

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

Santé / Environnement / Travail





Ce bulletin de veille présente des notes qui commentent des publications parues entre novembre 2015 et février 2016. Plusieurs de ces notes traitent de l'exposition aux nano-objets. Cela va de la proposition d'un modèle d'exposition de rongeurs par inhalation de particules logées dans les litières, à la mise en évidence de nanotubes de carbone dans les poumons d'enfants asthmatiques en passant par l'exposition environnementale à des nanoparticules d'argent utilisées à des fins biocides. L'intérêt d'utiliser des nanoparticules de fer destinées pour la remédiation des sols est discuté sur le versant bénéfice-risque.

D'autres notes ciblent des publications relatives à l'exposition d'éleveurs agricoles susceptibles d'être au contact de bactéries non pathogènes et véhiculant des gènes de résistance aux antibiotiques, ou sur la manière dont un panel d'expression de microARN détectés dans les urines renseigne sur des expositions mère-enfant, ou comment une neurotoxine produite par des cyanobactéries est mise en cause dans l'apparition de lésions cérébrales chez des mammifères ayant absorbé cette neurotoxine dans leur alimentation.

Deux notes mettent en exergue les difficultés auxquelles se heurtent les scientifiques lorsqu'il s'agit d'analyser si l'exposition fœtale ou parentale peut entraîner des malformations du système reproducteur mâle ou lorsqu'ils étudient les effets néfastes du téléphone portable sur l'endormissement. A ce propos, l'Anses a émis des recommandations dans un avis paru au mois de juillet sur l'exposition des enfants aux radiofréquences : pour un usage modéré et encadré des technologies sans-fil.

Gérard Lasfargues



**Agents physiques ..... 7****Nanotubes de carbone : nouvelles avancées sur les modèles d'exposition pour l'étude du danger sur la santé.....8**

Samir DEKALI

L'exposition environnementale aux nano-objets soulève de nombreuses questions quant à leurs effets potentiels sur la santé. L'étude de Kolosnjaj-Tabi *et al.* a rapporté que des nanotubes de carbone d'origine anthropique ont été retrouvés dans des poumons d'enfants parisiens. Il est donc important de réaliser des études in vivo sur des modèles d'exposition pertinents pour identifier leur réelle toxicité potentielle. Les deux autres études présentées dans cette note sont réalisées chez l'animal et se basent sur des expositions intra-trachéales ou obtenues par la contamination de la litière des animaux. Les résultats obtenus sont contradictoires en termes de biodistribution et de toxicité. L'exposition des animaux par le biais de leur litière pourrait permettre d'étudier les effets des nanotubes de carbone de manière plus réaliste (dans le cas par exemple de travailleurs dépourvus de protections) qu'une instillation intra-trachéale ou une exposition par inhalation.

**Ecotoxicologie : à la source du problème..... 13**

Camille LARUE

Le risque résulte de la combinaison entre l'exposition à une substance et le danger de cette substance. Or l'exposition, et surtout la libération de nanoparticules dans l'environnement, restent aujourd'hui encore peu caractérisées. Les trois articles abordés ici montrent que (i) les nanoparticules incluses dans des nanocomposites modèles peuvent être libérées en restant incluses dans leur matrice, (ii) des nanoparticules sont détectées dans la formulation de crèmes solaires pouvant être directement libérées dans les eaux de surface, (iii) en fonction des conditions d'utilisation, il a été montré que des nanoparticules d'argent présentes initialement dans des tissus antibactériens, pouvaient être libérées dans les eaux usées et l'air. L'importance des procédés de gestion des déchets en fin de cycle de vie a également été soulignée.

**Nanoremédiation des sols contaminés : efficacité, impact et modélisation des traitements aux particules de nano-fer zéro-valent (nZVI) ..... 17**

Yann SIVRY

Les nanoparticules de fer zéro-valent (nZVI, Fe<sup>0</sup>) ont de fortes propriétés redox combinées à une importante surface spécifique et réactivité. Cela conduit au développement de leur utilisation pour la remédiation in situ des sols contaminés. Cependant, l'introduction des nZVI dans l'environnement peut présenter un risque sanitaire infectieux, toxique et écotoxicologique. Dans ce contexte de balance bénéfice-risque mal contraint, les publications sélectionnées ici apportent des éléments de réponse significatifs. L'étude présentée par Fajardo *et al.* porte sur le traitement aux nZVI de colonnes de sols contaminés en métaux lourds et l'effet du traitement sur la microfaune des sols. Dans le même temps, Chowdhury *et al.* combinent étude de terrain et simulation numérique du transport des nZVI, afin d'établir un modèle permettant d'optimiser les stratégies de nanoremédiation in situ.

**Les particules ultrafines en milieu de travail : une exposition insuffisamment maîtrisée ..... 22**

Ludwig VINCHES et Stéphane HALLE

La mesure de l'exposition des travailleurs aux nanoparticules manufacturées est de plus en plus étudiée. Cependant, les travailleurs peuvent aussi être exposés à des particules ultrafines (PUF) produites de façon involontaire et pouvant avoir des conséquences sur leur santé. Quelques travaux ont mis en évidence la présence de ce type de particules produites par exemple lors des procédés de soudage ou encore par les véhicules à combustion (émanations de moteurs diesel). Les deux études présentées ici mettent l'accent à la fois sur la

caractérisation physico-chimique précise de ces PUF, données nécessaires à une meilleure compréhension de leurs interactions avec leur environnement, et aussi sur leur possible synthèse indirecte par des voies chimiques méconnues et issues de produits de stockage. Il n'en reste pas moins que de nombreux défis restent à surmonter pour obtenir une connaissance suffisante des PUF, ce qui permettrait la mise en place de moyens de protection efficaces.

## **Agents chimiques..... 27**

### **Influence sur les effets toxiques de l'exposition simultanée aux nanoparticules et aux métaux ..... 26**

Radhouane CHAKROUN

Récemment, des nanotubes de carbone ont été retrouvés pour la première fois dans les poumons d'enfants asthmatiques d'Ile-de-France. Ces polluants peuvent être à l'origine de réactions inflammatoires, voire de fibrose pulmonaire. Les métaux lourds sont susceptibles d'accroître les effets toxiques des nanotubes de carbone. La présence de métaux, aussi bien dans l'environnement que dans les nanotubes de carbone eux-mêmes incite à essayer de déterminer les effets potentiels de l'exposition simultanée à ces polluants et de comprendre les mécanismes d'action et les interactions qui peuvent avoir lieu dans les systèmes biologiques. Cette note décrit deux articles qui étudient l'effet de la co-exposition aux nanotubes de carbone et à certains éléments minéraux.

### **Application des normes de qualité environnementale dans le biote (poisson) pour le mercure ..... 30**

Davide A.L. VIGNATI

L'adoption de normes de qualité environnementale (NQE) en termes de valeurs limites dans le biote constitue un progrès majeur pour la gestion de contaminants qui, comme le mercure, montrent une tendance à la bioaccumulation et bioamplification dans les chaînes trophiques. Dans le cas du mercure, les concentrations mesurées dans les poissons (la matrice biologique préconisée dans la réglementation) peuvent souvent dépasser la NQE correspondante de 20 µg/kg poids humide. Cette situation ne remet pas en cause l'utilisation d'une NQE dans le biote pour la gestion de la pollution mercurielle. Davantage de recherches sont cependant nécessaires pour établir si la valeur numérique de la NQE devrait être modifiée dans le futur.

## **Agents biologiques..... 35**

### **Bactéries résistantes aux antibiotiques dans les élevages d'animaux : risque de transmission pour l'éleveur et essai d'éradication ..... 34**

Anne OPPLIGER et Julia KRÄMER

Les animaux d'élevage et leur environnement (air, eau, poussières) sont très fréquemment colonisés par des bactéries résistantes aux antibiotiques, qui sont susceptibles d'être transmises aux éleveurs ou d'entrer dans la chaîne alimentaire. La capacité de ces bactéries à disséminer rapidement les gènes codant la résistance aux antibiotiques est préoccupante. En effet, des gènes de résistances portés par des bactéries non-pathogènes peuvent être ainsi acquis par des espèces plus dangereuses pour l'Homme. Ceci a pour conséquence de rendre les traitements antibiotiques inefficaces. Ce problème majeur de santé publique doit être enravé au plus vite. La décontamination des exploitations pourrait être une solution à condition de respecter rigoureusement quelques règles élémentaires telles que le dépistage systématique des nouveaux animaux, l'abandon des traitements antibiotiques prophylactiques et l'utilisation de désinfectants adaptés.

## Outils et méthodes ..... 41

### Avancées et limites des outils de biomonitoring dans l'estimation de l'impact sanitaire des agents environnementaux ..... 40

Samir EL JAAFAR

Jusque très récemment, la surveillance biologique des contaminants de l'environnement a été réalisée avec des systèmes scientifiquement fondés, mais très simplifiés. Aujourd'hui, les conditions d'expérience permettent plus de réalisme et la question d'action combinée d'agents chimiques, surtout sur la santé des enfants, devient de plus en plus d'actualité. Face à cette multiplicité de l'exposition environnementale lors de la fenêtre de susceptibilité, plusieurs méthodes sont développées. Dans cette note, les deux articles analysés présentent des outils prometteurs pour l'évaluation de l'imprégnation du couple mère/enfant. Il s'agit du biomonitoring humain dans différentes matrices biologiques qui mettent en avant les niveaux de corrélation entre plusieurs types d'exposition et du potentiel que présente les microARN comme biomarqueurs urinaires de l'exposition environnementale. Ces deux méthodes constituent des approches complémentaires, qui combinées, permettent de dresser un portrait fidèle des expositions précoces et de mettre en place des plans de prévention.

## Qualité des milieux ..... 47

### Contamination de l'environnement par les métaux lourds : évaluation de l'exposition de la population, conséquences et méthode d'investigation adaptée ..... 46

Muriel MAZZUCA

La contamination, actuelle ou passée, de l'environnement par les métaux lourds induit un risque d'exposition direct ou indirect de la population, ce qui peut avoir des impacts sanitaires, comportementaux et/ou économiques non négligeables. C'est pourquoi, il est toujours important d'être en mesure d'évaluer l'ensemble de ces risques en utilisant différentes sources de caractérisation de l'exposition, de l'imprégnation, ou l'utilisation de modèles toxico-cinétique. Celles-ci, couplées à des données socio-économiques, éducatives, professionnelles, permettent de mieux identifier les voies d'exposition et leurs conséquences.

## Pathologies..... 55

### Exposition professionnelle parentale aux produits chimiques et troubles de l'appareil génital mâle chez l'enfant 54

Myriam BOUSLAMA

Selon l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire, la baisse de la qualité du sperme, l'augmentation des malformations urogénitales et du cancer des testicules auraient pour origine commune une exposition fœtale aux produits chimiques, notamment aux perturbateurs endocriniens. Cependant, la relation causale n'est pas clairement démontrée, encore moins pour les expositions des parents en milieu professionnel, difficiles à mesurer. Cette note présente deux études épidémiologiques évaluant l'association entre une exposition professionnelle parentale aux produits chimiques et des pathologies de l'appareil reproducteur masculin (hypospadias et cancer du testicule), et souligne la difficulté d'établir un lien à partir de ces études.

**Neurotoxine environnementale BMAA : présente dans les mollusques français, l'exposition chronique par voie alimentaire provoque des lésions cérébrales de type Alzheimer chez les singes vervets..... 59**

Agnès PETIT-PAITEL

Le BMAA, neurotoxine produite par les cyanobactéries présentes dans tous les milieux aquatiques, est suspectée d'être responsable ou de favoriser la survenue d'un certain nombre de maladies neurodégénératives. Dans le premier article, les auteurs démontrent qu'une exposition chronique au BMAA par voie alimentaire suffit à provoquer chez des singes des lésions cérébrales typiques des stades précoces de certaines maladies neurodégénératives. Le deuxième article révèle la présence de BMAA dans tous les fruits de mer produits dans différentes zones de production du littoral français. Cette note souligne l'importance d'évaluer les risques dus à l'exposition, notamment par l'alimentation, au BMAA dans l'apparition des maladies neurodégénératives qui affectent un nombre croissant de personnes.

**Risques sanitaires et société .....65**

**Quels sont les impacts positifs et négatifs des nouvelles technologies sur notre sommeil ? ..... 64**

Joy PERRIER et Marie-Laure BOCCA

Les smartphones occupent une place importante dans notre vie quotidienne. Leur utilisation au coucher est liée négativement à la qualité et la durée de notre sommeil que ce soit chez les enfants, les adolescents ainsi que chez l'adulte. Ces associations défavorables restent toutefois peu étudiées au regard de méthodes de quantification du sommeil dites de référence. Les smartphones et les applications qui leur sont associées peuvent, en revanche, être utiles dans le diagnostic et le suivi de pathologies du sommeil comme le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, en particulier lorsque ces applications sont développées conjointement avec des cliniciens. De futures études de plus grande envergure devraient permettre de confirmer ce phénomène et faire entrer les applications smartphone dans le domaine de la santé.

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

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Agents physiques

# Nanotubes de carbone : nouvelles avancées sur les modèles d'exposition pour l'étude du danger sur la santé

**Samir DEKALI** | samir.dekali@irba.fr

Institut de recherche biomédicale des armées (Irba) - Département EBR, unité des risques technologiques émergents - Brétigny-sur-Orge - France

**Mots clés :** asthme, clairance pulmonaire, exposition environnementale, instillation intra-trachéale, macrophage, nanomatériaux, nanotubes de carbone, pollution de l'air, toxicocinétique

Les nano-objets sont définis par la spécification technique ISO/TS 27687:2008 comme des objets ayant au moins une dimension inférieure à 100 nanomètres. Parmi les nano-objets, les nanotubes possèdent au moins deux dimensions à la nano-échelle. Les nanotubes de carbone (CNTs : Carbon NanoTubes) sont constitués d'un réseau hexagonal d'atomes de carbone et peuvent être divisés en deux groupes : les nanotubes de carbone simple feuillet (SWCNTs : Single-Walled Carbon NanoTubes) constitués d'un seul feuillet de graphite enroulé sur lui-même pour former un tube cylindrique, et les nanotubes de carbone multi-feuillets (MWCNTs : Multi-Walled Carbon NanoTubes) eux-mêmes constitués de SWCNTs organisés en tubes concentriques. Ces CNTs sont des nano-objets d'origine anthropique, c'est à dire qu'ils sont produits par l'Homme. Leurs dimensions leur confèrent des propriétés physico-chimiques inédites comme par exemple la conductivité électrique, la conductivité thermique ou encore leur rigidité. Ceci implique que les CNTs sont aujourd'hui largement utilisés dans de nombreux secteurs industriels comme l'électronique, l'aérospatial ou même la nanomédecine [1, 2]. Cependant, ces CNTs peuvent également se retrouver dans notre environnement quotidien par le biais de la pollution atmosphérique, ou par expositions professionnelles. Le spectre du scandale sanitaire de l'amiante fait aujourd'hui craindre les effets de ces nanotubes carbonés (présentant une forme fibreuse) sur la santé des citoyens. Quelques études sont disponibles quant aux effets d'une exposition chez l'animal en termes de biodistribution ou de toxicité mais les connaissances demeurent encore aujourd'hui parcellaires.

Cette note s'organise autour de trois nouvelles études scientifiques montrant l'articulation possible entre l'exposition environnementale aux CNTs, leur biodistribution dans l'organisme et leurs effets toxiques potentiels sur la santé. Les auteurs du premier article ont analysé de façon inédite la présence de CNTs dans les poumons de nourrissons et d'enfants asthmatiques vivant en région parisienne. La seconde publication est une étude focalisée sur la persistance à long terme de ces CNTs suite à une exposition par voie pulmonaire. Enfin, la troisième publication présente un nouveau modèle d'exposition aux CNTs *in vivo* mimant un environnement professionnel, et les effets en termes de biodistribution et de toxicité.

## Des nanotubes de carbone retrouvés dans les poumons d'enfants parisiens

Kolosnjaj-Tabi J, Just J, Hartman KB, Laoudi Y, Boudjemaa S, Alloyeau D, Szwarc H, Wilson LJ, Moussa F. Anthropogenic Carbon Nanotubes Found in the Airways of Parisian Children. *EBioMedicine* 2015; 2(11): 1697-1704.

### Résumé

L'objectif de cette étude est d'analyser qualitativement la présence de particules au niveau pulmonaire chez des nourrissons ou des enfants. Les auteurs ont analysé les fluides issus de lavages broncho-alvéolaires (LBA) obtenues chez 69 patients asthmatiques. Etant donné le caractère invasif de ce type de prélèvement biologique (pratiqué en routine en France comme outil diagnostique des patients asthmatiques ou présentant des symptômes similaires), aucun enfant sain n'a été inclus dans l'étude. D'une part, une analyse rétrospective a

été menée sur des LBA congelés issus de 64 patients (36 garçons et 28 filles âgés de 2 mois à 17 ans), et d'autre part, des échantillons prélevés *de novo* sur 5 patients (garçons âgés de 12 à 58 mois) ont été analysés pour étudier la présence de particules au niveau des cellules présentes *in situ*. Afin de caractériser avec précision la matière particulaire présente dans les différents échantillons collectés, ils ont notamment utilisé la microscopie électronique à transmission à haute résolution et la spectroscopie X à dispersion d'énergie. Sur l'ensemble des échantillons analysés, les auteurs montrent que les particules présentes sont essentiellement des nanotubes de carbone (CNTs) similaires à ceux retrouvés dans les gaz d'échappements de véhicules de la banlieue parisienne. Par ailleurs, ils montrent également la présence de CNTs au niveau du cytoplasme de macrophages alvéolaires.

## Commentaire

Cette étude montre pour la première fois la présence de CNTs dans les poumons d'enfants asthmatiques subissant quotidiennement la pollution atmosphérique. Ces CNTs proviennent très probablement de la combustion incomplète d'hydrocarbures. Une autre étude avait précédemment été publiée en 2010 rapportant la présence de CNTs dans les poumons des victimes de l'attaque terroriste du World Trade Center mais ne présentait pas une analyse parallèle d'une exposition simple à la pollution atmosphérique [3].

A notre connaissance, il s'agit de la première étude où les auteurs utilisent des techniques très précises telles que la microscopie électronique à haute résolution et la spectroscopie X à dispersion d'énergie pour analyser des LBA ou des cellules pulmonaires issues de patients. Ils ont ainsi pu mettre en évidence la présence de CNTs dans tous les échantillons analysés et ont observé de grandes similitudes avec d'autres particules atmosphériques pour lesquelles il existe déjà des données dans la littérature [4-7].

Les auteurs mentionnent que les quantités de CNTs retrouvées dans les LBA d'enfants asthmatiques ne varient pas en fonction de leur éloignement par rapport à des routes où le trafic automobile est élevé (de 1,5 à 15 km), et qu'il n'existe pas non plus de différence significative à proximité d'autoroute avec un trafic plus faible. Rien ne permet d'affirmer que les particules présentes dans les LBA sont essentiellement des CNTs. Il serait intéressant de présenter les quantités de CNTs retrouvées dans les LBA et par ailleurs de discuter l'influence de la hauteur des habitats des enfants ainsi que la présence ou non d'aménagements urbains (exemple : murs anti-bruit) ou industriels à proximité de ces habitations, susceptibles d'influer sur ces résultats.

