules d'argent utilisées dans des pesticides peuvent pénétrer dans la pulpe de poires tandis que le deuxième propose une méthode originale pour évaluer les conséquences d'une inhalation de nanoparticules et leur dépôt dans les voies respiratoires. Par une meilleure appréciation de l'exposition, ces récents progrès en recherche contribuent à préparer l'évaluation des risques associés aux nanoparticules manufacturées.

Agents chimiques13

Perturbation endocrinienne au niveau de la fonction thyroïdienne suite à l'exposition à des retardateurs de flamme utilisés dans la vie courante14

Marie-Cécile CHALBOT

Le TBBPA et les PBDE sont des retardateurs de flamme bromés (RFB) omniprésents dans notre environnement (produits électroniques, vêtements, alimentation, poussières). Les recherches actuelles montrent que ces RFB peuvent altérer l'action des hormones thyroïdiennes (HT) et impacter le développement du cerveau ainsi que la fonction cognitive et psychomotrice chez l'Homme. Cette note porte sur les effets de l'exposition aux RFB sur la signalisation et le contrôle thyroïdien au début de l'embryogenèse. La première étude montre que le TBBPA réduit la prolifération des neurones dans le cerveau des larves de Xénope et module l'expression de certains gènes régulés par les HT. Dans la deuxième étude, certains analogues chimiques des PBDE ralentissent le développement des embryons et des larves de poisson zèbre, et modulent une grande partie des gènes de l'axe thyroïdienne.

Agents biologiques.....19

Pseudomonas aeruginosa, une espèce pathogène à forte fréquence de recombinaisons génétiques, abritant des lignées spécialisées et largement disséminées20

Mohamed Amine BOUKERB et Benoît COURNOYER

Pseudomonas aeruginosa peut provoquer des pneumonies, kératites, otites, et autres pathologies. Cette espèce est fortement recombinante, et les conséquences de ce phénomène demeurent peu documentées. Cette note présente deux articles complémentaires décrivant la diversité génétique au sein de cette espèce en relation avec l'origine des souches. Ces articles démontrent qu'une classification des souches par analyse de loci génétiques associés au génome cœur permet de révéler des groupes cohérents au sein de l'espèce. Ces groupes semblent, en partie, le reflet d'une spécialisation pour un hôte que ce soit l'homme ou les animaux. Il aura été possible de les révéler en raison de leur forte transmissibilité. Ces travaux démontrent l'intérêt des classifications infra-spécifiques chez *P. aeruginosa* dans un contexte d'évaluation des risques et de prévention des expositions à certains génotypes.

Contamination des denrées végétales par des bactéries pathogènes : nouveaux éléments pour une meilleure évaluation du risque25

Estelle LOUKIADIS

Plusieurs épidémies d'origine alimentaire liées à la présence de bactéries pathogènes dans des végétaux ont été recensées récemment. Cette contamination s'effectue principalement au champ, avant la récolte, et dans la première publication, les auteurs ont identifié les facteurs de risque environnementaux et météorologiques permettant de distinguer les champs de culture les plus susceptibles d'être contaminés. Par ailleurs, certains procédés de transformation, comme la germination, peuvent favoriser la croissance des pathogènes initialement présents dans les produits ; Dans la deuxième publication, les auteurs sont les premiers à avoir évalué, en conditions industrielles, l'importance de l'étape de la germination dans leur multiplication. Les articles de cette note de synthèse présentent donc de nouveaux éléments pour une meilleure évaluation et prévision du risque de la contamination des végétaux par des bactéries pathogènes.

Propagation du virus de la grippe dans les transports aériens et survie du virus dans l'air ambiant 29

Anne OPPLIGER

La grippe saisonnière est très contagieuse et touche, chaque hiver, un grand nombre de personnes. Les espaces confinés comme les transports en commun permettent une propagation aisée des virus par voie aéroportée. Dans la première publication, les résultats montrent, de façon expérimentale, que le virus de la grippe peut survivre jusqu'à 90 minutes dans l'air ambiant intérieur. Dans la deuxième publication, à l'aide de simulation et de modélisation, les auteurs montrent que le risque de contamination peut être très élevé dans les avions. En effet, une seule personne malade qui émet de grandes quantités de virus en toussant ou en éternuant est capable de contaminer l'ensemble des autres passagers. Ce risque est fortement réduit (mais pas nul) lorsque les personnes saines portent une protection respiratoire.

Focus sur l'échantillonnage de la poussière sédimentée avec des lingettes électrostatiques dans l'évaluation de l'exposition aux micro-organismes 32

Hélène NICULITA-HIRZEL

L'exposition aux microorganismes en environnement intérieur a été associée à la survenue de troubles respiratoires et symptômes allergiques chez les personnes exposées. Investiguer la relation entre exposition et effets sur la santé est essentiel dans la prévention de l'apparition de ces symptômes. Afin de palier le coût important et les nuisances pour les occupants, des prélèvements actifs des bioaérosols, différentes méthodes de prélèvement passif de la poussière sédimentée ont été développés. Les articles de cette note prouvent que les lingettes électrostatiques sont la seule méthode passive qui pourrait être utilisée dans le dénombrement des moisissures cultivables à condition que les différents facteurs qui peuvent influencer leurs quantités soient pris en compte. Ces deux études guident l'hygiéniste dans l'usage des lingettes électrostatiques pour évaluer l'exposition et dans l'interprétation des résultats obtenus.

Milieux 35**Étude de l'exposition et des sources de particules fines par mesures satellites de l'épaisseur optique des aérosols, la granulométrie des particules, et la radioactivité naturelle au sol 36**

Ilias KAVOURAS et Marie-Cécile CHALBOT

Les modèles sont importants pour mesurer les expositions des personnes vivant dans des lieux non couverts par des postes de mesure. Cependant, il est nécessaire d'améliorer la robustesse de ces modèles de corrélation entre expositions aux PM_{2,5} et effets sur la santé publique. Les travaux des deux articles analysés parviennent d'une part à estimer les taux ambiants de PM_{2,5} à partir de mesures satellitaires de l'épaisseur optique des aérosols (AOD) même quand les valeurs des AOD ne sont pas accessibles (lorsque la couverture nuageuse est importante) et d'autre part, à relier la granulométrie des particules et la radioactivité naturelle avec les sources des particules. Ces méthodes sont valides pour certains épisodes de pollution ou pour la région concernée et doivent être adaptées en fonction des caractéristiques physiques et chimiques des particules pour évaluer au mieux les risques sanitaires.

Détermination des critères à prendre en compte dans l'évaluation des risques liés aux installations de stockage de déchets 40

Arnaud GAUTHIER

L'ouverture et l'exploitation des décharges (ménagères ou industrielles) sont souvent sources de nuisances environnementales. Les problèmes rencontrés et la difficulté à trouver des solutions sont généralement accentués pour des sites fermés depuis des décennies. Les différents articles présentés ici permettent de mettre en évidence la nécessaire complémentarité des approches. En effet, si la prise en compte des seuls paramètres chimiques permet de suivre l'évolution des sites de stockages et les éléments générés, elle n'apporte que peu d'information sur le transfert de ces polluants et donc sur les risques associés. Il conviendra dès lors de coupler ces données avec celles relatives aux circulations des eaux, principaux vecteurs de la contamination, et de prendre en compte la diversité biologique présente sur ces sites.

Pathologies45

Impact de l'exposition aux endotoxines et asthme : mythe ou réalité?46

Chantal RAHERISON

Vivre en milieu rural et donc être exposé aux endotoxines, était considéré jusqu'à maintenant comme un facteur protecteur contre le risque de développer une maladie respiratoire et allergique, la raison invoquée étant qu'une exposition précoce aux endotoxines bactériennes pouvait modifier le profil immunologique de l'individu. Les publications analysées mettent en évidence le besoin d'une meilleure caractérisation de l'exposition aux endotoxines, en prenant en compte la présence d'animaux domestiques. Cette exposition aux endotoxines est plus importante en milieu rural agricole qu'en milieu rural non agricole ou urbain. Elle peut être plus importante à l'école qu'à domicile. L'apport d'études ultérieures est donc nécessaire pour appréhender de façon plus précise la caractérisation de l'exposition aux endotoxines au domicile et en milieu scolaire, et son retentissement sur la santé respiratoire de l'enfant en fonction de son âge.

L'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire après exposition à la pollution de l'air peut-elle être liée à une altération de l'endothélium vasculaire?49

Christelle MONTEIL

Des travaux récents ont montré qu'une exposition au long cours à la pollution atmosphérique, même à faible niveau, peut contribuer à l'émergence de pathologies chroniques telle que l'hypertension artérielle. Cette note porte sur deux articles qui permettent d'apporter un éclairage complémentaire sur le lien entre une exposition chronique à la pollution de l'air, et plus précisément aux particules fines, et la fonction vasculaire. Le premier article montre que de faibles niveaux d'exposition sont suffisants pour induire une diminution de la réactivité vasculaire notamment dans certains groupes de la population, (femmes et sujets jeunes) soulignant l'importance de plusieurs critères (sous-groupes de la population, niveaux d'exposition...) dans l'évaluation des risques. Le deuxième article est une étude expérimentale suggérant une synergie entre l'hypertension artérielle et une exposition à des particules.

Outils et méthodes53

Limites et évolutions des modèles à base physiologique54

Alain-Claude ROUDOT

Les modèles à base physiologique sont de plus en plus utilisés en évaluation du risque. Leur développement les rend plus précis, mais également plus complexe d'utilisation et d'interprétation. Une question légitime se pose alors : faut-il augmenter leur précision au risque de les rendre quasiment inutilisables en Évaluation Quantitative du Risque Sanitaire, ou faut-il changer de paradigme en acceptant leurs limites mais en évaluant celles-ci le plus objectivement possible? Cette deuxième solution revient alors à accepter les incertitudes des modèles, tout en évaluant les marges de variation de leurs principaux résultats.

L'évaluation du risque sanitaire : une méthodologie dans la tourmente58

Claude EMOND et Pascale KRZYWKOWSKI

Les expositions périnatales à des mélanges complexes à de faibles doses représentent un défi pour l'évaluation des risques sanitaires en raison de la grande sensibilité lors de cette fenêtre d'exposition. On observe que, en raison des réglages hormonaux très sensibles qui s'opèrent, tous les niveaux d'exposition semblent, dans certaines situations, modifier la réponse biologique de l'organisme et induire des effets, souvent plusieurs mois après la fin de l'exposition. On observe également que, l'exposition de la mère durant la gestation et la lactation, peut induire dans certains cas, des effets sur les premiers descendants. Par conséquent, les mécanismes classiques de la toxicité (relation dose-réponse, dose journalière admissible) semblent remis en cause. Ces nouvelles observations devraient conduire, dans un avenir proche, à une révision de l'évaluation des risques sanitaires selon une méthode plus appropriée.

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



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Agents physiques

Nanoparticules et produits de consommation : une réalité analysée par la communauté scientifique...

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Julien FATISSON* et Michèle BOUCHARD**

* École de technologie supérieure – Génie mécanique – Montréal – Canada

** Université de Montréal – Département de santé environnementale et santé au travail – Montréal – Canada

Mots clés : alimentation, argent, consommation, cosmétiques, exposition, nanomatériaux nanoparticules, risques

« Les produits (à base de) nanos sont dans vos bouches et sur vos visages » : traduction libre d'un article du 24 avril 2008 provenant du Projet sur les Nanotechnologies Émergentes (1). Cette remarque reflétait déjà bien la situation en 2008, mais encore plus de nos jours. On retrouve de plus en plus de produits commerciaux incorporant des nanoparticules (NPs) (produits cosmétiques surtout, raquettes de tennis, surfaces autonettoyantes...). À ces derniers, il faut également rajouter d'autres produits de consommation pouvant contenir des nanoparticules comme, par exemple, les fruits et légumes en raison de leur traitement par des nanopesticides ou encore les nouveaux emballages alimentaires aux propriétés antibactériennes améliorées (1). Ainsi, on peut s'attendre à une croissance de l'exposition des consommateurs à de tels nanomatériaux.

À ce jour, trop peu d'études ont été menées pour évaluer l'impact direct des nouvelles sources de NPs (cosmétiques et alimentation) sur l'exposition des consommateurs. Or, la publication récente de deux articles, traitant du rapport entre les NPs et les produits de consommation, prouve que cet aspect reste une préoccupation pour les scientifiques. Le premier article nous montre que des NPs d'argent contenues dans un pesticide peuvent passer la barrière de la pelure de poires et se retrouver dans la pulpe alors que le deuxième article analyse, selon un protocole très proche d'une utilisation réelle, le dépôt de nanoparticules contenues dans des poudres cosmétiques sur le système respiratoire humain.

Détection de la contamination, dans des poires, par des nanoparticules d'argent manufacturées

Zhang Z, Kong F, Vardhanabhuti B, Mustapha A, Lin M. Detection of Engineered Silver Nanoparticle Contamination in Pears. *J Agric Food Chem* 2012; **60** (43):10762-7.

Résumé

Ce travail a pour but de démontrer la détectabilité de nanoparticules d'argent (nAg) couramment utilisées pour leurs propriétés pesticides et insecticides reconnues (2), dans des poires, au moyen de différentes techniques. De manière à simuler une situation réelle, les fruits ont été vaporisés par des pesticides à base de nAg et lavés (comme la pluie le ferait) avant d'être échantillonnés puis analysés, entre autres par ICP-OES (1) pour quantifier la masse d'argent contenue dans la pelure et la pulpe. L'utilisation de techniques complémentaires, TEM (2) et SEM-EDS (3), permet de montrer que des nAg pénètrent à l'intérieur des poires à travers les interstices de la pelure des fruits pour se retrouver dans la pulpe sous la forme d'agrégats recouverts de macromolécules (possiblement polysaccharides ou pectine). Les premières mesures montrent que les nAg sont davantage contenues dans la pelure que dans la pulpe du fruit (environ le double). L'effet de la taille des nAg sur leur capacité à pénétrer dans la pulpe a aussi été étudié : les analyses indiquent que pour une plus petite taille (20 nm versus 70 nm), la pénétration dans la pulpe des poires est favorisée. En effet,

après 4 jours de traitement avec les nAg de 20 nm, la pulpe des poires traitées aux nAg contenait 50 % plus d'argent que celles non-traitées (contenant aussi des traces d'argent provenant de contaminants environnementaux tels que le sol ou l'air).

Commentaire

Devant la difficulté à quantifier et caractériser des NPs dans des échantillons de nourriture (3) (par rapport à des solutions colloïdales), cet article démontre que l'utilisation de trois techniques analytiques complémentaires est suffisante et efficace pour détecter et même quantifier la présence de NPs dans des fruits. En effet, une combinaison de plusieurs outils de caractérisation a été très fortement recommandée par les chercheurs avant que de futures mesures de réglementation soient mises en place (4).

Étant donné qu'une faible taille semble avoir un effet favorisant sur la capacité des nAg à pénétrer plus profondément dans la pulpe, il serait intéressant de connaître la dimension nanométrique seuil en dessous de laquelle la pénétration peut être considérée comme significative. En effet, cette dernière pourrait être prise en compte dans une analyse de risques plus détaillée afin d'aider les organismes à proposer des mesures de réglementation adéquates.

Ces résultats seront toutefois très utiles à l'élaboration de protocoles d'évaluation des niveaux de NPs pouvant contaminer

la portion comestible des fruits avec pelure (notamment après ingestion). De plus, il serait également intéressant de les utiliser en combinaison avec les taux de consommation connus de fruits et leur type afin d'obtenir une indication des doses d'exposition journalières potentielles chez les consommateurs.

Exposition à l'inhalation de nanomatériaux à partir de poudres cosmétiques nanotechnologiques : une évaluation quantitative

Nazarenko Y, Zhen H, Han T, Liyo PJ, Mainelis G. Nanomaterial inhalation exposure from nanotechnology-based cosmetic powders: a quantitative assessment. *J Nanopart Res* 2012;14 (11):1229-42.

Résumé

Cette étude concerne l'exposition du système respiratoire humain à des NPs aéropartées (de composition et de taille non connue préalablement) contenues dans des poudres cosmétiques. Outre une rapide caractérisation des poudres par TEM montrant la présence de NPs, des analyses quantitatives sont effectuées sur des mannequins humains pour mimer au mieux les situations réelles d'utilisation de ces produits cosmétiques. Dans cet objectif, une tête de mannequin, placée dans une enceinte fermée, est connectée par les narines à une pompe simulant l'inspiration. Puis, l'application des poudres est réalisée avec des pinceaux et autres types d'applicateurs. Les quantités ainsi inhalées par les narines et déposées dans le système respiratoire sont calculées avec un modèle mathématique basé sur des études précédentes et simulant la cinétique de dépôt dans différents compartiments de l'arbre respiratoire (tractus respiratoire supérieur, arbre trachéobronchique, région alvéolaire ou encore le système respiratoire au complet). Les calculs d'inhalation et de dépôt, exprimés en pourcentage massique, sont donnés sous la forme de fractions d'un aérosol : de 14 à 100 nm, de 100 nm à 1 µm, de 1 à 2,5 µm, de 2,5 à 10 µm et de 10 à 20 µm. Les résultats des calculs de doses inhalées indiquent que la majeure partie des particules, pour chaque poudre testée, se trouve dans la fraction grossière (2,5 à 10 µm) tandis que la fraction nanoparticulaire (14 à 100 nm) reste faible ou non significative. Quant aux calculs de masse déposée, cette étude montre que le dépôt des poudres cosmétiques étudiées se trouve à 80 % dans les voies respiratoires supérieures et à moins de 10 % au niveau alvéolaire.

Commentaire

Devant le résultat obtenu de 10 % massique pour la région alvéolaire, les auteurs pensent qu'il est nécessaire de revoir le choix de cette région comme cible toxique primaire des NPs en général. Cet aspect est à nuancer quelque peu. Même si les auteurs sont conscients de la problématique soulevée par la communauté scientifique autour de la métrique à choisir pour les NPs, il aurait été intéressant de comparer les répartitions de taille en fonction du nombre, corroborant ainsi ou non le choix de la communauté scientifique pour la région alvéolaire. De plus, cette étude n'exclut pas le fait que les agglomérats puissent libérer

des nanoparticules non-agglomérées pouvant atteindre cette même région.

Néanmoins, cette étude reste très intéressante de part l'originalité de sa méthodologie et de sa vision d'étude d'exposition à des NPs aéropartées. En effet, l'utilisation d'un mannequin humain et l'application des poudres grâce à des pinceaux rendent les résultats très proches de la réalité et pourraient servir lors d'une analyse de risques plus approfondie, ou encore la mise en place de réglementation sur l'incorporation de nanomatériaux dans les produits cosmétiques. De plus, cette méthode pourrait aussi être appliquée à l'exposition à des NPs dans une optique de santé-sécurité au travail.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Suite à l'analyse de ces deux travaux, il apparaît nécessaire de poursuivre l'étude de l'exposition du corps humain aux NPs manufacturées telles que retrouvées dans les produits de consommation quotidienne (poudre cosmétique ou dans la nourriture par des pesticides dans les fruits).

De par le caractère original de ces deux articles, les résultats obtenus pourraient contribuer à optimiser les protocoles d'études d'exposition afin de mieux évaluer l'impact des nanomatériaux sur la santé humaine et l'environnement. Ces deux études sont aussi potentiellement utiles pour la mise en place de réglementations appropriées, même si de récents efforts ont été faits avec le nano-argent notamment (5-6).

De nouvelles avancées sont faites sur l'exposition aux NPs et les risques associés mais la recherche reste en retard par rapport à la production et l'utilisation croissantes de nouveaux produits ou de nouvelles NPs. De plus, l'association de ce type d'études avec d'autres aspects du risque (perception, communication, etc.) dans une optique intégrative et adaptative devrait permettre une meilleure appréciation et évaluation des risques posés par les NPs dans une perspective de santé publique et environnementale (7-8).

GENERAL CONCLUSION

Analysis of these two studies emphasizes the need to continue studying exposure of the human body to engineered nanoparticles such as those found in daily consumer products (cosmetic powder) or possibly added to food treatments (pesticides in fruits).

Given the originality of these two studies, results obtained are therefore very interesting and are of great value to help optimize exposure study protocols and hence eventually to better assess the impact of nanomaterials on human health and environment. These two studies are also potentially usable for regulation purposes, despite the recent efforts made for nano-silver (6-7).

New scientific data on exposure to nanoparticles and associated health risks are available but do not follow the increasing production and use of new products or nanoparticles introduced namely in consumer products. Consequently, other similar studies are clearly necessary. Moreover, from an integrative and adaptive point of view, their association with other aspects of risk (perceptions, communication...) could allow a better estimate and assessment of risks associated with manufactured nanoparticles from an environmental and public health perspective (8-9).

Lexique

- (1) ICP-OES: Spectrométrie d'émission optique à plasma à couplage inductif: technique de quantification de traces d'éléments basée sur la longueur d'onde émise par l'élément atomique étudié.
- (2) TEM: Microscopie électronique à transmission: technique de microscopie électronique de haute résolution.
- (3) SEM-EDS: Microscopie électronique à balayage avec spectrométrie d'énergie dispersive: technique de microscopie électronique avec analyse qualitative des éléments atomiques contenus dans l'échantillon étudié.

Publications de référence

- (1) PEN. Project on Emerging Nanotechnologies. <http://www.nanotechproject.org> consulté le 4 décembre 2012.
- (4) Balbus JM, Maynard AD, Colvin Vicki L, et al. « Meeting report: hazard assessment for nanoparticles--report from an interdisciplinary workshop ». *Environ Health Perspect.* 2007;115(11):1654-9
- (5) EPA 2012. <http://www.irmi.com/expert/articles/2012/rogers11-nanotechnology-risk-management.aspx>, consulté le 4 décembre 2012.
- (6) Stamm H, Gibson N, Anklam E. Detection of nanomaterials in food and consumer products: bridging the gap from legislation to enforcement. *Food Addit Contam A.* 2012;29(8):1175-82.

- (7) OECD 2012. Important issues on risk assessment of manufactured nanomaterials, S.o.t.S.o.M. (Ed.), vol. 33.
- (8) Nadeau S, Hallé S, Viau C, et al. Call for the development of an adaptive tool to appreciate or evaluate risks to human health posed by synthetic nanoparticles. *Int J Safety Security Eng* 2012;2(1):40-53.

Revue de la littérature

- (2) Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, et al. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 2012;30(10):499-511.
- (3) Calzolari L, Gilliland D, Rossi F. Measuring nanoparticles size distribution in food and consumer products: a review. *Food Addit Contam A.* 2012;29(8):1183-93.

Autres publications identifiées

Dash A, Singh AP, Chaudhary BR, et al. Effect of Silver Nanoparticles on Growth of Eukaryotic Green Algae. *Nano-Micro Lett.* 2012;4(3):158-65

Ce travail montre les effets délétères (instabilité chromosomique, perturbation mitotique) des nanoparticules d'argent sur l'environnement aquatique mais aussi propose une stratégie pour contrôler la croissance des algues vertes bouchant les conduits d'apport en eau.

Bachand GD, Allen A, Bachand M, et al. Cytotoxicity and inflammation in human alveolar epithelial cells following exposure to occupational levels of gold and silver nanoparticles. *J Nanopart Res* 2012;14:1212-21

Les résultats de cet article montrent que malgré l'absence de stress oxydatif et de cytotoxicité en présence de nanoparticules d'argent ou d'or à des concentrations rencontrées sur les lieux de travail, ces dernières peuvent induire une réponse inflammatoire significative dans l'épithélium alvéolaire.

Pakrashi S, Dalai S, Rikita, et al. A temporal study on fate of Al₂O₃ nanoparticles in a fresh water microcosm at environmentally relevant low concentrations. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012; 84:70-7
Cette étude sur un microcosme montre les changements du comportement physico-chimique de nanoparticules d'alumine avec le temps et contribue à la compréhension du mécanisme d'écotoxicité de telles nanoparticules sur des algues vertes et de la différence obtenue entre diverses études similaires.

Wu Y, Zhou Q. Dose- and time-related changes in aerobic metabolism, chorionic disruption, and oxidative stress in embryonic medaka (*Oryzias latipes*): Underlying mechanisms for silver nanoparticle developmental toxicity. *Aqua Toxicol.* 2012; 124-125:238-46

Cet article met l'accent sur les effets toxiques irréversibles de nanoparticules d'argent sur des embryons de poissons grâce à différents tests, et mettent en évidence l'importance du stade de morphogénèse et d'organogénèse dans la compréhension du mécanisme de toxicité suite à une exposition chimique ou un stress environnemental.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Agents chimiques

Perturbation endocrinienne au niveau de la fonction thyroïdienne suite à l'exposition à des retardateurs de flamme utilisés dans la vie courante

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Marie-Cécile CHALBOT

Université de l'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et Professionnelle – Little Rock – États-Unis

Mots clés : amphibiens, axe thyroïdienne, embryon, hormones thyroïdiennes, larves, perturbation endocrinienne, poissons, retardateurs de flamme

Le dosage des retardateurs de flamme bromés (RFB⁽¹⁾) tels que le TBBPA⁽²⁾ et les PBDE⁽³⁾ dans le lait maternel, le sang du cordon ombilical, et le sérum indique, au sein de la population un niveau d'imprégnation faible (1-4), mais qui s'avère plus important chez les jeunes enfants (5,6). Ces composés sont utilisés dans les vêtements (pyjamas pour enfants), les coussins et la literie, les produits et équipements électroniques, et se retrouvent aussi dans l'eau, le sol, l'alimentation et les poussières. Ces contaminants sont suspectés d'altérer l'action des hormones thyroïdiennes (HT), et d'agir au niveau de la transcription des gènes impliqués dans la signalisation thyroïdienne (7-9). Cette perturbation endocrinienne au début de l'embryogénèse ou plus tard au cours de la gestation peut influencer sur le développement du cerveau, l'apprentissage et le comportement chez l'homme et chez d'autres vertébrés (10,11). Cette note porte sur les effets de l'exposition aux RFB sur la signalisation thyroïdienne dans les heures qui suivent la fécondation chez les embryons⁽⁴⁾ et larves⁽⁵⁾ d'amphibiens et de poissons. Les deux systèmes biologiques étudiés dans ces deux articles permettent la mesure directe d'une exposition à un composé exogène et de ses conséquences *in vivo* sur l'organisme étudié.

