

# Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson

Période : avril 2015 à août 2015

**Radhouane CHAKROUN** | r\_chakroun@yahoo.fr

Institut de santé et de sécurité au travail - UR santé et environnement du travail - Laboratoire de toxicologie professionnelle - Tunis - Tunisie

Mots clés : arsenic, cadmium, eau, effets, mercure, métaux lourds, multi-exposition, plomb

Les métaux lourds sont des contaminants ubiquitaires. Ils peuvent provenir aussi bien de sources naturelles telles que l'éruption de volcans ou l'érosion des roches, qu'anthropogéniques résultant de l'activité humaine telle que l'exploitation minière ou les activités industrielles (fonderies, batteries, peintures, plastiques, etc.). L'Homme est exposé essentiellement via l'alimentation et la consommation d'eau, à des métaux lourds qui peuvent avoir des effets graves pour sa santé. En effet, certains éléments comme le plomb (Pb\*), le mercure (Hg\*), l'arsenic (As\*) ou le cadmium (Cd\*) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, d'effets hépatiques et rénaux, voire de cancers (1,2). Les études présentées dans cette note concernent l'évaluation des effets de l'exposition simultanée, aux faibles concentrations à ces quatre éléments via l'eau de boisson.

## Interaction des mélanges de métaux à faible concentration : Effets des métaux essentiels et non essentiels sur le cerveau, le foie et les reins des souris en exposition subchronique

Cobbina SJ, Chen Y, Zhou Z, Wu X, Feng W, Wang W, Mao G, Xu H, Zhang Z, Wu X, Yang L. Low concentration toxic metal mixture interactions: Effects on essential and non-essential metals in brain, liver, and kidneys of mice on sub-chronic exposure *Chemosphere* 2015;132:79-86.

### Résumé

Cette étude avait pour objectif d'étudier les interactions entre le mélange de faibles doses de plomb (Pb), de mercure (Hg), d'arsenic (As) et de cadmium (Cd) avec d'autres métaux toxiques ou éléments essentiels (calcium, magnésium, zinc, fer total et cuivre). Des groupes de 40 souris (20 mâles et 20 femelles) ont été exposées par l'eau de boisson *ad libitum* durant 120 jours. Le groupe témoin a reçu de l'eau distillée. L'ensemble des groupes a été alimenté avec un régime de base constitué de 60 % de glucides, 22 % de protéines, 10 % de matières grasses. A la fin de chaque mois de traitement, cinq mâles et cinq femelles de chaque groupe étaient sacrifiés pour la détermination de la concentration des différents éléments dans le cerveau, le foie et les reins. La plupart des interactions entre les éléments étudiés dans les différents organes étaient de type synergique. Les auteurs rapportent une augmentation au cours du temps du Pb et de l'As dans les trois organes analysés, comparativement au

groupe témoin, probablement du fait de leur capacité à se substituer à des éléments essentiels tels que le calcium, le fer et le zinc. Ainsi, une augmentation de 479 % de la concentration du plomb a été observée au niveau du cerveau des souris exposées au mélange Pb+Cd après 30 jours d'exposition. Après cette même période, la concentration rénale de l'As a augmenté de 130 % chez les souris exposées au mélange des quatre métaux alors que celle du Hg hépatique a baissé de 46,5 %. Dans ce même groupe, une augmentation de 221 % du cuivre cérébral a été observée après 30 jours d'exposition, alors que la concentration hépatique en calcium était réduite de 36,1 % chez les souris exposées au mélange de Pb et de Hg. L'analyse statistique a montré que les expositions aux faibles doses de métaux influencent significativement les concentrations de Hg au niveau du cerveau et du foie, ainsi que celles de l'As cérébral. L'effet le plus prononcé de l'exposition aux métaux lourds sur les concentrations d'éléments essentiels était observé au niveau du foie, suivi par les reins et le cerveau. L'exposition aux mélanges de faibles doses de métaux affecte l'homéostasie des métaux toxiques et éléments essentiels dans les tissus des souris.