Enfin, la biodistribution des CNTs est susceptible de varier d'un individu à l'autre en fonction de leurs caractéristiques phénotypiques. Ainsi, comme il est connu que chez des personnes asthmatiques les mécanismes d'internalisation des particules par les macrophages alvéolaires peuvent être altérés, la biodistribution peut différer de celle observée chez un patient non-exposé. Il serait intéressant de réaliser la même expérience chez des adultes asthmatiques pour lesquels le dépôt des particules au niveau pulmonaire pourrait également être quantitativement différent.

## Rétention à long-terme de nanotubes de carbone dans les poumons de rats après instillation intra-trachéale

Shinohara N, Nakazato T, Ohkawa K, Tamura M, Kobayashi N, Morimoto Y, Oyabu T, Myojo T, Shimada M, Yamamoto K, Tao H, Ema M, Naya M, Nakanishi J. Long-term retention of pristine multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation. *J Appl Toxicol* 2015.

## Résumé

L'objectif de cette étude est de déterminer s'il existe une rétention pulmonaire à long terme des nanotubes de carbone. Pour ce faire, les auteurs ont administré des suspensions liquides de nanotubes de carbone multi-feuillets (MWCNTs) non fonctionnalisés par instillation intra-trachéale à des rats anesthésiés (doses : 0,20 et 0,55 mg/rat). La charge pulmonaire en MWCNTs a ensuite été déterminée de 1 à 364 jours après instillation intratrachéale. Ces analyses ont notamment été réalisées par une nouvelle méthode de détection directe : l'analyse infra-rouge non-dispersive du CO<sub>2</sub> généré par la décomposition des MWCNTs eux-mêmes extraits des tissus biologiques par digestion acide et pré-traitement à la chaleur. Environ 70% de la quantité totale de MWCNTs ont été mesurés dans les poumons 1 jour après l'exposition. Les 30% restants pourraient, soit être restés piégés dans la trachée suite à l'instillation, soit avoir été éliminés par clairance muco-ciliaire. 3, 7, 28, 91, 175 et 364 jours après instillation, aucune diminution significative de la charge pulmonaire en MWCNTs n'a été mesurée. Les auteurs montrent sur des photographies de microscopie électronique à transmission que les MWCNTs sont présents dans le cytoplasme des macrophages alvéolaires du 1<sup>er</sup> au 364<sup>e</sup> jour post-instillation, mais pas dans leur noyau ni dans les organelles. La présence de ces MWCNTs a par ailleurs été observée dans des nodules lymphatiques péri-bronchiaux, mais pas dans le foie ni dans le cerveau.

## Commentaire

L'intérêt majeur de cette étude est d'apporter des informations sur la clairance pulmonaire à long terme (1 an) des MWCNTs après instillation intratrachéale sur des rats anesthésiés. Les MWCNTs instillés ont été parfaitement caractérisés pour la taille, la surface spécifique et les impuretés chimiques. Ils sont globalement bien dispersés (diamètre moyen  $48 \pm 1,1$  nm, longueur moyenne  $2,5 \pm 2,4$   $\mu$ m) et des agglomérats sont visibles sur les coupes d'organes analysés. L'analyse infra-rouge non-dispersive du CO<sub>2</sub> généré par la décomposition des MWCNTs a permis de quantifier directement les agglomérats au niveau pulmonaire. Cette technique offre l'avantage de s'affranchir de la fonctionnalisation des MWCNTs avec des marqueurs fluorescents ou radioactifs, susceptibles de moduler leur biodistribution dans l'organisme et permet de déterminer clairement la biodistribution des MWCNTs au niveau pulmonaire. En revanche, une partie des CNTs a probablement pu être dénaturée par la digestion acide et le pré-traitement à la chaleur des échantillons. La quantité réelle de CNTs présents a donc pu être sous-estimée. L'agglomération des MWCNTs est expliquée par leur prise en charge par les macrophages alvéolaires ou par la présence du surfactant alvéolaire. Par ailleurs, les auteurs posent l'hypothèse d'une cytotoxicité des MWCNTs sur les macrophages alvéolaires pouvant être à l'origine de leur rétention pulmonaire. Il serait donc intéressant de réaliser des essais *in vitro* sur des macrophages alvéolaires afin de déterminer spécifiquement si la toxicité de ces MWCNTs peut contribuer au blocage de la clairance

pulmonaire des MWCNTs. Une autre hypothèse avancée est l'influence du mode d'administration des MWCNTs sur leur biodistribution au niveau pulmonaire. En effet, une administration par instillation intra-trachéale implique la présence de charges en MWCNTs beaucoup plus élevées au niveau de certaines zones du parenchyme pulmonaire qu'après une exposition par inhalation, entraînant une moins bonne clairance [8].

Les auteurs concluent à une faible probabilité que les MWCNTs puissent induire des effets pathologiques chroniques au niveau pulmonaire malgré la présence de granulomes. Cependant aucune donnée concernant des marqueurs pro-inflammatoires ou du stress oxydatif n'est présentée qui permettrait d'étayer cette conclusion. Par ailleurs, aucune autre hypothèse ou donnée n'est présentée quant à la biodistribution des 30% de la quantité totale restante des MWCNTs. Il serait donc intéressant d'analyser d'autres organes cibles tels que les reins ou les intestins, ou encore le sang, les urines ou fécès pour compléter l'étude de biodistribution et déterminer quels mécanismes d'élimination sont susceptibles d'être mis en jeu.

### Impact environnemental d'un nouveau mode d'exposition aux nanotubes de carbone chez l'animal : analyses de la biodistribution et des dépôts amyloïdes

Albini A, Pagani A, Pulze L, Bruno A, Principi E, Congiu T, Gini E, Grimaldi A, Bassani B, De Flora S, de Eguileor M, Noonan DM.

Environmental impact of multi-wall carbon nanotubes in a novel model of exposure: systemic distribution, macrophage accumulation, and amyloid deposition. *Int J Nanomedicine* 2015; **10**: 6133-6145.

#### Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les effets d'une exposition aux MWCNTs dans des conditions mimant une exposition environnementale professionnelle. Pour cela, les auteurs exposent des souris mâles CD1 à des MWCNTs en contaminant leur litière (1,5 g de MWCNTs pour 80 g de litière). Les MWCNTs ont été détectés sous forme d'agglomérats dans les poumons, le cerveau, le foie et les reins, puis les intestins, respectivement après 1, 2, 3 et 4 semaines d'exposition. Des agglomérats de MWCNTs ont également été observés dans le sang des souris exposées. La présence de macrophages a été détectée à l'aide d'un marqueur spécifique de ces cellules : le CD68. Après 5 semaines d'exposition, le nombre de cellules CD68 positives a été significativement augmenté dans les poumons, le foie et le cerveau, où les agglomérats de MWCNTs ont été retrouvés, ce qui suggère l'induction d'un microenvironnement inflammatoire. Comme il a été précédemment montré dans la littérature que la formation de dépôts amyloïdes est souvent induite lors de processus inflammatoires et de stress oxydatif, Albini et ses collègues ont cherché à savoir si les agglomérats de MWCNTs étaient capables d'induire la formation et l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans ces mêmes organes. Ils ont effectivement

retrouvé de telles fibrilles amyloïdes dans les poumons, le foie, le cerveau et les reins.

#### Commentaire

L'intérêt principal de cette publication est de présenter un nouveau modèle d'exposition des animaux aux MWCNTs. Les souris sont exposées aux MWCNTs dispersés dans leur litière, qu'elles remettent en suspension en se déplaçant dans la cage. Les auteurs miment ainsi une exposition plus réaliste comparativement aux études par inhalation ou instillation intra-trachéale. Dans ce modèle, plusieurs voies d'entrée sont mises en jeu : l'inhalation, la voie cutanée et la voie digestive (liée au léchage du pelage des souris). Ce type d'exposition présente par ailleurs l'avantage d'être plus facile à mettre en œuvre que les études par inhalation ou par instillation intra-trachéale qui fait appel à un geste très technique. Il ne permet cependant pas de maîtriser exactement les concentrations administrées par animal comparativement aux deux autres techniques.

Les auteurs présentent les caractéristiques physico-chimiques des MWCNTs données par le fournisseur, mais n'ont pas réalisé eux-mêmes d'analyses physico-chimiques des échantillons administrés aux animaux. Nous ne disposons donc, par exemple, d'aucune donnée précise concernant la taille des agglomérats auxquels sont exposées les souris, ou encore sur la quantification des impuretés chimiques se trouvant *in fine* à la surface des MWCNTs. De plus, malgré l'originalité de ce mode d'administration aux animaux, il manque des justifications concernant la dose réelle et la durée d'exposition. Le mécanisme de formation des agglomérats n'est pas non plus expliqué : les MWCNTs s'agrègent-ils dans la cage ou bien suite à l'inhalation ? Les résultats de cette étude sont donc peut être sur-interprétés par les auteurs et une caractérisation plus précise des aérosols générés dans les cages au cours du temps aurait permis une meilleure interprétation.

Les analyses histologiques montrent que des agglomérats de MWCNTs sont retrouvés dans plusieurs organes (poumons, cerveau, foie, reins, intestins) et dans le sang des souris après une à cinq semaines d'exposition, mais avec des cinétiques différentes. Les différentes coupes histologiques révèlent de manière surprenante que des agglomérats d'environ 30 à 50 µm se retrouvent au niveau de la barrière alvéolo-capillaire et au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, les auteurs n'expliquent pas les mécanismes de passage de ces agglomérats de MWCNTs à travers ces barrières biologiques vitales pour l'organisme, sans qu'aucune altération ne soit observée au sein des différents parenchyms. A notre connaissance, aucune autre étude ne met en évidence le passage de tels agglomérats de MWCNTs à travers les barrières pulmonaires et hémato-encéphalique suite à une exposition par inhalation. Plusieurs études récentes rapportent cependant la présence de ces MWCNTs au niveau pulmonaire ou cérébral suite à une exposition par voie intraveineuse [9, 10].

Cette étude montre qu'il se forme des plaques de fibrilles amyloïdes au niveau des différents organes où sont localisés les MWCNTs. L'apparition de ces dépôts amyloïdes est corrélée

avec le recrutement de macrophages au niveau des différents organes. Cependant, aucune information concernant l'activation de ces macrophages et la production associée de cytokines pro-inflammatoires ou d'espèces réactives de l'oxygène n'est fournie par cette étude.

L'apparition de ces mécanismes de défense de l'organisme laisse notamment craindre l'implication de ces MWCNTs dans des pathologies neuro-dégénératives ou respiratoires. A ce titre, il serait intéressant de réaliser la même étude mais sur des durées plus longues pour déterminer s'il existe une toxicité chronique.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les trois publications présentées apportent de nouveaux éléments sur les modèles d'exposition aux CNTs pour l'étude du danger sur la santé.

Dans le premier article, les auteurs montrent de façon inédite que des CNTs d'origine anthropique se retrouvent au niveau pulmonaire chez des enfants asthmatiques ayant des habitations plus ou moins proches du trafic routier. Ils précisent toutefois que leur étude n'avait pas pour but d'établir un lien direct entre la présence de ces CNTs dans les LBA et la pathologie de ces enfants. Bien que la taille des agglomérats de CNTs retrouvés au niveau des cellules pulmonaires ne soit pas suffisamment importante pour induire la formation de granulomes, cette étude souligne néanmoins l'intérêt d'étudier plus précisément la toxicité de ces nano-objets, du fait même de leur présence au niveau pulmonaire.

Les deux autres études décrivent quant à elles essentiellement la biodistribution de MWCNTs *in vivo* suite à différents modes d'exposition. Albini *et al.* utilisent un modèle d'exposition original permettant de recréer les conditions d'une exposition professionnelle en introduisant des MWCNTs dans la litière des animaux. Contrairement à l'étude réalisée par instillation intra-péritonéale de Shinohara *et al.*, ils retrouvent des MWCNTs dans tous les organes analysés, y compris dans le cerveau. Alors qu'Albini *et al.* concluent à une possibilité de l'implication des MWCNTs dans le développement de pathologies neuro-dégénératives ou hépatiques qui pourraient être associées aux dépôts de fibrilles amyloïdes dans les différents organes cibles, Shinohara *et al.* concluent que, malgré une rétention à long terme des MWCNTs instillés, il y a une faible probabilité de développer des effets délétères chroniques sur le poumon. Les résultats issus de ces études ciblant les caractéristiques « danger » sont essentiels pour l'évaluation du risque des CNTs pour la santé humaine.

Cette note souligne l'importance du modèle d'exposition utilisé, qui peut significativement modifier la biodistribution des CNTs et donc moduler leur toxicité pour l'organisme.

De plus, les données concernant les doses d'exposition pour l'Homme demeurent aujourd'hui parcellaires dans la littérature. Si un modèle d'exposition dit « réaliste », tel que celui d'Albini *et al.*, permet de mettre en évidence le passage des MWCNTs à travers les barrières alvéolo-capillaire ou hémato-encéphalique, il ne permet cependant pas de répondre précisément à la question de la représentativité du modèle par rapport à des doses reçues lors d'une exposition professionnelle. Ce nouveau modèle reste toutefois intéressant pour tester à l'avenir un panel de doses, ce qui permettrait à terme de mieux appréhender le risque sanitaire.

### GENERAL CONCLUSION

*These three publications provide new insights on CNTs exposure models and their health hazards.*

*In the first publication, authors showed that anthropogenic CNTs were found in the airways of Parisian children daily exposed to atmospheric pollution. However, they precise that the main objective of their work was not to establish any link between the presence of CNTs in their samples and asthmatic condition of the examinees. Although aggregate size of CNTs found in lung cells is not large enough to induce granuloma formation, this study nevertheless highlights the importance of studying more specifically the toxicity of these nano-objects by virtue of their presence in the lung.*

*The other two studies describe mainly in vivo biodistribution following different way to expose animals to MWCNTs. Albini et al. used a new model of exposure to recreate occupational exposure conditions by introducing MWCNTs in litters. As a result, they found MWCNTs in all analyzed organs including brain. While Albini et al. conclude to possible MWCNTs involvement in cirrhosis, respiratory or neurodegenerative diseases, Shinohara et al. found that despite long-term retention of MWCNTs after intratracheal instillation there is a low possibility of MWCNTs inducing severe chronic adverse effects on the lung. These studies are essential for risk assessment of MWCNTs on human health.*

*Therefore, this note highlights the importance of the exposure model used and its impact on biodistribution and potential toxicity. If a "realistic" exposure model like that of Albini et al. allows to show translocation of MWCNTs across the alveolar-capillary or blood-brain barriers, it does not allow to precisely answer the question of the representativeness of the model compared to doses received in an occupational exposure. However, this new model remains interesting to test a range of doses, which would ultimately help to better understand the health risk.*

## Lexique

**Barrière alvéolo-capillaire :** Barrière vitale de l'organisme située au niveau des alvéoles pulmonaire à travers laquelle s'effectuent les échanges gazeux de la respiration.

**Barrière hémato-encéphalique :** Barrière physiologique présente dans le cerveau séparant la circulation sanguine du système nerveux central.

**Cytokine pro-inflammatoire :** Petites protéines sécrétées par les cellules en réponse à divers stimuli. Au niveau de la réponse inflammatoire, elles permettent la communication entre les cellules et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté.

**Espèce réactive de l'oxygène (ROS) :** Espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés.

**Fibrille amyloïde :** Présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus.

## Publications de référence

**1 Baughman, R.H., A.A. Zakhidov, and W.A. de Heer,** *Carbon nanotubes--the route toward applications.* Science, 2002. **297**(5582): p. 787-92.

**2 Mundra, R.V., et al.,** *Nanotubes in biological applications.* Curr Opin Biotechnol, 2014. **28**: p. 25-32.

**3 Wu, M., et al.,** *Case report: Lung disease in World Trade Center responders exposed to dust and smoke: carbon nanotubes found in the lungs of World Trade Center patients and dust samples.* Environ Health Perspect, 2010. **118**(4): p. 499-504.

**4 Zhu, W.Z., et al.,** *Characterization of multiwalled carbon nanotubes prepared by carbon arc cathode deposit.* Materials Chemistry and Physics, 2003. **82**(3): p. 638-647.

**5 Murr, L.E. and P.A. Guerrero,** *Carbon nanotubes in wood soot.* Atmospheric Science Letters, 2006. **7**(4): p. 93-95.

**6 Murr, L.E., et al.,** *Carbon Nanotubes, Nanocrystal Forms, and Complex Nanoparticle Aggregates in common fuel-gas combustion sources and the ambient air.* Journal of Nanoparticle Research. **6**(2): p. 241-251.

**7 Sonkar, S.K., et al.,** *Activation of aerial oxygen to superoxide radical by carbon nanotubes in indoor spider web trapped aerosol.* Vol. 97. 2009, Bangalore, INDE: Current Science Association. 4.

**8 Brain, J.D., et al.,** *Pulmonary distribution of particles given by intratracheal instillation or by aerosol inhalation.* Environ Res, 1976. **11**(1): p. 13-33.

**9 Kafa, H., et al.,** *The interaction of carbon nanotubes with an in vitro blood-brain barrier model and mouse brain in vivo.* Biomaterials, 2015. **53**: p. 437-52.

**10 Wang, J.T., et al.,** *Kinetics of functionalised carbon nanotube distribution in mouse brain after systemic injection: Spatial to ultra-structural analyses.* J Control Release, 2016. **224**: p. 22-32.

## Autres publications identifiées

**Fatkhutdinova, L.M., et al.,** *Fibrosis biomarkers in workers exposed to MWCNTs.* Toxicol Appl Pharmacol, 2016.

*Les auteurs de cette étude évaluent et comparent les variations de plusieurs biomarqueurs dans le sérum et les expectorations de travailleurs exposés aux MWCNTs. Ils montrent une augmentation significative de marqueurs pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL6, TNF- $\alpha$ ) et de KL-6 (marqueur de maladie pulmonaire interstitielle). Cette étude permet de montrer qu'avec des techniques non invasives, les auteurs ont permis de mettre en évidence les effets d'une exposition professionnelle aux MWCNTs.*

**Zheng, W., et al.,** *The influence of inhaled multi-walled carbon nanotubes on the autonomic nervous system.* Part Fibre Toxicol, 2016. **13**(1): p. 8.