La signalisation des hormones thyroïdiennes chez le *Xenopus laevis* est fonctionnelle et sensible à la perturbation endocrinienne

Fini JB, Le Mével S, Palmier K, Darras VM, Punzon I, Richardson SJ, Clerget-Froidevaux MS, Demeneix BA. Thyroid hormone signaling in the *Xenopus laevis* embryo is functional and susceptible to endocrine disruption. *Endocrinology* 2012;153 (10):5068-81.

Résumé

Les études chez l'homme ont montré que le développement du cerveau du fœtus et le développement cognitif et psychomoteur du jeune enfant sont corrélés à la fonction thyroïdienne maternelle au premier trimestre de gestation, lorsque la thyroïde de l'embryon n'est pas encore formée (16^e semaine de gestation) (12,13). Des embryons et des larves de Xénope⁽⁶⁾ ont été exposés à des hormones thyroïdiennes, la T₃⁽⁷⁾ exogène (5 nM) ou à l'antagoniste des HT, le NH-3⁽⁸⁾ (1 µM), afin de caractériser leurs fonctions pendant la phase de neurogenèse précoce (entre 1 et 3 jours après la fécondation), avant la formation de la thyroïde qui commence 5 jours après fécondation. Les effets de l'exposition au tétrabromobisphénol (TBBPA (1 µM)) sur le cerveau des larves pendant 24 heures, entre 2 et 3 jours après fécondation, ont été ensuite étudiés et comparés aux effets de la T₃ et du NH-3. Le NH-3 et le TBBPA n'ont pas d'effet sur l'expression de l'ARNm de certains gènes modulés significativement par la T₃ (*thibz*⁽⁹⁾, *octg1*⁽¹⁰⁾ et *tubb2b*⁽¹¹⁾). Cependant, l'effet de la T₃ sur *thibz* et *octg1* est réduit significativement lorsque le TBBPA est

ajouté au milieu d'exposition. De même que la T₃ et le NH-3, le TBBPA induit une augmentation significative de l'expression des gènes *klf9*⁽¹²⁾ (facteur de transcription) et *thrb*⁽¹³⁾ (récepteur des HT). Le TBBPA et la T₃ induisent une diminution significative de l'expression des gènes de *sox2*⁽¹⁴⁾, qui joue un rôle important lors de l'embryogénèse. Contrairement à la T₃, le TBBPA augmente également l'expression des gènes codant pour PPAR γ ⁽¹⁵⁾, facteur de transcription impliqué dans la différenciation cellulaire. Le TBBPA, comme le NH-3, induit une diminution de la prolifération cellulaire dans le cerveau des larves, et de larges variations non significatives des taux de tubuline β ⁽¹⁶⁾ dans les neurones, un marqueur de différenciation neuronale.

Commentaire

Cette étude montre que les HT exercent un rôle de régulation sur la neurogenèse précoce de Xénope qui constitue ainsi une fenêtre de sensibilité aux perturbateurs endocriniens. Cette étude est innovante car elle porte pour la première fois sur la sensibilité des gènes cibles régulés par les HT à l'antagonisme ou à la perturbation endocrinienne lorsque la thyroïde n'est pas encore fonctionnelle. Les effets du TBBPA sur la diminution de la mitose, la prolifération et la différenciation des cellules souches observées dans le tissu neuronal, montrent la capacité de ce composé à interférer avec la signalisation des hormones thyroïdiennes durant l'embryogénèse précoce et donc à exercer des effets délétères sur le développement durant cette période,

et peuvent être rapprochés des études épidémiologiques qui ont permis d'observer que la fonction thyroïdienne maternelle a des effets sur le développement cognitif de l'enfant. Les auteurs avaient mesuré dans une publication précédente une perturbation endocrinienne maximale pour $1 \mu\text{M}$ de TBBPA (solubilité maximale dans l'eau) sur ces mêmes larves (14), en présence de la T_3 , selon un mécanisme de compétition entre le TBBPA et la T_3 pour se lier aux récepteurs, également observé dans cette étude. De plus, est mis en évidence l'effet du TBBPA utilisé seul et sur une courte durée (24 heures) sur la transcription de gènes régulés par les HT, de gènes exprimés lors de la neurogenèse, et du $\text{PPAR}\gamma$, ce qui indique un impact plus large sur la fonction thyroïdienne. Elle pose la question des effets chez l'homme des RFB et du TBBPA en particulier, qui n'ont pas encore été étudiés aux stades précoces (avant la formation endogène de la thyroïde) pour une période d'exposition significativement supérieure.

Accumulation et biotransformation du BDE-47 par les larves de Poisson zèbre et tératogénicité et expression des gènes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

Zheng X, Zhu Y, Liu C, Liu H, Giesy JP, Hecker M, Lam MH, Yu H. Accumulation and biotransformation of BDE-47 by zebrafish larvae and teratogenicity and expression of genes along the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Environ Sci Technol* 2012;46 (23):12943-51.

Résumé

Les PBDE peuvent contaminer les systèmes aquatiques et sont présents chez certains organismes marins. Ces composés, dont le congénère BDE-47 et ses analogues hydroxylés (OH-BDE) et méthoxygénés (MeO-BDE) sont également mis en évidence dans le sérum humain lors d'études de cohorte (19,20). Les auteurs ont testé l'hypothèse d'une perturbation endocrinienne au niveau de l'expression des gènes de l'axe thyroïdien⁽¹⁷⁾ par le BDE-47 et deux analogues chimiques, le 6-OH-BDE-47 et le 6-MeO-BDE-47 sur les larves de Poisson zèbre⁽¹⁸⁾. Ils ont également comparé les effets de ces composés sur le comportement et le développement de ces larves. Les embryons ont été exposés de 4 à 120 hpf⁽¹⁹⁾ à des doses de 0, 8, 40 ou 200 $\mu\text{g/l}$ de chaque composé pour les études d'expression des gènes, et jusqu'à 5 000 $\mu\text{g/l}$ pour les études de mortalité et de morphologie. Le 6-OH-BDE-47, et dans une moindre mesure le 6-MeO-BDE-47, affectent l'expression des gènes le long de l'axe thyroïdien à partir de 40 $\mu\text{g/l}$ et 200 $\mu\text{g/l}$, respectivement, et produisent des effets tératogènes sur les embryons de poissons zèbres à partir de 1 000 $\mu\text{g/l}$ et 5 000 $\mu\text{g/l}$, respectivement, (diminution de la longueur du corps, œdème péricardique et colonne vertébrale courbée) alors que l'exposition au BDE-47 (entre 200 et 5 000 $\mu\text{g/l}$) ne produit pas d'effet moléculaire ou pathologique. Le 6-OH-BDE-47, substance la plus toxique parmi les trois testées, présente une 96h-LC_{50} ⁽²⁰⁾ égale à 330 $\mu\text{g/l}$. Les auteurs ont également déterminé par estimation des facteurs de bioconcentration (BCF)⁽²¹⁾ que le BDE-47 et le 6-MeO-BDE-47 s'accumulent plus dans les tissus que le 6-OH-BDE-47, avec un BCF pour une exposition de 200 $\mu\text{g/l}$

respectivement égal à 22, 70 et 3. Le BDE-47 n'est pas métabolisé par ces organismes; aucune trace des deux métabolites n'ayant été mesurée chez les poissons exposés à ce composé. *A contrario*, l'étude montre qu'une fraction de 6-MeO-BDE-47 est transformée en 6-OH-BDE-47 et qu'elle peut être une source endogène de congénères hydroxylés plus toxiques. Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui écartent l'hypothèse que les PBDE synthétiques sont la source principale de PBDE hydroxylés.

Commentaire

Cette étude met en évidence pour la première fois des effets du 6-MeO-BDE-47 sur la fonction thyroïdienne chez les poissons, et confirme l'hypothèse selon laquelle les MeO-BDE naturels et non les RFB manufacturés seraient la principale source d'analogues hydroxylés, produits les plus toxiques. Le BDE-47 ne présente pas de toxicité ou de caractère perturbateur endocrinien aux concentrations étudiées, et n'est pas métabolisé. Dans une étude récente, des effets significatifs au niveau de l'expression de plusieurs gènes de l'axe thyroïdien (TPO⁽²²⁾ et TR α ⁽²³⁾) et de l'éclosion des œufs avaient été mesurés sur le poisson zèbre, mais pour des concentrations plus élevées de BDE-47 à partir de 537 $\mu\text{g/l}$ (15). Des effets sur l'expression des gènes sont donc possibles entre 500 et 5 000 $\mu\text{g/l}$, et sur le développement des embryons et la morphologie des larves pour des concentrations supérieures à 5 000 $\mu\text{g/l}$. La mesure des concentrations en PBDE dans les larves entières indique une accumulation du BDE-47 et du 6-MeO-BDE-47. Cette accumulation n'est pas corrélée de façon linéaire à la concentration dans le milieu d'exposition et une concentration de 200 $\mu\text{g/l}$ constitue un seuil au-delà duquel l'accumulation augmente (accumulation bien moindre à 40 $\mu\text{g/l}$). Ces données sur la biotransformation sont utiles mais ne donnent qu'une indication sur la bioaccumulation car elles ne prennent pas en compte une exposition des poissons par l'alimentation (18). Les études d'exposition au 6-OH-BDE-47 (analogue le plus fréquent mesuré chez l'homme) sont peu nombreuses (19,20) mais ont montré une importante variation des niveaux de PBDE dans la population nord-américaine et des effets sur les taux de TSH⁽²⁵⁾ et de T4⁽²⁴⁾.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux articles portent sur l'étude de la fonction thyroïdienne d'embryons et de larves d'amphibiens et de poissons par la mesure des effets biologiques liés à une exposition directe à des perturbateurs endocriniens émergents, au début de l'embryogenèse. Les concentrations de RFB dans le milieu d'exposition utilisées dans ces études produisent une accumulation dans les tissus de l'ordre de celles retrouvées dans le sérum humain. Elles apportent chacune des informations complémentaires à travers l'étude de marqueurs distincts de perturbation endocrinienne : l'expression de certains gènes sensibles aux HT avant la formation de la thyroïde et le développement neural pour la première étude, l'expression des gènes de l'axe thyroïdien et le développement des larves pour la deuxième. Ces études ont montré d'une part que le TBBPA réduit la prolifération des neurones dans le cerveau des larves de Xénope et affecte l'expression de certains gènes régulés par les HT, et d'autre part que, à la différence du BDE-47, le 6-OH-BDE-47 et le 6-MeO-BDE47 ralentissent le développement des embryons, induisent des malformations des larves de poisson zèbre, et affectent une grande partie des gènes de l'axe thyroïdien. Au vu des effets sanitaires des RFB et de leur caractère ubiquitaire, il est nécessaire de continuer à développer des études fonctionnelles *in vivo* ainsi que des études épidémiologiques permettant de décrire l'exposition humaine à ces composés, en particulier au début de la grossesse. En effet, l'exposition aux RFB pendant cette fenêtre de sensibilité aux PE pourrait avoir un impact plus important sur le développement de l'enfant et sur la santé plus tard à l'âge adulte (neurodéveloppement, fertilité, cancer hormonaux-dépendants).

GENERAL CONCLUSION

*Both articles analyzed here focus on the study of thyroid function in amphibian and fish embryos or larvae and aim at measuring biological effects associated with direct exposure to emerging endocrine disruptors during early embryogenesis. Concentrations of BFRs during exposure correspond to a body accumulation comparable to what is found in human serum. Each of them provide complementary information on different endpoints of endocrine disruption, the function of expression of TH responsive gene before the formation of the thyroid and neurodevelopment in the first study, the expression of genes of the thyrotropic axis and larval development for the second. These studies have shown that TBBPA reduces the proliferation of neurons in Xenopus brains and affects the expression of genes regulated by TH, and that 6-OH-BDE-47 and 6-MeO-BDE47 (but not BDE-47) slow down the development of embryos, induce larvae malformations of zebrafish, and modulate a large number of genes along the thyrotropic axis. In view of the health effects of BFRs and their ubiquitous nature, it is necessary to further develop functional *in vivo* studies as well as epidemiological studies in order to describe human exposure to these compounds, especially in early pregnancy. Indeed, exposure to BFRs during this window of sensitivity to PE is suspected of having a greater impact on child development and health later in adulthood (neurodevelopment, fertility, hormone-dependent cancer).*

Lexique

- (1) RFB : Retardateurs de flamme bromés : mélanges de produits chimiques d'origine anthropogénique contenant du brome qui, ajoutés à un certain nombre de produits, limitent leur combustibilité.
- (2) TBBPA : Tetrabromobisphénol A
- (3) PBDE : Polybromodiphényléthers
- (4) Embryon : 0-72 heures post-fécondation
- (5) Larve : 3-5 jours post-fécondation
- (6) Xénope : *Xenopus laevis*, amphibien
- (7) T₃ : Triiodothyronine, hormone thyroïdienne.
- (8) NH-3 : Dérivé nitrophenylethynyl de GC-1, analogue structurel non iodé, et antagoniste des récepteurs aux HT.
- (9) thibz : Gène codant pour une protéine bZip (hélice riche en Leucine dont la structure ressemble à une fermeture éclair) activée par T₃.
- (10) Octg1 : Gène exprimé dans les cellules souches neurales, bloque la différenciation, en synergie avec sox2.
- (11) Tubb2b : Gène codant pour la β -tubuline de type II, sous-unité composant les microtubules, forme de tubuline présente en majorité dans les neurones, mais aussi dans d'autres tissus.
- (12) klf9 : Kruppel-like factor 9, facteur de transcription du TRE

- (séquence d'ADN, Thyroid Response Element) chez la souris.
- (13) *thrb*: Gène codant pour le récepteur β thyroïdien.
 - (14) *sox2*: Gène exprimé dans les cellules souches neurales, bloque la différenciation pour garder le caractère pluripotent de ces cellules.
 - (15) PPAR γ : Récepteur activé – proliférateurs de peroxyosomes. PPAR gamma se lie au Retinoid X Receptor (RXR) pour former un coactivateur de transcription du TRE.
 - (16) Tubuline 3 β : Tubuline de type III, tubuline spécifique des neurones.
 - (17) Axe thyroïdienne: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdienne composé des gènes et protéines impliqués dans le contrôle et rétrocontrôle de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
 - (18) Poisson zèbre: *Brachydanio rerio*, poisson zèbre d'eau douce (tropical) utilisé comme référence dans les études d'écotoxicologie.
 - (19) hpf: Heures post-fécondation
 - (20) 96h-LC₅₀: Concentration létale responsable de la mort de 50 % des larves de Poisson zèbre pour une exposition de 96 heures.
 - (21) BCF: Facteur de bioconcentration, rapport entre la concentration du composé étudié dans l'organisme et celle dans le milieu d'exposition. Ce facteur permet d'établir la bioaccumulation.
 - (22) TPO: Thyroperoxydase, catalyse l'iodation de Thyroglobuline.
 - (23) TR α : Récepteur α des hormones thyroïdiennes.
 - (24) T₄: Tetra-iodothyronine ou Thyroxine, hormone thyroïdienne inactive, convertie en T₃ par désiodation.
 - (25) TSH: Thyroid Stimulating Hormone ou thyrotropine, hormone sécrétée par l'hypophyse.
 - (26) ppm: Partie par million, unité de mesure équivalente à mg/kg.
- with serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels among school-age children in the CHAMACOS cohort. *Environ Sci Technol* 2012;**46** (13):7373-81.
- (6) Toms LM, Sjodin A, Harden F, et al. Serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels are higher in children (2-5 years of age) than in infants and adults. *Environ Health Perspect* 2009;**117** (9):1461-65.
 - (7) Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid* 2007;**17** (9):811-7.
 - (8) Jugan ML, Levy Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem Pharmacol* 2010;**79** (7):939-47
 - (9) Jagnytsh O, Opitz R, Lutz I, et al. Effects of tetrabromobisphenol A on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. *Environ Res* 2006;**101** (3):340-8.
 - (10) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;**341** (8):549-55.
 - (11) Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int* 2003;**29** (6):841-53.
 - (12) de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;**18** (2):225-48.
 - (13) Heinrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95** (9):4227-34
 - (14) Fini JB, Le Mevel S, Turque N, et al. An in-vivo multiwell-based fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. *Environ Sci Technol* 2007;**41** (16):5908-14
 - (15) Chan WK, Chan KM. Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA. *Aquat Toxicol* 2012;**108**:106-11.
 - (16) Tomy GT, Palace VP, Halldorson T, et al. Bioaccumulation, biotransformation, and biochemical effects of brominated diphenyl ethers in juvenile lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Environ Sci Technol* 2004;**38** (5):1496-504.
 - (17) De Wit M, Keil D, Remmerie N, et al. Molecular targets of TBBPA in zebrafish analysed through integration of genomic and proteomic approaches. *Chemosphere* 2008;**74** (1):96-105.
 - (18) Arnot JA, Gobas FAPC. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environ Rev* 2006;**14** (4):257-97
 - (19) Zota AR, Park J, Wang Y, et al. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environ Sci Technol* 2011;**45** (18):7896-905.
 - (20) Wan Y, Choi K, Kim S, et al. Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers and bisphenol A in pregnant women and their matching fetuses: placental transfer and potential risks. *Environ Sci Technol* 2010;**44** (13):5233-9.
- ## Publications de référence
- (1) Cariou R, Antignac JP, Zalko D, et al. Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Chemosphere* 2008;**73** (7):1036-41
 - (2) Antignac JP, Cariou R, Zalko D, et al. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: determination of tri- to decapolybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut* 2009;**157** (1):164-73.
 - (3) Kim UJ, Kim MY, Hong YH, et al. Assessment of impact of internal exposure to PBDEs on human thyroid function—Comparison between congenital hypothyroidism and normal paired blood. *Environ Sci Technol* 2012;**46** (11):6261-68.
 - (4) Buttke DE, Wolkin A, Stapleton HM, et al. Associations between serum levels of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and environmental and behavioral factors in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012. Doi: 10.1038/jes.2012.67.
 - (5) Bradman A, Castorina R, Sjodin A, et al. Factors Associated

Revue de la littérature

De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health* 2012; **2012**, Article ID 713696, 52 pages. doi:10.1155/2012/713696

Autres publications identifiées

Chevrier J, Grunier RB, Bradman A, et al. Maternal urinary bisphenol A during Pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2012; doi: 10.1289/ehp.1205092.

Dans cette étude de cohorte longitudinale de Salinas County (Californie), les taux de Bisphénol A (BPA) ont été mesurés dans des échantillons d'urine au premier et deuxième trimestre de grossesse. Les taux de T4 (libres et totaux) et de TSH ont été mesurés dans le sérum au deuxième trimestre de grossesse. Les taux de TSH²⁵ ont été mesurés dans le sang des nouveaux nés. BPA est associé aux T4 totaux quand les échantillons d'urine et de sang sont pris à un court intervalle. BPA moyen (la moyenne des 2 mesures) n'est pas associé aux taux d'hormones thyroïdiennes maternelles. Cette étude n'a pas été analysée car elle ne tient pas compte des fluctuations journalières de BPA; de plus les échantillons d'urine et de sérum n'ont pas été collectés le même jour. Cette étude mérite cependant d'être signalée car BPA moyen est inversement associé aux taux de TSH chez les garçons.

Feng C, Xu Y, Zhao G, et al. Relationship between BDE 209 metabolites and thyroid hormone levels in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat toxicol* 2012;**122-123**:28-35.

Cette étude établit un lien entre les taux de décabromodiphényléther BDE-209 chez des truites et les taux d'HT (T3 et T4 libres et totaux). Les truites sont exposées au BDE-209 par injection intrapéritonéale (dans la partie supérieure de l'abdomen) pour des doses allant de 50 à 1 000 ng/g d'huile de maïs. BDE-209 et ses analogues chimiques ont été mesurés dans le foie, les reins et le sang, 21 jours après l'injection. BDE-209 est transformé en plusieurs congénères contenant moins d'atomes de Brome, et leur analogues hydroxylés ou méthoxygénés (dont 6-MeOBDE-47 et 4-OH-BDE-42). L'exposition à BDE-209 est associée à une diminution des T3 et des T4 libres. Cette étude est intéressante car, faite sur un organisme marin différent de celui de la deuxième étude analysée, elle montre un effet sur les taux d'hormones et des résultats différents sur le métabolisme des congénères de BPDE.

Kincinski M, Viaene MK, Den Hond E, et al. Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents: a cross-sectional study. *Environ Health* 2012;**11** (1):86.

Étude transversale chez des adolescents flamands âgés de 13 à 17 ans en classe de troisième mesurant l'association entre exposition aux PBDE, TBBPA et HBCD (Hexabromocyclododécane) d'une part, et le comportement neurologique et les taux de T3 et T4 libres d'autre part. Les taux de PBDE totaux, BDE-47 et BDE-100 sont associés à une diminution du nombre de tapes sur la touche espace d'un clavier effectuées par les élèves pendant 10 secondes,

qui indique une diminution de la motricité manuelle. Les taux de HBR n'influencent pas les autres tests neurologiques effectués. Une augmentation des taux de BDE99 et 100 induisent une diminution des T3 libres. Une augmentation des taux de BDE-47 induit une diminution des TSH. Cette étude est signalée car c'est une des rares études de cohorte portant sur le statut thyroïdien et le développement de l'enfant.

Saegusa Y, Fujimoto H, Woo GH, et al. Transient aberration of neuronal development in the hippocampal dentate gyrus after developmental exposure to brominated flame retardants in rats. *Arch Toxicol* 2012;**86** (9):1431-42.

Des rates Sprague-Dawley gestantes ont été exposées à partir de 10 jours de gestation jusqu'à 20 jours après la naissance au BDE209 (0-1 000 ppm²⁵), TBBPA et HBCD (Hexabromocyclodécane) (0-1 000 ppm) via l'alimentation. Une augmentation des cellules productrices de reelin dans le hile du gyrus denté (hippocampe) après une exposition à TBBPA chez les petits 22 jours après la naissance, qui revient à la normale à 77 jours. Cette étude est intéressante car un effet transitoire sur la neurogenèse est observé.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Agents biologiques

Pseudomonas aeruginosa, une espèce pathogène à forte fréquence de recombinaisons génétiques, abritant des lignées spécialisées et largement disséminées

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Mohamed Amine BOUKERB et Benoit COURNOYER

Université Claude Bernard Lyon 1 – UMR CNRS 5557 – Écologie Microbienne Équipe « Bactéries Pathogènes Opportunistes et Environnement » – Villeurbanne – France

Mots clés : bactéries pathogènes opportunistes, génomique comparative, îlots de pathogénicité, marqueurs génétiques, mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa*, puce ADN, souches cliniques, souches environnementales

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste de l'homme que l'on peut retrouver dans les sols et les milieux aquatiques. Elle peut provoquer des infections pulmonaires chez des patients sous respirateur artificiel ou ceux souffrant d'affections chroniques telles que la mucoviscidose. Elle peut également provoquer des infections chez des sujets sains p. ex. kératite, otite, folliculite. C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections nosocomiales (1). Sa virulence est associée à une expression de nombreux facteurs tels que des cytotoxines, enzymes extracellulaires, et sidérophores.

Des méthodologies de typage génétique dont la MLST⁽¹⁾, la PFGE⁽²⁾, la MLVA⁽³⁾, la Rep-PCR⁽⁴⁾ et les puces ADN⁽⁵⁾ ont été développées pour étudier la diversité des isolats de *P. aeruginosa*, dans l'objectif d'analyser les phénomènes épidémiques et d'évaluer la dangerosité des génotypes (2-5). Cette espèce présente une organisation génétique panmictique⁽⁶⁾ avec émergence de lignées épidémiques (3, 6). En d'autres termes, les échanges génétiques seraient fréquents au sein de l'espèce mais certaines pressions sélectives ou conditions feraient émerger des groupes cohérents. Ces émergences seraient liées, en partie, à l'acquisition d'îlots génomiques et de gain de propriétés métaboliques (3, 7-9).

Les travaux sélectionnés pour cette note ont cherché à évaluer la proximité génétique des souches environnementales et animales de *P. aeruginosa* avec celles d'origine clinique. Ils renforcent l'hypothèse d'une structure panmictique de la population globale de cette espèce, et mettent l'accent sur la grande diversité génétique observée et la forte prévalence de certaines lignées. Le premier article (Szmolka *et al.*, 2012) porte sur l'analyse de la diversité génétique d'une collection de souches issues de prélèvements bovins, de sources environnementales et cliniques, et isolées de diverses régions de Hongrie. Le second (Kidd *et al.*, 2012) traite cette problématique en se focalisant sur une collection de souches environnementales, animales et cliniques isolées dans l'Etat du Queensland en Australie, et s'intéresse à l'effet des recombinaisons sur la diversité génétique observée. Ces travaux illustrent l'intérêt des génotypages de *P. aeruginosa* dans un contexte d'évaluation des dangers d'exposition à des génotypes plus prévalents chez certaines populations à risque dont les individus atteints de mucoviscidose.

Analyses de génomique comparative de souches bovines, environnementales et humaines de *Pseudomonas aeruginosa*

Szmolka A, Cramer N, Nagy B. Comparative genomic analysis of bovine, environmental, and human strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett* 2012;335:113-22

Résumé

Cette étude porte sur le génotypage d'une collection de 71 souches de *P. aeruginosa* issues de matrices environnementales, cliniques, et bovines, isolées en Hongrie. Le génotypage a été réalisé selon la procédure développée par Wiehlmann *et al.* (3) utilisant une puce ADN sur laquelle viennent s'hybrider les ADN de

58 marqueurs génétiques répartis sur les parties conservées (« core »⁽⁷⁾ ou génome cœur) et variables (accessoires) du génome. Le « core » génome est représenté par 20 marqueurs permettant l'analyse du polymorphisme nucléotidique de 15 loci incluant le gène *fvpA* impliqué dans la chélation du fer. Le génome « accessoire » est représenté par 38 marqueurs incluant les gènes effecteurs du système de sécrétion de type III (*exoU* et *exoS*) et 6 îlots de pathogénicité (p. ex. 9-14). Les ADN cibles (marqueurs) ont été amplifiés et marqués par des dUTP biotinylés lors d'une PCR multiplexe (111 amorçages) appliquée sur cellules bactériennes. Les signaux obtenus après hybridation des fragments amplifiés ont été convertis en un code hexadécimal permettant la classification des souches (3). Les génotypes

obtenus ont été confrontés à une collection de 240 souches cliniques représentatives de la diversité mondiale (3), et à une seconde collection de 381 souches environnementales (15); ceci a permis d'estimer la prévalence de clones épidémiques mondiaux dans la collection de cette étude.