### Commentaire

L'avantage de cette étude est qu'elle étudie les interactions entre les métaux toxiques et éléments essentiels en utilisant des mélanges de doses faibles. Ces doses correspondent aux valeurs limites tolérables dans les eaux de boisson des réseaux municipaux prévues par les normes nationales en

Chine. Elles correspondent également aux valeurs fixées par la directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (3). L'étude fournit de ce fait des informations sur les interactions entre métaux toxiques et éléments essentiels dans les différents organes cibles. Les possibles mécanismes qui entrent en jeu dans ces effets sont également évoqués dans l'article. Cependant, le choix de l'espèce et de la souche n'est pas expliqué, les concentrations réellement absorbées par les souris étudiées ne sont pas connues dans la mesure où les métaux ont été administrés via l'eau de boisson, sans contrôle *a posteriori* des quantités consommées. En outre, le protocole de l'étude n'a pas prévu des groupes de souris exposées à un seul métal. Ainsi, les concentrations des métaux dans les différents organes des souris exposées sont comparées à celles trouvées chez le groupe témoin ce qui ne permet donc pas d'évaluer l'effet des co-expositions par rapport aux mono-expositions. De plus, bien que les concentrations des métaux toxiques et essentiels aient été mesurées après 30, 60, 90 et 120 jours d'exposition, il n'y a pas eu de discussion sur l'influence de la durée d'exposition sur la concentration des éléments. On notera également que toutes les associations testées ont été faites avec du Pb : aucune association Hg+Cd, Hg+As, Cd+As ou Hg+Cd+As n'a été testée.

### Evaluation de la toxicité subchronique de l'exposition à quatre métaux lourds seuls ou en mélange

Cobbina SJ, Chen Y, Zhou Z, Wu X, Zhao T, Zhang Z, Feng W, Wang W, Li Q, Wu X, Yang L. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals *J Hazard Mater* 2015;294:109-20.

#### Résumé

Le but de cette étude était d'étudier les effets des mono- et co-expositions par l'exposition de 10 groupes de 40 souris durant 120 jours à de faibles doses de Pb, de Hg, de Cd et d'As par l'eau de boisson *ad libitum*, en comparaison avec un groupe témoin qui a reçu de l'eau distillée. A la fin de chaque mois de traitement, 5 mâles et 5 femelles de chaque groupe étaient anesthésiés et un prélèvement sanguin était effectué pour la détermination des paramètres hématologiques et biochimiques. Le cerveau, le foie et les reins des souris étaient ensuite prélevés pour la détermination des paramètres du stress oxydatif. Un examen microscopique de coupes histologiques du cerveau et des reins a été également réalisé. Les auteurs rapportent une diminution significative du poids corporel chez les souris co-exposées par rapport aux groupes mono-exposés à la fin du 1er et du 2ème mois d'exposition. Les résultats de l'étude mettent également en évidence une toxicité au niveau du cerveau, du foie et des reins des souris étudiées. Les effets toxiques étaient plus importants chez les groupes exposés aux mélanges de métaux. Après 30 jours d'exposition, les auteurs rapportent une diminution de 14% du poids du cerveau accompagnée de lésions structurelles telles que la

dégénérescence neuronale chez les souris exposées au mélange de Pb, de Hg et de Cd.

Des effets hépatocellulaires ont été observés chez les souris exposées aux mélanges Pb+Hg+Cd et Pb+Hg+As+Cd. Ces effets ont été mis en évidence par l'augmentation significative de l'activité des transaminases et de la phosphatase alcaline. Une diminution significative du poids hépatique a également été observée pour les groupes de souris exposées pendant 60 j à l'AS (32%) ou au mélange Pb+Hg (23%). Les effets de l'exposition simultanée aux mélanges de métaux étaient essentiellement de type synergique, avec une nécrose des tubules rénaux pour les souris exposées au mélange des 4 métaux.

D'une manière générale, l'exposition à de faibles doses de métaux induit un stress oxydatif chez les souris traitées.

#### Commentaire

Comme dans la précédente étude, les chercheurs ont exposé des groupes de 40 souris à de faibles concentrations (correspondant aux valeurs maximales tolérables) de 4 métaux lourds susceptibles de contaminer les eaux de boissons. Néanmoins, dans la présente étude, les mono-expositions ont été également étudiées. Ceci permet de mieux distinguer les effets des co-expositions. Des effets aussi bien synergiques qu'antagonistes ont été observés. Ainsi, le poids des animaux, indicateur de l'état général de santé (4) était significativement plus faible chez les souris co-exposées. Egalement, les effets hépatotoxiques étaient significativement plus prononcés chez un plus grand nombre de groupes exposés aux mélanges que chez ceux exposés à un seul élément. Par contre, une interaction fortement antagoniste a été enregistrée par rapport au poids du cerveau après 30 jours d'exposition alors que pour certains mélanges contenant de l'As, des interactions synergiques ont été enregistrées après 60 jours d'exposition.

Par ailleurs, les métaux ont été administrés *via* l'eau de boisson et bien que les auteurs aient pris la précaution de contrôler les quantités consommées, les doses absorbées ne sont pas rapportées dans l'article. Ces données auraient permis de corréler les effets observés aux doses administrées avec une meilleure précision.