*L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets sur le système nerveux autonome, d'une exposition par inhalation à des MWCNTs. Pour ce faire, les chercheurs ont exposé des rats après l'implantation d'un dispositif qui permet de suivre la fonction cardiovasculaire par télémétrie. Les résultats de cette étude montrent que l'inhalation de MWCNTs par des rats, peut induire des altérations transitoires du système nerveux autonome.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Ecotoxicologie : à la source du problème

**Camille LARUE** | camille.larue@ensat.fr

CNRS – Ecolab – Toulouse - France

Mots clés : **environnement, exposition, libération, nano-composite, nanoparticule, polymère**

Les risques, qu'ils soient environnementaux ou pour la santé humaine, résultent de la combinaison de deux facteurs : la toxicité de la substance considérée et l'exposition des organismes à celle-ci. De nombreuses notes du BVS ont ciblé les aspects toxiques des nanoparticules (NPs). Cette note cible à présent ce qui concerne l'exposition et plus précisément la libération de nanoparticules (NPs) à partir de produits manufacturés. En effet, de récentes Revues de la littérature (1, 2) ont montré que cette phase est peu étudiée. Les chiffres du Conseil International pour les Nanotechnologies font état de la répartition suivante des études publiées: 83% portent sur la toxicité des nanomatériaux, 16% sur l'exposition et seulement 1% sur la libération de nanomatériaux à partir de nanocomposites\*. Néanmoins cette proportion est en augmentation constante depuis 2008 (1). Ces études portent majoritairement sur les NPs d'Ag, de carbone et de TiO<sub>2</sub> (2). Les scénarios d'études ont pris en compte une libération pendant l'usinage des produits, le vieillissement (lié aux conditions climatiques ou au cycle de vie du produit), le nettoyage, l'utilisation et l'incinération. Les trois articles choisis pour illustrer cette note portent sur la libération de nanomatériaux notamment carbonés à partir de matériaux ignifugés conçus en laboratoire, la libération de NPs de TiO<sub>2</sub> à partir de crèmes solaires disponibles sur le marché et enfin sur la modélisation de la libération de NPs d'Ag tout au long du cycle de vie de vêtements antibactériens.

## Quantification des nanoparticules libérées d'un revêtement en polymère nanocomposite après un stress environnemental

**Kim YS, Davis R, Uddin N, Nyden M, Rabb SA.** Quantification of nanoparticle release from polymer nanocomposite coatings due to environmental stressing. *J Occup Environ Hyg* 2015;

### Résumé

Dans cette publication, les auteurs s'intéressent à la libération de trois nanomatériaux (nanofibres de carbone, nanotubes de carbone et montmorillonites sodées\*) ajoutés en surface, à de la mousse polyuréthane et des tissus anti-feu, après exposition à un stress mécanique ou une simulation de mastication (salive + stress mécanique léger). Les résultats montrent que dans le premier scénario, le tissu libère plus de particules que la mousse, avec une quantité plus importante pour les nanofibres. L'expérience de mastication prouve que le revêtement des matériaux est beaucoup moins résistant dans ces conditions, les nanotubes étant, cette fois-ci, beaucoup plus libérés que les deux autres nanomatériaux. En général, les particules libérées correspondent aux nanomatériaux inclus dans la matrice des produits (particules : 1 à 10 µm) et, dans de très rares cas, des nanofibres de carbone libres sont également détectées. La libération de particules après ces stress est inférieure à 0,04% de la masse initiale totale de NPs pour le stress mécanique et inférieure à 0,5% pour la simulation de mastication.

### Commentaire

Cet article présente plusieurs aspects intéressants. Les auteurs ont fait un travail appréciable d'optimisation, qui s'avère être nécessaire lorsque l'on aborde de nouvelles thématiques de recherche mettant en jeu un développement de techniques de séparation et de dosage. Ainsi les essais infructueux sont aussi présentés et la cause parfois expliquée. D'une manière générale, cette démarche par essai-erreur est importante pour la recherche car elle permet à d'autres scientifiques de ne pas refaire les mêmes erreurs. Mais ce type de résultats « négatifs » est très peu courant dans la littérature.

Le petit point négatif de l'étude réside dans le fait que les matériaux analysés ne correspondent pas à ceux disponibles sur le marché. En effet, les auteurs ont réalisé eux-mêmes en laboratoire le revêtement « nano » du tissu anti-feu et de la mousse polyuréthane. Ceci amène à se poser la question de la représentativité de ces résultats au regard de matériaux commerciaux.

## Approche basée sur l'importance des preuves pour identifier les nanomatériaux dans des produits de consommation courante : le cas des nanoparticules dans les crèmes solaires

**Cuddy MF, Poda AR, Moser RD, Weiss CA, Cairns C, Steevens JS.** A weight-of-evidence approach to identify nanomaterials in consumer products: a case study of nanoparticles in commercial sunscreens. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; **26**: 26-34.

### Résumé

Cet article traite de la présence et des dimensions de particules de TiO<sub>2</sub> et de ZnO dans quatre crèmes solaires disponibles sur le marché. Les auteurs croisent les résultats de plusieurs techniques analytiques : observations par microscopie électronique, caractérisation par diffraction des rayons X, fractionnement analytique, quantification par spectrométrie de masse. Grâce à ce croisement de données, ils sont capables de confirmer formellement que les NPs de TiO<sub>2</sub> (phase cristalline rutile) et/ou de ZnO, représentent au moins 10% de la masse des quatre crèmes. Les différentes techniques donnent des résultats complémentaires et globalement concordants.

### Commentaire

Cette étude confirme la présence de NPs dans les crèmes solaires actuellement disponibles sur le marché. Ces NPs, incluses dans une matrice liquide, sont susceptibles d'être directement libérées dans l'environnement lors d'une baignade ou d'une douche. Les auteurs insistent sur la combinaison de techniques qui permet d'obtenir des certitudes sur la présence et la forme des NPs dans l'état où elles se trouvent dans le produit. En particulier, la préparation des échantillons pour chacune des techniques peut entraîner des biais (par exemple : séchage et possible agglomération des NPs pour la microscopie électronique). Le croisement de données permet donc de s'affranchir de ce genre d'incertitudes. Il est également rassurant de noter que ces analyses corroborent les informations fournies par les industriels concernant les quantités de Zn et de Ti présentes dans ces crèmes.

Néanmoins, la caractérisation de taille s'effectue sur une fraction extraite à l'eau : on ne sait pas quel est l'effet de cette extraction et les dosages montrent bien que la majorité du Ti et du Zn reste dans la partie non extraite. Même si les auteurs supposent que la fraction caractérisée est représentative de celle qui sera le plus probablement libérée dans l'environnement, cette extraction représente une limitation dans leur étude. Aucune information de diamètre n'est disponible sur la fraction non-extraite.

### Influence de l'utilisation du produit et de la gestion des déchets sur la libération de nanoparticules manufacturées dans l'environnement

Wigger H, Hackmann S, Zimmermann T, Köser J, Thöming J, von Gleich A. Influences of use activities and waste management on environmental releases of engineered nanomaterials. *Sci Total Environ* 2015; **535**: 160-71

### Résumé

Cette étude modélise la libération dans divers compartiments de l'environnement, de NPs d'Ag incluses dans des textiles. Les auteurs se focalisent sur deux types de tissus : le coton et le polyester contenant 110 µg Ag-NPs/g textile. Le rôle de

plusieurs étapes sur la quantité de NPs libérée est étudié : port du vêtement (plus ou moins d'utilisations), lavage (plus ou moins de passages en machine), séchage (en extérieur), repassage, et le devenir du vêtement après utilisation (décharge, incinération, ré-utilisation), dans deux pays (Suède et Allemagne). La combinaison de ces différents facteurs aboutit à la simulation de neuf scénarios à l'issue desquels les auteurs déterminent les concentrations environnementales prédites » dans les sols amendés en boues de station d'épuration (0,03 à 0,13 µg/kg), l'air (0,04 à 0,38 ng/m<sup>3</sup>) et les eaux de surface (0,16 à 0,71 ng/L). Ils mettent en évidence (i) l'influence du type de tissu sur l'étape de libération (i.e. pour le coton 30 à 45% de libération pendant le port du vêtement vs. quelques pourcents pour le polyester), (ii) l'étape de libération majoritaire (le lavage avec libération vers les eaux usées), (iii) l'influence du schéma de gestion des déchets, selon le pays notamment (en Suède 30 à 50% des NPs finissent en décharge, contre 20 à 35% en Allemagne). Dans ces scénarios, la totalité des NPs d'Ag est détachée du tissu avant le 20<sup>ème</sup> cycle d'utilisation. Pour prendre en compte les incertitudes à tous les niveaux de la modélisation (quantité de NPs dans les tissus, libération à chaque étape,...), les auteurs créent également deux autres scénarios dans lesquels ils fixent chacun des facteurs à 50 ou 90% de leur valeur initiale. Les scénarios minimalistes (50% de la valeur initiale) montrent une accumulation plus importante de NPs dans l'air.

### Commentaire

L'approche basée sur l'ensemble du cycle de vie du tissu est particulièrement intéressante et donne une vision globale. La modélisation permet également de faire varier facilement certains paramètres pour étudier leur influence sur les concentrations en NPs libérées dans l'environnement. Pour être plus complet, le cycle de vie aurait également pu prendre en compte la production du tissu ainsi que le devenir des NPs dans l'environnement. En effet, selon la littérature (3), les NPs d'Ag ont tendance à réagir avec les composés soufrés dans l'environnement ce qui modifie leurs propriétés et toxicité. Une autre faiblesse réside dans le manque de données disponibles pour alimenter le modèle, ce qui entraîne des approximations. En particulier, très peu de données fiables sont disponibles concernant les volumes de production. Les connaissances issues de ce type de modèle pourraient être utiles pour formuler des recommandations en vue de limiter les risques sanitaires liés à l'utilisation de ce type de vêtements (aussi bien pour l'environnement que pour la santé humaine si l'on s'intéresse à la fraction libérée pendant l'utilisation du vêtement c'est-à-dire au contact de la peau).

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude de la littérature met en évidence quelques points importants concernant la libération des NPs. (i) Dans la majorité des cas les NPs libérées dans l'environnement le sont sous forme de particules micrométriques et incluses dans la matrice initiale (1). (ii) Il n'existe pas de protocoles standardisés pour caractériser la libération de particules, ce qui rend difficile toute comparaison ou réutilisation de données (ainsi seulement 40 % des études sont utilisables pour implémenter la législation dans REACH\* Mackevica et al. 2). (iii) La plupart des tests d'écotoxicologie porte sur les effets de NPs à l'état brut\* dans l'environnement ; or il semble que ce ne soit pas le scénario le plus probable (31% des études). Il serait donc important de suivre le devenir des assemblages matrice-NP pour évaluer la libération ultérieure de NPs individualisées sous l'action conjuguée du vieillissement, des conditions climatiques et environnementales. (iv) Il ressort aussi un manque flagrant de données provenant des industriels sur la caractérisation des particules incorporées dans les produits de consommation courante. Même si des progrès ont été réalisés dans ce domaine avec la mise en place de la base de déclaration R-nano (4) et l'obligation de déclaration des NPs dans les cosmétiques, les produits alimentaires et les biocides, ces règles ne sont actuellement pas respectées par tous les industriels (5). Il est important que ces informations deviennent disponibles pour le consommateur afin qu'il puisse faire des choix éclairés. Par exemple, est-on prêt à accepter la présence de NPs dans une crème solaire pour avoir un liquide transparent et non pas blanc à s'appliquer sur la peau ? Le manque d'information est également handicapant pour la modélisation qui dispose souvent de trop peu de données pour obtenir des résultats fiables et faire progresser le savoir dans ce domaine. Si l'exposition est mal (ou pas) évaluée, on ne pourra pas arriver à une conclusion sur les risques réels.

## GENERAL CONCLUSION

*The literature survey highlights some important points on NP release. (i) Most of the NPs are released in the environment as micro particles still included in their initial matrix (1). (ii) There are no standardized protocols to properly assess particle release which makes it difficult for comparison or data re-use (only 40% of the studies are usable to implement REACH legislation Mackevica et al. 2). (iii) Most tests in ecotoxicology are performed with pristine NPs which is not so likely (31% of studies (1)). It would be important to characterize matrix-NP behavior in the environment to determine if eventually individualized NPs can be released under the combined action of aging, climate and environmental conditions. (iv) This survey also shows the lack of data from industrials about NP characterization in consumer products. Progresses have been made in that direction in France with the implementation of the database R-nano (4) and the obligation to declare the presence of NPs in biocides, cosmetics and food products (5). It is important that the consumer is aware of this information to make his own choices. For example, are we ready to accept the presence of NPs in a sunscreen to have transparent liquid rather than white? Lack of information is also a problem for modeling: with too little data it is difficult to obtain reliable results and thus to advance our knowledge in this area. If NP exposure is not well-assessed, then no conclusion can be reached about their risk.*

## Lexique

**Montmorillonite sodée** : La montmorillonite est un argile minéral composé de silicate d'aluminium et de magnésium hydraté, de formule  $(\text{Na}, \text{Ca})_{0,3}(\text{Al}, \text{Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . Elle est aussi appelée Terre de Sommières.

**A l'état brut (pristine en anglais)** : Ici, les NPs telles qu'elles ont été produites (en opposition à celles qu'elles seront libérées dans l'environnement)

**REACH** : acronyme pour Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals. C'est le règlement européen qui permet le suivi des substances chimiques, à savoir leur autorisation ou interdiction d'être commercialisé, importé en Europe.

## Publications de référence

1 Froggett SJ, Clancy SF, Boverhol DR, *et al.* A review and perspective of existing research on the release of nanomaterials from solid nanocomposites. Part Fibre Toxicol 2014;11:17

3 Levard C, Hotze EM, Lowry GV, *et al.* Environmental transformations of silver nanoparticles: impact on stability and toxicity. Environ Sci Technol. 2012;46(13):6900-14.

4 <https://www.r-nano.fr/>

5 <http://veillenanos.fr/wakka.php?wiki=EthiquetageNano>

## Revue de la littérature

2 Mackevica A, Hansen SF. Release of nanomaterials from solid nanocomposites and consumer exposure assessment – A forward looking review. *Nanotoxicology* 2016; Aug;10(6):641-53.

## Autres publications identifiées

Adam V, Loyaux-Lawniczak S, Quaranta G. Characterization of engineered  $\text{TiO}_2$  nanomaterials in a life cycle and risk assessments perspective. *Environ Sci Pollut Res* 2015;22:11175-92.

*Cet article, paru un peu en amont de la période de veille, se focalise sur les NPs de  $\text{TiO}_2$ , produites en grande quantité et sur la détermination des paramètres physico-chimiques pouvant le plus influencer leur (éco)toxicité. Il insiste également sur l'utilisation de plusieurs techniques pour valider des résultats expérimentaux.*

Kim KH, Kim JB, Ji JH, *et al.* Nanoparticle formation in a chemical storage room as a new incidental nanoaerosol source at a nanomaterial workplace. *J Hazard Mater* 2015;298:36-45. *Dans cette étude, les auteurs montrent la formation de NPs dans les espaces de stockage de produits chimiques. Cet article est analysé dans une autre note du bulletin.*

Donovan AR, Adams CD, Ma Y *et al.* Single particle ICP-MS characterization of titanium dioxide, silver, and gold

nanoparticles during drinking water treatment. *Chemosphere* 2016;144:148-53.

*Cette technique du « single particle ICP-MS » est en plein essor pour la détection, la quantification et la détermination de la taille de particules. Les auteurs montrent la présence de particules nanométriques de Ti ( $\approx 150$  nm) dans des échantillons d'eau prélevés après traitement de potabilisation.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Nanoremédiation des sols contaminés : efficacité, impact et modélisation des traitements aux particules de nano-fer zéro-valent (nZVI)

**Yann SIVRY** | [sivry@ipgp.fr](mailto:sivry@ipgp.fr)

Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité - Institut de physique du globe de Paris, UMR 7154, CNRS – Paris - France

Mots clés : **activité microbienne, impact, métaux lourds, modélisation, nZVI, remédiation, sols contaminés, transport, trichloroéthène**

En 2004, un rapport de l'Agence de protection environnementale des Etats-Unis (US EPA) estimait qu'il faudrait 30 à 35 ans et plus de 250 milliards de dollars pour nettoyer tous les sites contaminés en déchets toxiques, pour les seuls USA. En France, l'ADEME recensait en 2011 jusqu'à 450 000 sites en attente de dépollution. Il apparaît donc essentiel d'anticiper ces coûts élevés en développant des approches et des technologies de remédiation efficaces et optimisées tant du point de vue des délais que des coûts. C'est pourquoi les technologies de traitement *in situ* des eaux souterraines et des sols connaissent un succès croissant.

Les techniques de nanoremédiation utilisent des nanomatériaux réactifs permettant la détoxification des polluants *in situ*, par injection en profondeur. La nanoremédiation possède donc le potentiel pour, non seulement réduire le coût global lié aux procédés de remédiation de sites contaminés, mais aussi pour réduire le temps de nettoyage. En éliminant l'étape de traitement des sols excavés et en réduisant presque totalement les concentrations dans les sols de certains contaminants organiques (1), sans recourir au pompage des eaux souterraines, ce procédé représente un gain à la fois en temps et en efficacité.

Plusieurs nanomatériaux ont été explorés dans un but de remédiation, tel que les nano-zéolites, les oxydes métalliques, les nanotubes et nanofibres de carbone, les enzymes et différents métaux nobles (principalement des nanoparticules bimétalliques de Fe/Pd ou Fe/Pt) et le dioxyde de titane. Parmi ces nanomatériaux, le nano-fer zéro-valent (nanoscale zero-valent iron, nZVI) est actuellement le plus largement utilisé (2). Les nZVI ont des propriétés redox importantes, de même que des propriétés physico-chimiques spéciales : par exemple, leur surface spécifique\* est plus importante et leurs composition et structure sont plus homogènes que celles de leurs homologues micrométriques. Les résultats préliminaires associés à cette technologie basée sur les processus redox suggèrent une méthode de remédiation plus rapide, moins chère et plus efficace. C'est pourquoi cette technologie est utilisée de façon croissante pour la remédiation environnementale, que ce soit dans le traitement des sols et des eaux contaminés (1) ou, plus récemment, dans celui des eaux/boues d'épuration (3-6). Ainsi, les technologies basées sur les nZVI proposent des solutions peu coûteuses pour certains défis environnementaux des plus importants.

Bien que cette technologie émergente semble au premier abord constituer un progrès évident en matière de remédiation des sites contaminés, le risque potentiel qu'elle représente est encore mal connu. L'introduction des ZVI nanométriques dans l'environnement peut présenter un risque pour les micro-organismes qui sont la base de la chaîne alimentaire. Les facteurs et processus affectant l'écotoxicité sont complexes et l'impact potentiel des nanoparticules manufacturées sur l'environnement et sur la santé humaine reste aujourd'hui peu décrit. De nombreux enjeux socio-économiques sont donc directement reliés à l'utilisation de nanomatériaux pour la remédiation des sites contaminés. Afin de prévenir tout impact négatif de la nanoremédiation sur l'Environnement, il est indispensable de mener une évaluation appropriée, incluant des études avec ces nanoparticules à l'échelle de l'écosystème.

Dans ce contexte de balance bénéfice-risque peu contraint, les publications sélectionnées ici apportent des éléments de réponse significatifs. L'étude présentée par Fajardo *et al.* porte sur le traitement aux nZVI de colonnes de sols contaminés en métaux lourds et l'effet du traitement sur la microfaune du sol. Dans le même temps, Chowdhury *et al.* combinent étude de terrain et simulation numérique du transport des nZVI, afin d'établir un modèle permettant d'optimiser les stratégies de nanoremédiation *in situ*.