Ces analyses ont révélé une faible diversité génétique chez les souches bovines avec détection de 6 génotypes, alors qu'une diversité plus prononcée a été observée chez les souches cliniques (n = 10) et environnementales (n = 19). L'analyse de la répartition des marqueurs du « core » génome indique une ségrégation des génotypes en fonction de l'origine. Aucun profil identique n'est observé entre souches bovines et cliniques. Ces résultats sont appuyés par l'observation d'une plus forte prévalence des FpvA de type I chez les souches cliniques et environnementales (respectivement 75 et 52,2 %), et une plus grande diversité de formes FpvA chez les souches bovines dont une prévalence plus élevée du type III (45,8 %). Concernant le génome accessoire, les souches cliniques ont montré une occurrence élevée des principaux îlots de pathogénicité décrits à ce jour (p. ex. PAPI-1 et PAPI-2 (12)), alors que les souches bovines étaient majoritairement dépourvues de ces îlots.

Commentaire

La méthodologie déployée pour étudier la diversité des lignées de *P. aeruginosa* et inférer leur dangerosité implique une comparaison de signatures génétiques de plus d'une cinquantaine de marqueurs distribués sur l'ensemble du génome via l'utilisation d'une puce ADN. Cette approche nécessite une bonne connaissance des variations susceptibles d'être observées au sein de ces différents loci. Elle implique également la mise à jour de ces puces ADN pour améliorer la robustesse des classifications obtenues. Cette méthodologie présente l'avantage de permettre l'obtention d'une classification des souches en un temps plus court que la méthodologie PFGE, et pour un coût moindre que les méthodologies basées sur le séquençage d'ADN (p. ex. MLST). Cet article confirme l'intérêt de cette méthodologie, et apporte des éléments démontrant son efficacité. Cette puce ADN a permis de révéler une ségrégation des génotypes en portage chez les bovins par comparaison avec ceux d'origine aquatique et humaine. De plus, cette puce ADN a permis d'observer l'absence d'îlots de pathogénicité majeurs chez les génotypes d'origine bovine suggérant une moindre dangerosité pour l'homme. Il est à noter que le nombre de souches analysées est faible pour ce type d'étude, et qu'une analyse d'isolats impliqués dans des infections chez les bovins pourrait modifier notre appréciation du danger pour les lignées associées à ce réservoir animal.

***Pseudomonas aeruginosa* présente des recombinaisons génomiques fréquentes, mais une association limitée entre génotype et contexte écologique**

Kidd TJ, Ritchie SR, Ramsay KA, Grimwood K, Bell SC, Rainey PB. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits frequent recombination, but only a limited association between genotype and ecological setting. *PLoS One* 2012;7:e44199

Résumé

Les auteurs de cette étude ont appliqué la MLST comme technique de profilage génétique à une collection de 501 souches de *P. aeruginosa* isolées de diverses régions de l'État du Queensland en Australie, parmi lesquelles des souches d'origine environnementale (n = 106) incluant celles isolées d'eaux de surface de trois fleuves (fleuves Brisbane, Logan et South Pine, n = 70) qui étaient sous l'influence de zones rurales et urbaines, en plus d'une zone industrielle observée au niveau du fleuve Brisbane où 77 % des isolats ont été obtenus d'un site contaminé par des eaux usées. Cette collection de souches d'origine environnementale était complétée de souches isolées d'eau de piscine, de robinetteries, et de citernes (n = 25), ainsi que de souches isolées d'éviers (n = 11). Des souches isolées d'espèces animales domestiques et sauvages ont également été incluses dans cette analyse (n = 106). Les souches cliniques ont été isolées de patients non-CF⁽⁸⁾ (n = 129) et CF (n = 160) dont ces dernières souches ont été obtenues lors d'une étude nationale sur la prévalence de *P. aeruginosa* (16).

Au total, 272 ST (séquences-types) ont été déduites par MLST dont 53 (19 %) partagées entre deux ou plusieurs sources et/ou hôtes. 190 (69 %) étaient des ST non-décrites dans la base de données PubMLST (octobre 2011, n = 1070 ST). Au sein des loci analysés, un nombre plus élevé de substitutions a été produit par des recombinaisons plutôt que des mutations ponctuelles (ratio 2:1 pour les souches d'eau de surface, et 19:1 pour les souches cliniques). Ces taux de recombinaison expliqueraient le nombre important de ST uniques par source, et la difficulté de regrouper les souches en ensembles cohérents. Malgré tout, des ST fortement prévalentes ont pu être déduites pour certaines sources, et quelques-unes ont pu être retrouvées au sein de sources multiples. La collection analysée s'est avérée contenir au moins une ST parmi 76 % des groupes identifiés à ce jour dans la banque de données PubMLST, suggérant des mouvements de souches importants à l'échelle mondiale. Trois grands groupes ont été définis selon leur prévalence dans la population CF australienne: (1) des ST majeures et uniques aux sujets CF (chez plus de 10 % des patients) c.-à-d. ST-649, ST-775 et ST-801, (2) des ST mineures partagées entre plusieurs individus CF (entre 1 à 5 % des patients), les animaux et eaux de surface, et (3) des ST uniques chez les sujets CF mais détectées chez les animaux et dans les eaux de surface. La détection de trois ST majeures, malgré les forts taux de recombinaison, suggère une forte capacité d'adaptation et une forte transmissibilité des souches entre sujets CF. Ce type de spécialisation pour un hôte avait été précédemment observé par la même équipe de recherche lors de l'analyse de souches d'origine équine (17).

Commentaire

La méthodologie MLST implique une comparaison de sept loci génétiques répartis sur le « core » génome. En raison de recombinaisons, les séquences obtenues ne peuvent être analysées par phylogénie moléculaire et sont codées en type allélique; la moindre substitution donnant lieu à la définition d'un allèle. Les patrons alléliques sont comparés et classés en ST; une même ST ne pouvant être attribuée que pour un ensemble identique d'allèles. La sensibilité de cette méthodologie semble moindre que celle basée sur la PFGE. Des souches ayant des profils PFGE très différenciés peuvent être regroupées dans une même ST. Cette méthodologie n'apporte également aucune information sur le génome accessoire et la présence d'îlots de pathogénicité. Malgré tout, la MLST apporte des éléments pertinents dans la compréhension des phénomènes de diversification infra-spécifique. Elle permet d'observer des groupes de ST significatifs à l'intérieur d'une structuration panmictique. Dans cette étude, les auteurs montrent une faible association entre la diversité des ST et leur origine, mais observent des ST fortement prévalentes au sein de la cohorte d'individus CF. L'observation de telles ST dans un contexte de souches fortement recombinantes ne semble s'expliquer que par des phénomènes de forte transmissibilité inter-individus. Il est toutefois surprenant de détecter certaines ST sur plusieurs dizaines d'années. Une explication serait l'isolement de ces ST suite à une spécialisation pour une niche particulière. Cet isolement réduirait les probabilités d'échanges génétiques avec les autres souches de l'espèce.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'évaluation des risques microbiologiques implique une bonne connaissance de la dangerosité des agents infectieux en fonction des sources pouvant conduire à une exposition humaine. Dans le contexte de l'espèce *P. aeruginosa*, nous sommes cependant confrontés à une grande diversité de contextes cliniques avec très peu de recul sur les doses infectantes. Une meilleure connaissance de la diversité génétique de l'espèce peut permettre de contourner ce problème et d'inférer des biais de répartition de certaines lignées en fonction des sources et pathologies observées.

Les travaux de Kidd *et al.* (2012) démontrent que cette espèce est fortement recombinante et que ce phénomène génère une grande diversité de génotypes. Ces données suggèrent que la majorité des souches isolées de patients atteints de mucoviscidose sont issues d'un sous-ensemble de populations environnementales. Cette observation mène à la conclusion d'une dangerosité similaire de l'ensemble des génotypes dans un contexte d'exposition d'individus CF. Malgré tout, l'analyse des ST a permis d'observer des groupes plus fortement prévalents chez certains individus, suggérant une spécialisation. Ces ST correspondent à des groupes de souches transmissibles et quelquefois référencées sur plusieurs continents. De tels jeux de données peuvent être complétés par d'autres approches comme celles décrites dans l'article de Szmolka *et al.* (2012).

Dans cet article, les auteurs présentent des analyses du polymorphisme nucléotidique tant au niveau du « core » génome que du génome accessoire en utilisant une puce ADN. Ces données ont permis d'observer des biais de répartition dans la dissémination des îlots de pathogénicité, et de déduire que certains génotypes en portage chez les bovins seraient moins préoccupants pour la santé humaine.

Les articles de cette note illustrent bien l'intérêt d'une classification de *P. aeruginosa* en génotypes pour ainsi mieux définir leur dangerosité en évaluant les biais de répartition chez l'homme, l'animal et dans l'environnement. Des approches pluridisciplinaires pourraient permettre l'identification de facteurs explicatifs de la forte prévalence environnementale observée.

GENERAL CONCLUSION

Microbial risk assessment requires a good knowledge of the changes in virulence according to the sources of the infectious agents that could lead to a human exposure. However, in the context of P. aeruginosa, we are faced with a great diversity of clinical patterns with a poor knowledge of the infectious doses involved. A better understanding of the genetic diversity of the species may allow circumventing this difficulty, and inferring distribution biases of certain genotypes depending on the source and pathologies observed.

The work of Kidd et al. (2012) shows this species to be highly recombinant, and that this phenomenon can generate a great diversity of genotypes. Their dataset expressed in ST suggests that most strains isolated from cystic fibrosis (CF) patients are a subset of environmental populations. This observation leads to the conclusion of a health hazard similar between genotypes in the context of exposure of CF patients. Anyhow, ST analysis also allowed the detection of groups more prevalent in CF individuals, and suggested some kind of host-specialization. These groups matched transmissible strains among Australian CF patients that were also sometimes detected in other countries. MLST datasets can be completed by other approaches such as the ones described in the article of Szmolka et al. (2012). In this article, the authors present analyses of nucleotide polymorphism in both the core and accessory genomes using a DNA chip. These data allowed observing a bias in the dissemination of pathogenicity islands, suggesting some genotypes carried by cattle being of lower concern for human health.

The articles selected for this note illustrate the interest of a classification of P. aeruginosa into genotypes in order to better define their hazard according to their detection in humans, animals or the environment. Multidisciplinary approaches could lead to an identification of factors explaining the observed high environmental prevalence of P. aeruginosa.

Lexique

- (1) MLST: « Multilocus Sequence Typing », ou typage par séquençage multilocus est une technique assez robuste pour l'étude de la diversité génétique. Elle est basée sur l'amplification et le séquençage de sept loci génétiques permettant de déduire un patron d'allèles correspondant à une « sequence type » (ST). Ces ST sont référencées dans la base de données PubMLST (<http://www.mlst.net>)
- (2) PFGE: La « Pulsed Field Gel Electrophoresis » ou électrophorèse en champ pulsé est basée sur une macro-restriction de l'ADN génomique, suivie d'une électrophorèse en gel d'agarose des fragments d'ADN restreints en utilisant un champ électrique pulsé. Le principe de cette méthodologie consiste à alterner l'orientation du champ électrique au cours du temps. Chaque changement réoriente la molécule d'ADN dans le gel, et augmente ainsi la qualité de la migration de la molécule d'ADN
- (3) MLVA: « Multiple Loci VNTR », ou analyse de plusieurs loci VNTR, lui-même l'acronyme de « Variable Number of Tandem Repeats » (nombre variable de répétitions en tandem polymorphes). Il s'agit d'une méthode de profilage génétique utilisant la PCR et exploitant comme source de polymorphisme la variation du nombre de motifs dans des répétitions en tandem
- (4) Rep-PCR: « Repetitive sequence-based Polymerase Chain Reaction », ou amplification des séquences répétées par réaction en chaîne de la polymérase. Cette méthode vise à amplifier des séquences non-codantes répétées qui sont largement présentes dans les génomes bactériens, et fortement conservées entre espèces
- (5) Puce ADN: Ensemble de molécules d'ADN (marqueurs) fixées en rangée et ordonnées sur une petite surface de verre, de silicium ou de plastique, et sur lesquelles viennent s'hybrider les fragments d'ADN à analyser en fonction des paramètres d'hybridation (réassociation des brins d'ADN) comme la température après dénaturation
- (6) Panmictique: Se dit d'une population de micro-organismes où tous les individus peuvent échanger de l'information génétique. Ce phénomène crée une absence de biais d'association entre allèles de gènes marqueurs
- (7) « Core » génome / génome « accessoire »: Le « core » génome (génome cœur) est plus stable que le génome « accessoire », et abrite les fonctions essentielles de la bactérie. Il est conservé entre les souches d'une même espèce, alors qu'une grande partie des régions constituant le génome accessoire est constituée par des éléments mobiles et non-essentiels (p. ex. plasmides, transposons, séquences d'insertion, îlots de pathogénicité...)
- (8) CF: Se dit des sujets atteints de mucoviscidose (Cystic Fibrosis)

Publications de référence

- (1) Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, *et al.* Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;**406**:959-64
- (2) Curran B, Jonas D, Grundmann H, *et al.* Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:5644-9
- (3) Wiehlmann L, Wagner G, Cramer N, *et al.* Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;**104**:8101-6
- (4) Doleans-Jordheim A, Cournoyer B, Bergeron E, *et al.* Reliability of *Pseudomonas aeruginosa* semi-automated rep-PCR genotyping in various epidemiological situations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:1105-11
- (5) Kidd TJ, Grimwood K, Ramsay KA, *et al.* Comparison of three molecular techniques for typing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2011;**49**:263-8
- (6) Pirnay JP, Bilocq F, Pot B, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited. *PLoS One* 2009;**4**:e7740
- (7) Romling U, Wingender J, Muller H, *et al.* A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl Environ Microbiol* 1994;**60**:1734-8
- (8) Wolfgang MC, Kulasekara BR, Liang X, *et al.* Conservation of genome content and virulence determinants among clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**:8484-9
- (9) Mathee K, Narasimhan G, Valdes C, *et al.* Dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* genome evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:3100-5
- (10) Larbig KD, Christmann A, Johann A, *et al.* Gene islands integrated into tRNA(Gly) genes confer genome diversity on a *Pseudomonas aeruginosa* clone. *J Bacteriol* 2002;**184**:6665-80
- (11) Arora SK, Wolfgang MC, Lory S, *et al.* Sequence polymorphism in the glycosylation island and flagellins of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2004;**186**:2115-22
- (12) He J, Baldini RL, Deziel E, *et al.* The broad host range pathogen *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14 carries two pathogenicity islands harboring plant and animal virulence genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:2530-5
- (13) Klockgether J, Cramer N, Wiehlmann L, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* genomic structure and diversity. *Front Microbiol* 2011;**2**:150
- (14) Morales G, Wiehlmann L, Gudowius P, *et al.* Structure of *Pseudomonas aeruginosa* populations analyzed by single nucleotide polymorphism and pulsed-field gel electrophoresis genotyping. *J Bacteriol* 2004;**186**:4228-37
- (15) Selezska K, Kazmierczak M, Musken M, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited under environmental focus: impact of water quality and phage pressure. *Environ Microbiol* 2012;**14**:1952-67

- (16) Kidd TJ, Ramsay KA, Hu H, *et al.* Clonal *Pseudomonas aeruginosa* in Australians with cystic fibrosis. *Respirol* 2010;**15**:A19. <http://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:216734>
- (17) Kidd TJ, Gibson JS, Moss S, *et al.* Clonal complex *Pseudomonas aeruginosa* in horses. *Vet Microbiol* 2011;**149**:508-12

Autres publications identifiées

Cramer N, Wiehlmann L, Ciofu O, *et al.* Molecular epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in cystic fibrosis. *PLoS One* 2012;**7**:e50731

Etude comparative de la diversité génétique entre deux populations de P. aeruginosa isolées de patients CF en Europe et en Australie, et celle de souches environnementales ou isolées d'autres cas d'infection. Les auteurs ont confirmé la grande diversité génétique de la collection analysée, et la persistance de certains clones communs aux deux continents. La méthodologie appliquée par Wiehlmann et al. (2007) a été utilisée pour le profilage génétique des souches, ce qui confirme l'intérêt de cette méthodologie par rapport à d'autres outils utilisés antérieurement (e. g. MLST, PFGE).

Shankar J, Sueke H, Wiehlmann L, *et al.* Genotypic analysis of UK keratitis-associated *Pseudomonas aeruginosa* suggests adaptation to environmental water as a key component in the development of eye infections. *FEMS Microbiol Lett* 2012;**334**:79-86

Ce travail réalisé en Grande Bretagne sur une collection de souches de P. aeruginosa isolées de cas de kératite suggère la présence d'une lignée génétique spécialisée pour ce type d'infection, mais également isolée de milieux aquatiques. Ceci est cohérent dans la mesure où ce genre d'infection est communément contracté lors d'activités de baignade.

Sobral D, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, *et al.* A new highly discriminatory multiplex capillary-based MLVA assay as a tool for the epidemiological survey of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;**31**:2247-56

Les auteurs de ce travail ont développé une nouvelle méthodologie MLVA afin d'analyser la diversité génétique au sein d'une population de souches de P. aeruginosa isolées de patients atteints de mucoviscidose. Elle repose sur l'amplification de 16 loci VNTR via deux PCR multiplexes, suivie d'une électrophorèse capillaire pour évaluer et comparer la taille des fragments VNTR obtenus.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Contamination des denrées végétales par des bactéries pathogènes : nouveaux éléments pour une meilleure évaluation du risque

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Estelle LOUKIADIS

Université de Lyon, VetAgro Sup – Laboratoire d'études des microorganismes alimentaires pathogènes (LMAP) / Laboratoire national de référence pour les *E. coli* y compris les *E. coli* producteurs de Shiga-toxines (LNR STEC) – Marcy l'Etoile – France

Mots clés : contamination microbienne, exploitations agricoles, facteurs de risque, facteurs météorologiques et environnementaux, germination, graines germées, pathogènes alimentaires, prévision du risque, STEC, végétaux

Plusieurs épidémies alimentaires d'envergure liées à la consommation de végétaux contaminés consommés crus ont été recensées récemment (1-2). Les bactéries pathogènes les plus souvent incriminées sont : *Salmonella*, les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines et, dans une moindre mesure, *Listeria monocytogenes* (bien que fréquemment retrouvées dans ce type de produit) (2). Outre les conséquences sanitaires désastreuses de ces épidémies, des pertes financières considérables pour la filière de production agricole sont à déplorer (3).

La contamination des végétaux incriminés lors des épidémies s'effectue souvent avant leur récolte bien que des contaminations secondaires aient également été rapportées (1,4). De plus, certaines transformations, comme la germination, peuvent favoriser la multiplication des bactéries pathogènes potentiellement présentes dans les produits et augmenter le risque d'apparition d'épidémie, surtout lorsqu'elles sont effectuées à une échelle industrielle (1). Les articles de cette note de synthèse apportent de nouveaux éléments pour une meilleure évaluation du risque de la contamination des végétaux par les principales bactéries pathogènes alimentaires. L'article de Kim *et al.* (2012) présente des données sur la charge microbienne totale et la présence de pathogènes au cours du processus de production des graines germées. Les travaux de Strawn *et al.* (2012) s'intéressent à l'amont de la chaîne alimentaire en évaluant la prévalence et la persistance des bactéries pathogènes dans les champs. Ils proposent également une approche originale de modélisation du risque de contamination des champs à partir de facteurs environnementaux et météorologiques spécifiques.

Variation des niveaux de contamination microbienne et prévalence des bactéries pathogènes alimentaires dans la luzerne cultivée (*Medicago sativa*) et le colza (*Brassica napus*) durant la production industrielle de graines germées

Kim SA, Kim OM, Rhee MS. Change in microbial contamination levels and prevalence of foodborne pathogens in alfalfa (*Medicago sativa*) and rapeseed (*Brassica napus*) during sprout production in manufacturing plants. *Lett Appl Microbiol* 2012; Oct 10: doi: 10.1111/lam.12009.

Résumé

Afin d'obtenir, au cours du processus de production des graines germées, des données sur la charge bactériologique totale et la présence de bactéries pathogènes, les auteurs ont réalisé un total de 180 prélèvements de luzerne et de colza dans trois industries et à cinq étapes de production différentes. La charge bactériologique de chaque échantillon a été déterminée par dénombrement de la flore aérobie mésophile⁽¹⁾ et des coliformes⁽²⁾. Plusieurs espèces bactériennes pathogènes ont également été recherchées :

deux espèces dont l'habitat est tellurique, *Bacillus cereus* et *L. monocytogenes*; trois espèces zoonotiques⁽⁴⁾ *E. coli* O157:H7; *Salmonella spp.* et *Staphylococcus aureus*.

Les graines utilisées pour la production de graines germées contiennent entre 3,71 et 5,11 log UFC/g⁽³⁾ de flore aérobie mésophile¹ et entre 0,58 et 4,04 log UFC/g⁽³⁾ de coliformes⁽²⁾.

Le niveau de contamination globale augmente considérablement (jusqu'à 8 log UFC/g⁽³⁾ pour les coliformes²) au cours de l'étape de germination. Une légère réduction de cette contamination a été observée après le lavage de graines germées avant stockage (environ 1 log UFC/g⁽³⁾).

B. cereus a été isolé dans respectivement 40 % (8/20) et 70 % (14/20) des échantillons de luzerne et de colza analysés à un taux allant jusqu'à 3,23 log UFC/g⁽³⁾ lors de la germination et *L. monocytogenes* dans un échantillon de luzerne prélevé au stade du trempage.

Commentaire

Cette étude démontre que les graines destinées à la germination sont naturellement contaminées à leur arrivée dans les entreprises

non seulement par des bactéries indicatrices d'hygiène⁽⁵⁾ comme les coliformes⁽²⁾, mais également par des pathogènes potentiels comme *B.cereus*. De plus, il s'agit de la première étude à avoir analysé des échantillons prélevés à différents stades de la production de graines germées et à avoir évalué, en conditions industrielles, l'importance de la germination dans la multiplication des bactéries présentes.

Les prévalences et résultats des dénombrements présentés doivent être considérés avec précaution. Le plan d'échantillonnage⁽⁶⁾ présenté n'est pas suffisamment détaillé pour assurer la représentativité des résultats obtenus. Par ailleurs, le nombre et la taille des prises d'essai analysées sont probablement insuffisants pour détecter de façon fiable les bactéries pathogènes dont le niveau de contamination dans les produits investigués est faible et/ou hétérogène (5).

Ces résultats suggèrent que la contamination des graines germées associées aux épidémies alimentaires s'explique par celle des graines sèches, elles-mêmes contaminées lors de leur culture, en amont de l'usine. La germination, réunissant des conditions idéales pour la multiplication des bactéries initialement présentes, augmente encore le risque d'apparition d'épidémies (1).

Ces données soulignent aussi que le contrôle de l'hygiène des manipulateurs, des équipements (6) et de l'eau utilisée (7) est essentiel pour la maîtrise des contaminations microbiennes des graines germées au cours de leur production. Elles confirment également l'importance d'un lavage soigneux des légumes germés avant leur consommation afin de réduire leur charge bactérienne (même si certaines bactéries peuvent pénétrer à l'intérieur des tissus végétaux) (5).

Facteurs environnementaux et météorologiques influant la prévalence de trois pathogènes alimentaires dans les exploitations de production de fruits et légumes

Strawn LK, Fortes ED, Bihn EA, Nightinale KK, Gröhn YT, Worobo RW, Wiedmann M, Bergholz PW. Landscape and meteorological factors affecting prevalence of three foodborne pathogens in fruit and vegetable farms. *Appl Environ Microbiol* 2012; Nov 9. Epub ahead of print.

Résumé

Cette étude vise à évaluer la prévalence et la persistance de *L. monocytogenes*, *Salmonella* et STEC⁽⁷⁾ O157:H7 et non O157 dans les champs de production de fruits et légumes et à identifier les facteurs topographiques⁽⁸⁾, édaphiques⁽⁹⁾ et météorologiques qui pourraient permettre d'en prévoir la présence. Une étude longitudinale de deux ans, avec quatre campagnes de prélèvements par an, a ainsi été réalisée dans cinq exploitations agricoles volontaires, situées dans l'État de New York (USA). Dans chaque exploitation, quatre champs de végétaux destinés à être consommés crus ont été sélectionnés, de façon à être représentatifs de la diversité topographique de l'exploitation. Les résultats obtenus pour les 588 échantillons testés montrent que la prévalence de *L. monocytogenes*, *Salmonella* et des STEC⁽⁷⁾

est respectivement de 15,0 % (88/588); 4,6 % (27/588) et 2,7 % (16/588). *L. monocytogenes* et *Salmonella* ont été détectés plus fréquemment dans les eaux de surface⁽¹⁰⁾ alors que les STEC⁽⁷⁾ ont été retrouvés dans tout type d'échantillon. Toutes les espèces isolées montrent une grande diversité génétique et certains types sont retrouvés de façon récurrente dans les champs.

Des modèles de classifications arborescentes⁽¹¹⁾ ont été développés afin d'identifier les facteurs permettant de classer les sites en fonction de la présence ou de l'absence des pathogènes recherchés. Aucune classification arborescente⁽¹¹⁾ n'a pu être établie pour les STEC⁽⁷⁾ mais les résultats obtenus ont montré que la probabilité de présence des autres pathogènes dans les champs augmentait en fonction de facteurs environnementaux spécifiques de l'espèce recherchée : la probabilité de présence de *L. monocytogenes* augmente notamment avec la quantité d'eau disponible dans le sol, la proximité de points d'eau, de pâtures ou de surfaces imperméables (routes...) ainsi qu'avec la température. Celle de *Salmonella* est liée, quant à elle, à la vitesse de drainage du sol et au volume de précipitations.

Commentaire

Les données obtenues confirment que les principales bactéries pathogènes sont présentes dans les champs de culture des végétaux, en particulier dans les eaux de surface⁽¹⁰⁾ et les déjections fécales (8-9), avec des prévalences non négligeables. La caractérisation précise des souches isolées confirme que certaines sont capables de persister dans l'environnement agricole. De plus, leur grande diversité pourrait conforter l'hypothèse selon laquelle des échanges de gènes puissent avoir lieu au sein des communautés bactériennes de l'environnement et être à l'origine de l'émergence de nouveaux clones pathogènes (3,10).