Comme pour la première étude, on notera que les associations Hg+Cd, Hg+As, Cd+As et Hg+Cd+As n'ont pas été testées.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

La première publication a mis en évidence une augmentation importante des concentrations de Pb et d'As dans les trois organes étudiés des souris exposées aux métaux lourds aux faibles concentrations. Par contre, l'exposition à ces métaux a engendré une baisse conséquente des taux de Hg hépatique.

La deuxième étude axée sur les effets de ces mêmes métaux lourds et aux mêmes concentrations a complété la première. Elle fait ressortir des effets d'antagonismes, mais surtout de synergie touchant essentiellement le foie et le système nerveux. La très forte accumulation au niveau du cerveau pourrait expliquer les lésions structurelles neuronales observées chez les souris exposées simultanément au Pb, au Hg et au Cd ou au quatre éléments.

Ces résultats soulignent à la fois l'intérêt et la complexité de l'étude des effets liés aux multi-expositions, en particulier les mélanges de métaux toxiques pour l'Homme et susceptibles de contaminer les eaux de boisson constituant ainsi un problème de santé publique.

## GENERAL CONCLUSION

*In the first paper presented in this note, a large increase of Pb and As concentrations in all heavy metals exposed mice's organs. However, hepatic Hg was considerably reduced in these mice. The second study completed the first one, as the effects of the same metal mixtures at the same concentration levels were studied. Antagonistic, but mainly synergetic interactions were observed in multi-exposed groups, affecting particularly liver and nervous system. Brain high accumulation level could explain structural neuronal lesions found in mice exposed to the Pb, Hg and Cd, or to all metals.*

*These results highlight both the interest and complexity of multi-exposures effects studies, particularly those related to heavy metals toxic to humans, and likely to contaminate drinking water, which may constitute a significant public health problem.*

## Lexique

**As** : Arsenic  
**Cd** : Cadmium  
**Hg** : Mercure  
**Pb** : Plomb

## Publications de référence

- (1) Boucher O, Muckle G, Jacobson JL, *et al.* Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, Mercury, and Lead on infant cognition: Results from the environmental contaminants and child development study in Nunavik. *Environ Health Perspect* 2014;**122** (3):310-16.
- (2) He J, Wang M, Jiang Y, *et al.* Chronic arsenic exposure and angiogenesis in human bronchial epithelial cells via the ROS/miR-199a-5p/HIF-1a/COX-2 pathway. *Environ Health Perspect* 2014;**122** (3):255-61.
- (3) **Journal officiel des Communautés européennes.** Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. *JOCE* 1998;**L330/32**.
- (4) Messarah M, Klibet F, Boumendjel A, *et al.* Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012;**64** (3):167-74.

## Revue de la littérature

Matović V, Buha A, Đukić-Čosić D, *et al.* Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem Toxicol* 2015;

## Autres publications identifiées

Starek-Świechowicz B, Szymczak W, Budziszewska B, *et al.* Testicular effect of a mixture of 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in rats. *Pharmacol Rep* 2015;

*L'objectif de cette étude était de déterminer les effets du mélange de deux éthers du glycol appartenant à la famille des éthers de l'éthylène glycol, réputée toxique pour la reproduction. Les auteurs rapportent que la co-exposition aux deux composés produisait les mêmes effets que le 2-méthoxyéthanol seul et déduisent que les effets observés seraient dus à ce composé.*

Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Murcia M, *et al.* Synergism between exposure to mercury and use of iodine supplements on thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res* 2015;

*Cette étude avait pour objectif l'évaluation de la relation entre l'exposition au mercure durant la grossesse et les taux des hormones thyroïdiennes. Les auteurs rapportent que l'exposition prénatale au mercure est inversement associée à la concentration sérique de triiodothyronine chez les femmes ayant pris des suppléments en iode durant la grossesse.*

Moretto A, Di Renzo F, Giavini E, *et al.* The use of in vitro testing to refine cumulative assessment groups of pesticides: The example of teratogenic conazoles. *Food Chem Toxicol* 2015;

*L'article souligne l'intérêt des études in vitro dans l'évaluation des risques cumulatifs. Utilisant les conazoles (pesticides) comme exemple, les auteurs démontrent que les études in vitro, associées à la modélisation PBPK permettaient de mieux orienter et cibler les études in vivo.*

Margerit A, Lecomte-Pradines C, Svendsen C, *et al.* Nested interactions in the combined toxicity of uranium and cadmium to the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicol Environ Saf* 2015;

*Cette étude a mis en évidence des interactions anatagonistes entre l'uranium et le cadmium sur les paramètres physiologiques du nématode *Caenorhabditis elegans*. Ces antagonismes étaient prononcés pour l'augmentation de la longueur de la taille des couvées.*