## Impact résiduel de nZVI vieilles sur des sols pollués en métaux lourds

Fajardo C, Costa G, Alonso J, Guerrero AM, Nande M, Lobo MC, Martin M. Residual impact of aged nZVI on heavy metal-polluted soils *Sci Tot Environ* 2015;535:79-84.

### Résumé

Dans cette étude, Fajardo *et al.* ont évalué l'impact et la toxicité résiduelle de nanoparticules de fer zérovalent (nanozérovalent iron, nZVI) sur des sols pollués en métaux lourds. Pour cela, des colonnes de sols artificiellement enrichis en Pb et Zn (192 et 250 mg/kg, resp.) ont été traitées par des nZVI\*. Après 72h d'interaction, de l'eau désionisée, mimant l'eau de pluie, a percolé périodiquement au travers des sols pendant une durée totale de 10 jours.

Les auteurs démontrent tout d'abord une immobilisation effective de Pb et Zn, les nZVI réduisant leur mobilité, leur disponibilité et donc leur lixiviation. Cela s'accompagne également d'une immobilisation des éléments majeurs divalents, tels que Mg et Ca. Enfin, une augmentation de la fraction de fer disponible (échangeable et associé aux carbonates) est observée dans les sols traités par nZVI par rapport au sol témoin.

Dans un second temps, les auteurs évaluent l'impact du traitement aux nZVI sur la biodiversité des sols par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH\*) et démontrent une modification significative des populations de protéobactéries  $\beta$  et  $\epsilon$  dans le cas du sol contaminé au plomb et non pour le sol contaminé au zinc. La réponse moléculaire des bactéries du sol a également été évaluée par analyse RT-qPCR\* de gènes marqueurs et montre une diminution de l'activité cellulaire, due à une augmentation du stress oxydatif intracellulaire. Enfin, les tests de toxicité réalisés sur *C. elegans* mettent en évidence une diminution de sa croissance dans le sol contaminé en plomb, traité ou non par les nZVI. A l'inverse, dans le sol contaminé au zinc, la croissance de *C. elegans* est plus rapide avec un traitement aux nZVI que sans traitement.

Sur la base des différences de résultats observés entre les sols pollués en plomb ou en zinc, Fajardo *et al.* concluent que les propriétés du contaminant traité sont des facteurs à prendre en compte lors de la mise au point d'une stratégie de nanoremédiation, au même titre que le type de nanoparticules, la dose appliquée ou le temps d'exposition.

### Commentaire

A l'heure actuelle, peu d'études ont abordé la question de l'impact des techniques de nanoremédiation de sols contaminés sur les sols eux-mêmes (activité microbienne et propriétés physico-chimiques). L'étude proposée par Fajardo *et al.* est en ce sens novatrice. Elle met en évidence une modification à la fois des populations microbiennes, de leur expression moléculaire, ainsi que des effets toxiques à leur égard lors du traitement par des nZVI de sols contaminés en plomb. A l'inverse, ces effets ne sont pas constatés lors du traitement du sol contaminé en zinc, avec une baisse de la

toxicité en présence de nZVI. Les auteurs concluent même dans ce cas-là en une amélioration des propriétés du sol, en particulier car i) l'addition de nZVI permet la rétention de macronutriments tels que Ca et Mg qui sont moins lessivés et ii) une augmentation de la fraction disponible de fer dans les sols traités.

Ces deux dernières conclusions peuvent paraître un peu lapidaires et conduisent à s'interroger sur la biodisponibilité des micronutriments retenus par les nZVI. Si ce n'est pas le cas, alors le gain en termes de qualité du sol est nul sur le plan environnemental. Si c'est le cas, cela peut signifier que le calcium et le magnésium sont fixés sur les nZVI par des complexes de sphère externe\*, liaisons réputées plus faibles que les complexes de sphère interne\*. En conséquence, la rétention de Ca et Mg dans le sol peut être très limitée dans le temps et des changements des propriétés du sol (redox, pH) peuvent conduire au relargage d'éléments faiblement fixés sur les nZVI. Des études physico-chimiques complémentaires des interactions ayant lieu à l'échelle moléculaire entre macronutriments (Ca, Mg, etc.), contaminants (Pb, Zn, etc.) et nZVI permettraient de mieux cerner le mode d'action de ces nanoparticules et donc de pouvoir conclure ou non à l'amélioration des propriétés du sol.

Similairement, l'augmentation des fractions de fer "échangeable" et "associé aux carbonates" dans les sols traités aux nZVI peut signifier la dissolution partielle de ces dernières. En particulier, l'acidification de l'échantillon lors de l'extraction de la fraction "carbonates" (procédures standardisées d'extractions séquentielles (7)) conduit très certainement à la dissolution au moins partielle des nZVI, comme démontré récemment par Bae et Hanna (8). Par ailleurs, la taille des pores du filtre utilisé lors des extractions chimiques (classiquement 0.22  $\mu\text{m}$ , mais aucune précision n'est donnée dans l'article sur le sujet) peut laisser passer les nanoparticules de fer zérovalent (diamètre <50 nm). Là encore, une étude fine à la fois chimique et minéralogique de chaque filtrat permettrait de confirmer et d'affiner les conclusions sur les propriétés du système.

## Injection de nZVI dans des sols à différents niveaux de saturation : étude de terrain et modélisation

Chowdhury AIA, Krol MM, Kocur CM, Boparai HK, Weber KP, Sleep BE, O'Carroll DM. nZVI injection into variably saturated soils: Field and modeling study *J Contamin Hydro* 2015;183:16-28.

### Résumé

Chowdhury *et al.* proposent ici de combiner une étude de terrain avec une modélisation numérique pour le transport réactif de nZVI dans un sol, en fonction de son niveau de saturation. Après injection dans le sol, de nZVI stabilisées avec de la carboxyméthylcellulose (CMC), des échantillons d'eau souterraine ont été prélevés périodiquement à la fois dans le puits d'injection et dans deux puits de contrôle.

Les résultats montrent que les nZVI ont réduit de 99% les teneurs en trichloroéthène (TCE\*), contaminant historiquement

présent sur le site. Dans le même temps, les concentrations en chlorures (Cl<sup>-</sup>) augmentent, ceux-ci étant des produits de dégradation du TCE. Les auteurs proposent que la dégradation du TCE observée à court terme soit essentiellement abiotique, et que la dégradation à long terme soit principalement biotique. En effet, des études précédentes ont démontré que la fermentation du CMC enrobant les nZVI favorisait le développement d'une activité microbienne à-même de biodégrader le TCE (9, 10).

Une simulation numérique en trois dimensions impliquant trois phases (CompSim) est ensuite utilisée par les auteurs pour étudier le transport des nZVI et du CMC en fonction du degré de saturation du sol. Ce modèle prédit efficacement les données de terrain et, qui plus est, permet de distinguer les phases (solide, aqueuse) dans lesquelles se trouvent les nZVI. La simulation montre également que les nZVI migrent radialement à partir du puits d'injection et l'analyse de sensibilité du modèle indique que leur transport est contrôlé par la vitesse d'injection, le volume injecté et la viscosité de la solution injectée. Par exemple, à concentration en nZVI initiale égale, un volume injecté supérieur permet de délivrer davantage de nZVI en un point donné, tandis que la distance parcourue par les nZVI n'est pas dépendante du volume injecté.

#### Commentaire

En combinant étude de terrain et modélisation numérique, Chowdhury *et al.* démontrent l'intérêt de l'outil numérique pour optimiser les stratégies de nanoremédiation *in situ*. Par exemple, la connaissance des paramètres clés contrôlant la migration des nZVI, tels que volume ou viscosité de la solution injectée peut permettre à terme une utilisation "raisonnée" des nZVI, en optimisant les conditions d'injection. Les résultats obtenus par Chowdhury *et al.* suggèrent également que les nZVI injectées en phase aqueuse dans une zone insaturée du sol, se fixeraient dans cette zone et ne pourraient donc plus participer à la dégradation des contaminants de la zone saturée du sol. En revanche, cette propriété pourrait être très bénéfique dans les zones où la nappe phréatique fluctue en fonction du temps : les nZVI immobilisées dans la zone insaturée agiraient alors comme une barrière réactive lors de la montée du niveau de la nappe.

Bien que les auteurs vérifient sur le terrain l'efficacité des nZVI pour traiter les contaminations en TCE, il aurait été pertinent de mesurer les nZVI elles-mêmes dans les puits de contrôle, ce qui n'a pas été possible dans le cadre de cette étude, en raison des conditions et du timing trop court fixés pour l'injection. Des prélèvements de nZVI "vieilles" dans ces puits pourraient permettre, d'une part de confirmer les distances parcourues (ici extrapolée à partir des paramètres chimiques mesurés dans les puits), et d'autre part de réaliser leur caractérisation physico-chimique après réaction.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les particules de nano-fer zéro-valent représentent une nouvelle génération de technologies pour la remédiation environnementale, qui pourrait fournir des solutions efficaces et à faible coût pour bon nombre des plus grands défis de dépollution actuels. Les nZVI possèdent des propriétés redox combinées à une grande surface spécifique et une réactivité de surface élevée. Tout aussi important, elles confèrent aux applications *in situ* une flexibilité énorme. Des études scientifiques ont démontré que les nZVI sont très efficaces pour la transformation et la dégradation d'une large variété de contaminants, tels que les solvants organo-chlorés, les pesticides et les polychlorobenzènes.

Contrairement à ces contaminants, sur lesquels les nZVI agissent *via* des réactions de sorption et d'oxydo-réduction conduisant à leur dégradation, l'action des nZVI sur les métaux lourds tels que Pb et Zn se fait uniquement par adsorption et donc rétention. La stratégie de remédiation, telle que celle envisagée dans l'étude de Fajardo *et al.* consiste donc à diminuer la mobilité de ces contaminants, afin qu'ils ne soient pas lessivés vers les aquifères. Il ne s'agit donc pas d'une dépollution, mais d'une immobilisation de la contamination. Cette stratégie cible uniquement la fraction dite "échangeable" des métaux lourds, celle présentant le plus fort risque de pénétrer la chaîne alimentaire. Il faut cependant déterminer la mobilisation ultérieure potentielle des métaux ainsi "piégés" sur les nZVI. En contrepartie, si les nZVI ayant capté les métaux demeurent mobiles et si une technique est mise en place pour leur élimination de l'aquifère, alors cette approche prend tout son sens et devient extrêmement prometteuse. Dans ce contexte, des études telles que celle réalisée par Chowdhury *et al.*, visant à évaluer et modéliser le transport des nZVI injectées dans les sols contaminés, peuvent apporter des réponses décisives.

Cette technologie constitue un progrès évident en matière de remédiation des sites contaminés. Néanmoins le risque potentiel qu'elle représente est encore mal connu. L'introduction des nZVI nanométriques dans l'environnement peut présenter un risque pour les micro-organismes qui sont la base de la chaîne alimentaire. Fajardo *et al.* mettent ainsi en évidence une modification à la fois des populations microbiennes, de leur expression moléculaire, ainsi que des effets toxiques à leur égard lors du traitement par des nZVI de sols contaminés en plomb. Un effet sur ces populations microbiennes peut être révélateur d'un risque potentiel, plus large, pour l'environnement et pour la santé.

Cependant très peu d'études ont abordé cette question à ce jour et des efforts doivent être poursuivis afin d'établir si les bénéfices escomptés par la nanoremédiation sont supérieurs aux risques potentiels.

#### GENERAL CONCLUSION

*Nanoscale iron particles represent a new generation of environmental remediation technologies that could provide cost-effective solutions to some of the most challenging environmental cleanup problems. Nanoscale iron particles have redox properties combined to large surface areas and high surface reactivity. Equally important, they provide enormous flexibility for in situ applications. Research has shown that nanoscale iron particles are very effective for the transformation and detoxification of a wide variety of common environmental contaminants, such as chlorinated organic solvents, organochlorine pesticides, and polychlorobenzenes.*

*Whereas nZVI react onto these later contaminants through sorption and redox processes, inducing their degradation, nZVI can only adsorb and immobilize heavy metals such like Pb and Zn. The remediation strategy, as envisaged by Fajardo et al., will consist in decreasing the contaminant mobility, to prevent their leaching to the aquifers. This is an immobilization rather than decontamination. The target of this strategy is only the "exchangeable" fraction of metals, the one that could potentially enter into the food chain. Nevertheless, it is necessary to determine the further potential remobilization of metals "scavenged" onto nZVI. In addition, if these later are still mobile and if a technical solution is developed to remove them from the aquifer, then this approach fully makes sense and becomes really promising. In such a context, further studies as the one performed by Chowdhury et al., aiming at evaluate and model the transport of nZVI injected into contaminated soils may bring decisive answers. This technology represents an important progress regarding the contaminated sites remediation. Nevertheless, the risk potentially associated remains poorly described. The introduction into the environment of nanometric ZVI can present a risk for the microorganisms, which are the basis of the food chain. Hence, Fajardo et al. highlight at the same time a modification of microbial populations, of their molecular expression, as well as toxic effects during the treatment by nZVI of lead contaminated soils. To conclude, efforts should be pursued to determine if the expected nanoremediation profits are superior to the potential risks.*

#### Lexique

**Complexes de sphère externe, interne** : Sphère externe se réfère à un transfert d'électron ayant lieu entre des espèces chimiques qui restent séparées et intactes avant, pendant et après le transfert : l'électron doit se déplacer d'une espèce à l'autre. En comparaison pour un complexe de sphère interne les espèces chimiques redox deviennent connectées par une liaison chimique

**FISH** : Hybridation *in situ* en fluorescence. Technique de biologie moléculaire utilisant des sondes marquées en fluorescence et utilisées sur des coupes en microscopie et en imagerie moléculaire. Elle permet de voir des éléments situés à l'intérieur même de la cellule.

**RT-qPCR** : Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. Technique destinée à quantifier un type d'ARN initialement présent dans un échantillon. La PCR est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre ( $\times 10^3$ ) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité ( $\sim$ pg) d'acide nucléique

**Surface spécifique** : Superficie réelle de la surface d'un objet : c'est sa surface apparente (en  $m^2$ ) rapportée à sa masse (kg) et donc exprimée en surface par unité de masse ( $m^2 kg^{-1}$ ).

**TCE** : Trichloroéthène.

**ZVI, nZVI, mZVI** : Particule de fer zéro-valent ( $Fe^0$ , Zero Valent Iron) de taille nanométrique ou micrométrique (nano- ou micro-).

#### Publications de référence

- Zhang W.** Nanoscale iron particles for environmental remediation: An overview. *Journal of Nanoparticle Research* 2003;**5**:323–332.
- Karn B, Kuiken T, Otto M.** Nanotechnology and in Situ Remediation: A Review of the Benefits and Potential Risks. *Environmental Health Perspectives* 2009;**117**:1823-1831.
- Zhang XY, Lin Y-m, Shan X-q, et al.** Degradation of 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) from explosive wastewater using nanoscale zero-valent iron. *Chemical Engineering Journal* 2010;**158**:566-570.
- Su LH, Shi XL, Guo GZ, et al.** Stabilization of sewage sludge in the presence of nanoscale zero-valent iron (nZVI): abatement of odor and improvement of biogas production. *Journal of Material Cycles and Waste Management* 2013;**15**:461-468.
- Wu D, Shen Y, Ding A, et al.** Effects of nanoscale zero-valent iron particles on biological nitrogen and phosphorus removal and microorganisms in activated sludge. *Journal of Hazardous Materials* 2013;**262**:649-655.
- Zhang Y, Su Y, Zhou X, et al.** A new insight on the core-shell structure of zerovalent iron nanoparticles and its application for Pb(II) sequestration. *Journal of Hazardous Materials* 2013;**263**, Part 2:685-693.
- Tessier A, Campbell PGC, Bisson M.** Sequential extraction procedure for the speciation of particulate trace metals. *Analytical Chemistry* 1979;**51**:844-850.

**8 Bae S, Hanna K.** Reactivity of Nanoscale Zero-Valent Iron in Unbuffered Systems: Effect of pH and Fe(II) Dissolution. *Environmental Science & Technology* 2015;**49**:10536-10543.

**9 Kocur CMD, Lomheim L, Boparai HK et al.** Contributions of Abiotic and Biotic Dechlorination Following Carboxymethyl Cellulose Stabilized Nanoscale Zero Valent Iron Injection. *Environmental Science & Technology* 2015;**49**:8648-8656.

**10 He F, Zhao D, Paul C.** Field assessment of carboxymethyl cellulose stabilized iron nanoparticles for in situ destruction of chlorinated solvents in source zones. *Water Research* 2010;**44**:2360-2370.

## Revue de la littérature

**Mitrano DM, Motellier S, Clavaguera S, et al.** Review of nanomaterial aging and transformations through the life cycle of nano-enhanced products. *Environment International* 2015, **77**, 132-147.

## Autres publications identifiées

**Li J, Ghoshal S.** Comparison of the transport of the aggregates of nanoscale zerovalent iron under vertical and horizontal flow. *Chemosphere* 2016;**144**:1398-1407.

*Etude de l'effet de l'état d'agrégation des nZVI sur leurs transports verticaux et horizontaux dans un sol modèle constitué de sable.*

**Bayat AE, Junin R, Derahman MN, et al.** TiO<sub>2</sub> nanoparticle transport and retention through saturated limestone porous media under various ionic strength conditions. *Chemosphere* 2015;**134**:7-15.

*Démonstration que la force ionique modifie l'état d'agrégation des NPs de TiO<sub>2</sub> et donc leur transport au sein d'un milieu poreux.*

**Busch J, Meissner T, Potthoff A, et al.** A field investigation on transport of carbon-supported nanoscale zero-valent iron (nZVI) in groundwater. *Journal of Contaminant Hydrology* 2015;**181**:59-68.

*Etude assez proche dans ces objectifs de celle de Chowdhury et al. présentée ici, mais sans le volet de simulation numérique. En revanche, l'accent est mis sur la caractérisation des échantillons d'aquifère.*

**Naftaly A, Ederly Y, Dror I, et al.** Visualization and analysis of nanoparticle transport and ageing in reactive porous media. *Journal of Hazardous Materials* 2015;**299**:513-519.

*Etude assez similaire de celle de Chowdhury et al. présentée dans cette note, si ce n'est qu'il s'agit de AgNPs.*

**Sani-Kast N, Scheringer M, Slomberg D, et al.** Addressing the complexity of water chemistry in environmental fate modeling for engineered nanoparticles. *Science of the Total Environment* 2015;**535**:150-159.