De plus, bien que la physiologie des bactéries pathogènes dans l'environnement soit relativement connue (4), aucune donnée de terrain n'était disponible jusqu'alors pour aider à déterminer les plans d'échantillonnage⁽⁶⁾ à réaliser pour les détecter dans les cultures. Pour ce faire, les auteurs ont proposé une modélisation originale de la contamination des champs en l'envisageant comme un processus écologique (9). Cette modélisation a permis d'identifier des facteurs de risque environnementaux de la présence de bactéries pathogènes et de démontrer que tous les champs investigués ne présentent pas le même risque d'être contaminés.

Les données de prévalence obtenues peuvent être biaisées en raison du plan d'échantillonnage⁽⁶⁾ choisi, de la probable distribution non homogène des bactéries dans les échantillons comme le sol, des limites de sensibilité des techniques utilisées (surtout pour les échantillons composites) ou de la non prise en compte de facteurs comme le cultivar de la plante produite, le clone du pathogène présent ou le type d'animaux élevés à proximité (4).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Afin de développer des stratégies de prévention du risque d'infections alimentaires liées à la présence de bactéries pathogènes dans les végétaux, il est essentiel d'identifier les facteurs de risque associés « de la fourche à la fourchette ». Les facteurs de risque de contamination des végétaux avant la récolte restent les plus importants, même si certains processus comme la germination augmentent le risque de survenue d'épidémies. Les articles de cette note de synthèse présentent de nouvelles données sur ces aspects : l'étude de Kim *et al.* (2012) est la première à avoir évalué, en conditions industrielles et non en conditions de laboratoire, l'importance de la germination dans la multiplication bactérienne. Les travaux de Strawn *et al.* (2012) apportent de nouveaux éléments pour l'identification des champs de culture les plus susceptibles d'être contaminés grâce à des facteurs de risque environnementaux spécifiques. Ce type de modélisation de la présence des pathogènes dans les champs, plus transposable, pourrait permettre de prévenir le risque de contamination des végétaux avant récolte. Néanmoins, la prévention des épidémies alimentaires liées à la contamination de végétaux, comme celle due aux *E. coli* O104:H4 dans les graines germées, reste encore un véritable défi.

GENERAL CONCLUSION

*To develop strategies to prevent the risk of food poisoning due to the presence of pathogenic bacteria in plants, it is essential to identify risk factors "from the farm to the fork". Risk factors for plant contamination at preharvest level are the most important, even if some processes such as germination increase the risk of outbreak occurrence. The papers discussed here present new data on these aspects: Kim et al. (2012) have, for the first time, evaluated the importance of the germination process in bacterial proliferation under industrial rather than laboratory conditions. Strawn et al. (2012) bring new elements to identify produce fields that are most likely to be contaminated by determining specific environmental risk factors. This versatile and therefore more adaptable type of models for predicting the presence of pathogens in fields could help preventing the risk of contamination of plants before harvest. However, the prevention of foodborne outbreaks associated with plant contamination, such as the one due to *E. coli* O104:H4 in sprouts, remains a challenge.*

Lexique

- (1) Flore aérobie mésophile: La flore aérobie mésophile (aussi appelée flore totale) correspond à l'ensemble des bactéries se développant dans un milieu de culture conventionnel en présence d'oxygène et dont la température optimale de croissance se situe entre 25 et 40°C. Cette appellation peut donc regrouper aussi bien des micro-organismes pathogènes que non pathogènes.
- (2) Coliformes: Ensemble des bactéries en forme de bâtonnet (bacilles) ne formant pas de spores, à coloration de Gram négative, oxydase positive, aérobies ou anaérobies facultatives, capables de croître en présence de sels biliaries et de fermenter le lactose à des températures de 35 à 37°C (ISO 48321). Les coliformes existant en abondance dans les matières fécales des mammifères à sang chaud, la mise en évidence de coliformes est un indice de contamination fécale.
- (3) Log UFC/g: Logarithme décimal du nombre d'Unités Formant Colonie par gramme.
- (4) Zoonotiques: Relatif aux zoonoses, maladies qui se transmettent de l'animal à l'homme et vice-versa
- (5) Bactéries indicatrices d'hygiène: Ensemble des bactéries dont la présence traduit une contamination fécale indésirable du fait de mauvaises pratiques d'hygiène.
- (6) Plan d'échantillonnage: Un plan d'échantillonnage décrit la méthode de sélection des échantillons parmi un ensemble plus large (nombre, taille, critères de sélection) ainsi que les conditions d'extrapolation des résultats obtenus sur les échantillons à l'ensemble étudié. S'il est bien conçu et utilisé pour de la détection de microorganismes dans un lot précis, il définit la probabilité de détection des microorganismes dans ce lot.
- (7) STEC: (Shiga-Toxine producing *E. Coli*): Ensemble des bactéries de l'espèce *Escherichia coli* capables de produire une puissante toxine, la Shiga-toxine.
- (8) Facteurs topographiques: Les facteurs topographiques sont des facteurs abiotiques (physico-chimiques) se rapportant au modèle du terrain, à son exposition, à son relief, à son altitude par exemple
- (9) Facteurs édaphiques: Les facteurs édaphiques sont des facteurs abiotiques (physico-chimiques) se rapportant à la structure, à la perméabilité, la capacité de rétention d'eau des sols mais aussi à leur nature, pH, composition
- (10) Eaux de surface: Par opposition aux eaux souterraines, les eaux de surface correspondent à l'ensemble de l'eau qui se trouve à la surface ou proche de la surface du sol. Dans une zone donnée, il s'agit pour l'essentiel des cours d'eau, des lacs, des mares et des eaux de ruissellement des sols qui s'y trouvent.
- (11) Classification arborescente: Organisation des données de manière logique et hiérarchisée, utilisant une structure algorithmique d'arbre.

Revues de la littérature

- (1) **Soon JM, Seaman P, Baines RN.** *Escherichia coli* O104:H4 outbreak from sprouted seeds. *Int J Hyg Environ Health* 2012;**13** [Epub ahead of print]
- (2) **Doyle MP, Erickson MC.** Summer meeting 2007 - the problems with fresh produce: an overview. *J Appl Microbiol* 2008;**105**(2):317-30.
- (3) **Karch H, Denamur E, Dobrindt U, et al.** The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak. *EMBO Mol Med* 2012;**4**(9):841-8.
- (4) **Park S, Szonyi B, Gautam R, et al.** Risk factors for microbial contamination in fruits and vegetables at the preharvest level: a systematic review. *J Food Prot* 2012;**75**(11):2055-81.

Publications de référence

- (5) **Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).** Avis relatif à l'état des connaissances scientifiques et aux informations disponibles permettant de formuler des recommandations, suite à la survenue de plusieurs cas de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) observés en France en juin 2011, suspectés d'être liés à la consommation de graines germées. Juillet 2011
- (6) **Food and drug administration (FDA).** Final Update on Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Whole Cantaloupes. Juillet 2012.
- (7) **Michino H, Araki K, Minami S, et al.** Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol* 1999;**150**(8):787-96.
- (8) **Beuchat LR.** Vectors and conditions for preharvest contamination of fruits and vegetables with pathogens capable of causing enteric diseases. *Br Food J* 2006;**108**(6):38-53
- (9) **De'Ath G, Fabricius KE.** Classification and regression trees: A powerful yet simple technique for ecological data analysis. *Ecology* 2000;**81**(8):3178-92.
- (10) **Ahmed SA, Awosika J, Baldwin C, et al.** Genomic Comparison of *Escherichia coli* O104:H4 Isolates from 2009 and 2011 Reveals Plasmid, and Prophage Heterogeneity, Including Shiga Toxin Encoding Phage stx2. *PLoS One* 2012;**7**(11):e48228.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Propagation du virus de la grippe dans les transports aériens et survie du virus dans l'air ambiant

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Anne OPPLIGER

Institut Universitaire Romand de Santé au Travail – Université de Lausanne et Genève – Groupe des risques biologiques – Lausanne – Suisse

Mots clés : épidémie de grippe, risque infectieux, survie des virus, virus influenza

Chaque hiver en France, la grippe saisonnière touche entre 2 et 7 millions de personnes, dont environ 1 000 cas mortels, surtout parmi les personnes de plus de 65 ans. Elle constitue ainsi la première cause de mortalité par maladie infectieuse. L'agent causal est un virus à ARN très contagieux, pouvant appartenir à différent type (A, B ou C). Le type A est composé d'une large gamme de sous-types classés selon les différentes sortes et associations de protéines de surface du virus. Parmi ceux-ci, les sous-types H1N1 et H3N2 circulent actuellement chez l'Homme. La transmission inter-humaine de la maladie se fait principalement par voie aéroportée par le biais des gouttelettes riches en virus provenant des accès de toux et des éternuements des sujets infectés. Le coût sanitaire et social annuel de la grippe est estimé à 460 millions d'euros pour une épidémie moyenne. La prévention de la grippe repose sur une vaccination annuelle, proposée dans la plupart des pays industrialisés aux personnes à risque. Cependant, la couverture vaccinale en France n'était que de 23 % de la population générale en 2011-2012 (62 % chez les plus de 50 ans). Dès lors, environ 80 % des individus sont susceptibles de contracter la maladie. Les transports en commun constituent des environnements idéaux pour la dissémination des virus. En effet, la grande promiscuité entre les passagers potentiellement malades et les passagers sains favorise la propagation de la maladie. Dans ces conditions, l'évaluation du risque d'infection est utile pour appliquer une prévention ciblée. Le but du premier article analysé (Gupta *et al.*, 2012) était, précisément, d'évaluer le risque, pour un passager sain, de contracter le virus de la grippe dans un avion transportant un passager malade. Les auteurs du second article analysé (Pyankov *et al.*, 2012) ont estimé le temps de survie de différents sous-types de virus de la grippe dans l'air ambiant d'une chambre expérimentale.

Evaluation des risques liés aux agents infectieux aéroportés dans les avions

Gupta JK, Lin CH, Chen Q. Risk assessment of airborne infectious diseases in aircraft cabins. *Indoor Air* 2012;22:388-395.

Résumé

Cette étude menée en Chine a pour but d'évaluer, à l'aide de modélisation, le risque de transmission aéroportée du virus de la grippe dans la cabine d'un avion, lors d'un vol moyen courrier de 4 heures. Une estimation de la réduction de ce risque pour les passagers portant une protection respiratoire N95 (équivalent des FFP2⁽¹⁾ des normes européennes) a aussi été calculée. Dans un premier temps, les auteurs de l'étude ont utilisé le programme commercialisé "FLUENT" de mécanique des fluides numérique pour faire des simulations et prédire la distribution spatiale et temporelle des particules virales exhalées par un passager assis au centre de la cabine. Les informations nécessaires à la simulation incluaient entre autre les caractéristiques du flux d'air généré dans la cabine, du taux de renouvellement d'air fixé à 33,7 l/h, de la température, de l'humidité ainsi que des informations sur la quantité de particules virales générées lors d'accès de toux. Ces dernières données provenant d'études expérimentales précédentes. Dans un second temps, afin d'estimer la probabilité, chez les passagers sains, de développer

une infection suite à l'inhalation des particules virales, les auteurs ont utilisé une méthode déterministe (mesurant le nombre de particules virales sans tenir compte de la dose infectieuse) et une méthode probabilistique qui mesurait la probabilité d'être infecté en tenant compte de la dose infectieuse, de la susceptibilité individuelle et de la fréquence respiratoire. L'unité de dose infectieuse choisie étant le quantum (1 quantum = dose infectieuse nécessaire pour provoquer la maladie chez 63 % des personnes exposées). Les résultats montrent que les passagers sains, assis à côté du passager malade ont une plus grande probabilité d'être infectés. Cependant, des passagers situés assez loin derrière le passager émetteur ont aussi une plus grande probabilité d'inhaler des particules infectieuses que les autres passagers, en raison des mouvements d'air présents dans la cabine. Si l'on considère que le passager infecté génère 103 quanta/h, 3 passagers sur les 20 présents pourront être contaminés alors que si le passager infecté génère 5 226 quanta/h, les 20 passagers seront contaminés. Si l'on considère une situation où les passagers sains portent une protection respiratoire N95⁽¹⁾ (FFP2), aucun des passagers ne sera infecté avec une dose de 103 quanta/h et environ la moitié des passagers (11/20) seront infectés avec une dose de 5 226 quanta/h.

Commentaire

Cette étude très sérieuse a tenu compte de beaucoup de paramètres pour simuler la distribution spatiale et temporelle des particules infectieuses dans une cabine d'avion; elle s'est appuyée sur des données expérimentales pour estimer le nombre de particules pouvant être émises par des passagers malades et elle a utilisé deux approches différentes pour évaluer ensuite la probabilité de contamination des autres passagers. Dès lors, les résultats sont très robustes et fiables et doivent refléter précisément la situation réelle. De plus, les résultats sont en accord avec quelques cas rapportés dans la littérature (1-3). Le fait de pouvoir simuler différentes situations en modifiant certains paramètres est très intéressant puisque cela pourra permettre de trouver la situation optimale qui réduira au maximum la probabilité de contamination. On peut juste regretter que l'étude n'ait pas considéré le cas où le passager malade portait une protection respiratoire. Ainsi, les résultats auraient certainement été utiles à sensibiliser les passagers malades à porter des protections respiratoires afin de limiter la dispersion des germes dans l'avion, plutôt que de suggérer aux passagers sains de se protéger pour éviter d'inhaler de potentiels germes infectieux.

Inactivation du virus de la grippe dans l'air ambiant

Pyankov OV, Pyankova OG, Agranovski IE. Inactivation of airborne influenza virus in the ambient air. *J Aerosol Sci* 2012;53:21-28.

Résumé

Cette seconde étude, menée par une équipe australienne et russe, s'est attachée à étudier expérimentalement, la survie des 6 souches différentes de virus grippaux de type A (3 sous-types aviaires H5N1; 2 sous-types porcins H1N1 et un sous-type H3N2), dans l'air ambiant d'une chambre rotative de nébulisation d'aérosol. Ce système expérimental permet, aux particules virales, de rester en suspension dans l'air durant toute la durée de l'expérience. Les concentrations initiales de virus vivant aéroportés, dans la chambre, sont mesurées à l'aide de tests *in vitro* sur cultures de cellules. L'inactivation des virus au cours du temps (après 15, 30, 60 et 90 minutes) est estimée par la réduction d'un signal fluorescent. Ce signal étant proportionnel à la concentration de particules virales vivantes.

Les résultats montrent que 50 % des virus de souche H3N2 sont encore vivants après 90 minutes. Les 3 souches aviaires testées (3 sous-types de H5N1) sont plus fragiles puisque 50 % d'entre elles sont inactivées après 30 minutes et plus de 90 % après 90 minutes. Les deux souches porcines (2 sous-types H1N1) sont encore plus fragiles avec 80 % des virus inactivés après 30 minutes et plus de 95 % après 90 minutes.

Les auteurs signalent que ces aérosolisations expérimentales de virus ne reflètent pas vraiment les processus physiques d'aérosolisation par des êtres vivants et que des paramètres environnementaux tels que la température, l'humidité et le rayonnement UV peuvent aussi influencer l'inactivation des virus. Cependant, les conditions expérimentales choisies étaient représentatives des conditions d'air intérieur de locaux peu ventilés.

Commentaire

Les résultats de cette étude sont très intéressants et rassurants puisqu'ils montrent que les sous-types des virus pouvant être les plus virulents pour l'homme (responsable des dernières pandémies) sont rapidement inactivés dans l'air ambiant (environ 90 minutes). Un autre sous-type fréquemment rencontré chez l'homme semble mieux survivre (50 % encore infectieux après 90 minutes). Le modèle expérimental utilisé (tambour rotatif), était uniquement destiné à évaluer le temps de survie des virus en suspension dans l'air. Il ne permet pas d'estimer la diminution des concentrations aéroportées des virus suite à leur sédimentation sur le sol. On peut donc imaginer que ces résultats pourraient être légèrement surestimés par rapport à une situation où les gouttelettes chargées de virus, émises par les personnes malades, tombent au sol ou sur les surfaces avoisinantes. D'autre part, des facteurs importants pour la survie des virus grippaux, comme la température et l'humidité (4) n'ont pas été pris en compte.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Il ressort de la première étude que les virus de la grippe peuvent survivre jusqu'à 90 minutes dans l'air ambiant. Malheureusement, les conditions expérimentales d'hygrométrie et de température ne sont pas précisées ce qui est dommage étant donné la grande influence de ces paramètres sur la survie des virus grippaux. Cependant, ces conditions reflètent certainement les conditions de l'air ambiant d'endroits clos. Dans la deuxième étude, il est démontré que lorsque les virus de la grippe sont émis dans un espace clos (avion par exemple) par une personne infectée, le risque d'infection pour les voisins directs est plus élevé que pour les personnes plus éloignées. Ce risque dépend aussi du nombre de particules infectieuses émises par la personne malade. Si le malade émet une grande quantité de virus, le risque de contamination est quasi de 100 % pour toutes les personnes présentes dans l'espace clos. Cependant, le port d'une protection respiratoire permet de diminuer fortement le risque d'infection. Cette méthode déterministe et probabiliste peut être appliquée pour estimer le risque d'infection dans importe quel endroit clos (bus, métro, train, salle) sans procéder à de la métrologie. Ainsi, l'utilisation de cette méthode de modélisation pourra permettre de mieux comprendre l'épidémiologie de la grippe saisonnière.

GENERAL CONCLUSION

The first study shows that the influenza virus can survive for 90 minutes in the ambient air. Unfortunately, experimental conditions such as temperature and humidity, which are important factors influencing virus survival, are not specified. However, the conditions used may certainly be representative of closed ambient spaces. The second study shows that, when influenza viruses are released in a closed space (aircraft cabin) by an infected person, the risk of infection is higher for direct neighbors than for those further away. This risk also depends on the number of infectious viral particles released by the sick passenger. If the sick person releases a high amount of virus, the risk of contamination is almost 100 % for all persons present in the closed space. However, the wearing of a mask allows a strong decrease in the risk of infection. The approach and methods developed can easily be implemented in other closed spaces such as buildings, trains, metros and buses, to assess the infection risk without metrology, thus improving knowledge of influenza epidemiology.

Étude expérimentale ayant mesuré le nombre de virus de la grippe émis lors d'accès de toux. Une étude précédente sur le même sujet et par les mêmes auteurs a déjà fait l'objet d'une note d'actualité scientifique (BVS 2012; 15 :42-5).

Gustin KM, Belser JA, Katz JM, et al. Innovations in modeling influenza virus infections in the laboratory. *Trends Microbiol* 2012; 20 (6):275-81

Revue intéressante faisant le point sur les innovations dans le domaine de la modélisation des infections par les virus de la grippe
Usachev EV, Pankova AV, Rafailova EA, et al. Portable automatic bioaerosol sampling system for rapid on-site detection of targeted airborne microorganisms. *J Environ Monit* 2012; 14(10):2739-45.

Étude méthodologique décrivant un nouveau moyen de prélèvement des microorganismes aéroportés, y compris les particules virales.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Lexique

- (1) Protection respiratoire FFP2, N95 : Selon la norme européenne, les masques FFP1, FFP2 ou FFP3 retiennent respectivement 80 %, 94 % et 99 % des particules mesurant un millionième de mètre. Le masque filtrant N95, notamment utilisé aux États-Unis et au Canada filtre 95 % des micro-particules.

Publications de référence

- (1) **Kirking HL, Cortes J, Hall, et al.** Likely transmission of Norovirus on an airplane. *Clin Infect Dis* 2008;50:1216-21.
- (2) **Olsen SJ, Chang HL, Cheung TY, et al.** Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med* 2003;349:2416-22.
- (3) **Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al.** An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979;110:1-6.
- (4) **Shaman J, Kohn M.** Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3243-48.

Autres publications identifiées

Lindsley WG, Pearce TA, Hudnall JB, et al. Quantity and size distribution of cough-generated aerosol particles produced by influenza patients during and after illness. *J Occ Environ Hyg* 2012;9:443-9.

Focus sur l'échantillonnage de la poussière sédimentée avec des lingettes électrostatiques dans l'évaluation de l'exposition aux micro-organismes

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Hélène NICULITA-HIRZEL

Institut Universitaire Romand de Santé au Travail – Laboratoire des Risques Biologiques – Lausanne – Suisse

Mots clés : bactéries cultivables, bioaérosols, endotoxines, lingettes électrostatiques, moisissures cultivables, méthodes d'échantillonnage des micro-organismes, potentiel inflammatoire total d'un échantillon, poussière sédimentée

L'exposition aux microorganismes en environnement intérieur a été associée à la survenue de troubles respiratoires et symptômes allergiques chez les personnes exposées (1). Investiguer la relation dose-réponse entre exposition et effets sur la santé est essentiel dans la prévention de l'apparition de ces symptômes. Cependant, la mesure de l'exposition par prélèvement actif des bioaérosols est coûteuse et contraignante à mettre en place sur un grand nombre de sites en parallèle. C'est pourquoi les méthodes de prélèvement passif de la poussière sédimentée sont de plus en plus souvent envisagées pour répondre à cette problématique. Pour valider l'efficacité d'évaluation de l'exposition par ces dernières méthodes, il est nécessaire de montrer que la poussière sédimentée est bien représentative de la poussière inhalable. Le premier article cité dans cette note se propose de répondre à ce point. De plus, il faut identifier les facteurs qui peuvent influencer les concentrations en micro-organismes dans ces poussières sédimentées. Le deuxième article choisi dans cette note répond à ce dernier aspect.

Comparaison des méthodes d'échantillonnage pour l'évaluation de l'exposition aux micro-organismes dans l'environnement intérieur

Frankel M, Timm M, Hansen EW, Madsen AM. Comparison of sampling methods for the assessment of indoor microbial exposure. *Indoor Air*. 2012;22(5):405-14.

Résumé

Le but de cette étude était de comparer la fiabilité à évaluer l'exposition aux microorganismes (aux moisissures et bactéries cultivables, aux endotoxines) de différentes méthodes d'échantillonnage, aussi bien de la poussière aéroportée inhalable que de la poussière sédimentée, dans l'environnement intérieur. En outre, les auteurs ont voulu déterminer si la poussière sédimentée pendant plusieurs semaines pouvait être utilisée comme substitut aux poussières inhalables prélevées sur quelques heures. Les prélèvements ont été effectués dans cinq maisons danoises sur une année, entre avril 2010 et avril 2011. Deux méthodes de prélèvements de poussières inhalées ont été testées : par filtration GSP⁽¹⁾ (2) et par impaction en milieu liquide (BioSampler). Les prélèvements par filtration ont été réalisés sur des filtres en polycarbonate de 37 mm de diamètre et 1 mm de porosité pour la quantification des bactéries et particules fongiques aéroportées, et sur des filtres en téflon de 37 mm de diamètre et 1 mm de porosité pour la quantification des endotoxines et la mesure du potentiel inflammatoire total. La durée de prélèvement était de 6h par jour et le débit

moyen d'aspiration à travers ces filtres était de 3,5 l/min. Ces méthodes ont été comparées à trois méthodes de recueil de poussière sédimentée : électrostatique sur lingette (EDC⁽²⁾) (3-4), directement dans un collecteur (DFC⁽³⁾), (voir aussi réf. 5) ou avec un aspirateur muni d'une buse et d'un échantillonneur contenant un filtre de porosité 5-6 µm. L'efficacité d'échantillonnage des moisissures et des bactéries a été évaluée par culture sur milieu sélectif des poussières récupérées du support par lavage avec de l'eau supplémentée en Tween (Tween 80 à 0,05 % pour les filtres en polycarbonate et Tween 20 à 0,05 % pour les filtres en téflon). Les résultats de cette étude montrent que la filtration GSP est plus efficace pour collecter les micro-organismes aéroportés que le Biosampler, tout comme le EDC l'est pour collecter les poussières sédimentée par rapport à DFC. Le résultat majeur est la corrélation significative entre la quantification de moisissures recueillies par EDC avec celle recueillies à partir d'aérosols (GSP et BioSampler). Néanmoins cette corrélation n'a pas pu être établie pour les bactéries et les endotoxines.

Commentaire

Le point fort de l'article est la validation de la méthode d'échantillonnage de la poussière sédimentée sur lingette électrostatique pour la quantification de la fraction cultivable des particules fongiques. Ainsi, des études comparatives entre un grand nombre d'échantillons pourraient être menées pour déterminer les environnements plus ou moins exposants.

Néanmoins, ces résultats ne doivent pas être interprétés en valeur absolue afin d'éviter une sous-estimation de l'exposition. En effet, le nombre de micro-organismes cultivables isolés à partir de poussières sédimentées recueillies par EDC a été estimé comme bien moins important que celui des micro-organismes présents dans l'air inhalé. Afin que cette comparaison soit complète, il aurait été souhaitable que la composition en espèces des poussières inhalables et sédimentées soit déterminée et comparée, tout comme la taille des fragments recueillis dans ces deux types de poussières. Il aurait également été intéressant d'évaluer l'efficacité d'extraction de l'ADN⁽⁶⁾ à partir de ces lingettes et de comparer la quantité obtenue par PCR⁽⁴⁾ quantitative de quelques unes des espèces de micro-organismes entre les méthodes passives et actives.

Echantillonnage, extraction et quantification des bactéries, endotoxines, champignons et potentiel inflammatoire de la poussière sédimentée

Madsen AM, Matthiesen CB, Frederiksen MW, Frederiksen M, Frankel M, Spilak M, Gunnarsen L, Timm M. Sampling, extraction and measurement of bacteria, endotoxin, fungi and inflammatory potential of settling indoor dust. *J Environ Monitoring* 2012;14:3230-9.

Résumé

Dans le cadre de cette étude, les facteurs qui peuvent influencer l'échantillonnage des poussières sédimentées sur une lingette électrostatique (EDC), ont été identifiés. Les prélèvements ont été effectués dans 27 appartements danois en hiver (décembre – 8 mars) et au printemps (9 mars – mai) sur une durée de 12 à 15 jours.

Les auteurs mettent en évidence que la concentration des bactéries cultivables, d'endotoxines et des particules fongiques cultivables, augmente fortement lorsque les habitants sont présents pendant toute la durée de l'échantillonnage. La concentration de particules fongiques cultivables a été positivement corrélée avec le niveau d'humidité ambiant, et celle des bactéries l'a été avec la concentration en endotoxines. Néanmoins, la concentration obtenue pour les endotoxines et les bactéries de la fraction cultivables de cette poussière, est sous-estimée lorsque les lingettes sont placées dans une bibliothèque par rapport à un emplacement sur des surfaces non couvertes. La congélation des échantillons à -20°C avant extraction diminue drastiquement le nombre de bactéries et de moisissures cultivables alors qu'elle n'a pas d'effet si elle a lieu dans les conditions préconisées pour la conservation des bactéries: -80°C dans une solution aqueuse supplémentée en glycérol à 25 %. Il est à noter que, l'extraction à partir des lingettes ne permet de récupérer que $\sim 51\%$ des bactéries cultivables et $\sim 58\%$ des particules fongiques cultivables. Le pH⁽⁵⁾ des lingettes change avec leur chargement en poussières environnementales.

Commentaire

Le point fort de cet article est de mettre en évidence la forte influence de la présence des personnes dans le logement sur la quantité de poussière sédimentée récoltée. Ce paramètre devra donc être systématiquement relevé sur le terrain. De même, l'effet drastique de la congélation sur l'efficacité d'extraction de la fraction cultivable est notable. Néanmoins, il est regrettable que dans un contexte scientifique qui prône l'utilisation des outils moléculaires pour la quantification des micro-organismes, les auteurs n'aient pas testé l'effet de ces mêmes facteurs sur ce type de quantification.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le recueil de la poussière sédimentée sur des lingettes électrostatiques se révèle être une bonne alternative pour identifier et quantifier de manière relative les micro-organismes cultivables inhalés ainsi que certains de leurs composants tels que les endotoxines. Néanmoins, les valeurs obtenues par ces méthodes (unité par mg de poussière) ne peuvent pas être converties en unités directement utilisables pour exprimer une exposition individuelle (unité par m^3 d'air). De plus, le faible rendement d'extraction de microorganismes cultivables à partir de la poussière sédimentée tend à sous-estimer les niveaux d'exposition. Il reste à prouver si l'efficacité d'extraction de l'ADN à partir de ces lingettes en est également affectée. Par ailleurs, plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour pondérer les données quantitatives obtenues pour les différents micro-organismes avant comparaison entre échantillons: le temps de présence de personnes dans la résidence, la saison, le pourcentage d'humidité relative, l'extraction des micro-organismes avec ou sans congélation préalable. Il serait également judicieux d'évaluer l'effet de ces mêmes facteurs sur la taille des particules microbiennes échantillonnées et sur les espèces microbiennes qui sédimentent sur les lingettes grâce à d'autres outils tels que l'observation en microscopie ou l'identification par la biologie moléculaire.

GENERAL CONCLUSION

Electrostatic dust fall collector has been shown to be a good alternative to identify and quantify the relative cultivable microorganisms and some of their components, such as endotoxins. Nevertheless, the values obtained by that method (unit per mg of dust) cannot be directly converted to units used for expressing individual exposure (unit per m³ of air). In addition, the low extraction efficiency of cultivable microorganisms from dust collected by this passive method tends to underestimate the level of exposure. The second article identifies several factors that must be taken into account in weighing the quantitative data obtained for the different microorganisms before comparing samples: time spent by people in their residence, the season, the percentage of relative humidity, the method of extraction of microorganisms with or without prior freezing. It would also be wise to confirm the effect of these factors on the particle size and on the quantity of different microbial species with other tools such optical microscopy or molecular biology.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Lexique

- (1) GSP : Méthode d'échantillonnage par filtration des poussières totales de « Gesamtstaubprobenahme filter sampler »
- (2) EDC : Electrostatic dust fall collector : collecteur électrostatique de poussières sédimentées
- (3) DFC : Dust fall collector : collecteur de poussière sédimentées
- (4) PCR : Réaction en chaîne par polymérase
- (5) pH : Potentiel hydrogène
- (6) ADN : Acide désoxyribonucléique

Publications de référence

- (1) Douwes J, Thorne P, Pearce N, *et al.* Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg* 2003; **47**:187–200.
- (2) Kenny LC, Aitken R, Chalmers C, *et al.* A collaborative European study of personal inhalable aerosol sampler performance. *Ann Occup Hyg* 1997; **41**:135–53.
- (3) Normand AC, Vacheyrou M, Sudre B, *et al.* Assessment of dust sampling methods for the study of cultivable-microorganism exposure in stables. *Appl Environ Microbiol* 2009; **75**(24): 7617–23.
- (4) Noss I, Wouters IM, Visser M, *et al.* Evaluation of a low-cost electrostatic dust fall collector for indoor air endotoxin exposure assessment. *Appl Environ Microbiol* 2008; **74**:5621–7.
- (5) Würtz H, Sigsgaard T, Valbjorn O, *et al.* The dustfall collector – a simple passive tool for long-term collection of airborne dust: a project under the Danish Mould in Buildings program (DAMIB). *Indoor Air* 2005;**15**(Suppl 9): 33–40.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Milieux

Étude de l'exposition et des sources de particules fines par mesures satellites de l'épaisseur optique des aérosols, la granulométrie des particules, et la radioactivité naturelle au sol

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Ilias KAVOURAS et Marie-Cécile CHALBOT

Université de l'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et Professionnelle – Little Rock – États-Unis

Mots clés : aérosols, contribution des sources, exposition, masses d'air, modélisation, $PM_{2,5}$, PM_{10} , radioactivité, trajectoires

L'inhalation de particules est associée à des problèmes de santé aigus et chroniques et induit une hausse de la mortalité due à des maladies respiratoires et cardio-vasculaires, une augmentation des visites aux urgences et des hospitalisations pour asthme ou bronchite, surtout chez les enfants, les personnes âgées et les personnes ayant des antécédents médicaux (1,2). Les études d'exposition aux particules se basent sur les concentrations journalières en masse des particules ambiantes obtenues à partir d'un (ou plusieurs) sites de surveillance fixes (2). Cependant, les corrélations entre les expositions personnelles et les concentrations ambiantes de particules de diamètre aérodynamique inférieur à $10 \mu m$ ($PM_{10}^{(1)}$) ou inférieur à $2,5 \mu m$ ($PM_{2,5}^{(2)}$) sont assez faibles (3,4). Cette différence s'explique par la variation spatiale des particules, leur granulométrie (3), ainsi que le manque de prise en compte de leurs sources en intérieur telles que le chauffage, la cuisson, et les activités ménagères (5,6). Les deux publications analysées décrivent d'une part une nouvelle approche statistique pour prévoir au niveau du sol les taux de $PM_{2,5}$ par mesures satellitaires de l'épaisseur optique des aérosols (AOD) et d'autre part, l'utilisation de la granulométrie des particules et des mesures de radioactivité naturelle pour identifier les sources des particules.

Utilisation de l'épaisseur optique des aérosols mesurée par satellite et du regroupement spatial, pour prévoir les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$

Lee HJ, Coull BA, Bell ML, Koutrakis P. Use of satellite-based aerosol optical depth and spatial clustering to predict ambient $PM_{2,5}$ concentrations. *Environ Res* 2012;118:8-15.

Résumé

L'article de Lee *et al.* présente une approche statistique qui combine des modèles de régression linéaire et d'analyse spatiale de clusters pour prévoir les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}^{(2)}$ à partir des AOD⁽⁴⁾ mesurées par MODIS⁽⁵⁾ et des mesures de 69 stations sol de $PM_{2,5}$ dans la région de la Nouvelle-Angleterre aux États-Unis pour la période 2000-2008. L'analyse est effectuée dans une grille de 582 cellules de 10 km x 10 km quand il y a des mesures d'AOD. Dans un premier temps une nouvelle méthode de calibration basée sur la modélisation linéaire des effets mixtes (fixes et aléatoires) donnant les relations entre $PM_{2,5}$ des 69 sites de surveillance et des mesures d'AOD a été utilisée. La corrélation entre les valeurs de $PM_{2,5}$ prévues par le modèle obtenu et les valeurs mesurées est linéaire ($R^2 = 0,88$). Pour les jours où il

n'y a pas de mesures d'AOD, une différence atteignant $20 \mu g/m^3$ (50 %) entre les valeurs prédites et mesurées fut observée pendant plusieurs jours. Puis, par analyse de cluster des données des sites de surveillance mesurés chaque jour, neuf clusters pour les jours ayant les mêmes niveaux de $PM_{2,5}$ ont été identifiés. Un modèle généralisé additif (GAM) reliant la valeur régionale de $PM_{2,5}$ (concentration moyenne de tous les sites de mesure) et la valeur de $PM_{2,5}$ prévue a été développé pour chaque cluster. Ainsi, les résultats du modèle général et les mesures sol présentent une corrélation forte ($R^2 = 0,83$) et une erreur relative moyenne faible (3,5 %). L'application du GAM obtenu permet de prévoir les $PM_{2,5}$ pour chaque cellule pendant les jours où les conditions météorologiques ne permettent pas de mesures d'AOD.

Commentaire

Cet article est intéressant car il développe et teste un modèle statistique permettant de prévoir les valeurs de $PM_{2,5}$ lorsque les données satellitaires des AOD ne sont pas disponibles en utilisant un nouvel outil de calibration réactualisé chaque jour. Ce modèle est très utile car il apporte des données tenant compte de l'hétérogénéité spatiale des $PM_{2,5}$ pour optimiser l'estimation de

l'exposition lors d'études épidémiologiques (7). Toutefois, quand des nuages de particules fines émises par les feux de forêts, ou d'autres épisodes de pollution, s'élèvent à des altitudes plus élevées, l'exposition aux $PM_{2,5}$ au sol peut être surestimée (8,9). Les $PM_{2,5}$ comptent pour 10 % de la masse des particules et pour 50 % de l'AOD du fait de leurs propriétés optiques. L'exposition aux $PM_{2,5}$ peut être considérablement sous-estimée, surtout dans les régions à forte contribution en particules grossières (Europe du Sud, Sud des États-Unis, Chine, Afrique du Nord), et un autre modèle de calibration, ou une autre méthode telle que l'utilisation des modèles physiques d'aérosols et l'assimilation des observations satellite d'AOD, devient nécessaire. Dans l'article, le bon accord entre les prévisions et les $PM_{2,5}$ mesurées est dû au fait que les particules de la région étudiée sont formées en grande partie d'aérosols secondaires (sulfates et nitrates) qui constituent une grande partie des particules très fines ($<1\mu m$), qui reflètent le mieux la variation des AOD. Les divergences qui apparaissent certains jours peuvent s'expliquer par une différente composition chimique de ces particules à un jour donné qui joue sur la taille des particules (10). Une calibration s'appuyant sur un vaste réseau de surveillance au sol reste nécessaire pour minimiser les erreurs et prévoir avec fiabilité les $PM_{2,5}$. Cette méthode mérite d'être validée pour d'autres régions pour lesquelles la nature et les sources d'aérosol sont différentes.

Pertinence de l'analyse spectrale de la taille des aérosols comme support à des études qualitatives de répartition des sources

Manigrasso M, Febo A, Guglielmi F, Ciambottini V, Avino P. Relevance of aerosol size spectrum analysis as support to qualitative source apportionment studies. *Environ Poll* 2012;170: 43-51.

Résumé

L'article de Manigrasso *et al.* développe une méthode prenant en compte la granulométrie des particules et les mesures de radioactivité naturelle comme un outil capable d'identifier les contributions des sources locales ou éloignées. Les auteurs ont étudié les variations des concentrations horaires de PM_{10} , $PM_{2,5}$ et radon, et de la granulométrie des particules ($d_a^{(6)}$ variant de 0,5 à 20 μm) au cours de deux épisodes de PM_{10} élevés ($> 50 \mu g/m^3$) les 20-23 et les 28-30 Juin 2006, sur une région autour de Rome. Les 20-23 Juin, la hausse des particules concerne les particules grossières ($1,98 \mu m < d_a < 5,05 \mu m$), les niveaux de particules fines ($0,58 \mu m < d_a < 0,78 \mu m$) n'ayant pas évolué. L'analyse des trajectoires inverses des masses d'air (modèle HYSPLIT⁽⁷⁾) et l'analyse des émissions et du transport de poussières (modèle DREAM⁽⁸⁾) montraient l'influence des poussières minérales grossières provenant d'Afrique du Nord. Les 28-30 Juin, les contributions relatives des particules grossières et fines fluctuent. Les particules grossières dominent la fraction PM_{10} le premier jour, puis les deux jours suivants ce sont les particules fines qui dominent. La baisse de la radioactivité naturelle qui indique l'advection⁽⁹⁾ des masses d'air de provenance différente correspond à une hausse des particules fines. Les trajectoires des masses d'air, le modèle NAAPS⁽¹⁰⁾ prévoyant la distribution

spatiale des aérosols et les mesures des concentrations du sulfate au site de mesure le plus proche, montrent l'influence des poussières du Sahara le 28 juin, et confirment l'advection des masses d'air pollué d'Europe occidentale riche en particules fines, les 29-30 Juin.

Commentaire

Cette étude décrit un outil intéressant et innovant utilisant les mesures de radioactivité pour identifier les variations de la nature des sources puis quantifier leur impact sur la masse des particules. La taille est une propriété essentielle des particules qui contrôlent leur devenir atmosphérique et leurs effets sur la santé. La granulométrie est un outil important car il permet de différencier les particules fines de sources anthropogéniques des particules grossières de sources naturelles. Cependant, elle ne fournit pas d'informations chimiques spécifiques de chaque source. Les études de contribution des sources s'appliquent parfaitement pour les données de spéciation chimique en raison des profils chimiques uniques et stables entre la source et le récepteur. L'étude ici ne tient pas compte des sels marins, source importante de particules grossières atmosphérique dans le sud de l'Europe dont la contribution augmente avec le trafic maritime (suspension dans l'air), et qui se mêlent aux masses d'air provenant d'Afrique du Nord et passant au-dessus de la Méditerranée (11,12). La composition chimique et les propriétés des particules grossières peuvent donc varier. Les mesures de radioactivité et la granulométrie ne permettent pas de différencier les particules primaires liées au trafic (noir de carbone, métaux lourds) des aérosols secondaires inorganiques (par exemple, sulfates issus de l'oxydation de $SO_2^{(11)}$ par les centrales électriques et les raffineries de pétrole) qui se sont accumulés dans les particules fines et présentent des risques relatifs significativement différents, de développer des maladies respiratoires et cardio-vasculaires. Par conséquent, la granulométrie et l'étude des masses d'air doivent être utilisées en parallèle pour compléter ou vérifier les études de contribution des sources et d'évaluation des risques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La caractérisation précise des expositions aux particules est essentielle afin d'obtenir des estimations fiables de leurs effets aigus et chroniques sur la santé. Les deux études proposent deux approches nouvelles et différentes de méthodes de régression spatiale, d'analyse des trajectoires et de radioactivité naturelle, en lien avec les efforts de recherche actuels pour améliorer la résolution spatiale et temporelle des modèles traditionnels de prévisions d'exposition et de détermination des sources de particules (par exemple exposition personnelle et spéciation chimique). Les résultats obtenus sont en accord avec ceux des méthodes traditionnelles. Cependant, les tests pour valider ces nouvelles techniques ont été effectués dans des régions ayant des sources d'aérosols spécifiques, et leur applicabilité doit être élargie. Certaines limitations posent encore problème telles que la prévalence des particules fines sur les mesures d'AOD, la non-spécificité de la taille des particules et leurs origines variées. La combinaison de ces deux méthodes peut servir à raffiner les estimations des contributions de sources en altitude (>1000 m d'altitude) et locales (dans un rayon de 10 km). En outre, la détermination de la masse des particules ambiantes et leur caractérisation chimique restent nécessaires pour développer, calibrer et valider des modèles statistiques fiables et précis. Les deux études contribuent à l'élargissement du champ d'application des mesures d'exposition actuelles, et à l'obtention d'une plus grande précision et robustesse.

GENERAL CONCLUSION

The accurate characterization of exposures to particles is essential in order to obtain reliable estimations of their acute and chronic health effects. Both studies suggest two different and novel approaches to spatial regression methods, trajectory and natural radioactivity analyses, in conjunction with the current research effort to improve the spatial and temporal resolution of traditional forecast models of exposure and sources apportionment of particles, (e.g. personal exposure and chemical speciation). The outputs obtained are in agreement with those of traditional methods. However, the tests to validate the new models were performed in areas with specific aerosol sources, and their applicability must be extended. Some limitations remain, such as the prevalence of fine particles on AOD measures, non-specificity of particle size and different source contribution. The combination of the two studies can refine the estimations of source contributions from sources at distances >1,000 m of altitude or local contributions (within 10 km). In addition, ambient particle mass measurements and chemical characterization are still required to develop, calibrate and validate reliable and precise statistical models. Both studies contribute to extend the scope of actual exposure measurements and improve their accuracy and robustness.

Lexique

- (1) PM₁₀: Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm
- (2) PM_{2,5}: Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm
- (3) Granulométrie: Mesure du nombre de particules réparties dans des intervalles de taille prédéfinis par spectroscopie optique.
- (4) AOD: Épaisseur optique des aérosols, exprime les contenus en aérosols de la couche inférieure de l'atmosphère, révèle si l'atmosphère est plutôt opaque ou transparente.
- (5) MODIS: Spectroradiomètre prenant des images à résolution moyenne, à bord des satellites de la NASA, de toute la surface du globe tous les 1 à 2 jours.
- (6) d_a: Diamètre aérodynamique
- (7) HYSPLIT: Modèle utilisé pour reconstituer sur plusieurs jours les trajectoires simples de parcelles d'air à une altitude donnée. Il s'applique également pour modéliser la dispersion dans l'air de polluants individuels, et simuler la déposition des particules.
- (8) DREAM: Modèle d'émission et de transport des poussières minérales
- (9) Advection: Transport vertical qui entraîne un mélange des masses d'air près du sol et des couches supérieures de l'atmosphère.
- (10) NAAPS: Modèle de prédiction de la pollution atmosphérique par le Laboratoire de recherche navale basé à Monterey, États-Unis.
- (11) SO₂: Dioxyde de soufre
- (12) LUR: Modèle de régression par étude de l'utilisation des sols (Land-use Regression model). Ce modèle est utilisé en épidémiologie pour caractériser l'exposition à la pollution et ses effets sur la santé pour les personnes résidant dans les zones urbaines. Il prend en compte le type de route proche de la résidence de ces personnes, la circulation, la topographie, la densité de la population, et d'autres paramètres de couverture des sols.
- (13) NO₂: Dioxyde d'azote.

Publications de référence

- (1) Host S, Larrieu S, Pascal L, *et al.* Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occup Environ Med* 2005;65 (8):544-51.
- (2) Zeger SL, Dominici F, McDermott A, *et al.* Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centers (2000-2005). *Environ Health Perspect* 2008;116 (12):1614-9.
- (3) Boudet C, Zmirou D, Poizeau D. Fraction of PM_{2,5} personal exposures attributable to urban traffic: a modelling approach. *Inhal Toxicol* 2000;12 (S1):41-53.
- (4) Williams R, Suggs J, Zweidinger R, *et al.* The 1998 Baltimore Particulate Matter Epidemiology-Exposure Study: Part 2.

- Personal exposure assessment associated with an elderly study population. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;**10** (6):533-43.
- (5) **Ebelt S, Petkau AJ, Vedal S, et al.** Exposure of chronic obstructive pulmonary disease patients to particulate matter: relationships between personal and ambient air concentrations. *J Air Waste Manag Assoc* 2000;**50** (7):1081-94.
- (6) **Hoek G, Kos G, Harrison RM, et al.** Indoor-outdoor relationships of particle number and mass in four European cities. *Atmos Environ* 2008;**42** (1):156-69.
- (7) **Bell ML, Ebisu K, Peng RD, et al.** Hospital admissions and chemical composition of fine particle air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179** (12):1115-20.
- (8) **Li Z, Zhao X, Kahn R, et al.** Uncertainties in satellite remote sensing of aerosol and impact on monitoring its long-term trend: a review and perspective. *Ann Geophys* 2009;**27** (7):2755-70.
- (9) **Weinsierl B, Sauer D, Esselborn M, et al.** Microphysical and optical properties of dust and tropical biomass burning aerosol layers in the Cape Verde region-an overview of the airborne *in situ* and lidar measurements during SAMUM-2. *Tellus B* 2011;**63** (4):589-618.
- (10) **Burr ML, Zhang Y.** Source apportionment of fine particulate matter over the Eastern U.S. Part II: source apportionment simulations using CAMx/PSAT and comparisons with CMAQ source sensitivity simulations. *Atmos Poll Res* 2011;**2** (3):318-36.
- (11) **Koulouri E, Saariskoski S, Theodosi C, et al.** Chemical composition and sources of fine and coarse aerosol particles in the Eastern Mediterranean. *Atmos Environ* 2008;**42** (26):6542-50.
- (12) **Pandolfi M, Gonzalez-Castanedo Y, Alastuey A, et al.** Source apportionment of PM₁₀ and PM_{2.5} at multiple sites in the strait of Gibraltar by PMF: impact of shipping emissions. *Environ Sci Poll Res* 2011;**18** (2):260-9.

liées aux modèles de régression des données spatiales, de sources de PM_{2.5}, d'influence de la chimie des PM_{2.5}, discutées dans cette note, n'ont pas été prises en compte. De plus, la prévalence de l'asthme ne prend pas compte de la variation des exacerbations d'asthme qui sont liées à la pollution ambiante, personnelle ou intérieure.

Svendsen ER, Gonzales M, Mukerjee S, et al. GIS-modeled indicators of traffic-related air pollutants and adverse pulmonary health among children in El Paso, Texas. *Am J Epidemiol* 2012;**176** (S7):S131-S141.

Cet article étudie le lien entre exposition personnelle au NO₂ estimée par le modèle LUR et les mesures des indicateurs de la fonction respiratoire par spirométrie chez des enfants d'El Paso, Texas.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Autres publications identifiées

Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, et al. Development of land use regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas; Results of the ESCAPE project. *Environ Sci Technol* 2012;**46** (20):11195-205.

Cette étude, ESCAPE, présente le développement d'un modèle de régression par étude de l'utilisation des sols (LUR⁽¹²⁾) de 20 sites européens pour modéliser la variation spatiale à petite échelle et prévoir les expositions à l'adresse résidentielle des participants.

Anderson HR, Butland BK, van Donkelaar A, et al. Satellite-based estimates of ambient air pollution and global variations in childhood asthma prevalence. *Environ Health Perspect* 2012;**120** (9):1333-9.

Cette étude présente un modèle pour prévoir la relation entre exposition aux PM_{2.5} et NO₂⁽¹³⁾ en utilisant les données satellitaires et la prévalence d'asthme dans le monde entier. Les auteurs n'ont pas trouvé d'associations significatives entre pollution ambiante et prévalence de l'asthme. Cependant, de nombreuses limitations

Détermination des critères à prendre en compte dans l'évaluation des risques liés aux installations de stockage de déchets

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Arnaud GAUTHIER

Université Lille 1 – Laboratoire Génie-Civil et géoEnvironnement – Villeneuve d'Ascq – France

Mots clés : décharge, évaluation des risques, polluants organiques, transfert des eaux

L'exploitation des installations de stockage des déchets est fréquemment la cause de désordres environnementaux (1,2). Si ceux-ci sont atténués grâce à la mise en place d'une réglementation efficace, on peut se poser la question du devenir de tels sites une fois leur activité terminée. Ainsi en France, hormis les déchets inertes, seuls déchets encore admis en ISD⁽¹⁾ au regard de la loi du 13 juillet 1992, aucun autre déchet ne peut être enfoui du fait notamment de son caractère évolutif (décomposition, fermentation). Cependant, dans le monde, de nombreux pays gèrent encore leurs déchets par le biais d'un enfouissement (3-5). Pour l'ensemble de ces pays, il est donc extrêmement important de comprendre l'évolution des installations de stockage, et notamment après leur fermeture afin de pouvoir anticiper la nature des rejets éventuels ainsi que la durée de ceux-ci. En effet, les volumes de déchets accumulés sont le plus souvent très importants (plusieurs milliers de m³) avec en outre, une grande hétérogénéité dans leurs compositions. Nous pourrions alors assister à des évolutions extrêmement variables surtout si l'on prend en compte le facteur climatique (température, précipitations...) qui peut lui aussi jouer sur le devenir de ces sites. Les articles étudiés ci-après permettent d'aborder ces questions en s'intéressant à la fois à des sites anciens (plus de 20 ans après leur fermeture), mais également à des sites encore en exploitation afin de voir les pratiques à mettre en place avant leur recouvrement.

Une nouvelle méthode pour l'évaluation environnementale de décharges de déchets solides urbains

Ghanbari F, Amin Sharee F, Monavari M, Zaredar N. A new method for environmental site assessment of urban solid waste landfills. *Environ Monit Assess* 2012;184:1221-30.

Résumé

L'article étudié ici s'intéresse à la mise en place de nouvelles méthodes pour évaluer l'impact environnemental de décharges urbaines. Deux sites sont ainsi étudiés, situés tous deux en Iran. Le premier, Rasht située en zone humide (avec des précipitations annuelles de 1359 mm) et le second Andisheh dans un contexte aride (précipitation de 127 mm par an). Pour chacun de ces sites, 53 paramètres ont été évalués selon la méthode Monavari 95-2⁽²⁾ (7). Ces paramètres prennent en compte des critères physiques (principalement en termes de distance par rapport à des zones sensibles, plus quelques critères relatifs au sol, à l'eau et au vent), environnementaux et de santé (type de déchets, pollution induite...) mais également les capacités de la décharge et les contraintes liées au site. Une note allant de -4 à +4 est ainsi affectée à chacun de ces paramètres afin d'obtenir une note finale. Celle-ci permet de classer la décharge sur une échelle d'acceptabilité. Il apparaît ainsi que d'une manière générale la décharge d'Andisheh située en zone aride obtient de meilleures scores que celle en zone humide. Si cette différence est relativement faible pour les paramètres généraux (avec respectivement -3 et 7), elle apparaît plus nettement en ce qui

concerne les contraintes liées à l'environnement et à la santé avec un total de -32 pour Rasht et 47 pour Andisheh. A la lumière de ces critères, il apparaît que la décharge de Rasht serait classée comme inacceptable (avec une note globale de -8) et qu'une intervention urgente serait nécessaire concernant sa remise en état. Le site d'Andisheh quant à lui obtiendrait un avis positif (la somme des paramètres étant de 99) même si des aménagements notamment environnementaux s'avèreraient nécessaires.