*Développement d'un modèle spatial prédictif des concentrations en TiO<sub>2</sub> NPs dans une eau de rivière.*

## Liens d'intérêts :

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

# Les particules ultrafines en milieu de travail : une exposition insuffisamment maîtrisée

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

École de technologie supérieure - Département de génie mécanique – Montréal - Canada

Mots clés : aérosols, centre de photocopier, entreposage de produits chimiques, mesure d'exposition, milieu de travail, nanoparticules, particules ultrafines

Du fait de leur utilisation quasi-généralisée dans tous les secteurs économiques (énergie, pharmaceutique, électronique, agroalimentaire, etc.), les particules nanométriques font l'objet de contrôles de plus en plus rigoureux et systématiques dans les milieux de travail (1). En parallèle des études sur leur toxicité potentielle, de nombreux projets de recherche sont initiés sur les moyens à mettre en place pour limiter l'exposition des travailleurs (2). Les particules nanométriques sont classées en deux grandes catégories: les particules ultrafines (PUF) qui sont produites involontairement et les nanoparticules (NPM) qui sont manufacturées. Bien que l'industrie utilise de plus en plus de NPM en solution pour limiter leur passage dans l'air ambiant, certains procédés de fabrication ont encore recours à leurs formes aérosolisées ou en poudre. D'autre part, dans certains cas, les travailleurs sont exposés à des PUF sans en avoir conscience, par exemple dans le nettoyage de fours industriels, dans les garages automobiles (émanations de moteur diesel) ou encore lors d'opérations de soudage (3).

Le premier article rapporte des travaux récents menés sur l'exposition aux PUF de travailleurs et de clients d'un centre de photocopier. Il fait état de concentrations significatives de particules dans l'air en lien avec les particules incorporées dans les poudres des cartouches d'encre. La deuxième publication démontre l'importance des polluants secondaires sous forme de PUF pouvant être générés à partir de composés organiques volatils (COV). Les deux publications mettent en évidence le manque d'information relative aux PUF ainsi que les moyens à mettre en œuvre pour s'en protéger.

## Exposition professionnelle aux nanoparticules dans les centres de photocopier

Martin J, Bello D, Bunker K, Shaferd M, Christiani D, Woskie S, Demokritou P. Occupational exposure to nanoparticles at commercial photocopy centers. *Journal of Hazardous Materials* 2015; **298** : 351-360

### Résumé

Les encres en poudre (toner) utilisées dans les photocopier sont une source importante de particules ultrafines (4,5). Cependant la composition physico-chimique de ces particules reste très peu étudiée. Dans cet article, les auteurs ont réalisé des caractérisations chimique et morphologique de ces PUF produites en une semaine, dans huit centres de photocopier (Boston – États-Unis). Les mesures et les caractérisations des particules ont été réalisées, en autres, à l'aide de microscopes électroniques, de spectromètres infrarouge et de masse ou encore à l'aide de compteurs et d'analyseurs de particules en temps réel. Des analyses de carbone élémentaire et organique ont aussi été menées.

Les concentrations numériques mesurées pendant les heures d'ouverture s'échelonnent de 3700 à 34 000 particules/cm<sup>3</sup>. Elles sont jusqu'à 12 fois supérieures aux mesures réalisées

pendant les heures de fermeture. Les analyses chimiques indiquent une présence majoritaire de carbone organique (jusqu'à 63%), moins de 1% de carbone élémentaire et de 2 à 8% de métaux comme le fer, le zinc, l'oxyde de titane, etc. La composition chimique des particules dans l'air correspond à la composition chimique des encres en poudre et la taille des particules varie entre 28 et 38 nm.

### Commentaire

Ces travaux mettent en évidence l'exposition des travailleurs et de la clientèle aux nanoparticules contenues dans les encres en poudre et aux PUF produites lors de l'utilisation des photocopier.

Bien que documentée en milieu de travail et environnemental depuis quelques années, l'étude de l'exposition aux PUF a souvent délaissé la question de leur composition chimique et de leur morphologie. Les auteurs ont mis ici l'accent sur une caractérisation rigoureuse à l'aide de techniques de pointe comme la microscopie électronique ou encore la spectrométrie.

Comme l'indiquent les auteurs dans leur conclusion, ils n'ont pu s'affranchir d'une possible contamination extérieure par des particules non issues de l'utilisation des photocopier. Ces

particules peuvent provenir, entre autres, de l'extérieur du centre de photocopie comme les particules de diesel produites lors de la combustion des énergies fossiles (circulation automobile). Des mesures additionnelles à proximité des centres auraient possiblement permis de mieux caractériser le bruit de fond. Des paramètres essentiels reliés à la mesure d'aérosols de taille nanométrique n'ont pas non plus été pris en compte. C'est le cas du taux d'humidité par exemple qui joue pourtant un rôle déterminant dans la morphologie des particules et en particulier sur leur aggrégation et agglomération.

Cette étude pose toutefois les bases d'études plus approfondies tant sur la mesure des concentrations en PUF, mais aussi sur les effets à long terme de ces PUF sur la santé.

### **Formation de nanoparticules dans une salle de stockage de produits chimiques vu comme une nouvelle source accidentelle de nanoaérosols dans un lieu de travail avec des nanomatériaux**

Kim KH, Kim JB, Ji JH, Lee SB, Bae GN. Nanoparticle formation in a chemical storage room as a new incidental nanoaerosol source at a nanomaterial workplace. *Journal of Hazardous Materials* 2015; **298** : 36-45.

#### **Résumé**

Dans cette étude, des mesures sont menées en différents endroits d'un local d'entreposage de produits chimiques situé à proximité d'un poste de synthèse de nanotubes de carbone. Certaines mesures sont prises en continu de façon à mettre en évidence leur variation dans le temps. Elles sont effectuées à l'aide de différents appareils à lecture directe permettant de déterminer la distribution en taille, le nombre, la concentration massique ou encore la concentration surfacique de particules. À cela s'ajoutent des mesures de concentrations en COV. Sept scénarii ont été étudiés en prenant en compte notamment l'effet de la ventilation (en fonctionnement ou pas) et l'effet de l'ouverture partielle de la porte donnant accès à la zone d'entreposage.

Les mesures réalisées ont permis d'identifier les sources générant les particules et les concentrations dans la salle de stockage de produits chimiques. Les auteurs remarquent que les concentrations en PUF dans le local d'entreposage des produits chimiques sont supérieures aux concentrations mesurées dans la zone de fabrication des nanotubes de carbone.

De plus, les auteurs estiment le taux de génération de PUF 63,8 particules/cm<sup>3</sup>/s. La géométrie sphérique des particules mesurées – diamètre de 70 nm en moyenne – permet de confirmer que les COV oxygénés peuvent être à l'origine de la formation de nanoaérosols par un phénomène de conversion gaz-particules.

#### **Commentaire**

Ce second article souligne la possibilité de génération non intentionnelle de particules ultrafines à partir de produits chimiques entreposés par le phénomène de conversion gaz-particules.

Les auteurs ont mesuré les concentrations en COV en lien avec la génération de PUF. Ces travaux démontrent, entre autres, l'importance du fonctionnement du système de ventilation qui permet de diminuer la concentration en PUF. Cette concentration diminue significativement en présence d'une porte partiellement ouverte, et qui conduit à la contamination du local adjacent.

Le design de l'étude a permis une cartographie précise et une meilleure compréhension des phénomènes de diffusion selon les scénarios envisagés.

Bien que des tests de reproductibilité aient été réalisés, des paramètres importants n'ont pas été pris en compte comme le taux de changement d'air dans les locaux, la vitesse de l'air, la température ainsi que le taux d'humidité qui peut avoir une influence significative sur l'état d'agglomération des particules.

#### **CONCLUSION GÉNÉRALE**

De plus en plus de moyens sont mis en œuvre pour mesurer les concentrations en NPM sur les lieux de travail et en particulier dans les laboratoires de recherche et chez les producteurs de NPM. Cependant, la mesure de l'exposition aux particules ultrafines produites non intentionnellement reste encore peu documentée mis à part quelques exceptions comme les particules issues de moteurs diesel ou les particules issues de procédés de soudage.

Au vu des résultats et des conclusions présentés dans ces deux études, il apparaît important d'identifier les sources possibles de PUF pour différentes activités professionnelles. D'autre part, il est urgent de parfaire nos connaissances sur les mécanismes de formation des PUF secondaires en milieu de travail (processus physiques et chimiques).

Il serait intéressant de généraliser ce type de mesures afin de compléter une base de données déjà existante sur les concentrations mesurées en PUF en fonction des différents secteurs d'activité. Cela permettrait de poursuivre les études initiées dans le cadre du dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux (Épinano) mis en place par l'InVS et ses partenaires. Les résultats permettraient aussi de guider les industriels et les laboratoires de recherche, dans l'amélioration des pratiques mises en place pour protéger les travailleurs exposés.

## GENERAL CONCLUSION

*More and more resources are used to measure the concentrations of ENP in the workplace and especially in research labs and primary manufacturers of ENP. However, the monitoring of exposures to unintentionally produced particles is not fully documented, except for a few exceptions such as diesel engine exhaust particles or particles from welding processes.*

*Regarding the results and conclusions presented in these two studies, it is essential to identify possible sources of airborne particles emitted from different processes which may be present with these types of chemical agents. Secondly, it is urgent to improve our knowledge of secondary airborne particles production mechanisms in the workplace (physical and chemical processes).*

*It would be interesting to harmonize this type of action to create a database on measured concentrations of airborne particles according to the different activities. It would be the first step in conducting epidemiological studies on risk assessment due to exposure to UFPs. The results would guide the industries and research laboratories in improving practices to protect workers.*

## Lexique

**COV** : Composé organique volatil

**ENP** : Engineering nanoparticle

**NPM** : Nanoparticule manufacturée

**PUF** : Particules ultrafines produites non intentionnellement

## Publications de référence

**1 Pietroiusti A et Magrini A.** Engineered nanoparticles at the workplace: current knowledge about workers' risk. *Occupational medicine-oxford* 2014;**64** (5):319-330.

**2 Ostiguy C, Debia M, et al.** Nanomatériaux – Guide de bonnes pratiques favorisant la gestion des risques en milieu de travail, 2e édition. *Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail* 2008 Rapport scientifique R-840.

**3 Zhang M, Jian L, et al.** Workplace exposure to nanoparticles from gas metal arc welding process. *J.of nanoparticle research* 2013;**15** (11).

**4 Xiaofei S, Rui C, et al.** Evaluation of Nanoparticles Emitted from Printers in a Clean Chamber, a Copy Center and Office Rooms: Health Risks of Indoor Air Quality. *J. of Nanoscience and Nanotechnology* 2015;**15** (12):9554-9564.

**5 Desmond C, Verdun-Esquer C, et al.** Focus on toxic risks in the occupational use of photocopiers. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2015;**76** (5):498-507.

## Revue de la littérature

**1 Dahm M, Schubauer-Berigan MK, et al.** Carbon Nanotube and Nanofiber Exposure Assessments: An Analysis of 14 Site Visits. *Annals of occupational hygiene* 2015;**59** (6):705-723.

**2 Thongyen T, Hata M, et al.** Development of PM<sub>0.1</sub> Personal Sampler for Evaluation of Personal Exposure to Aerosol Nanoparticles. *Aerosol and air quality research* 2015;**15** (1):180-187.

**3 Chen R, Shi X, et al.** Airborne Nanoparticle Pollution in a Wire Electrical Discharge Machining Workshop and Potential Health Risks. *Aerosol and air quality research* 2015;**15** (1): 284.

**4 Szabova Z, Cekan P, et al.** Occupational Exposure to Solid Aerosols during MIG Welding of Structural Carbon Steel. *Proceedings of the international conference on advances in energy, environment and chemical engineering book series: aer-advances in engineering research* 2015;**23**:245-248

## Autres publications identifiées

**Weinbruch S, Benker N, et al.** Morphology, chemical composition and nanostructure of single carbon-rich particles studied by transmission electron microscopy: source apportionment in workroom air of aluminium smelters. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2016;**408** (4):1151-1158.

*Cette étude a permis de mesurer la concentration de trois types de particules de carbone dans deux usines d'aluminium en Norvège. Les mesures ont été étudiées par microscopie électronique à transmission et par microanalyse à dispersion d'énergie des rayons X. Le type de carbone le plus important provient de particules de diesel.*

**Yamada M, Takaya M, et al.** Performance evaluation of newly developed portable aerosol sizers used for nanomaterial aerosol measurements. *Industrial health* 2015;**53** (6):511-516.

*Les auteurs de ces travaux soulignent l'importance de faire des mesures précises de concentrations de particules nanométriques, mais aussi de leur distribution granulométrique. Des concentrations en nanoparticules «tests» de dioxyde de titane sous forme d'aérosol, ont montré une formation importante d'agglomérats et d'agrégats. Ces mesures ont été réalisées avec des appareils de nouvelle génération, tel le spectromètre mesurant la mobilité des particules et un granulomètre optique.*

**Thompson D, Chen S, et al.** Aerosol Emission Monitoring and Assessment of Potential Exposure to Multi-walled Carbon Nanotubes in the Manufacture of Polymer Nanocomposites. *Annals of occupational hygiene* 2015;**59** (9):1135-1151.

*Dans cet article, les auteurs présentent des concentrations en nanotubes de carbone multiparois mesurées sur un site industriel de fabrication de nanocomposites. Ces concentrations en nanotubes de carbone ont été quantifiées par analyse thermo-optique. Elles atteignent des valeurs très élevées jusqu'à 200000 particules/cm<sup>3</sup>.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Agents chimiques

# Influence sur les effets toxiques de l'exposition simultanée aux nanoparticules et aux métaux

Radhouane CHAKROUN | r\_chakroun@yahoo.fr

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

Mots clés : effets, métaux, nanoparticules, toxicité

Etant donné leurs propriétés physico-chimiques, notamment leur propriétés mécaniques et électriques, les nanotubes de carbone (CNT)\* ont été largement utilisés dans divers secteurs technologiques tels que les industries de fabrication de polymères ou de composants électroniques. La fonctionnalisation\* des CNT a également ouvert la voie au développement des applications biomédicales, aussi bien en diagnostic qu'en thérapeutique. La toxicité intrinsèque des CNT s'exprime essentiellement par des effets inflammatoires plus ou moins importants en fonction de leur taille, leur distribution granulométrique et leur degré d'agglomération et d'agrégation. Cependant, la présence d'éléments minéraux en impuretés tels que le nickel, le molybdène ou le cobalt pourrait notablement contribuer à la toxicité des CNT. L'étude des effets combinés résultant de l'exposition simultanée aux CNT et à certains métaux lourds pourrait contribuer à une meilleure estimation des risques potentiels de l'exposition professionnelle et de la population générale aux matériaux contenant des nanoparticules.

La première publication sélectionnée étudie l'effet de la co-exposition des daphnies à quatre différents types de CNT et au cadmium. La seconde publication décrite dans cette note se rapporte à l'étude de l'effet de la présence d'impuretés minérales sur les effets toxiques des nanotubes de carbone multi-feuillets (MWCNT)\*.

## Effet de différents nanotubes de carbone sur la toxicité du cadmium pour *Daphnia magna*

Wang X, Qu R, Liu J, Wei Z, Wang L, Yang S, Huang Q, Wang Z. Effect of different carbon nanotubes on cadmium toxicity to *Daphnia magna*: The role of catalyst impurities and adsorption capacity. *Environ Pollut* 2016;208 (B):732-8.

### Résumé

Cette étude recherche l'impact de divers types de nanotubes de carbone sur la toxicité du cadmium. Des cultures de daphnie ont été exposées à des nanotubes de carbone mono-feuillets (SWCNT)\*, multi-feuillets (MWCNT), multi-feuillets hydroxylés (OH-MWCNT)\* et multi-feuillets carboxylés (COOH-MWCNT)\*, à des concentrations ne produisant pas ou peu d'effet toxique (0, 1 et 10 mg/l), en présence de cadmium à des concentrations variant de 0,029 à 0,583 mg/l. Pour les quatre formes de nanotubes étudiés, les auteurs rapportent une augmentation de la mortalité des daphnies en rapport avec la concentration en cadmium. Les auteurs montrent une augmentation de la toxicité du cadmium lorsque les concentrations de CNT ajoutées sont supérieures ou égales à 1 mg/l indépendamment de la nature des CNT ajoutés. Une baisse significative de la concentration létale 50 (CL50)\* du cadmium a été observée en présence de 10 mg/l de nanotubes. Cette potentialisation de l'effet toxique du cadmium était

beaucoup plus importante pour les SWCNT que pour les MWCNT.

L'étude des filtrats des solutions de CNT (le filtre ne laisse passer que les impuretés issues des nanotubes) en comparaison avec ceux des CNT purifiés (donc avec moins d'impuretés) a mis en évidence une baisse significative de la CL<sub>50</sub> pour les cultures traitées avec les filtrats des solutions de SWCNT\* et MWCNT à 10 mg/l. On observe aussi une telle baisse avec les OH-MWCNT et les COOH-MWCNT purifiés. Les essais d'adsorption du cadmium sur les différents types de CNT ont montré que, du fait de la présence de groupements oxygénés, l'adsorption du cadmium était nettement supérieure sur les OH-MWCNT et les COOH-MWCNT. Ces résultats suggèrent que la toxicité observée serait due essentiellement aux impuretés provenant des catalyseurs utilisés dans la fabrication des CNT utilisés dans l'étude. La capacité d'adsorption des OH-MWCNT et COOH-MWCNT expliquerait l'augmentation de la toxicité en présence de ces CNT.

### Commentaire

L'effet de quatre types de nanotubes de carbone les plus utilisés, sur la toxicité du cadmium a été étudié ici. Les résultats mettent en évidence une augmentation significative de la mortalité des daphnies étudiées en présence des différents types de CNT. Néanmoins, cette toxicité ne peut être attribuée à la seule exposition au cadmium et aux CNT, dans la mesure

où ces CNT contenaient un taux appréciable d'impuretés minérales. En effet, le dépôt en phase vapeur par procédé chimique est la méthode de synthèse la plus couramment utilisée dans la fabrication des CNT. Cette méthode, peu coûteuse, consiste à décomposer un gaz carboné à la surface de particules d'un catalyseur métallique. Le fer, le cobalt et le nickel sont les métaux les plus utilisés dans la synthèse des CNT pour leur haute capacité de solubilisation du carbone à hautes températures (1). Les CNT utilisés dans cette étude contenaient du cobalt, du molybdène et du nickel à des concentrations allant respectivement jusqu'à 265, 60 et 11 µg/g. Ces éléments pourraient avoir contribué à l'abaissement des CL50 enregistrés dans l'étude. Le test avec les filtrats va dans le même sens et prouve que l'augmentation de la mortalité des daphnies était essentiellement due à la présence des impuretés minérales. En effet, l'impureté majeure des CNT utilisés dans cette étude est le cobalt. Or, il a été démontré que la CL<sub>50</sub> de cet élément pour les daphnies ne dépassait pas 2,61 mg/l d'eau pour une même durée d'exposition (24h) (2). Egalement, les CNT non purifiés utilisés dans cette étude contenaient du nickel à une concentration dépassant 11 µg/g. Etant donnée sa grande biodisponibilité (3), cet élément cancérigène pourrait avoir largement contribué aux effets toxiques observés. D'autre part, l'ajout de CNT fonctionnalisés (OH-MWCNT et les COOH-MWCNT) purifiés a induit une augmentation significative de la toxicité. Cet effet serait dû à la forte capacité d'adsorption du cadmium sur ce type de CNT. La présence d'impuretés minérales liée au processus de synthèse des CNT, conjuguée avec la forte capacité d'adsorption de ces CNT exerceraient alors un effet de synergie conduisant à une toxicité accrue du cadmium.