Commentaire

Le travail présenté dans cet article apporte un nouvel éclairage sur l'évaluation que l'on peut faire d'une installation de stockage de déchets. Il essaye en effet d'avoir une vue globale en prenant en compte un grand nombre de critères parfois négligés ou oubliés dans d'autres études. La méthode s'apparente aux outils de hiérarchisation multicritères, mais en innovant par le grand nombre de critères pris en compte. Cependant, même si le nombre de paramètres est important, un biais peut exister quant à la non-pondération de ceux-ci. Il est en effet dommage de ne pas avoir hiérarchisé ces différents critères. On peut en effet s'interroger sur la pertinence d'apporter la même importance à la pollution de l'air environnant ou à la présence d'une route à proximité par exemple. D'autre part, seuls deux sites ont été pris en compte lors de cette étude. Sans doute est-ce trop faible pour pouvoir valider une telle méthode.

Application d'une méthode de bilan massique des contaminants à une ancienne décharge pour évaluer l'impact sur les ressources en eau

Thomsen NI, Milosevic N, Bjerg PL. Application of a contaminant mass balance method at an old landfill to assess the impact on water resources. *Waste Manag* 2012;32:2406-17.

Résumé

Les sites anciens de stockage des déchets posent d'importants problèmes environnementaux, notamment en ce qui concerne l'impact sur la ressource en eau. L'étude présentée ici s'intéresse aux transferts de différents contaminants issus d'une ancienne décharge en couplant des données historiques et d'autres plus actuelles obtenues en 2009. Le site étudié est l'ancienne décharge Risby située au Danemark, sans membrane ni recueil des lixiviats. Cette décharge fermée en 1985 a accueilli pendant plus de 25 ans des déchets pour un volume total de plus de 500 000 m³. Située sur une épaisse couche d'argile, elle est depuis sous surveillance au moyen d'un réseau de piézomètres. L'estimation des bilans dans cette étude repose sur un suivi durant la période 1986-2009 des eaux recueillies dans les 2 couches géologiques sous jacentes (argile et aquifère calcaire) et s'infiltrant dans le cours d'eau voisin. 3 paramètres ont été particulièrement suivis : les concentrations en chlorures, COD⁽³⁾ et ammonium⁽⁴⁾. Des bilans de masse annuels ont été calculés afin d'estimer les flux de polluants produits et transférés vers les eaux de surface et la nappe. Les résultats obtenus mettent en évidence une perte de 3 658 kg de chlorure par an ce qui pourrait s'expliquer par une forte diminution des teneurs en cet élément dans les lixiviats⁽⁵⁾ de décharge entre 1990 et 2010 (respectivement 1 000 et 200 mg L⁻¹), mais surtout par un très fort départ de ces chlorures vers les eaux de surface (plus de 15 tonnes par an). Concernant le COD, le bilan est positif avec un gain de 200 kg par an, ce qui est un indicateur d'une dégradation toujours présente au sein de la décharge, et donc d'une activité de celle-ci. La contribution de la décharge en COD est en effet de 1 070 kg an⁻¹, soit le double des quantités apportées par les eaux de surface en amont du site. En ce qui concerne le troisième critère, les ions ammonium, le bilan massique global est très déficitaire avec une perte de 297 kg an⁻¹. Pour cet élément, la contribution de l'ancienne décharge est extrêmement faible avec seulement 48 kg an⁻¹, soit moins que l'apport des eaux de surface.

Commentaire

En s'intéressant à l'hydrochimie à la fois de surface mais également de la nappe sous-jacente, cette étude permet d'avoir une vision très claire et bien intégrée de la problématique de la contamination des eaux par une ancienne décharge en s'appuyant notamment sur les directives européennes de protection de l'eau. Le nombre de point de contrôle est suffisamment important (5 piézomètres au droit du site, 5 en grande périphérie et 9 en bordure aval, ainsi qu'un système d'échantillonnage des eaux s'infiltrant des berges vers le cours d'eau) pour avoir une bonne représentativité des données obtenues. Une des critiques qui pourrait être faite concerne l'absence de réel point de référence.

En effet, seul un point (S13) est réellement en amont du site au regard des isopièzes⁽⁶⁾. Or, peu d'informations sont disponibles concernant ce forage, notamment sa profondeur. En outre, il apparaît que les concentrations en métaux dans ce forage sont relativement importantes et supérieures à la partie aval notamment pour les sulfates. Un ou deux autres points de référence auraient peut être permis de voir s'il s'agissait là d'un simple artefact ou d'une contamination autre.

Métaux lourds, sels et résidus organiques présents dans d'anciennes décharges de déchets urbains et dans les eaux de surface des zones de transfert : Paramètres déterminants pour la prise en compte de leur impact

Pastor J, Hernandez AJ. Heavy metals, salts and organic residues in old solid urban waste landfills and surface waters in their discharge areas: Determinants for restoring their impact. *J Environ Manage* 2012;95:542-549.

Résumé

Même après leurs fermetures, de nombreuses décharges continuent de causer des dommages environnementaux, notamment en ce qui concerne la pollution des sols à proximité. Les travaux présentés dans cet article ont pour objectif de suivre l'évolution des paramètres physico-chimiques considérés comme déterminants afin de connaître les impacts sur l'environnement. Quinze sites situés en Espagne ont été étudiés. Il s'agit d'anciens sites de stockage de déchets ménagers ou industriels fermés depuis au moins 20 ans. Pour chacun des sites, des prélèvements de sols ont été effectués afin de déterminer les teneurs en métaux lourds mais également en polluants organiques (hydrocarbures, insecticides, HAP⁽⁷⁾). Des prélèvements d'eaux ont également été réalisés en vue de connaître les concentrations en polluants organiques et inorganiques. Par ailleurs, une identification des plantes présentes sur les sites, mais également des nématodes⁽⁸⁾ a été réalisée. Concernant les éléments traces métalliques, les valeurs restent majoritairement inférieures à celles de référence. Deux sites situés à San Lorenzo et El Escorial sont nettement au dessus de ces valeurs notamment en ce qui concerne le zinc (respectivement, 185 et 693 contre 140 mg kg⁻¹ pour la référence). En ce qui concerne les anions, seules les concentrations en nitrates mesurées dans les sols sont supérieures aux valeurs de référence. Le maximum étant atteint pour le site d'Arganda avec une concentration de 19 795 mg kg⁻¹. Certains sites se distinguent aussi par la présence de polluants organiques dans les sols, avec des dépassements de normes pour des phénols, le lindane, des hydrocarbures, des HAP et des PCB. Les eaux impactées contiennent de nombreux polluants et notamment des phtalates. La diversité écologique est elle aussi affectée par ces anciens sites. Les auteurs mettent ainsi en évidence une diminution de la biodiversité, probablement due aux conditions défavorables, à la toxicité de métaux lourds, de sels ou de polluants organiques. Les eaux de surface à proximité de ces anciennes décharges sont également impactées, mais dans des proportions moindres. Seul le site d'Aranjuez présentent des concentrations en cations

largement supérieures aux normes avec des concentrations en Ca de 410 mg L⁻¹, en sodium de 2736 mg L⁻¹ et en soufre de 270 mg L⁻¹. Ces fortes concentrations associées à une diminution de la diversité sur les sites étudiés montrent que ces sites, même 20 ans après leur fermeture, présentent des risques importants tant au niveau environnemental que sanitaire.

Commentaire

Si de nombreux travaux étudient le comportement des anciens sites de décharge au travers d'une même famille de polluants (métaux lourds, polluants organiques...), peu d'entre elles font une approche globale en combinant différents paramètres. Cette étude tire une grande partie de son originalité et de sa richesse de cette approche complémentaire. En étudiant, en effet, à la fois les concentrations (en métaux et polluants organiques) sur les sols des sites et dans les eaux à proximité, elle permet d'avoir une vision assez complète des polluants présents et de leurs transferts vers les eaux après leur fermeture. L'étude aborde aussi les effets sur les écosystèmes au travers de la biodiversité du couvert végétal et des nématodes du sol. Le grand nombre de sites étudiés (15) permet d'éliminer des points particuliers et valide pleinement cette étude. Il est toutefois dommage que peu d'informations soient disponibles concernant les sites eux-mêmes. En effet, rien n'est mentionné sur les volumes stockés, sur le type de déchets, ou bien encore sur la durée de vie de chacune des décharges. La mise en comparaison des sites en est alors délicate. De plus, aucune carte n'est présente. Seules les coordonnées sont mentionnées. Si celles-ci permettent de constater que les différents sites sont peu éloignés les uns des autres, aucune information n'est faite concernant par exemple les types de formations sous-jacents, ou bien encore la proximité des points d'eau ainsi que leurs nombres. Cela nuit un peu à la qualité de cette étude.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les trois articles présentés dans le cadre de cette note ont pour objectif de pouvoir définir différents paramètres permettant de suivre l'évolution de centres de stockage de déchets, que ceux-ci soient encore en activité ou arrêtés depuis des dizaines d'années. Il apparaît clairement que la seule prise en compte des critères chimiques (concentrations en certains éléments...) n'est pas suffisante pour évaluer pleinement les risques engendrés par de telles exploitations. En intégrant les paramètres hydrodynamiques, notamment au niveau des masses d'eaux souterraines, et les transferts associés, il devient alors possible de réaliser des simulations à moyen et long terme du devenir des éventuels polluants relargués par ces décharges. La prise en compte des différents modes de gestion de ces installations, tant à l'échelle européenne qu'internationale, permettrait d'apporter un grand nombre de résultats en vue de contraindre ces simulations.

GENERAL CONCLUSION

The goal of the three publications presented here is to define parameters to monitor waste disposal facilities, whether they are still active or closed since decades. It is clear that if only criteria taken into account are based on chemical properties (concentrations of some elements...), fully assessing the risks generated by such facilities is impossible. By integrating the hydrodynamic parameters, including groundwater mass balance and the associated transfers, it becomes possible to perform simulations over medium and long term fate of potential pollutants released by these facilities. Taking into account different ways of managing these facilities both at European and international level will provide larger number of results, and allow the constraint of simulations.

Lexique

- (1) ISD : Installation de Stockage de Déchets ; décharge
- (2) Méthode Monavari 95-2 : Méthode consistant à évaluer 53 paramètres (physiques, environnementaux...) en leur affectant une note allant d'excellent (+4) à extrêmement inadapté (-4)
- (3) COD : Carbone Organique Dissous
- (4) Ammonium : Ion chargé positivement résultant de la protonation de l'ammoniaque
- (5) Lixiviats : Liquide résiduel provenant de la décomposition des déchets
- (6) Isopièze : Courbe joignant les points d'une nappe qui sont à la même altitude
- (7) HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- (8) Nématode : Vers ronds, non segmentés mesurant 2 à 3 mm de long.

Publications de référence

- (1) El-Fadel M, Findikakis AN, Leckie JO. Environmental impacts of solid waste landfilling, *J Environ Manage* 1997;50:1-25.
- (2) Calvo F, Moreno B, Zamorano M, et al. Environmental diagnosis methodology for municipal waste landfills *Waste Manage* 2005; 25(8):768-79
- (3) Jha AK, Singh GP, Singh GP, et al. Sustainable municipal solid waste management in low income group of cities: a review. *Tropic Ecol* 2011; 52(1); 123-31.
- (4) Petts J. Municipal waste management: inequities and the role of deliberation. *Risk Anal* 2000; 20(6): 821-32.
- (5) Zamorano M, Molero E, Hurtado A, et al. Evaluation of a municipal landfill site in Southern Spain with GIS-aided methodology. *J Hazard Mater* 2008; 2(30):473-81.
- (6) Monavari M, Arbab P. The environmental evaluation of municipal solid waste landfills of the Tehran province. *Environ Sci* 2005; 2(8):1-8

Revue de la littérature

Laner D, Crest M, Scharff H, *et al.* A review approaches for the long-term management of municipal solid waste landfills. *Waste Manag* 2012; **32**:498-512

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Pathologies

Impact de l'exposition aux endotoxines et asthme : mythe ou réalité ?

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Chantal RAHERISON

Université Bordeaux Segalen – INSERM U897 Équipe Environnement – Bordeaux – France

Mots clés : asthme, domicile, endotoxine, écoles, exposition, sensibilisation

Il est communément admis que vivre en milieu rural constitue un facteur protecteur contre le risque de développer une maladie respiratoire et allergique (1), la raison invoquée étant qu'une exposition précoce aux endotoxines bactériennes peut modifier le profil immunologique de l'individu, avec un risque faible d'avoir une allergie respiratoire en particulier. Les endotoxines sont des composants de la paroi membranaire des bactéries gram-négatif et elles sont présentes de façon ubiquitaire, y compris à l'école et à la maison. Les facteurs environnementaux, en particulier la pollution intérieure, ont un rôle important dans la survenue des symptômes respiratoires, chez les plus jeunes (2). Une mauvaise qualité de l'air à l'école ou au domicile peut avoir des répercussions sur la santé respiratoire des enfants. La pollution aérobiologique représentée par les poussières, les moisissures et les endotoxines a fait l'objet de publications récentes concernant l'évaluation de l'exposition et leur impact sur la santé. A ce titre, il est intéressant d'examiner le niveau d'exposition aux endotoxines d'enfants et d'adolescents en milieu rural, d'avoir ensuite une comparaison de l'exposition aux endotoxines en milieu rural et en milieu urbain, et de déterminer l'impact respectif de l'exposition aux endotoxines à l'école et au domicile, sur la santé respiratoire des enfants.

Exposition aux endotoxines, comme déterminant de l'asthme et des sifflements chez des enfants et adolescents habitant en milieu rural : une étude cas-témoins

Lawson JA, Dosman JA, Rennie DC, Beach JR, Newman SC, Crowe T, Senthilselvan A. Endotoxin as a determinant of asthma and wheeze among rural dwelling children and adolescents: A case-control study. *BMC Pulm Med.* 2012 Sep 12;12(1):56.

Résumé

Une étude cas-témoins, issue d'une étude transversale réalisée en population générale, chez des enfants âgés de 6-18 ans a été conduite au Canada entre 2005 et 2007, en automne et en hiver. Les cas (N = 102) avaient un asthme diagnostiqué ou avaient eu des sifflements au cours des douze derniers mois. Les témoins (N = 208) n'avaient pas d'asthme ou de sifflements, et ont été sélectionnés par tirage au sort au sein de la cohorte préexistante. Les données de santé et environnementales des enfants ont été recueillies par questionnaire auprès d'un parent. L'exposition aux endotoxines a été recueillie et mesurée à partir d'échantillons de poussières des lieux de vie de l'enfant, prélevés selon le protocole ISAAC⁽¹⁾ (International Study and Asthma and Allergies in Childhood). Les résultats de l'étude ont été analysés en séparant les enfants en fonction de l'âge : les plus jeunes, de 6-12 ans, et les plus de 12 ans. Une teneur élevée en endotoxines était associée significativement à un risque faible d'asthme chez les enfants les plus jeunes âgés de 6 à 12 ans, et sans antécédent d'allergie personnelle. Cet effet protecteur n'était pas retrouvé chez les enfants plus âgés de plus de 12 ans, avec des antécédents d'allergie personnelle.

Commentaire

Cette étude cas témoins est issue d'une étude transversale réalisée en population générale. Deux témoins ont été sélectionnés pour un cas. Les prélèvements de poussière ont été obtenus en utilisant un protocole standardisé selon le protocole ISAAC (International Study and Asthma and Allergies in Childhood). Cependant, comme le précisent les auteurs, aucun détail concernant la durée du recueil des échantillons de poussière n'est donné. La modélisation statistique a été ajustée sur l'âge, le sexe, le mode de garde, la présence d'un filtre à air à domicile, le tabagisme, l'exposition au tabac *in utero*, et le tabagisme passif évaluée par la cotinine salivaire. Ces résultats, bien que dans la cadre d'une étude transversale, suggèrent que l'exposition aux endotoxines pourrait avoir un effet sur la santé en fonction d'une fenêtre d'exposition et d'un polymorphisme du récepteur CD14, récepteur de fixation des endotoxines. Ceci est abordé par les auteurs dans la discussion mais n'a pas été directement étudié, ce qui aurait permis d'illustrer l'interaction gène-environnement.

Pour les auteurs, les résultats de l'étude suggèrent que l'exposition aux endotoxines pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'asthme et des sifflements respiratoires, effet qui serait âge-dépendant. Mais ces résultats démontrent aussi « la nature complexe de l'association entre endotoxines et asthme chez les enfants », ce qui peut expliquer les divergences de conclusion des différentes études publiées. Ils discutent plusieurs déterminants : 1. l'existence d'une fenêtre d'exposition plus ou moins favorable sur le plan sanitaire. Ils s'interrogent sur l'importance i) de l'ordre d'exposition (endotoxines en premier et allergène en second et inversement), ii) de la source des endotoxines (la nature des endotoxines) et iii) de l'âge de l'enfant lors de cette exposition ;

- l'influence respective de l'époque, de la durée et de l'importance de l'exposition sur la cascade d'évènements *via* les CD14 et TLR4⁽²⁾ (déterminant un profil Th 1 plutôt qu'un profil Th2⁽³⁾), le polymorphisme des CD14 et les possibles interactions gènes-environnement;
- le biais possible d'une action préventive des parents sur l'exposition des jeunes enfants, action disparaissant avec la contestation de l'autorité parentale par les adolescents (âge > 12 ans);
- le rôle d'une exposition très précoce sur la nature protectrice des endotoxines sur le développement d'un asthme, sans pouvoir le démontrer.

Les auteurs avancent deux explications possibles à ces résultats discordants: i) un pouvoir pathogène variable selon la nature des endotoxines auxquelles sont exposés les enfants (en particulier la longueur de la chaîne d'acides gras/chaîne lipidique) et ii) des difficultés à caractériser le niveau réel de l'exposition.

Exposition à la poussière et concentrations aériennes en poussières intérieures et en endotoxines en milieu urbain et rural

Barnig C, Roussel S, Casset A, Sohy C, Dalphin JC, de Blay F. Indoor dust and air concentrations of endotoxin in urban and rural environments. *Lett Appl Microbiol.* 2012 Nov 5. doi: 10.1111/lam.12024

Résumé

En milieu urbain à Strasbourg, 100 logements (50 appartements et 50 maisons) ont été concernés par les prélèvements. En milieu rural (Doubs), 50 fermes ont été sélectionnées par tirage au sort à partir du registre de la MSA (Mutualité Sociale Agricole). Les prélèvements d'endotoxines ont été conduits du mois de décembre au mois de mars, durant deux années consécutives. Les prélèvements ont été réalisés selon un protocole standardisé. Les prélèvements de poussière ont été obtenus par utilisation d'un aspirateur selon un consensus international. L'exposition des personnes a été documentée par questionnaire. Les endotoxines dans l'air ont été prélevées sur 8 heures, par une pompe portable, durant deux jours consécutifs. Les résultats montrent, qu'en milieu rural, des concentrations élevées d'endotoxines ont été retrouvées dans les échantillons de poussière prélevés au domicile des fermes, deux fois plus qu'en milieu urbain. Cependant, il n'y avait aucune différence concernant la concentration aérienne en endotoxines entre les logements en milieu urbain et en milieu rural.

Commentaire

Peu d'études se sont penchées sur la mesure des concentrations aériennes en endotoxines, et il n'existe pas de protocole standardisé. Ces prélèvements sont plus souvent faits en milieu professionnel et non en milieu domestique. La saison pourrait influencer la concentration aérienne en endotoxines. Une des raisons avancées pour expliquer la faible concentration aérienne en endotoxines, pourrait être en rapport avec la taille des particules sur lesquelles les endotoxines se déposent. Ainsi, la faible concentration aérienne en endotoxines pourrait s'expliquer par l'absence de turbulence aérienne empêchant ces dernières de

rester en suspension dans l'air. La concentration en endotoxines est augmentée en présence d'animaux domestiques, et est diminuée dans les maisons ayant un mode de ventilation.

Concentrations en endotoxines à domicile et dans les classes d'enfants aux Pays-Bas et symptômes respiratoires

Jacobs JH, Krop EJ, Wind SD, Spithoven J, Heederik DJ. Endotoxin levels in homes and classrooms of Dutch school children and respiratory Health. *Eur Respir J.* 2012 Oct 25.

Résumé

Cette étude fait partie d'un projet européen HITEA (Health Effects of Indoor Pollutants: Intergrating microbial, toxicological and epidemiological approaches). L'objectif initial de cette étude était de comparer la concentration en endotoxines entre le domicile et le milieu scolaire suite à des prélèvements effectués selon le protocole ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Puis, dans un second temps, les auteurs ont analysé l'impact de la concentration en endotoxines sur les symptômes respiratoires, évalués par un questionnaire standardisé selon le protocole ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Le projet comportait 66 cas asthmatiques et 103 cas témoins, de 10 écoles (5 écoles-cas et 5 écoles-témoins) avec une double évaluation de l'exposition aux endotoxines, maison et école. La concentration en endotoxines était 4,5 fois plus élevée dans les classes en moyenne que dans les chambres à coucher. Les concentrations en endotoxines étaient plus faibles au domicile des enfants asthmatiques comparativement aux enfants non asthmatiques. Les facteurs associés à la concentration en endotoxines au domicile étaient le nombre de personnes vivant dans ce dernier et l'année de construction de la maison. En revanche, la concentration en endotoxines dans les classes était associée positivement au risque d'asthme.

Commentaire

En dépit de la petite taille de l'échantillon concerné, cette étude exploratoire est intéressante car elle analyse la concentration en endotoxines dans les classes et les domiciles d'une même population d'enfants. Les données de santé ont été recueillies selon un protocole standardisé. La concentration en endotoxines dans les logements et les classes a été analysée à partir de pièges à poussières posés durant 8 semaines, simultanément. Une relation inverse a été retrouvée entre l'exposition aux endotoxines à domicile et le risque d'asthme, alors que l'asthme était associé positivement à la concentration aux endotoxines dans les classes. Les raisons de ces différences pourraient être la nature des endotoxines présentes en classe et à domicile. En effet, selon la variété de l'agent producteur de l'endotoxine, une différence de longueur de cette dernière pourrait influencer son propre pouvoir biologique.

La faible exposition aux endotoxines à domicile, associée à l'asthme, pourrait être due à des comportements d'éviction (ménage plus souvent fait, aération des pièces, absence

d'animaux domestiques par exemple). Cependant, il aurait été intéressant de savoir si les enfants habitants dans ces logements y habitaient depuis longtemps.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces différentes publications illustrent le fait que la caractérisation de l'exposition aux endotoxines fait l'objet de recherches en pleine expansion, et confirment qu'il existe une différence entre la teneur en endotoxines en milieu urbain et en milieu rural, et en habitat rural agricole. De plus, elles soulignent des différences d'effets sanitaires sans doute liés à l'origine des endotoxines, donc à la nature même de ces endotoxines. Si l'exposition à domicile est bien contrôlée, en particulier pour les enfants asthmatiques, il apparaît important de ne pas négliger l'exposition en milieu scolaire, en particulier dans des bâtiments réputés humides. Les études choisies illustrent également le fait que l'exposition aux endotoxines pourrait avoir un impact sanitaire, chez les plus vulnérables, en particulier les enfants.

Le gros problème de ces 3 études est le choix de la quantification de l'exposition par la mesure des endotoxines dans les poussières du sol de la salle de jeux et les poussières en surface du matelas après avoir enlevé la literie. Il n'y a aucune mesure des bio-aérosols, l'exposition est « quantifiée » par la charge en endotoxines des poussières (en UE/mg de poussières ou en UE/m² de surface). Il n'est pas tenu compte de la taille de ces poussières et de leur caractère respirable ou non, en particulier par de jeunes enfants. Il n'est pas tenu compte non plus de ce qui a été rapporté dans plusieurs publications en santé au travail : l'absence de corrélation entre l'importance de l'empoussièrement (en mg/m³) et l'importance de l'exposition aux endotoxines (en UE/m³).

GENERAL CONCLUSION

These different publications show that exposure to endotoxins is the object of many research topics and confirm the difference in endotoxin levels between urban and rural areas and in farm housing. They further underline the different sanitary impacts probably due to the origins and therefore to the nature of endotoxins. If home exposure is well monitored, especially for asthmatic children, it is important not to neglect school exposure mostly in humid facilities. These studies also show the sanitary impact to endotoxins exposure in most vulnerable populations, like children. The big issue of these studies is the choice of exposure quantification through the measure of playroom ground dust endotoxins and on sleeping mattress surface dust.

There is no bio sprays measurements, the exposure is quantified through the load of dust endotoxins (in EU/mg of dust or in EU/m²). The authors do not take into account dust size and its breathable properties, in particular by young children, nor do they take into account, the absence of correlation between dust load (in mg/m³) and the importance of endotoxins exposure (in EU/m³) as mentioned in occupational health related publications.

Lexique

- (1) ISAAC : (International Study and Asthma and Allergies in Childhood)
- (2) TLR4 : Toll-Like Receptor 4
- (3) TH2 : Lymphocytes T helper 2

Publications de référence

- (1) Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Sep;23(6):509-18
- (2) Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, et al. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three study. *Int J Epidemiol.* 2012 Jun;41(3):753-61

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

L'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire après exposition à la pollution de l'air peut-elle être liée à une altération de l'endothélium vasculaire ?

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Christelle MONTEIL

Université de Rouen – EA4651 – ABTE ; Equipe Toxemac – Rouen – France

Mots clés : athérosclérose, dysfonction vasculaire, endothélium, exposition chronique, exposition court-terme, hypertension, particules, pollution de l'air

Les effets de la pollution de l'air sur l'appareil cardiovasculaire ne sont plus à démontrer, en particulier lors de pics de pollution associés bien souvent à une augmentation du nombre d'hospitalisations. Pour autant, des travaux récents tendent à montrer que, si la concentration en polluants représente un facteur de risque important, une exposition au long cours à la pollution atmosphérique, même à des niveaux modérés, peut contribuer à l'émergence de pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle ou le diabète (1). La note présentée ici porte sur deux articles qui permettent d'apporter un éclairage complémentaire concernant le lien entre une exposition chronique à la pollution de l'air, et plus précisément aux particules fines, et la fonction vasculaire. Le premier article est une étude épidémiologique qui montre que de faibles niveaux d'exposition sont suffisants pour induire une diminution de la réactivité vasculaire (RV)⁽¹⁾. Le deuxième article est une étude expérimentale suggérant une synergie entre l'hypertension artérielle et une exposition à des particules.