Par ailleurs, cette étude s'est intéressée à la toxicité aiguë induite par l'exposition simultanée des daphnies aux CNT et au cadmium. On ne peut donc pas faire une extrapolation à l'Homme, d'autant plus que l'exposition dans les conditions réelles est le plus souvent de longue durée, en particulier en milieu professionnel.

### L'effet des nanotubes de carbone multi-feuillets à différentes concentrations d'impuretés métalliques sur les paramètres immuno-métaboliques chez des volontaires en bonne santé

Vitkina TI, Yankova VI, Gvozdenko TA, Kuznetsov VL, Krasnikov DV, Nazarenko AV, Chaika VV, Smagin SV, Tsatsakis AM, Engin AB, Karakitsios SP, Sarigiannis DA, Golokhvast KS. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol* 2016;**87**:138-47.

#### Résumé

Ce travail avait pour objectif d'étudier l'impact de la présence d'impuretés minérales sur les effets immunitaires et oxydatifs induits par des nanotubes de carbone multi-feuillets (MWCNT). Les paramètres biochimiques indicateurs de peroxydation

lipidique, ainsi que les marqueurs immunologiques d'apoptose, de néoplasie et de réponse immunitaire ont été étudiés sur 12 échantillons de sang humain incubés avec deux types de MWCNT : purifiés (type 1, contenant du Fer à 0,16%, du Cobalt à 0,07% et du Magnésium à 0,05%) et non purifiés (type 2), dont les concentrations en impuretés minérales étaient respectivement 2,4 ; 1,3 et 2,5%. Les résultats mettent en évidence une induction de stress oxydatif par les deux types de MWCNT. Par contre, l'effet de peroxydation lipidique, l'augmentation du pourcentage de lymphocytes T activés exprimant l'interleukine 6, ainsi que la baisse du potentiel membranaire mitochondrial étaient significativement plus importants au niveau des échantillons exposés aux MWCNT non purifiés en comparaison avec les échantillons traités avec les MWCNT de type 1 (p≤0,05).

L'étude génétique *in vitro* a été réalisée sur des kératinocytes et sur des cellules d'adénocarcinome pulmonaire humaines. Elle montre une augmentation beaucoup plus importante de l'expression des gènes impliqués dans les effets inflammatoires au niveau des cellules d'adénocarcinome pulmonaire traitées avec les MWCNT de type 2 après 48 heures d'exposition.

#### Commentaire

Bien qu'elle soit réalisée *in vitro*, cette étude présente l'avantage d'avoir utilisé du matériel biologique humain. Elle met en évidence une accentuation du stress oxydatif lié à l'exposition aux MWCNT par les éléments minéraux susceptibles de se trouver sous forme d'impuretés. Cette accentuation serait due à l'augmentation des réactions oxydantes générées par la présence d'éléments minéraux. Bien qu'elle n'influe pas directement sur certains marqueurs directs d'apoptose, la présence de ces éléments induit une diminution significative du potentiel transmembranaire mitochondrial qui joue un rôle important dans le mécanisme d'apoptose cellulaire (4).

L'aspect mécanistique est également abordé dans l'étude. Les résultats suggèrent un mécanisme impliquant l'activation de la voie NF-κB, facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress oxydant. Cette activation engendrerait une perturbation de la voie de l'interleukine 6 dont le marqueur était significativement augmenté en présence des minéraux.

Néanmoins, on note que la concentration de MWCNT ajoutée aux échantillons sanguins était de 1 mg/l. Elle correspondrait, d'après les auteurs, à la valeur limite d'exposition professionnelle préconisée par le NIOSH (1 µg/m<sup>3</sup>). Alors qu'à notre connaissance, aucune valeur limite biologique n'a été proposée à l'heure actuelle, aucune explication n'a été fournie sur la manière avec laquelle la dose utilisée dans l'étude a été calculée.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

La nanotechnologie a connu un grand développement durant la dernière décennie. Les nanotubes de carbone (CNT) ont ainsi connu de nombreuses applications, allant des composants électroniques jusqu'aux médicaments. Néanmoins ces produits suscitent des inquiétudes justifiées aussi bien sur le plan environnemental et écologique qu'au niveau de la santé au travail, voire de la santé publique. En effet, de par leurs caractéristiques physico-chimiques, les nanotubes de carbone peuvent être à l'origine de réactions inflammatoires, voire de fibrose pulmonaire dans les cas d'expositions par inhalation. La présence de contaminants métalliques adsorbés par certains types de CNT tels que les CNT fonctionnalisés qui peuvent présenter une forte capacité d'adsorption et/ou provenant du processus de synthèse, augmente significativement la toxicité des différentes formes de nanotubes de carbone, notamment à travers l'accroissement du stress oxydant.

L'ensemble de ces résultats met en exergue l'intérêt de l'étude des effets des co-expositions aux métaux et aux nanotubes de carbone de différentes natures. Ces études permettraient de mieux évaluer les risques dans les conditions réelles d'exposition.

Egalement, il paraît nécessaire de développer des recherches industrielles visant à diminuer autant que possible la présence d'impuretés minérales dans les procédés de production des CNT.

**GENERAL CONCLUSION**

*Nowadays, carbon nanotube (CNT) technology can be used for wide applications ranging from electronic components to biosensors and target drug delivery systems. However, concerns have arisen about its environmental and ecological impact, as well as occupational health and more generally, public health. Indeed, given their physicochemical properties, CNT may cause inflammatory responses, or even pulmonary fibrosis in cases of inhalation exposure.*

*The injection chemical vapor deposition method used in the CNT manufacturing process requires a metallic catalyst that can't be removed at the end of the process. These metal impurities may enhance toxicity of different types of CNT, especially through oxidative stress. Due to their high adsorption potential, functionalized CNT may also enhance heavy metal's toxicity.*

*All these results highlight the great attention that should be devoted to CNT and heavy metals combined exposure studies to get close to current exposure conditions, allowing more effective risk assessment. It seems also necessary for industrial researchers to improve CNT manufacturing process in order to lower as much as possible catalyst impurities in final products.*

**Lexique**

**Carbon nanotubes (CNT):** Un nanotube de carbone est une forme de structure cristalline du carbone proche des fullerènes, en forme de tubes creux fermés à leurs extrémités, de diamètre nanométrique et de longueur micrométrique.

**Concentration létale 50 (CL<sub>50</sub>):** Concentration qui provoque 50% de mortalité dans la population d'organismes étudiée, pendant un temps donné, par administration unique.

**Fonctionnalisation:** Action qui consiste à greffer des fonctions chimiques afin d'améliorer leur solubilité dans un solvant donné ou de leur conférer une affinité vis-à-vis des molécules cibles.

**MWCNT** pour « multi-walled carbon nanotubes » : Les nanotubes de carbone multi-feuillets sont constitués de plusieurs feuillets de graphènes enroulés les uns autour des autres.

**NIOSH** pour « national institute for occupational safety and health » : Institut américain œuvrant pour la prévention des risques professionnels.

**SWCNT** pour « single-walled carbon nanotubes » : nanotubes de carbone mono-feuillets nommés également mono-parois ou mono-couche sont constitués d'un feuillet de graphène enroulé sur lui-même et qui peut être fermé à ses deux extrémités.

**OH-MWCNT** pour « hydroxylated multi-walled carbon nanotubes » : nanotubes de carbone multi feuillets hydroxylés sont des nanotubes dont la surface est greffée avec des groupements hydroxyle.

**COOH-MWCNT** pour « carboxylated multi-walled carbon nanotubes » : nanotubes de carbone multi-feuillets carboxylés sont des nanotubes dont la surface est greffée avec des groupements carboxyle.

## Publications de référence

**1 Kumar M, Ando Y.** Chemical vapor deposition of carbon nanotubes: a review on growth mechanism and mass production. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;**10** (6):3739-58.

**2 Khangarot BS, Ray PK.** Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicol Environ Saf* 1989;**18** (2):109-20.

**3 Liu BX, Gurel V, et al.** Bioavailability of Nickel in Single-Wall Carbon Nanotubes. *Adv Mater* 2007;**19**:2790-6.

**4 Ly JD, Grubb DR, et al.** The mitochondrial membrane potential ( $\Delta\Psi_m$ ) in apoptosis; an update. *Apoptosis* 2003;**8** (2):115-28.

## Autres publications identifiées

**Katsnelson BA, Minigaliyeva IA, Panov VG, et al.** Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food Chem Toxicol* 2015;**86** :351-64.

*Des suspensions de nanoparticules de nickel et/ou de manganèse ont été injectées à des rats par voie péritonéale, 3 fois par semaine et pendant 6 semaines. L'analyse basée sur la méthode de la surface de réponse a mis en évidence divers effets conjugués dépendants aussi bien de leurs effets spécifiques que de la dose administrée.*

**Lu CF, Yuan XY, et al.** Combined exposure to nano-silica and lead induced potentiation of oxidative stress and DNA damage in human lung epithelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf* 2015;**122** :537-44.

*Des cellules d'adénocarcinome pulmonaire ont été exposées à la nanosilice et/ou au plomb. L'exposition combinée a potentialisé l'effet de stress oxydant et l'altération de l'ADN observés au niveau des cellules exposées au seul plomb.*

**Hamad SH, Schauer JJ, et al.** ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM<sub>2.5</sub> from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition. *Sci Total Environ* 2016;**543** (A):739-45.

*53 échantillons PM<sub>2.5</sub> ont été recueillis durant une année à Bagdad. Chaque mois les échantillons sont analysés pour déterminer la composition chimique, l'activité biologique par la*

*mesure des dérivés réactifs de l'oxygène et l'expression génétique sur une lignée cellulaire de macrophages alvéolaires de rats. Le stress oxydatif observé est essentiellement dû aux composés métalliques à action rédox. L'expression des gènes impliqués dans la réponse anti-oxydante sont corrélés aux concentrations des métaux générés par la pollution automobile tels que le cuivre, le zinc ou l'antimoine.*

**Wen Y, Zhang L, et al.** Co-exposure of silver nanoparticles and chiral herbicide imazethapyr to *Arabidopsis thaliana*: Enantioselective effects. *Chemosphere* 2016;**145** :207-14.

*L'étude de l'exposition simultanée de *Arabidopsis thaliana* aux nanoparticules d'argent avec l'imazethapyr, un herbicide chiral, a mis en évidence une amplification de l'éco-toxicité énantio-sélective. La concentration d'argent dans les racines était 1,4 fois supérieure dans le cas de la co-exposition des nanoparticules d'argent et de l'énantiomère R-imazethapyr.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Application des normes de qualité environnementale dans le biote (poisson) pour le mercure

**Davide A.L., VIGNATI** | david-anselmo.vignati@univ-lorraine.fr

CNRS - Laboratoire des environnements continentaux – LIEC UMR7360 – Metz - France

Mots clés : **biote, matériaux de référence certifiés, mercure, normes de qualité environnementale, poisson, spéciation des éléments**

Les normes de qualité environnementale (NQE)<sup>\*</sup> pour le mercure ont beaucoup évolué au cours des derniers 10 ans. La Directive 2013/39/CE (1) préconise l'application d'une NQE<sub>biote</sub><sup>\*</sup> de 20 µg Hg/kg de poisson frais (sans précisions sur l'espèce à utiliser) comme critère pour l'évaluation du bon état chimique des eaux de surface. Cette approche reconnaît que les problèmes liés à la présence de mercure dans l'environnement dérivent surtout de sa tendance à la bioaccumulation<sup>\*</sup> et bioamplification<sup>\*</sup> dans les chaînes trophiques, particulièrement pour ce qui est de sa forme organique MeHg<sup>\*</sup> (2). Une NQE<sub>biote</sub> garantit donc une meilleure protection de l'environnement, notamment pour les organismes piscivores tels que les oiseaux et mammifères aquatiques. Ces organismes sont en effet les plus exposés au risque d'empoisonnement mercuriel suite à l'ingestion de nourriture contenant des teneurs excessives en Hg. Certains aspects pratiques liés à l'application des NQE<sub>biote</sub> (choix des espèces et de sites pour les programmes de surveillance, méthodes d'échantillonnage) ont déjà été identifiés et examinés (3). D'autres aspects, et même des difficultés potentielles dans l'application de la NQE<sub>biote</sub> pour le mercure, sont examinés à travers les deux publications choisies.

## Matériaux de référence certifiés pour la surveillance des matrices environnementales selon la directive-cadre sur l'eau : mise à jour

Ricci M, Lava R, Koleva B. Matrix certified reference materials for environmental monitoring under the EU Water Framework Directive: an update. *Trends in Analytical Chemistry* 2016;**76** :194-202

### Résumé

Cet article examine la disponibilité sur le marché, de matériaux de référence certifiés (MRC)<sup>\*</sup> pour les substances prioritaires<sup>\*</sup> et les substances dangereuses prioritaires<sup>\*</sup> dans les différentes matrices environnementales (eau, sédiments, biote). L'étude examine ensuite si ces matériaux sont appropriés pour la surveillance selon le cadre réglementaire sur la base de 3 critères : a) correspondance entre la matrice pour laquelle la NQE est fixée et la matrice du MRC, b) proximité de la valeur certifiée à la NQE, c) présence d'informations sur l'incertitude et la traçabilité de la valeur certifiée. Dans le cas du mercure, des MRC répondants aux critères b) et c) sont disponibles. Toutefois, des difficultés persistent pour ce qui est de la correspondance entre la matrice préconisée par la NQE<sub>biote</sub> et celles des MRC (critère a).

### Commentaire

L'utilisation des MRC permet de vérifier la justesse<sup>\*</sup> des analyses effectuées et fait partie des procédures pour le contrôle de la qualité analytique des données. Dans le cas du mercure, la disponibilité des MRC pour le biote est globalement satisfaisante avec une gamme de concentrations allant de 0,037 mg/kg pour du tissu d'huître (proche de la NQE<sub>biote</sub> de 20 µg/kg) jusqu'à 5,34 mg/kg pour du tissu d'espardon. Cet intervalle de concentrations permet d'assurer un contrôle de la justesse des analyses sur une gamme de valeurs très large, ce qui est important quand, dans une série d'analyse, les échantillons présentent des concentrations très variées. Toutefois, comme noté par les auteurs, les MRC avec des concentrations proches de la NQE<sub>biote</sub> sont disponibles sous forme de tissus lyophilisés d'invertébrés (huîtres ou moules) et ne sont pas directement comparables à la matrice 'poisson frais' à laquelle s'applique la NQE<sub>biote</sub>. De plus, les oiseaux et les mammifères aquatiques ingèrent des poissons entiers. La préparation d'un MRC issu d'un homogénat de poisson entier, ou du moins de ses muscles et viscères, serait donc à envisager.

## Détermination de formes lipidiques modérément polaires de l'arsenic et de la spéciation du mercure dans les poissons du fleuve Elbe (Saxe, Allemagne)

Arroyo-Abad U, Pfeifer M, Mothes S, Stärk H-S, Piechotta C, Mattusch J, Reemtsma T. Determination of moderately polar arsenolipids and mercury speciation in freshwater fish of the River Elbe (Saxony, Germany). *Environmental Pollution* 2016;**208**: 458-66.

### Résumé

La spéciation\* de l'arsenic et du mercure est examinée dans le muscle et dans le foie de 26 poissons appartenant à 7 espèces différentes échantillonnés dans le fleuve Elbe (5 stations situées en Saxe, Allemagne). Dans le cas de l'arsenic, la présence d'acides gras et d'hydrocarbure arsénisés est mise en évidence, notamment dans le foie. Des études sur la toxicité de ces formes d'As seraient à envisager. Pour ce qui est du mercure, la presque totalité de l'élément se retrouve sous la forme MeHg dans le muscle alors que le mercure inorganique\* et le MeHg ont une importance comparable dans le foie. Les concentrations totales mesurées dans le muscle (intervalle 36–932 µg/kg poids humide) sont systématiquement supérieures à la NQE<sub>biote</sub> de 20 µg/kg poids humide. Les concentrations totales mesurées dans le foie couvrent un intervalle comparable (60–1186 µg/kg poids humide).

### Commentaire

La NQE<sub>biote</sub> s'applique en termes de concentration de mercure total dans le poisson. En fait, il est généralement admis que, dans le muscle de ces organismes (le tissu le plus couramment analysé), la majorité du mercure se trouve sous sa forme méthylée (MeHg). Les données de cette étude confirment ce fait. De plus, en considérant les concentrations et la spéciation du Hg dans le foie, l'analyse du mercure total dans le muscle garantirait un niveau de protection approprié pour les oiseaux et les mammifères piscivores qui ingèrent des poissons entiers, et représentent les organismes le plus exposés à la pollution mercurielle. Toutefois, tous les poissons analysés dépassent la NQE<sub>biote</sub> de 20 µg/kg ce qui indiquerait de possibles risques d'empoisonnement secondaire pour les prédateurs et, d'un point de vue réglementaire, classerait cette partie du fleuve Elbe comme ayant un mauvais état chimique.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

L'adoption d'une NQE<sub>biote</sub> pour la surveillance du mercure est en accord avec l'état des connaissances sur ce contaminant et constitue un progrès significatif vers une protection efficace de l'environnement vis-à-vis de la pollution mercurielle. L'analyse de la concentration totale du Hg est adéquate pour le muscle de poissons où la majorité du Hg se trouve souvent sous forme de MeHg, la forme chimique qui a le plus fort potentiel de bioaccumulation et bioamplification. Pour des études s'intéressant au mercure dans les viscères de poisson ou dans des poissons entiers, l'analyse de la spéciation du mercure reste nécessaire.

Les concentrations totales de mercure mesurées dans les poissons pourraient dépasser la NQE<sub>biote</sub> dans la plupart de cas ce qui, selon la Directive 2013/39/CE, empêcherait de classer les masses d'eau correspondantes dans un bon état chimique. Les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de questionner le bien-fondé de la valeur numérique adoptée pour la NQE<sub>biote</sub>. Cependant, la communauté scientifique porte une attention croissante au rôle du sélénium comme antagoniste des effets écotoxiques du mercure (4). Dans l'attente d'un consensus sur le sujet, il serait judicieux de combiner, dès à présent, l'analyse de ces deux éléments lors des programmes de surveillance. La disponibilité et l'utilisation systématique de MRC pour ces deux éléments doivent aussi être garanties pour permettre la création de bases de données fiables et, à terme, évaluer l'efficacité des mesures de protection environnementale contre la pollution mercurielle.