Réponses vasculaires après une exposition à long et court termes à des particules fines : Etude MESA Air (Etude multi-ethnique de l'athérosclérose et de la pollution de l'air)

Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, O'Neill MS, Herrington DM, Polak JF, Kaufman JD. Vascular Responses to Long- and Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2158-66.

Résumé

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'association entre des expositions à la pollution de l'air et la fonction vasculaire chez l'Homme. Il s'agit d'une étude épidémiologique réalisée à partir de la cohorte MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution) constituée initialement pour réaliser une étude prospective sur la prévalence et la progression de l'athérosclérose (2). La cohorte de l'étude MESA est constituée de 6 814 participants, âgés de 45 à 84 ans, vivant aux États-Unis et ne présentant pas de maladies cardiovasculaires au moment de l'inclusion. De cette cohorte initiale, 3 040 personnes pour lesquelles l'estimation de l'exposition était disponible ont été incluses et l'évaluation de la fonction vasculaire a été réalisée lors d'une seule visite (échelonnée pour tous les participants entre juillet 2000 et août 2002). La fonction vasculaire a été évaluée par des mesures,

au niveau de l'artère humérale, de l'amplitude de la dilatation, en réponse à l'augmentation du flux sanguin (DDF)⁽²⁾ et des mesures de diamètre à l'état basal (DAB)⁽³⁾. L'exposition à long terme aux particules fines de diamètre <2,5 µm (PM_{2,5})⁽⁴⁾ a été estimée, pour chaque participant, sur la base de données recueillies sur un an (l'année 2000) auprès de stations de mesures de la qualité de l'air de cinq grandes villes aux États-Unis, complétées pour 10 % des participants, par des mesures au niveau du lieu d'habitation. Ces mesures ont été utilisées pour réaliser les estimations à l'aide d'un modèle spatio-temporel hiérarchisé décrit dans une étude précédente (3). L'évaluation de l'exposition aux PM_{2,5}⁽⁴⁾ à court terme a été réalisée le jour de l'évaluation de la fonction vasculaire ainsi qu'un et deux jours précédant cette évaluation, permettant ainsi de réaliser la moyenne des 3 mesures. Les principaux résultats de cette étude montrent une relation inverse significative entre les expositions à long terme aux PM_{2,5}⁽⁴⁾ et la DDF⁽²⁾ mais non le DAB⁽³⁾. Ainsi, pour chaque augmentation de 3 µg/m³ des concentrations annuelles de PM_{2,5}⁽⁴⁾ une diminution statistiquement significative de 0,3 % de la DDF⁽²⁾ a été observée dans la population étudiée, tous sites confondus, et indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires majeurs. L'analyse stratifiée réalisée sur des sous-groupes de participants a permis de montrer que l'association entre l'exposition à long terme et la diminution de la DDF⁽²⁾ est encore plus marquée chez les femmes, les non-fumeurs, les participants les plus jeunes et ceux présentant une hypertension

modérée. Dans la discussion, les auteurs précisent que les effets observés sur la DDF⁽²⁾ sont du même ordre de grandeur que ceux qui peuvent exister chez les fumeurs actifs ou lors d'un vieillissement par tranche de cinq ans. Ces résultats montrent qu'une exposition chronique à de faibles niveaux de PM_{2,5}⁽⁴⁾ est associée à une altération de la fonction vasculaire, en particulier à une diminution de la fonction endothéliale mesurée par la DDF⁽²⁾, paramètre prédictif de pathologies cardiovasculaires ultérieures (4). Par contre, aucune différence significative n'a été relevée pour les expositions à court terme. Les auteurs suggèrent que ces effets sur l'endothélium vasculaire pourraient expliquer la mortalité cardiovasculaire associée à la pollution de l'air.

Commentaire

Cette étude est la première à montrer qu'une exposition chronique à de faibles doses de PM_{2,5}⁽⁴⁾ est associée à une diminution de la RV⁽¹⁾ qui traduit une altération de l'endothélium pouvant être responsable à terme de la progression de l'athérosclérose et autres syndromes cardio-métaboliques comme le diabète et l'hypertension. L'effectif important de la cohorte étudiée permet de dégager des effets statistiquement significatifs malgré les faibles intervalles interquartiles (3 µg/m³) de PM_{2,5}⁽⁴⁾. L'analyse stratifiée et la prise en compte de co-variables pertinentes permet de dégager des informations importantes concernant des sous-groupes cibles en particulier des personnes jeunes et des femmes. Cette étude reste cependant descriptive et les mécanismes d'action mis en jeu restent à déterminer. Par ailleurs, il est dommage de ne pas avoir d'informations concernant la caractérisation physico-chimique des particules qui auraient peut-être permis de définir plus précisément la source de pollution et les composés associés. De même, les informations concernant les autres polluants aériens réglementés ne sont pas précisées dans ce travail.

Stress oxydant vasculaire induit par des microparticules d'échappements de moteur Diesel: synergie avec l'hypertension

Labranche N, El Khattabi C, Dewachter L, Dreyfuss C, Fontaine J, van de Borne P, Berkenboom G, Pochet S. Vascular oxidative stress induced by diesel exhaust microparticles: synergism with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60(6):530-7.

Résumé

Il s'agit ici d'un travail expérimental réalisé dans le but de comprendre les mécanismes impliqués dans la toxicité vasculaire induite par des particules provenant d'échappements de moteur Diesel (PED)⁽⁵⁾. En particulier, les auteurs se sont attachés à vérifier le rôle du stress oxydant (SO)⁽⁶⁾ mécanisme de toxicité cellulaire induit, entre autre, au cours de l'hypertension artérielle (HTA)⁽⁷⁾ (5). Pour répondre à cet objectif, les auteurs ont évalué, *in vitro*, les effets directs des PED⁽⁵⁾ et leurs extraits sur des anneaux d'aortes de rats mâles normotendus en mesurant la RV⁽¹⁾ en présence d'acétylcholine, un agent pharmacologique qui permet de vérifier la relaxation dépendante de l'endothélium de vaisseaux

pré-contractés à la phényléphrine. La relaxation indépendante de l'endothélium a également été mesurée en présence de nitroprussiate de sodium, un donneur de monoxyde d'azote, sur des anneaux d'aortes dépourvus d'endothélium. Ces mesures de RV⁽¹⁾ ont également été réalisées sur des aortes provenant de rats normotendus et hypertendus exposés *in vivo* aux PED⁽⁵⁾ pendant 4 semaines. L'exposition *in vivo* a été réalisée par instillation intra-trachéale de PED⁽⁵⁾ à la concentration de 0,8 mg/dose, trois fois par semaine. Le choix des doses, pour les expositions *in vitro* et *in vivo*, repose sur les résultats de travaux antérieurs (6, 7). La mise en évidence d'un SO⁽⁶⁾ a été effectuée en utilisant une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase (SOD)⁽⁸⁾ pour vérifier la réversibilité des effets observés *in vitro*, ainsi que par mesure de l'expression d'une sous-unité impliquée dans l'activité d'une enzyme responsable de la production d'anions superoxyde, la NADPH oxydase (NOX)⁽⁹⁾ pour les évaluations *in vivo*. Les résultats montrent que l'incubation *in vitro* des anneaux d'aorte en présence de PED⁽⁵⁾ ou d'extraits de PED⁽⁵⁾ altère la RV⁽¹⁾, en particulier celle dépendante de l'endothélium. Cet effet est prévenu par l'utilisation de SOD⁽⁸⁾ ce qui suggère le rôle des anions superoxyde dans la réponse observée, confirmant les résultats d'études précédentes (6, 8). Après exposition *in vivo*, par contre, cette altération ne se retrouve que sur les aortes provenant de rats hypertendus et elle s'accompagne d'une légère augmentation de l'expression de la sous-unité de la NOX⁽⁹⁾. Les auteurs en concluent que, malgré une toxicité vasculaire prononcée induite après exposition *in vitro*, cette toxicité ne se retrouve pas après exposition *in vivo*, sauf au niveau des vaisseaux provenant d'animaux hypertendus suggérant ainsi une synergie entre HTA⁽⁷⁾ et PED⁽⁵⁾ qui implique le SO⁽⁶⁾.

Commentaire

Cette étude apporte des arguments supplémentaires en faveur de l'hypothèse d'une réponse directe des PED⁽⁵⁾ sur l'appareil cardiovasculaire qui se traduit par une dysfonction endothéliale de l'aorte, provoquée, au moins en partie, par la libération d'anions superoxyde. Pour autant, cette hypothèse est en contradiction avec d'autres travaux qui ont mis en évidence une réponse indépendante d'un SO⁽⁶⁾ (9). Cette apparente contradiction soulignée par les auteurs, associée à la différence des réponses observées entre l'exposition *in vivo* et l'exposition *in vitro*, souligne la difficulté de comparer des résultats obtenus dans des conditions opératoires différentes (territoire vasculaire; mode d'exposition). On peut regretter le manque d'informations concernant la granulométrie des particules utilisées ainsi que l'absence d'identification des composés solubles. Par ailleurs, il serait intéressant de poursuivre l'étude mécanistique concernant les effets observés chez les rats hypertendus afin de comprendre davantage l'apparente synergie observée ici et l'absence de réponse observée chez les animaux normotendus, sachant que des effets chez des personnes jeunes non hypertendues, de sexe féminin, ont été rapportés dans des études épidémiologiques comme celle présentée ci-dessus. La prise en compte d'animaux femelles dans les études expérimentales permettrait de comprendre les résultats issus de ces études épidémiologiques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux articles, présentés ici, bien que méthodologiquement différents, soulignent l'importance d'étudier les effets de la pollution de l'air sur l'endothélium vasculaire qui représente une cible potentiellement précoce dans les événements conduisant au développement de pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou autres maladies cardiovasculaires. L'étude de Krishnan *et al.* (2012) en particulier, doit attirer notre attention sur le fait qu'une exposition chronique à de faibles niveaux de pollution peut contribuer à une altération de la fonction vasculaire. La nouveauté de ces résultats a été soulignée dans un éditorial (10) et dans un bref article (11). Cette étude montre également des effets plus marqués dans certains groupes de la population, comme les femmes et les sujets jeunes, confirmant ainsi les résultats d'études épidémiologiques antérieures (12). Pour une meilleure évaluation des risques, il est majeur que d'autres études soient menées, à la fois chez l'Homme, en ciblant davantage des sous-groupes précis de la population et leur exposition à la pollution, et à l'aide de modèles expérimentaux adaptés qui permettront de comprendre les mécanismes mis en jeu.

GENERAL CONCLUSION

These two articles, although methodologically different, highlight the importance of studying the effects of air pollution on the vascular endothelium which represents a potential target in the early events leading to the development of chronic diseases such as hypertension, atherosclerosis and other cardiovascular diseases. The study by Krishnan et al. (2012) should re-awaken us to the fact that even modestly higher air pollution levels can lead to serious consequences in terms of public health. The novelty of these results has been highlighted in an editorial (10) and in a brief article (11). This study also showed stronger effects in some population groups, such as women and young subjects, thus confirming the results of previous epidemiological studies (10). Assessment of potential risks to human health requires further studies with specific sub-groups of the population, the identification of pollutants and the development of relevant models to further understand the involved mechanisms.

Lexique

- (1) RV: Réactivité vasculaire: propriété du vaisseau sanguin capable de répondre à des agents pharmacologiques ou des stimuli vasomoteurs. Une diminution de la réactivité vasculaire peut traduire en quelque sorte une « rigidité » des vaisseaux

qui se manifestera par une augmentation moindre de la pression artérielle pour une même dose d'agent vasopresseur.

- (2) DDF: Diamètre dépendant du flux sanguin: La mesure de ce paramètre est réalisée au moyen de dispositif d'échographie vasculaire grâce à une sonde à ultrasons placée 5 à 9 cm au-dessus du pli du coude après avoir desserré un brassard tensiomètre situé autour de l'avant-bras et gonflé à une pression supra-systolique durant 5 minutes. Le relâchement brusque de la pression permet d'augmenter le débit et de mesurer le diamètre de l'artère qui doit être supérieur à celui mesuré à l'état basal. La dilatation mesurée reflète la fonction vasculaire dépendante de l'endothélium
- (3) DAB: Diamètre à l'état basal: Le dispositif de mesure est le même que celui utilisé pour la mesure du DDF, en absence de modification de flux
- (4) PM_{2,5}: Particules fines d'un diamètre aérodynamique < 2,5 µm, qui se retrouvent en suspension dans l'air, associées à la pollution
- (5) PED: Particules provenant d'échappements de moteurs Diesel
- (6) SO: Stress oxydant: mécanisme de toxicité cellulaire qui implique très souvent des espèces réactives de l'oxygène produites par des systèmes endogènes nommés « pro-oxydants » qui peuvent être induits dans des situations d'exposition à des agents toxiques ou en situation pathologique
- (7) HTA: Hypertension artérielle, caractérisée par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg
- (8) SOD: Superoxyde dismutase; Enzyme anti-oxydante qui transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène
- (9) NOX: NADPH oxydase: système pro-oxydant dont l'activation conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène

Publications de référence

- (1) **Monteil C.** L'exposition chronique à la pollution automobile peut-elle augmenter l'incidence de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2? *Bulletin de veille scientifique* 2012;**18**:40-4.
- (2) **Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al.** Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002;**156** (9):871-881.
- (3) **Cohen MA, Adar SD, Allen RW, et al.** Approach to estimating participant pollutant exposures in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Environ Sci Technol* 2009;**43** (13):4687-93.
- (4) **Inaba Y, Chen JA, and Bergmann SR.** Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; **26** (6): 631-40.
- (5) **Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al.** HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension *via* reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;**37** (6):1450-7.

- (6) **Miller MR, Borthwick SJ, Shaw CA, et al.** Direct impairment of vascular function by diesel exhaust particulate through reduced bioavailability of endothelium-derived nitric oxide induced by superoxide free radicals. *Environ Health Perspect* 2009;**117** (4):611-6.
- (7) **Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, et al.** Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;**295** (1): L79-85.
- (8) **Ikeda M, Suzuki M, Watarai K, et al.** Impairment of endothelium-dependent relaxation by diesel exhaust particles in rat thoracic aorta. *Jpn J Pharmacol* 1995;**68** (2):183-9.
- (9) **Courtois A, Andujar P, Ladeiro Y, et al.** Impairment of NO-dependent relaxation in intralobar pulmonary arteries: comparison of urban particulate matter and manufactured nanoparticles. *Environ Health Perspect* 2008;**116** (10):1294-9.
- (10) **Brook RD, Rajagopalan S.** Chronic Air Pollution Exposure and Endothelial Dysfunction: What You Can't See – Can Harm You. *J Am Coll Cardiol.* 2012;**60** (21):2158-66.
- (11) **Mearns BM.** Risk factors: Long-term effects of air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2012;**9** (12):672.
- (12) **Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al.** Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; **121**:2331-78.

Revue de la littérature

Hutcheson R, and Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diabetes Res* 2012, ID 271028, 2012. doi:10.1155/2012/271028.

Langrish JP, Bosson J, Unosson J, et al. Cardiovascular effects of particulate air pollution exposure: time course and underlying mechanisms. *J Intern Med* 2012;**272**:224-39.

Autres publications identifiées

Wu S, Deng F, Wei H, et al. Chemical constituents of ambient particulate air pollution and biomarkers of inflammation, coagulation and homocysteine in healthy adults: A prospective panel study. *Part Fibre Toxicol* 2012;**9** (1):49.

Il s'agit d'une étude réalisée chez 40 étudiants de Beijing chez lesquels des biomarqueurs de l'inflammation, de la coagulation, ainsi qu'un marqueur de risque de maladies vasculaires, l'homocystéine, ont été dosés parallèlement à l'analyse chimique des constituants associés aux PM_{2,5}. Les auteurs de ce travail concluent que la présence de certains constituants chimiques des PM_{2,5} sont responsables des effets cardiovasculaires observés à court terme chez des sujets jeunes et en bonne santé.

Chen H, Goldberg MS, Burnett R, et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Cardiovascular Mortality. *Epidemiology* 2013;**24**:35-43.

Il s'agit d'une étude épidémiologique réalisée dans trois villes de l'Ontario au Canada sur une vaste cohorte d'habitants (plus de 200 000 personnes) chez lesquels la mortalité cardiovasculaire a été

associée à l'exposition chronique à de faibles niveaux de pollution atmosphérique évaluée sur la base des taux de dioxyde d'azote.

Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology* 2013;**24**:44-53.

Il s'agit ici d'une étude épidémiologique réalisée sur plus de 800 000 patients anglais chez qui un lien entre insuffisance cardiaque et exposition chronique à de faibles niveaux de PM₁₀ et de dioxyde d'azote a été mis en évidence. Les auteurs n'ont cependant pas montré d'associations avec d'autres événements cardiovasculaires tels que, par exemple, des arythmies ou des infarctus du myocarde.

Madrigano J, Kloog I, Goldberg R, et al. Long-term Exposure to PM_{2.5} and Incidence of Acute Myocardial Infarction. *Environ Health Perspect* 2012, in press

Contrairement à l'étude précédente, cette étude de cas-témoins met en évidence une association entre une exposition chronique à des particules fines et l'infarctus du myocarde

Solomon A, Smyth E, Mitha N, et al. Induction of platelet aggregation following direct physical interaction with diesel exhaust particles. *J Thromb Haemost* 2012, in press

Cette étude expérimentale avait pour but de vérifier si des particules (ici particules d'échappements de moteur Diesel et noir de carbone) ont la capacité d'interagir physiquement avec les plaquettes sanguines et quelles en sont les conséquences. Cette interaction a été mise en évidence par microscopie électronique à transmission qui a permis de mettre en évidence l'internalisation de ces deux types de particules. Par contre, alors que les particules de noir de carbone n'induisent aucune modification fonctionnelle, les particules de Diesel induisent une agrégation plaquettaire in vitro, qui pourrait expliquer l'augmentation du risque de thrombose après une exposition à la pollution de l'air.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 20 • Mars 2013
Notes d'actualité scientifique

Outils et méthodes

Limites et évolutions des modèles à base physiologique

Période : septembre 2012 à novembre 2012

Alain-Claude ROUDOT

Université de Bretagne Occidentale – Laboratoire d’Évaluation du Risque Chimique pour le Consommateur – Brest – France

Mots clés : modélisation physiologique, PBPK, CFD, variabilité, exposition

Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique⁽²⁾ sont utilisés aujourd’hui dans de nombreuses situations (1-3) : détermination des expositions internes, transposition animal-homme, etc. Leur intérêt réside dans la qualité de leur résultat et notamment de leur précision. Ils sont cependant basés sur des modèles qui nécessitent la connaissance *a priori* de nombreux paramètres physicochimiques et physiologiques. Cette connaissance est toujours imparfaite du fait de la variabilité interindividuelle par exemple, ou de l’incertitude épistémique⁽³⁾. Il est dès lors difficile d’évaluer la précision finale obtenue et la sensibilité du modèle au cours des simulations effectuées, d’autant que cette sensibilité peut être variable selon l’instant de la simulation due compte tenu des liens entre cinétique et exposition aux composés toxiques (4). Cette note s’intéresse ainsi à deux approches : d’une part, une approche d’évaluation de la précision liée à l’importance relative des incertitudes et variabilités dans un modèle PBPK⁽⁴⁾. D’autre part, une approche modélisatrice dans le cas particulier des expositions par inhalation. Cette exposition est souvent mise en exergue (5) par le fait que l’exposition réelle a lieu tout au long du tractus respiratoire alors que les modèles classiques considèrent en général une exposition pulmonaire uniquement. Ceci entraîne des divergences, qui peuvent être importantes, entre les expositions internes réelles et simulées. Le concept de CFD-PBPK⁽⁵⁾, prenant en compte le flux gazeux dans les voies aériennes (6) permet, au prix de calculs intensifs, de remédier à ce biais.

Séparer l’incertitude et la variabilité physiologique en modélisation PBPK humaine : exemple du 2-propanol et de son métabolite l’acétone

Huizer D, Oldenkamp R, Ragas AMJ, van Rooij JGM, Huijbregts MAJ. Separating uncertainty and physiological variability in human PBPK modelling: The example of 2-propanol and its metabolite acetone. *Toxicol Lett* 2012;214 (2):154-65.

Résumé

Cette publication évalue l’influence de la variabilité et de l’incertitude sur la charge en acétone lors d’une exposition au 2-propanol. Elle utilise pour cela un modèle PBPK générique (IndusChemFate)⁽⁶⁾ légèrement modifié. Les paramètres physiologiques sont affectés d’une variabilité interindividuelle, tandis que les paramètres physicochimiques sont incertains. Certains paramètres métaboliques (V_{max} et K_m) sont affectés d’incertitude et de variabilité interindividuelle. Le calcul est réalisé par une simulation de Monte Carlo du second ordre⁽⁷⁾ : les valeurs incertaines sont fixées puis 100 simulations sont réalisées en faisant jouer la variabilité. Ce processus est itéré 100 fois, en variant les valeurs incertaines. On obtient ainsi les gammes de variation d’incertitude et de variabilité à chaque instant. Le calcul est réalisé pendant 24h pour une exposition d’une durée de 4h. Les résultats montrent une bonne adéquation avec les mesures de Rose *et al.* (7). Pendant la période d’exposition, la variabilité est l’élément dominant de la perte de précision du calcul (représentant environ 60 % de la variation totale), les points les plus critiques étant le poids et la ventilation alvéolaire. Par contre,

la partie incertitude croît de manière importante après la période d’exposition (représentant 80 % de la variation totale à 16h), notamment du fait de l’influence des paramètres métaboliques de l’acétone (V_{max} et K_m). Les auteurs concluent que les points importants sont la variabilité physiologique pendant la phase d’exposition, les variabilités et incertitudes pendant la phase d’équilibre, et les voies d’élimination pendant la dernière phase. Dans le cas traité, cette dernière phase est dominée par la voie métabolique.

Commentaire

Bien que souvent confondues en pratique, l’incertitude et la variabilité sont de natures différentes. En modélisation PBPK, les deux interviennent à des taux différents et variables. Il est donc intéressant de savoir laquelle a le plus d’influence sur la précision afin d’améliorer prioritairement les paramètres concernés. Cette publication sépare donc clairement les deux phénomènes, variable par variable, pour déterminer le poids relatif de chacun d’entre eux tout au long du phénomène d’exposition et d’élimination d’un composé chimique. Les résultats montrent que le ratio incertitude/variabilité change de manière importante au cours du temps, et que les variables sous-tendant ces variations changent également selon l’exposition (notamment la concentration initiale). L’intérêt majeur de ce travail réside dans la démonstration que l’amélioration des résultats d’une simulation repose sur des paramètres différents selon le moment considéré et que l’optimisation d’un modèle nécessite de savoir à quelle phase du processus d’exposition on veut être le plus proche de

la réalité. Le second point d'intérêt est de montrer que le ratio incertitude/variabilité, ainsi que les paramètres les plus sensibles dépendent de la molécule considérée et de la voie d'élimination principale. Il est donc très difficile de généraliser les résultats obtenus sur le 2-propanol. Ceci nécessiterait de refaire la même analyse sur de nombreux composés afin de pouvoir en tirer une orientation générale par famille de substances chimiques. Il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'un apport conséquent à l'étude de la précision des modèles PBPK.

Modélisation numérique des flux d'air et de la dosimétrie des vapeurs dans le tractus respiratoire des rats, singes et hommes

Corley RA, Kabilan S, Kuprat AP, Carson JP, Minard KR, Jacob RE, Timchalk C, Glenney R, Pipavath S, Cox T, Wallis CD, Larson RF, Fanucchi MV, Postlethwait EM, Einstein DR. Comparative computational modeling of airflows and vapor dosimetry in the respiratory tracts of rat, monkey, and human *Toxicol Sci* 2012;128 (2):500-16.

Résumé

Un modèle CFD-PBPK⁽⁵⁾ est développé pour l'exposition à l'acroléine chez le rat, le singe et l'homme. L'avantage de ce type de modèle est de prendre en compte l'anatomie exacte des voies respiratoires en vue d'évaluer l'exposition par inhalation. La structure précise des voies respiratoires est tirée d'images de tomographie puis reconstruite numériquement en 1 272, 2 172 et 135 éléments. A chacun de ces éléments est associé un modèle PBPK à deux compartiments (épithélium et mucus, et subépithélium). Les résultats montrent une extraction nasale (proportion d'acroléine présente dans l'air inspiré au niveau nasal) de 69,5 %, 54,7 % et 24,0 %, respectivement, pour le rat, le singe et l'homme, confirmant l'importance de l'extraction nasale et la différence inter-espèce. L'exposition locale à l'acroléine peut varier brutalement et ponctuellement du fait des turbulences dans les voies d'inhalation liées aux variations de géométrie locale. Ces variations apparaissent à tous les niveaux des voies respiratoires. On note également une très forte augmentation de la concentration en acroléine dans les voies pulmonaires (+ 258 %) pour un doublement de la ventilation, alors que cette augmentation reste limitée au niveau nasal (+ 14-28 %), ce qui confirme la moindre extraction nasale pour des ventilations élevées.