**GENERAL CONCLUSION**

*The use of biota-based environmental quality standards (EQS) for mercury monitoring reflects the current scientific knowledge and represents a significant progress towards an effective protection of the environment against Hg pollution. Analysis of total mercury concentration is appropriate in the case of fish muscle where most of the Hg actually accumulates as MeHg, i.e., the chemical form with the highest bioaccumulative and biomagnifying properties. Studies concerned with Hg levels in fish internal organs, or in whole fish samples, should however proceed to the analytical determination of total Hg and MeHg.*

*The total mercury concentrations in fish could exceed the biota-based EQS in most cases and thus compromise the achievement of a good water quality status in European water bodies. The currently available data do not grant a revision of the numerical value of 20 µg/kg wet weight established for the biota-based EQS. However, the possible role of selenium in contrasting the toxic effect of Hg is getting increasing attention by the scientific community. Awaiting a consensus on this issue, it is advisable to start collecting joint information on the levels of these two elements in fish samples during monitoring programs. Considering the long-term efforts required to effectively control Hg pollution in the environment, matrix-matched certified reference material for Hg and Se must remain available and regularly used to create a reliable database for evaluating the effectiveness of current and future regulatory measures against Hg pollution.*

**Lexique**

**Bioaccumulation** : processus d'accumulation d'une substance dans tout ou partie d'un être vivant.

**Bioamplification** : augmentation progressive de la concentration d'une substance à mesure qu'on progresse dans la chaîne alimentaire.

**Justesse** : correspondance entre la valeur d'une mesure et la valeur mesurée.

**MeHg (méthylmercure)** : composé organique du mercure formé d'un atome de mercure inorganique (Hg) lié à un groupe méthyle (CH<sub>3</sub>). Il s'agit de la forme chimique ayant la plus forte tendance à la bioaccumulation et à la bioamplification.

**Matériel de référence** (ou MR) : Matériel ou substance dont certaines propriétés sont suffisamment homogènes et bien définies pour permettre de les utiliser pour l'étalonnage d'un

appareil, l'évaluation d'une méthode de mesurage ou l'attribution de valeurs aux matériaux (selon guide ISO 30).

**Matériel de référence certifié** (ou MRC) = Matériel accompagné d'un certificat dont les propriétés sont certifiées par une procédure validée avec incertitude à un niveau de confiance connu (selon guide ISO 30).

**Mercure inorganique** : des formes du mercure qui se combine avec des éléments autres que le carbone.

**NQE** : norme de qualité environnementale : concentration d'un contaminant qui ne doit pas être dépassée afin de protéger l'environnement.

**NQE<sub>biote</sub>** : norme de qualité environnementale se rapportant à la concentration d'un contaminant mesurée dans une matrice biologique (poisson dans le cas du mercure).

**Spéciation** : ensemble des formes d'un élément chimique que l'on retrouve dans un environnement donné

**Substance prioritaire** : substance (ce terme s'appliquant aussi aux éléments traces métalliques) pour laquelle les États membres de l'Union Européenne prennent des mesures afin d'en réduire progressivement la pollution en deçà de la norme de qualité correspondante.

**Substance dangereuse prioritaire** : substance (ce terme s'appliquant aussi aux éléments traces métalliques) pour laquelle les États membres de l'Union Européenne prennent des mesures afin d'en arrêter ou en supprimer progressivement les rejets, les émissions et les pertes.

**Publications de référence**

**1 Directive 2013/39/CE** du Parlement Européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau. Journal officiel de l'Union européenne 2013;L226 (1).

**2 Giang A, Selin NE.** Benefits of mercury controls for the United States. *PNAS* 2016;113 (2):286-91.

**3 Carere M, Dulio V, Hanke G, et al.** Guidance for sediment and biota monitoring under the common implementation strategy for the water framework directive. *Trends Anal Chem* 2012;26 :15-24.

**4 Ralston NV, Ralston CR, Raymond LJ.** Selenium health benefit values: updated criteria for mercury risk assessment. *Biol Trace Elem Res* 2015; Jun;171(2):262-9.

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Agents biologiques

# Bactéries résistantes aux antibiotiques dans les élevages d'animaux : risque de transmission pour l'éleveur et essai d'éradication

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

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

Mots clés : antibiorésistance, bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), élevage, *Staphylococcus aureus* résistant à la métilicine (SARM)

L'utilisation intensive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ainsi que leur utilisation, parfois incontrôlée, à titre prophylactique dans les élevages d'animaux ont engendré une augmentation constante de l'antibiorésistance. Certains élevages sont devenus des réservoirs de bactéries résistantes, voire multi-résistantes (résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques). De par leur contact quotidien avec les animaux, les éleveurs sont les premiers à être exposés à ces bactéries résistantes colonisant les animaux et leur environnement direct (litières, lisier, air, poussières sédimentées, etc.). La transmission de SARM\* d'origine animale à l'Homme a été découverte en France en 2005 (1) et concerne actuellement une proportion de plus en plus élevée d'éleveurs de porcs dans toute l'Europe et ailleurs dans le monde (2). Plus récemment, la propagation rapide et constante d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)\* (en particulier *Escherichia coli*) au sein des élevages d'animaux et leur transmission à l'homme ont été démontrées (3, 4). Ces bactéries sont généralement adaptées à un hôte animal et ne présentent pas un risque infectieux majeur pour les personnes en bonne santé.

En revanche, elles pourront profiter d'une période où leur hôte est plus vulnérable (affaiblissement du système immunitaire, opération chirurgicale, etc.) pour créer une véritable infection nécessitant, pour être traitée, le recours à des antibiotiques de dernière génération. Le portage par les animaux d'élevage peut aussi être considéré comme un point d'entrée dans la chaîne alimentaire et toucher une population bien plus vaste que les personnes travaillant dans l'élevage.

Des résistances contre ces dernières familles d'antibiotiques existent déjà, rendant alors mortelles des infections qui auparavant étaient banales (5). L'OMS, la Commission européenne, ainsi que les gouvernements (UK, F, CH, USA par exemple) estiment que la situation est très préoccupante et mettent en place des programmes de lutte contre la résistance aux antimicrobiens chez l'Homme comme chez l'Animal. Les deux articles présentés concernent cette problématique de propagation de souches résistantes dans les élevages d'animaux. La première (Dahms *et al.* 2015) a étudié le portage, chez l'animal et l'éleveur, de souches d'*Escherichia spp.* productrices de BLSE (E-BLSE) et la seconde étude (Schmithausen *et al.* 2015) a évalué un protocole de décontamination visant à éliminer les SARM et les E-BLSE d'un élevage de porcs.

## Occurrence des *Escherichia coli*. produisant des bêta-lactamases à spectre étendu chez le bétail et les fermiers de la région de Mecklenburg en Poméranie occidentale, Allemagne.

Dahms C, Huebner NO, Kossow A, Mellmann A, Dittmann K, Kramer A. Occurrence of ESBL-Producing *Escherichia coli* in livestock and farm workers in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. PLOS One 2015, November 25

### Résumé

Le but de cette étude menée en Allemagne est d'estimer le portage de l'E-BLSE chez l'Animal et l'Homme à partir de différents élevages (porcs, vaches et volailles). En tout, les E-

BLSE ont été recherchés dans des écouvillonnages inguinaux de 73 travailleurs de 23 exploitations différentes alors que des fèces d'animaux de 34 fermes (17 élevages de porcs, 11 de bovins et 6 avicoles) ont été analysés. Après isolement, les E-BLSE ont été typées par MLST\* et des gènes codant pour les BLSE ont été recherchés afin d'identifier les éventuels isolats communs à l'Homme et à l'Animal.

Les résultats montrent la présence d'animaux porteurs de l'E-BLSE dans 70% des élevages (15 porcins, 6 bovins et 3 avicoles) alors que 6,8% des travailleurs (3 de fermes bovines et 2 d'élevages porcins) sont colonisés par des E-BLSE. Un des travailleurs d'un élevage de bovins est colonisé par une souche de E-BLSE du même génotype que celui de bactéries isolées chez les animaux de sa ferme et deux autres travailleurs sont colonisés par des E-BLSE ayant des gènes de résistance aux

antibiotiques identiques à ceux retrouvés dans les E-BLSE isolés à partir des fèces des animaux de leur ferme. Cependant, les séquences types MLST sont différentes.

#### Commentaire

Cette étude montre l'importance de la prévalence de l'E-BLSE dans les élevages. Une sous-estimation de la colonisation humaine est cependant possible en raison du choix du type de prélèvement. En effet, habituellement la recherche de l'E-BLSE se fait à partir de fèces et il est probable que la mise en évidence de ces entérobactéries à partir d'écouvillons inguinaux soit moins pertinente pour détecter les individus colonisés. D'autre part, si un lien épidémiologique semble présent entre le portage de l'E-BLSE chez les animaux et chez les travailleurs (tous les travailleurs positifs évoluent dans des fermes positives), la transmission Animal-Homme n'est pas démontrée. Une analyse génétique plus poussée des souches étudiées aurait pu donner plus d'information sur la circulation des souches ou des déterminants de résistance.

### Eradication des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et des entérobactéries produisant des béta-lactamases à spectre étendu dans une exploitation porcine modèle.

Schmithausen RM, Kellner SR, Schulze-Geisthoevel SV, Hack S, Engelhart S, Bodenstein I, Al-Sabti N, Reif M, Fimmers R, Körber-Irrgang B, Harlizius J, Hoerauf A, Exner M, Bierbaum G, Petersen B, Beckerdijian-Ding I. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and of enterobacteriaceae expressing extended-spectrum beta-lactamases on a model pig farm. *App Env Microbiol* 2015 ;81 :7633-43.

#### Résumé

Cette étude, menée en Allemagne, décrit la première tentative d'éradication de SARM et d'E-BLSE dans un élevage de porcs. Dans un premier temps, la colonisation de porcs par des SARM et l'E-BLSE ainsi que la présence de ces derniers dans l'air, l'eau et dans la poussière sédimentée a été évaluée avant l'étape de décontamination et à plusieurs reprises après la décontamination (1-2 jours, 1, 2 et 12 mois après). Celle-ci consistait à éliminer tous les animaux puis à nettoyer et à désinfecter tout l'intérieur du bâtiment. Un employé identifié comme porteur de SARM a aussi subi une décontamination. De plus, un nouveau bâtiment a été construit à côté de l'ancien et après la décontamination, 570 nouvelles truies (la plupart nullipares) ont été installées dans les deux bâtiments. Un dépistage effectué sur 10% des truies a montré qu'elles n'étaient pas colonisées par des SARM ou E-BLSE avant leur introduction dans l'exploitation. Les résultats montrent qu'avant la décontamination, deux *spa*-types\* différents (t011 et t2011) de SARM étaient présent chez 40% des porcs (prélèvements nasaux), ainsi que dans l'air, l'eau, la poussière, le lisier et des personnes évoluant sur l'exploitation alors que

les E-BLSE étaient présents uniquement chez 3% des porcs (prélèvement rectal). Deux jours après la décontamination et la réintroduction des truies, tous les prélèvements se sont révélés négatifs pour les E-BLSE alors qu'un nouveau *spa*-type (t034) de SARM était présent partout (air, eau, poussières et 5-25% des nouvelles truies). Ces résultats se sont confirmés 1, 2 et 12 mois plus tard avec une augmentation de la prévalence des SARM (essentiellement t034) atteignant les mêmes niveaux qu'avant la décontamination dans tous les prélèvements. Les *spa*-types de SARM retrouvés chez les travailleurs étaient les mêmes que ceux retrouvés chez les porcs avec apparition de SARM t034 chez certains, à un mois post décontamination.

#### Commentaire

Cette étude longitudinale très intéressante met en évidence la séquence temporelle dans la succession de portage de SARM et suggère fortement la transmission Animal-Homme. Il est aussi montré que des mesures drastiques et coûteuses ne sont pas suffisantes pour éradiquer les SARM sur le long terme et qu'un contrôle continu apparait indispensable, un type *spa* ayant rapidement pris la place de ceux éradiqués à la fois chez les animaux puis chez le personnel. Les auteurs suggèrent que cette nouvelle souche a dû entrer dans l'élevage avec les nouveaux animaux. En effet, seuls 10% d'entre eux avaient subi des tests de dépistage et ce, 3 mois avant leur transfert. Compte tenu de la complexité et de la charge que ce protocole d'éradication représente pour l'éleveur, il semble indispensable qu'un dépistage systématique de l'ensemble des animaux réintroduits soit réalisé juste avant leur entrée sur l'exploitation.

D'autre part, bien que la désinfection semble avoir été efficace en raison de la disparition des souches initialement présentes, son efficacité n'a pas été contrôlée. Le désinfectant utilisé contenait des ammoniums quaternaires. Il est maintenant connu que des bactéries (SARM entre autres) peuvent posséder des gènes de résistance aux ammonium quaternaires (6) rendant ainsi la désinfection moins efficace et favorisant la sélection de SARM possédant ces gènes de résistance. Il faut également souligner qu'un traitement antibiotique prophylactique, via la nourriture, a systématiquement été administré aux nouvelles truies durant 10 jours. Cette pratique, vivement déconseillée (ensuite abandonnée par l'éleveur), peut aussi expliquer la rapidité de réinstallation du SARM après la décontamination.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Ces études montrent une prévalence élevée de souches résistantes dans les élevages ainsi que leur possible transmission aux éleveurs. Ces élevages peuvent servir de réservoirs de souches résistantes et il est urgent de prendre des mesures visant à réduire cette prévalence. Une solution serait de procéder à une décontamination des élevages. Cependant, pour qu'elle soit efficace, il est absolument nécessaire que cette décontamination soit accompagnée d'une surveillance très stricte des animaux entrant, d'un abandon total des traitements antibiotiques prophylactiques et de l'utilisation de désinfectant ne générant pas eux-mêmes de résistance. Si toutes ces mesures venaient à être prises, une réduction du portage de bactéries multirésistantes aux antibiotiques peut être espérée. En conséquence le risque de transmission de souches résistantes d'origine animale à l'Homme *via* le personnel des élevages ou *via* la chaîne alimentaire diminuerait aussi.

**GENERAL CONCLUSION**

*According to those studies, prevalence of resistant bacteria in animal farms is very high and transmission is likely to occur between animals and humans. Animal farms might function as a reservoir for these bacteria. It is now crucial to take measures in order to reduce the prevalence of resistant strains in animal farms. One possibility to do that is decontamination. However, to be efficient, it is absolutely necessary that this eradication is accompanied by a strict surveillance of incoming animals, a complete withdrawal of prophylactic administering of antibiotics and the use of disinfectants, which do not generate resistances themselves. If all those measures are taken, it is likely that a reducing of antibiotic resistances will be observed in farms and therefore a decrease of human transmission (via animal farmers or via food chain) of livestock-associated resistant*

**Lexique**

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et à l'ensemble des bêta-lactamines. Certains clones sont associés à des animaux, principalement aux porcs, mais ils sont aussi retrouvés fréquemment chez les bovins, les chevaux et les poulets. Ces clones associés aux animaux sont différents de ceux responsables de la majorité des infections nosocomiales identifiées dans les hôpitaux en France.

**BLSE**: bêta-lactamase à spectre étendu. Ces enzymes inactivent une grande partie des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -bêta-lactamines, tels que la pénicilline et les céphalosporines. La particularité de ces enzymes est de rester efficace sur des molécules antibiotiques de dernières générations qui n'étaient pas dégradées par les bêta-lactamases « classiques ». Ces enzymes bactériennes peuvent se retrouver dans différents genres et souches bactériennes pathogènes ou non-pathogènes, telles que *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.* et autres *Enterobacteriaceae*.

**MLST** : pour typage par séquençage multilocus. Cette technique consiste à identifier des fragments d'ADN sur cinq à dix gènes bien choisis. Cet ensemble de fragment constitue une signature qui est ensuite comparée à celles contenues dans une base de données.

**Spa** : Gène codant la protéine A présente dans la paroi des *Staphylococcus aureus*. Il existe plusieurs variants de ce gène, utilisé pour classer les *Staphylococcus aureus*.

**Publications de référence**

- 1 Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A.** Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Inf Dis* 2005;**11**:711-714.
- 2 Fluit AC.** Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2012;**18**:735-44.
- 3 Dohmen W, Bonten MJ, Bos ME et al.** Carriage of extended-spectrum beta-lactamases in pig farmers is associated with occurrence in pigs. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:917-23.
- 4 von Salviati C, Laube H, Guerra Bet al.** Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 2015;**175**:77-84.
- 5 OMS.** Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
- 6 Seier-Petersen MA, Nielsen LN, Ingmer H et al.** Biocide Susceptibility of *Staphylococcus aureus* CC398 and CC30 Isolates from Pigs and Identification of the Biocide Resistance Genes, *qacG* and *qacC*. *Microb Drug Res* 2015;**21**:527-36.

**Revues de la littérature**

**Weidong L, Zhichang L, Zhenjiang Y et al.** The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review. *Am Infect Cont* 2015;**43** :469-475.

## Autres publications identifiées

**Paget J, Aangenend H, Kühn M, et al.** MRSA carriage in community outpatients: a cross-sectional prevalence study in a high-density livestock farming area along the Dutch-German border. *Plos One* 2015; 10.

*Cette étude montre que les patients ayant subi un traitement antibiotique et qui habitent dans une région avec une forte densité de bétails ne sont pas porteurs de souches SARM associées aux animaux, mais uniquement de souches SARM nosocomiales.*

**Hau SJ, Sun JS, Davies PR, et al.** Comparative prevalence of immune evasion complex genes associated with beta-hemolysin converting bacteriophages in MRSA ST5 isolates from swine, swine facilities, humans with swine contact, and humans with no swine contact. *Plos One* 2015

*L'objectif de cette étude était de regarder si les SARM associés aux animaux possédaient un certain gène responsable de la virulence chez l'homme. Les résultats, plutôt rassurants, montrent que ce gène n'est pas présent, ce qui explique que ces souches sont moins virulentes que les souches nosocomiales.*

**Müller A, Stephan R, Nuesch-Inderbinen M.** Distribution of virulence factors in ESBL-producing *Escherchia coli* isolated from the environment, livestock, food and humans. *Sc Tot Env* 2016;**541**:667-72.

*Dans cette étude, des facteurs de virulence de l'E-BLSE associés à certaines infections spécifiques ont été recherchés et trouvés dans plusieurs réservoirs potentiels (eau de surface, poissons, légumes, viande de poulet, matières fécales d'animaux d'élevage, hommes sains et patients d'hôpitaux).*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt



anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Outils et méthodes

# Avancées et limites des outils de biomonitoring dans l'estimation de l'impact sanitaire des agents environnementaux

Samir EL JAAFARI | s.eljaafari@gmail.com

Université Moulay Ismail - Cluster de compétences en Santé-Environnement – Meknès - Maroc

Mots clés : **Biomarqueurs d'exposition, biomonitoring, épigénétiques, exposome, interaction gène-environnement, microARN, perturbateur endocrinien, pesticides**

Sur la base des connaissances actuelles et des preuves expérimentales, diverses substances polluantes d'origine environnementale peuvent être détectées dans la population, y compris les femmes enceintes. Capables de passer la barrière placentaire, ces agents chimiques atteignent le fœtus et pourraient contribuer d'une façon ou d'une autre à la perturbation du système endocrinien impliqué dans des étapes du développement de la petite enfance (1). Cette perturbation survenue à l'enfance ne peut se traduire cliniquement qu'à un âge adulte, ce qui réduit les possibilités de prise en compte d'un effet d'exposition intra-utérine/anténatale. Toutefois, les études épidémiologiques mettent en évidence des liens entre l'exposition et des troubles de plus en plus fréquents : problème de fertilité, anomalies génitales, augmentation d'incidence des cancers hormono-dépendants, maladies chroniques, etc. (2). Ceci suggère que les pathologies observées chez l'enfant et l'adulte dépendent de l'exposition à des périodes critiques, avec une vulnérabilité particulière pour la période fœtale et la petite enfance, donnant lieu à une hypothèse probable d'atteinte transgénérationnelle et de programmation épigénétique dès le stade fœtal (3). Ainsi, une compréhension plus globale de la contribution des facteurs environnementaux à la susceptibilité de l'enfant de développer une pathologie plus tard s'avère importante. Il est donc important de faire de l'environnement un enjeu de santé publique avec la mise en place d'études identifiant les marqueurs biologiques d'exposition précoce, exploitant l'exposome\* et développant davantage le biomonitoring. La première publication décrite dans cette note étudie l'exposome de grossesse en intégrant plusieurs familles de l'exposition environnementale suspectées ou avérées d'être des perturbateurs endocriniens\* (PE), en utilisant différentes méthodes de surveillance allant du biomonitoring humain dans différentes matrices biologiques à la modélisation géo-spatiale via les questionnaires. La seconde étude vient compléter la première en mettant en évidence les microARN\* urinaires comme biomarqueurs potentiels de l'exposition environnementale du couple mère/enfant, portant dans ce cas particulier sur l'exposition aux pesticides.