Commentaire

Le calcul des expositions par voie inhalée est souvent remis en question du fait de la difficulté de déterminer la zone précise des voies respiratoires concernée par les échanges gazeux. Notamment, des substances comme le formaldéhyde sont majoritairement extraites au niveau nasal, bien que les modèles considèrent souvent une extraction pulmonaire. Les modèles CFD¹, issus de la mécanique des fluides, permettent la prise en compte des flux dans les voies respiratoires, et associés à des sous-modèles PBPK, permettent le calcul précis des expositions par voie inhalée. Cet article, de par la précision géométrique

réalisée, est donc un exemple de ce qui pourrait être réalisé pour appréhender au mieux cette voie d'exposition. Si la méthode présentée est très séduisante, les auteurs ne cachent cependant pas ses limites : temps de calcul largement prohibitif, d'énormes travaux préparatoires pour prendre en compte la variabilité géométrique des voies aériennes, trop grande simplicité des sous-modèles PBPK, rigidité des voies respiratoires simulées, etc. Tout ceci montre bien que l'on est encore loin de l'application de tels modèles en évaluation du risque. Cependant, les capacités de cette méthode, même si elle est encore inachevée, apportent un tel progrès que l'on peut s'attendre à des applications ponctuelles multiples dans les prochaines années, notamment pour les substances dont on sait qu'elles sont adsorbées pour une part importante dans les voies aériennes supérieures.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux publications mettent en valeur les limites et avancées des modèles pharmacocinétiques à base physiologique. La principale difficulté de ces modèles reste la quantité importante de données nécessaires à l'élaboration du modèle et aux simulations subséquentes. Ces connaissances ne peuvent cependant qu'être partielles du fait des variabilités existantes. La première publication présente une option consistant à évaluer ces incertitudes et variabilités afin de pouvoir ensuite en tenir compte dans l'évaluation du risque (par adjonction de facteurs d'incertitude ou en utilisant des distributions probabilistes théoriques dont l'écart-type est dépendante de cette évaluation, par exemple). La seconde publication choisit une option de calcul intensif en essayant d'obtenir un modèle le plus proche possible de la réalité, notamment par une discrétisation spatiale très importante (découpage des voies respiratoires en plusieurs centaines voire milliers de sections partiellement indépendantes). S'il peut être nécessaire de limiter les incertitudes épistémiques⁽³⁾ afin d'obtenir des résultats plus précis, cette amélioration théorique n'est pas forcément un gage de progrès dans la pratique. La complexification extrême des modèles est un processus sans fin nécessitant la génération de données en quantités importantes. Or ces données sont en partie incertaines, ce qui introduit de nouveaux biais dans les résultats en limitant leur intérêt. Il paraît donc peu probable d'obtenir des modèles pharmacocinétiques à base physiologique de type universel, qui ne semblent pas, par ailleurs, nécessaires. Plutôt qu'une course à la précision des résultats, on se tournera plutôt vers une évaluation objective de cette précision qui paraît atteignable et finalement de plus grand intérêt.

GENERAL CONCLUSION

Both publications highlight the limits and progress of physiologically-based pharmacokinetic models. The main difficulty of these models is the large amount of data needed in order to develop the model and subsequent simulations. Due to existing variability, this knowledge can only be partial. The first paper shows the possibility to assess uncertainties and variability in order to take them into account in risk assessment (by adding uncertainty factors or using theoretical probability distributions whose standard deviation is dependent of this assessment, for example). The second paper chooses the solution of supercomputing to obtain a model as close as possible to reality (cutting respiratory tract hundreds or thousands of partially independent sections). If it is necessary to limit epistemic uncertainties to obtain more accurate results, this theoretical improvement is not necessarily a sign of progress in practice. The extreme complexity of the models is an endless process which requires the generation of data in large quantities. However, these data are partly uncertain, which introduces new biases in the results thus reducing their interest. It therefore seems unlikely to obtain universal physiologically-based pharmacokinetic models, which do not appear necessary in fact. Rather than searching for high precision, we will better turn to an objective assessment of that precision: a goal that seems achievable and of greatest interest.

première boucle est également de 100. Le nombre total de tirages est alors de 10 000.

Publications de référence

- (1) **IPCS**. Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. WHO, Genève. 2010, 97 p.
- (2) **Khalil F, Laer S**. Physiologically based Pharmacokinetics modeling: methodology, applications and limitations with a focus on its rôle in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011 (1):1-13 Doi: 10.1155/2011/907461
- (3) **Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al**. Applications of Physiologically Based Pharmacokinetics (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89 (2):259-67
- (4) **Mc Nally K, Cotton R, Loizou GD**. A workflow for global sensitivity analysis of PBPK models. *Front Pharmacol* 2011;2 (31):1-22
- (5) **Overton JH, Kimbell JS, Miller FJ**. Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde : the human respiratory tract. *Toxicol Sci* 2001;64 (1):122-34.
- (6) **Bush ML, Frederick CB, Kimbell JS, et al**. A CFD-PBPK hybrid model for simulating gas and vapor uptake in the rat nose. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150 (1):133-45
- (7) **Rose DM, Muttray A, Mayer-Popken O, et al**. Saliva as an alternate for blood to measure concentrations of acetone under exposure to isopropanol. *Eur J Med Res* 1999;4 (12):529-32

Lexique

- (1) CFD : Computational Fluid Dynamics. Modèle mathématique reposant sur la mécanique des fluides.
- (2) Modèle à base physiologique : Modèle mathématique ou numérique reposant sur des éléments physiologiques. Le plus connu est le modèle PBPK.
- (3) Incertitude épistémique : Incertitude lié à un manque de connaissance, par opposition à la variabilité qui ne dépend pas du niveau de connaissance mais d'une hétérogénéité intrinsèque d'un paramètre au sein d'une population.
- (4) Modèle PBPK : Modèle pharmacocinétique à base physiologique. Modèle numérique découpant le système à modéliser en compartiments de comportements homogènes.
- (5) CFD-PBPK : Modèle à deux niveaux, prenant en compte le flux gazeux dans les voies respiratoires (CFD), suivi d'une prise en compte de l'absorption des substances chimiques à travers les parois de ces voies respiratoires (PBPK).
- (6) IndusChemFate : Modèle PBPK générique disponible en libre accès. <http://www.cefic-lri.org/lri-toolbox/induschemfate>
- (7) Simulation de Monte Carlo du second ordre : Méthode de Monte Carlo dans deux boucles imbriquées : pour chaque valeur aléatoire de la première boucle il est effectué un ensemble de tirages aléatoires de la deuxième boucle (100 tirages par exemple). Ici, le nombre d'itérations de la

Revue de la littérature

Morris JB. Biologically-based modeling insights in inhaled vapor absorption and dosimetry. *Pharmacol Therapeutics* 2012;136 (3):401-13

Autres publications identifiées

Pang KS, Chow CY. Commentary: theoretical predictions of flow effects on intestinal and systemic availability in physiologically based pharmacokinetic intestine models: the traditional model, segregated flow model, and QGut model. *Drug Metab Dispos* 2012;40 (10):1869-77

Cette publication présente trois modèles à base physiologique prenant en compte la perméabilité intestinale. Ces modèles de traversée de la barrière intestinale sont ensuite à connecter à un modèle PBPK général. Ces modèles pourraient être candidats pour une meilleure appréciation de l'exposition systémique par voie orale.

Thompson Z. Statistical Estimation of Physiologically-based Pharmacokinetic Models: Identifiability, Variation, and Uncertainty with an Illustration of Chronic Exposure to Dioxin and Dioxin-like-compounds. *PhD Thesis* 2012. University of South Florida, USA.

Cette thèse analyse les variabilités et incertitudes présentes dans un modèle PBPK. Elle propose une méthode statistique permettant l'évaluation de certains des paramètres inconnus, et valide sa méthode à partir d'essais du NTP.

Asgharian B, Price OT, Schroeter JD, et al. A lung dosimetry model of vapor uptake and tissue disposition. *Inhal Toxicol* 2012;**24** (3):182-93

Cette publication propose un modèle d'exposition par inhalation basé sur des éléments mécanistiques. Les tests sont effectués sur le formaldéhyde, avec forte absorption nasale, l'acroléine et l'acétaldéhyde avec une absorption pulmonaire majoritaire. Cette approche est cependant moins développée que dans l'article de Corley et al., du fait de l'absence de prise en compte de la géométrie des voies aériennes.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

L'évaluation du risque sanitaire : une méthodologie dans la tourmente

Période : septembre 2012 à décembre 2012

Claude EMOND* et Pascale KRZYWKOWSKI**

* Université de Montréal – Département de santé environnementale et santé au travail – Montréal – Canada

** UQAM – GRETESS – Montréal – Canada

Mots clés : faibles doses, évaluation de risque sanitaire, exposition, perturbateur endocrinien

L'évaluation du risque sanitaire (ERS) est aujourd'hui confrontée à de nouveaux paradigmes. Par exemple, la notion de relation dose-réponse, impliquant que des doses faibles puissent *a priori* paraître sans effet lors de l'exposition des mammifères à court ou long terme, est confrontée au fait que, dans certaines circonstances, des effets à des doses inférieures sont observés (1-3). A cet égard, les experts en ERS⁽¹⁾ commencent à prendre en compte plus fréquemment les fenêtres de sensibilité, correspondant à un état physiologique ou biochimique de plus grande susceptibilité selon les différentes étapes de la vie (4,5). En outre, les questions soulevées par les effets des mélanges ou effets « cocktail » complexifient les analyses. Enfin, l'ERS⁽¹⁾ doit aujourd'hui prendre en compte non seulement des effets apparaissant à court terme mais aussi à long terme après l'exposition, ces derniers étant peu étudiés dans des études *in vivo*. Cette note illustre ces effets à travers deux exemples. Le premier présente une réponse à court et long terme après exposition, à des doses correspondant à des fractions de NOAEL⁽²⁾. Même à ces doses jugées faibles, des effets à court et à long terme sont rapportés en présence de mélanges. Le deuxième article porte sur l'induction de certaines enzymes de biotransformation des œstrogènes consécutive à l'exposition à des composés durant des fenêtres de sensibilité périnatale. Les effets observés sont dépendants de la fenêtre de sensibilité, elle-même dépendante de la dose à un moment spécifique. Cette note a pour objectif de sensibiliser le lecteur à la complexité de la relation contaminants chimiques, matrice biologique et fenêtres d'exposition, requérant des modifications notables aux protocoles d'expérimentation, ainsi qu'au processus d'ERS⁽¹⁾ lui-même.

Persistence de la toxicité du développement de la descendance de rattes, exposées à de faibles doses d'un mélange de pesticides perturbateurs endocriniens

Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Krag Isling L, Christensen S, Riiber Mandrup K, Olrik Berthelsen L, Vinggaard, A-M, Hass U. Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reprod Toxicol* 2012;34 (2):237-50.

Résumé

Les auteurs présentent une étude d'exposition périnatale visant à déterminer si l'exposition combinée à différents pesticides PE⁽³⁾ à faibles doses conduit à des effets reprotoxiques et neurocomportementaux. Dans cette optique, ils ont exposé des rats Wistar à 5 pesticides azolés aux effets de PE⁽³⁾ (aussi nommés pyrroles), en utilisant un composé à la fois ou en mélange. Les 5 pesticides (procymidone, epoxiconazole, ebuconazole, mancozebe, prochloraz) appartiennent à la famille des fongicides. Au total, 14 groupes de rats ont été utilisés pour tester les différentes combinaisons d'exposition à ces pesticides, seuls, à 2 doses différentes, ou en mélange, à 3 doses distinctes. Les doses utilisées correspondent, pour les expositions à une substance, à 25 % ou à 100 % de la NOAEL⁽²⁾; dans le mélange, elles correspondent à 8,3 %, 17 % et 25 % de la NOAEL⁽²⁾ de chacun des cinq pesticides. Toutes les doses sont considérées comme faibles par les auteurs du fait qu'elles correspondent à des fractions de NOAEL⁽²⁾ afin de tenir compte

des mélanges. L'exposition des mères, par gavage, a débuté à GD7⁽⁴⁾ jusqu'à PND16⁽⁵⁾.

Différentes expériences ont été effectuées entre le GD22⁽⁶⁾ et le 9^e mois de la descendance F1⁽⁷⁾ (mâles et femelles). Il s'agit d'analyses comportementales, de la motricité, de l'apparition de malformations, de l'intégrité des fonctions cellulaires et tissulaires, ainsi que de certaines fonctions cellulaires (taux hormonaux). Aucun effet significatif n'a été rapporté pour les expositions à un seul composé. Cependant, pour les mélanges, différentes pathologies du développement ont été identifiées chez les F1⁽⁷⁾, autant chez les juvéniles que chez les adultes, après exposition au mélange préparé avec 25 % de la NOAEL⁽²⁾ de chaque pesticide. Notamment, des altérations des organes de la reproduction, une diminution du nombre des spermatozoïdes, ainsi qu'une perte de l'orientation spatiale chez les F1⁽⁷⁾ adultes ont été observées. Les auteurs concluent, puisque les doses utilisées sont inférieures à la NOAEL⁽²⁾ mais que des effets sont néanmoins observés, que l'ERS⁽¹⁾ basée sur l'exposition à une seule substance peut entraîner une sous-estimation des risques réels.

Commentaire

Cet article est original à plusieurs égards. Notamment, les auteurs définissent les faibles doses en fonction des fractions de NOAEL⁽²⁾. Cette notion de définition des faibles doses ne fait pas consensus dans la littérature. De plus, ils mettent en évidence, sur les individus issus de la première génération, des effets délétères dès la période périnatale jusqu'à l'âge adulte, suite à

une exposition *in utero* et en cours de lactation, deux périodes critiques pour le développement de l'organisme. Les auteurs ont aussi étudié les 2 sexes, ce qui est important dans un contexte de PE³ dont les impacts peuvent s'exprimer de façon spécifique selon ce paramètre. Ils ont fait une démonstration sans équivoque de l'impact des mélanges sur l'apparition d'effets résultant d'une exposition intra-utérine à des doses pour lesquelles il y a absence d'effet lors des expositions à une seule substance. Par ailleurs, sans que les auteurs en précisent la raison méthodologique, l'ensemble des mesures n'est pas effectué sur tous les groupes et nécessiterait des vérifications complémentaires. De plus, le faible nombre d'animaux dans certains groupes, d'ailleurs rapporté par les auteurs, diminue la puissance statistique des résultats. Enfin, bien qu'intéressant sur le plan méthodologique, ce type de mélange de fongicides d'une même catégorie est rarement utilisé, ce que les auteurs ne précisent pas dans l'article.

Effets de l'exposition *in utero* à des mélanges de contaminants de l'environnement sur le métabolisme hépatique du 17 β -œstradiol chez des rats Sprague-Dawley immatures

Desaulniers D, Leingartner K, Pelletier G, Xiao G-H, Bowers W J. Effects of developmental exposure to mixtures of environmental contaminants on the hepatic metabolism of estradiol-17beta in immature female Sprague Dawley rats. *Int J Toxicol* 2012;31 (5):454-66.

Résumé

Les auteurs de cette étude ont voulu déterminer l'influence d'un mélange complexe donné à des rattes (de GD1⁽⁸⁾ à PND21⁽⁹⁾) sur le métabolisme hépatique des œstrogènes des femelles F1⁷ exposées au cours de la gestation et de la lactation. Au total, l'utilisation de 9 groupes d'animaux (incluant le témoin) a permis de tester quatre groupes de composés chimiques (MeHg⁽¹⁰⁾, 12 POCs⁽¹¹⁾, 14PCBs⁽¹²⁾, ainsi que le mélange M (contenant les 27 composés des groupes précédents)), 2 doses de chaque groupe de composés étant administrées. Les composés choisis étaient ceux retrouvés et mesurés dans le sérum humain. L'administration quotidienne sous forme de nourriture (1 biscuit imprégné du mélange des 4 traitements à 2 doses dans l'huile de maïs) s'est déroulée de GD1⁽⁸⁾ à PND21⁽¹⁰⁾. Les rattes F1⁽⁷⁾ ont été sacrifiées à PND21⁽⁹⁾ pour des tests d'activité microsomale, et à PND29⁽¹⁰⁾ pour une analyse de l'ARN messager. Les auteurs rapportent que l'analyse des ARN messagers a montré une induction de plusieurs enzymes de phase 1 impliquées dans le métabolisme de l'œstradiol. L'étude des fractions microsomales hépatiques montre que le MeHg⁽¹¹⁾ aux 2 doses, ainsi que les mélanges donnés aux plus faibles doses utilisées n'ont aucun effet sur le métabolisme de l'œstradiol. Cependant, la production de métabolites 3-OH-E2⁽¹⁴⁾ et 6a-OH-E2⁽¹⁵⁾ de l'œstradiol est augmentée dans les groupes POCs⁽¹²⁾, PCBs⁽¹³⁾ et du mélange M, exposés aux plus fortes doses. Par contre, le ratio 2-OH-CE⁽¹⁶⁾/méthoxyœstrogène est modifié uniquement dans les groupes exposés aux PCBs⁽¹²⁾ et au mélange M. Selon les auteurs, les résultats suggèrent que l'exposition *in utero* et durant la période de lactation modifie le profil métabolique de l'œstradiol chez les rattes de 21 jours.

Commentaire

L'intérêt principal de cet article est la composition du mélange de contaminants environnementaux utilisés, qui sont les mêmes que ceux mesurés dans la population arctique du Canada. La période d'exposition à lieu dans une fenêtre de sensibilité importante pour la ratte. Cependant, l'intérêt de cette étude est affaibli du fait que les auteurs ne mesurent que l'activité enzymatique hépatique. Il aurait été judicieux de poursuivre l'analyse jusqu'à l'âge adulte afin de comparer l'activité microsomale des rattes de différents âges. De plus, les auteurs n'expliquent pas le choix des doses qu'ils utilisent (facteur 100 entre les faibles et les fortes doses). Ils ne justifient pas non plus l'exposition *via* la nourriture par l'emploi d'un biscuit imprégné des mélanges (substances solubilisées dans de l'huile de maïs). Comme les rats grignotent, il y a potentiellement une perte des contaminants, du fait que des morceaux de biscuit tombent dans le fond de la cage. Il est fort probable qu'une exposition par gavage ou dans l'eau de boisson aurait limité cette perte. Pour toutes ces raisons, cet article - malgré son objectif prometteur visant à comprendre les effets d'une exposition intra-utérine et durant la lactation sur le métabolisme de l'œstradiol - semble moins pertinent au niveau des analyses effectuées.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette note montre l'importance et l'imprévisibilité des effets des mélanges de contaminants lors de l'analyse de leurs impacts. Certains contaminants interagissent entre eux de façon additive, synergique, antagoniste, ou encore n'ont pas d'interaction entre eux (6). Comme nous l'avons vu dans cette note, la présence d'un produit chimique seul à faible dose n'induit aucun effet significatif mesurable (publication 1). Cependant, la présence d'un mélange de contaminants environnementaux peut générer des effets à court et long terme à la suite d'une exposition *in utero* ou durant la lactation. Cette observation est très importante dans la mesure où non seulement la dose est impliquée, mais aussi la période d'exposition. La seconde publication apporte des observations importantes sur l'induction de plusieurs enzymes de phase 1, impliquées dans la biotransformation des œstrogènes. Le fait que les animaux aient été exposés durant la gestation et en période périnatale, c'est-à-dire durant des fenêtres de sensibilité, suggère une perturbation de la biotransformation des enzymes responsables de la formation et/ou de la dégradation des œstrogènes à des périodes cruciales du développement, à l'instar de la première publication. Ceci nous amène à nous questionner sur l'approche utilisée en ERS⁽¹⁾, qui s'appuie essentiellement sur une approche ne considérant qu'un seul composé à la fois. De plus, en raison des fenêtres de sensibilité, il est plausible de dire que des doses même faibles peuvent, dans certains cas, avoir des effets significatifs à court ou long terme.

GENERAL CONCLUSION

This communication shows the importance and unpredictability of contaminant mixtures in the outcome measured. Some contaminants will interact with each other because of their properties such additivity or synergism, whereas others will simply not. As it was shown in the first publication, the presence of a single chemical at the specified time points and low dosages does not induce any significant effect. However, the exposure in utero with chemicals mixture generates effects at short- and long-term. This observation is very important because it involves the dose and the window of sensitivity. The second publication brought some important observations. For example, the authors reported the induction of several Phase I enzymes that are involved in the metabolism of estrogen. The authors also reported that gestation and perinatal periods were included in the same window of sensitivity as the first publication. This suggests a disruption of the metabolism responsible for the formation or degradation of estrogen. This leads us to question the approach used in ERS⁽¹⁾ that, too often, relies on a single chemical approach at a time. Because the window of sensitivity is complex, it is plausible that even low doses may have, in specific contexts, significant effects in the short or long term.

Lexique

- (1) ERS : Évaluation du risque sanitaire
- (2) NOAEL : Niveau de dose sans effet délétère (No Observable Adverse Effect Level)
- (3) PE : Perturbateur endocrinien
- (4) GD7 : 7^e jour de gestation
- (5) PND16 : 16^e jour de vie
- (6) GD22 : 22^e jour de gestation
- (7) F1 : Première génération
- (8) GD1 : 1^{er} jour de gestation
- (9) PND21 : 21^e jour de vie
- (10) PND29 : 29^e jour de vie
- (11) MeHg : Mercure méthylé
- (12) POCs : Pesticide organochlorés
- (13) PCBs : PolyChloroBiphenyles
- (14) 3-OH-E2 : 3-hydroxy-oestradiol
- (15) 6a-OH-E2 : 6a-hydroxy-oestradiol
- (16) 2-OH-CE : 2-hydroxy-catéchol-oestrogènes

Publications de référence

- (1) Hennig B, Ormsbee L, McClain CJ, *et al.* Nutrition can modulate the toxicity of environmental pollutants: implications in risk assessment and human health. *Environ Health Perspect* 2012;120 (6):771-4.

- (2) Silins I, Hogberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8 (3):629-47.
- (3) Briggs DJ. A framework for integrated environmental health impact assessment of systemic risks. *Environ Health* 2008;7(61) :1-17
- (4) Hines RN, Sargent D, Autrup H, *et al.* Approaches for assessing risks to sensitive populations: lessons learned from evaluating risks in the pediatric population. *Toxicol Sci* 2010;113 (1):4-26.
- (5) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, *et al.* Hormones and endocrine-disrupting Chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33 (3):378-455
- (6) Hernandez AF, Parron T, Tsatsakis AM, *et al.* Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology* 2012. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>)

Autres publications identifiées

Hass U, Boberg J, Christiansen S, *et al.* Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reprod Toxicol* 2012;34(2):261-74.

Cette étude n'a pas été retenue, car cette publication provient du même groupe que la première publication analysée. De plus, il s'agit de la même étude.

Ciliberti A, Martin S, Ferrandez E, *et al.* Experimental exposure of juvenile savannah monitors (*Varanus exanthematicus*) to an environmentally relevant mixture of three contaminants: effects and accumulation in tissues. *Environ Sci Pollut Res Int* 2012. (DOI 10.1007/s11356-012-1230-4)

Les auteurs ont étudié le Varan (Varanus, lézards géants) comme un indicateur de pollution en Afrique. Les auteurs ont exposé des lézards âgés de 2 semaines à un mélange de pesticides pendant 6 mois. Cette étude n'a pas été retenue, car nous avons concentré notre note sur une exposition périnatale.

Astiz M, de Alaniz MJ, Marra CA. The oxidative damage and inflammation caused by pesticides are reverted by lipoic acid in rat brain. *Neurochem Int* 2012;61(7):1231-41.

Dans cette étude les auteurs ont mesuré l'effet antioxydant de l'acide lipoïque en présence d'une exposition à un mélange de pesticides durant 5 semaines chez le rat mâle âgé de 2 mois. L'acide lipoïque empêche le stress oxydatif et la production de nitrite. Cette étude n'a pas été retenue, car nous avons concentré notre note sur les expositions périnatales.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.

Comité Éditorial

Gérard CHEVALIER: INCa – Responsable de projets « veille scientifique » – Département Observation, veille et évaluation

Benoît COURNOYER: CNRS – Université Claude Bernard, UMR d'Écologie Microbienne

Catherine DEMAILLY-MULLIE: Enseignant chercheur - Faculté de Pharmacie - Amiens

Nicolas DE MENTHIÈRE: IRSTEA-Directeur de la prospective et de la veille scientifique et technique

Brigitte ENRIQUEZ: École nationale vétérinaire d'Alfort – Unité de Pharmacie-Toxicologie, U955, UMR Cardiologie, Inserm

Michel HERY: INRS - Direction générale - Mission Veille et prospective

Mimoza MANIKA: CHU de Toulouse – Université Paul Sabatier représentant le CEHUMT

Jean-Luc MARCHAND: InVS – Département Santé Travail

Anne MASSON: ANSM - Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé - Pôle de Documentation

François PAQUET: IRSN - Direction de la stratégie et du développement du partenariat

Martine REYNIER: INRS – Direction scientifique

Didier TORNY: INRA – RiTME

Nathalie VELLY: InVS – Département Santé Environnement

Relecteurs

Jean-Luc ATTIE: Professeur – Université Paul Sabatier - Toulouse

Morgane BACHELOT: Anses (Maisons-Alfort) - Direction de l'Évaluation des Risques - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Valérie BEX: Ingénieur hygiéniste - Département Hygiène & microbiologie de l'environnement - Laboratoire d'hygiène Ville de Paris

Laurent BODIN: Anses (Maisons-Alfort) - Direction de l'Évaluation des Risques

Philippe CAMBIER: Directeur de Recherche - UMR Environnement et Grandes Cultures – INRA - Grignon

Olivier CERF: Professeur honoraire de l'École vétérinaire d'Alfort – Maisons-Alfort

Corinne COTINOT: INRA - Directeur de Recherches – « Biologie du Développement et reproduction » - Jouy-en-Josas

Maximilien DEBIA: Prof. adjoint de clinique – Dép. Santé environnementale et santé au travail - Université de Montréal – Canada

Sabine DELANNOY: Anses (Maisons-Alfort) – Plateforme Identypath – Laboratoire de sécurité des aliments

Antony FASTIER: Anses (Maisons-Alfort) – Chef d'Unité Évaluation de la Toxicologie des produits réglementés

Barbara GOUGET: Anses (Maisons-Alfort) - Chargée de projets - Direction scientifique des laboratoires

Sami HADDAD: Professeur agrégé - Département de santé environnementale et santé au travail - Université de Montréal - IRSPUM

Colette LE BÂCLE: INRS - Département Études et assistance médicales

Pierre LE CANN: Professeur de Microbiologie - Département Santé, Environnement et Travail – INSERM - EHESP – Rennes

Anne-Simone PARENT: MD, PhD - Unité de Neuroendocrinologie - GIGA-Neurosciences - Université de Liège - Belgique

Patrick PLESIAI: Professeur - CHRU de Besançon et Université Franche-Comté - UFR Médecine-Pharmacie – Besançon

Larissa TAKSER: Professeur Agrégé - Département Pédiatrie - Faculté de Médecine - Université de Sherbrooke – Québec - Canada

Anne TILLOY: Anses (Maisons-Alfort) - Direction des Produits réglementés - Responsable de la Veille Scientifique

Mathieu VALCKE: Toxicologue - Chef de l'Équipe scientifique sur les risques toxicologiques – INSPQ - Canada

Coordination - Anses

Directeur de publication: Marc MORTUREUX

Comité de rédaction: Régine ROBICHON, Louis LAURENT, Gérard LASFARGUES

Responsable de l'édition: Fabrice COUTUREAU

Assistante d'édition: Céline LETERQ

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.