Cette note conclut sur l'intérêt d'adopter des outils de biomonitoring pour l'évaluation des interactions gène-environnement\* et l'étude des effets liés à différentes expositions environnementales précoces, dans une approche globale de sécurité sanitaire.

## L'exposome de grossesse: expositions environnementales multiples dans la cohorte de naissance INMA - Sabadell

Robinson O, Basagaña X, Vrijheid M, *et al.* The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ. Sci. Technol.*, 2015, **49** (17), pp 10632–10641.

### Résumé

INMA (Infancia y Medio Ambiente) est une étude de cohorte de naissance en Espagne portant sur les femmes enceintes et le nouveau-nés/enfants, qui vise à examiner le rôle de polluants environnementaux pendant la grossesse et pour la croissance et le développement du petit enfant. La sous-cohorte Sabadell, rapportée ici, décrit les niveaux d'exposition au cours de la

grossesse pour des facteurs environnementaux marqueurs de la pollution de l'air intérieur et extérieur, les POP\*, RFB\*, les perfluoroalkyls (PFAS)\*, les métaux, les phénols et phtalates, les insecticides ainsi que pour ceux concernant la pollution des eaux (sous-produits de désinfection de l'eau) et le tabagisme. Les auteurs de cet article avaient pour objectif d'analyser les corrélations entre les différentes expositions environnementales chez les femmes enceintes, en vue de mieux appréhender « l'exposome de grossesse ». Entre 2004 et 2006, 728 femmes enceintes ont été recrutées durant leur premier trimestre de grossesse, primipares, et avec une grossesse monofœtale. Un suivi par questionnaires et par mesures biologiques a eu lieu périodiquement (au troisième trimestre de grossesse, à la naissance, à six mois, à 1-1.5 année, à 2-2.5 années et à 4-5 ans). Les questionnaires ont permis de collecter des informations sur les facteurs sociaux et

environnementaux et sur le mode de vie des participantes, ainsi que sur la santé maternelle et infantile. Les données de biosurveillance portaient sur les organochlorés et PFAS dans le sérum; le mercure dans le sang du cordon; les polybromodiphényléthers (PBDE) dans le lait maternel; les métaux, les phtalates, le bisphénol A et la cotinine dans les urines. Par ailleurs, l'estimation de la pollution de l'air incluant les oxydes d'azote et les matières particulaires ainsi que l'étude de l'environnement bâti et du bruit a été réalisée à l'aide de modélisation géo-spatiale et de télédétection. Quatre variables binaires liées à l'environnement familial ont également été incluses dans l'analyse grâce à un questionnaire mené durant le troisième trimestre de grossesse et portant sur la cuisson au gaz, l'utilisation domestique de pesticides, l'exposition à la fumée de tabac et les habitudes d'usage de l'eau. Les expositions ont été regroupées en familles en fonction de leurs structures (biomarqueurs individuels) ou de leurs sources. La corrélation de Pearson incluant l'ensemble des paires de valeurs complètes (pairwise) en cas de variables continues et les corrélations polychoriques impliquant des variables binaires ont été calculées entre chacune des expositions individuelles afin de produire une matrice de corrélation.

Les résultats de l'étude montrent une forte corrélation entre les agents environnementaux recherchés chez les femmes dans une même famille d'exposition et aussi entre les familles de molécules rencontrées dans l'environnement extérieur tels que les polluants de l'air, le bruit, la température et l'environnement bâti. De faibles niveaux de corrélation ont été rapportés entre les différentes familles d'exposition aux agents chimiques mesurés individuellement chez les femmes, et avec d'autres familles d'exposition.

### Commentaire

Cette publication a un impact sur l'interprétation et la fiabilité des études qui ne s'intéressent qu'à une exposition. Elle présente l'intérêt de suivre une démarche globale d'évaluation de 81 expositions environnementales chez des femmes enceintes, ce qui permet d'estimer la prévalence de certaines expositions intra-utérine et à la naissance. En rapportant l'ampleur de ces expositions et les corrélations observées entre elles, l'étude interpelle sur la question de l'effet synergique potentiel de l'exposition à une gamme très large de polluants. L'étude statistique des résultats a permis d'obtenir une information plus pertinente sur le niveau des corrélations entre les différentes expositions étudiées en se rapportant à 40 variables expliquant la variance de toutes les données. Dans ce sens, de fortes corrélations ont été observées au sein d'une même famille d'expositions (Organochlorés, PFAS, ...), suggérant que les résultats rapportés pour les expositions individuelles doivent être interprétés à la lumière de leurs corrélations à d'autres expositions au sein de leurs familles respectives. Par ailleurs, de plus fortes corrélations ont été retrouvées entre les familles des expositions rencontrées dans l'environnement extérieur (polluants de l'air, bruit, température, etc.), remettant en question les études qui se focalisent sur une seule exposition et indiquant de ce fait que

les études portant sur l'une de ces familles doivent être interprétées avec prudence.

Si ce travail de recherche n'a pas permis de conclure sur la structure de l'exposome durant la période *in utero*, ni même sur l'implication des résultats de corrélation en matière de santé environnementale, il a été l'occasion de développements et combinaisons méthodologiques tout à fait intéressants, et tout spécialement concernant la démarche par biomonitoring, géo-spatiale, par télédétection et par questionnaire dans le cadre d'une étude d'expositions environnementales multiples. Cette approche globale de prise en compte des différentes expositions, si elle est adoptée dans de futures études avec un jeu des combinaisons et synergies potentielles, devrait permettre de fournir des estimations de risque plus appropriées.

Dans cette étude assez riche, il aurait été souhaitable d'inclure d'autres composantes de l'exposome comme le régime alimentaire, l'activité physique et des facteurs socio-économiques qui auraient pu être facilement documentées par questionnaires ou encore d'examiner la réponse biologique à l'exposition incluant le métabolome, la méthylation de l'ADN, etc. Les empreintes omiques\*, fondées sur les effets toxicogénomiques, auraient permis un regroupement plus approprié des expositions extérieures (4).

### Les microARN urinaires comme biomarqueurs potentiels de l'exposition aux pesticides

Weldon BA, Shubin SP, Faustman EM, *et al.* Urinary microRNAs as potential biomarkers of pesticide exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2016.

### Résumé

Stables à température ambiante et à long terme, les microARN\* sont proposés comme marqueurs moléculaires pour la surveillance de maladies et de l'état de l'exposition. Alors que les microARN urinaires ont été utilisés cliniquement comme marqueurs potentiels dans le diagnostic des cancers du rein et de la vessie, leur utilité dans un contexte autre que clinique n'a pas encore été pleinement développée. Les auteurs de cet article se sont donnés comme objectif d'étudier le potentiel des microARN urinaires comme biomarqueurs de l'exposition aux pesticides et de la réponse biologique précoce. Dans ce but, ils ont identifié, à l'aide de PCR\*, les microARN présents dans des échantillons d'urine prélevés pour 27 couples mère/enfant de l'état de Washington (USA), dont 16 agricultrices, et ont caractérisé la variabilité inter- et intra-individuelle de ces régulateurs épigénétiques. Les comparaisons ont pris en compte l'âge, les caractéristiques du ménage, la saison agricole et la profession.

Dés 384 microARN étudiés, 77% étaient détectables dans au moins un échantillon. Sept microARN étaient détectés dans au moins 50% des échantillons, et un microARN était présent dans 96% des échantillons. Des différences significatives ont été rapportées dans les profils des microARN entre les agricultrices et les non-ouvriers agricoles ainsi qu'entre les saisons. Six

microARN ont été positivement associés à la profession d'agriculteurs pendant la saison de post-récolte. L'expression de cinq de ces microARN tend vers une relation dose-effet avec les métabolites des organophosphorés chez les agriculteurs. Un changement des profils des microARN pour les faibles concentrations de métabolites d'organophosphorés a également été rapporté, impliquant des mécanismes épigénétiques dans les effets à faible dose de ces produits phytosanitaires. Ces résultats suggèrent que les microARN peuvent être de nouveaux biomarqueurs de l'exposition aux pesticides et de la réponse biologique précoce.

### Commentaire

Aujourd'hui, les biomarqueurs moléculaires constituent une piste importante pour les études épidémiologiques étiologiques de maladies chroniques et de cancers. Dans cette étude, Weldon *et al.* présentent une méthodologie à la fois innovante et intéressante en matière de mise en évidence du potentiel émergent des microARN comme biomarqueurs de l'exposition environnementale. En plus des pesticides, ces régulateurs ont été rapportés pour être des biomarqueurs de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, à la pollution de l'air, à la fumée de cigarettes et à d'autres contaminants environnementaux (5).

Studiés dans les urines, les microARN peuvent être d'un grand apport pour la surveillance biologique et l'étude des effets précoces sur la santé, d'abord de par la disponibilité du fluide biologique et la faiblesse de considérations d'ordre éthique, ensuite de par la facilité de pré-traitement et de détection (et/ou quantification) des micro-ARN contrairement au cas du sang et/ou du sérum pour lesquels la quantification se heurte à la nécessité d'éliminer des composés cellulaires (6) et enfin parce que les microARN sont impliqués dans le développement de l'organisme (7).

Les auteurs ont pu relever l'existence dans les urines de profils de microARN (miR-133b, miR-223) qui nuisent à l'expression d'enzymes susceptibles d'être impliquées dans le métabolisme des organophosphorés et autres pesticides (8).

Les seuls aspects peu convaincants de cette étude portent sur le nombre restreint de l'échantillon (27 femmes), l'absence de différences significatives des profils microARN chez les enfants qui devrait inciter les auteurs à revoir la sensibilité de la méthode proposée, et enfin le manque d'exploitation des résultats en termes de comparaison entre les données d'analyse chez les enfants et leurs mères et de connexions causales.

Les résultats de l'approche par RT-PCR avec la méthode  $\Delta\Delta Ct$  utilisée pour la quantification des microARN sont également à remettre en question. Notoirement biaisée, cette méthode considère que les paires d'amorces utilisées doublent la quantité de l'ADNc à chaque cycle de PCR, alors que c'est variable selon les paires d'amorces. Dans ce sens, quoique l'approche soit qualitativement assez précise, les valeurs présentées dans l'article devraient être interprétées avec précaution.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

L'essentiel des travaux en santé et environnement jusqu'à présent a porté sur l'association d'un agent environnemental à un risque de pathologie à travers un mécanisme de toxicité. Or, la limitation consistant à ne considérer qu'un seul contaminant et un seul effet sanitaire est raisonnablement controversée. Cette approche ne reflète malheureusement pas la réalité des expositions, qui sont généralement multiples et complexes, et ceci a conduit à une littérature fragmentée d'études épidémiologiques.

Dans le contexte actuel de la multiplication des contaminants environnementaux et du poids de la charge morbide attribuable à l'environnement concernant les enfants, il ressort de cette note la nécessité d'amener les questions de recherche basées sur l'exposome en tête des priorités scientifiques et de développer et valider les biomarqueurs d'exposition précoce.

Dans ce sens, les deux publications sélectionnées traitent de la complexité de documenter les effets sanitaires des contaminants environnementaux de la façon la plus complète et spécifique possible. La mise en relation de ces deux articles permet de mettre en évidence les possibilités offertes en combinant plusieurs méthodes pour procéder à l'évaluation des risques du couple mère/enfant. Parmi ces possibilités le biomonitoring humain, l'analyse géo-spatiale et les questionnaires pour l'analyse de sources d'expositions multiples et de leur niveau de corrélation (article 1) et le développement de nouveaux protocoles facilement exploitables pour la détection et la quantification de biomarqueurs potentiels (MicroARN urinaires) pour l'évaluation des risques environnementaux et professionnels sur la santé (article 2).

Un complément de bibliographie suggère le manque d'études analysant la susceptibilité individuelle aux agents environnementaux. Tout comme une nouvelle génération d'outils scientifiques a pu fournir la possibilité d'évaluer efficacement la susceptibilité génétique, il y a un besoin crucial de développer des méthodes pour caractériser les expositions environnementales, avec une résolution biologique pertinente. Il est donc nécessaire de multiplier les études des interactions gène-environnement et de l'exposome et d'interpréter les effets de l'exposition à un perturbateur endocrinien ou à tout autre agent environnemental à la lumière de sa corrélation à d'autres expositions.

La création de groupes de collaboration internationale permettrait de mutualiser les compétences et de confronter les résultats pour une meilleure compréhension des risques dans une approche globale de sécurité sanitaire. C'est le cas des technologies GWAS\* et EWAS\* qui devraient être multipliées.

## GENERAL CONCLUSION

*The essential of environment and health research focuses on the association of an environmental agent with a mechanism of toxicity, resulting on a risk. However, limiting the impact of the environment on health to a single chemical substance and an associated single health effect is adverse. This approach isn't realistic and leads to fragmented epidemiological studies.*

*With regard to the increasing number of environmental exposures and disease burden attributable to different environmental hazards among children, this note highlights the need of mapping the Exposome and of developing and validating new generation of biomarkers of early biological effects. In this sense, papers discussed here are demonstrating the difficulty to document health effects of environmental exposure in the most total and specific way. Moreover, these two papers taken together allow highlighting the interest of combining several methods for environmental risk assessment among mother/child pairs. The first paper combines in its methodology, human biomonitoring, geo-spatial modeling and questionnaires to describe the correlation structure of the exposome during pregnancy and to better understand the relationships between and within families of exposure. The second paper raises interesting questions about the assessment of environmental and occupational health risks and suggests the interest of profiling urinary MiRNA as potential exposure biomarkers.*

*Just as a new generation of scientific tools has provided the ability to efficiently assess genetic susceptibility, there is a crucial need to develop methods for characterizing environmental exposures at biologically-relevant resolution. It is therefore necessary to increase gene-environment interactions and exposome studies and to investigate the effects of exposure to endocrine disruptor or any other environmental agent regarding its correlation with other exposures, aiming of further health safety; which is the main challenge of initiating large-scale studies (GWAS and more recently EWAS).*

## Lexique

**Cotinine** : Principal métabolite de la nicotine de demi-vie comprise entre 16 et 22 h; marqueur de choix du tabagisme

**Exposome** : Complément du génome qui inclut les causes non-génétiques de la maladie, représenté par l'ensemble des expositions environnementales humaines.

**Empreintes omiques** : Profils résultant de l'utilisation de techniques à haut débit permettant une analyse simultanée d'un grand nombre de variables, comprenant principalement : la génomique, la transcriptomique (expression des gènes et leur régulation), la protéomique (analyse des protéines), la métabolomique (étude des métabolites produits).

**EWAS** (Epigenome-wide association studies) : type d'étude qui porte sur le profil épigénétique d'une population et qui évalue le degré d'association entre les modifications épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN, et un caractère ou une maladie.

**GWAS** (Genome-wide association studies) : étude d'association pangénomique visant à identifier les variants fréquents qui pourraient avoir un effet sur le risque de maladie. Ces études reposent sur le principe suivant: criblage de l'ensemble du génome de personnes malades afin d'identifier des marqueurs de variation génétique (SNPs) puis comparaison de leur génome à celui de population contrôle.

**Interaction gène-environnement** (G x E) : se produit quand deux génotypes différents répondent à une même variation environnementale de différentes manières.

**MicroARN** : Petit ARN non codant composé d'une vingtaine de nucléotides qui vont cibler certains ARNm afin d'inhiber leur traduction en protéines, causant ainsi une dérégulation globale des processus cellulaires.

**Perfluoroalkyls** (PFAS) : Composés fluorés possédant au moins un carbone de la chaîne carbonée complètement substitué par des atomes de fluor.

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

**Polluants organiques persistants** (POP) : Molécules organiques complexes définies par leur toxicité, leur persistance dans l'environnement, leur bioaccumulation et leur transport à longue distance.

**Polybromodiphényléthers** (PBDE) : Famille de 209 congénères produits industriellement à partir de mélanges contenant différents composés chimiques, qui partagent la même structure de base et du brome en présence de catalyseurs. Ils sont utilisés dans la fabrication des appareils électriques et électroniques, des tissus d'ameublement, des rideaux et des tentures. Ils peuvent se volatiliser directement dans l'atmosphère ou se combiner à la poussière au fur et à mesure que les matériaux vieillissent.

**Polymerase Chain-Reaction** (PCR) : L'amplification en chaîne par polymérase est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou

d'ARN connue, à partir d'une faible quantité d'acide nucléique et d'amorces spécifiques.

**Retardateurs de flamme bromés (RFB)** : Mélanges de produits chimiques synthétiques ajoutés à des formulations pour les rendre moins inflammables.

## Publications de référence

**1 De cock M, Quaak I, Van de Bor M, et al.** Linkind EDCs in maternal nutrition to child health (LINC study) – protocol for perspective cohort to study early life exposure to environmental chemicals and child health. *BMC Public Health* 2016 ; 16(147) : 1-12.

**2 Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Gore AC, et al.** Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 ; 30(4): 293–342.

**3 WHO & UNEP.** State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. 2013 : 260p.

**4 Edwards TM, Myers JP.** Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(9): 1264–1270.

**5 Vlaanderen J, Moore LE, Vermeulen R, et al.** Application of Omics technologies in occupational and environmental health research : Current status and projections. *Occup Environ Med.* 2010 ; 67(2): 136–143.

**6 Vrijens K, Bollati B, Nawrot TS.** MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure or effect: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2015; 123(5): 399-411.

**7 Wienholds E, Plasterk RH.** MicroRNA function in animal development. *FEBS Lett* 2005; 579(26): 5911-5922.

**8 Tiberio P, Callari M, Appierto V, et al.** Challenges in using circulating miRNAs as cancer biomarkers. *BioMed Research International* 2015 : Article ID 731479, 10 pages.

## Revue de la littérature

**Patel CJ.** Analytical complexity in detection of gene variant-by-environment exposure interactions in high-throughput genomic and exposomic Research. *Mechanisms of toxicity. Curr Envir Health Rpt* 2016.

## Autres publications identifiées

**Consales C, Toft G, Spano M, et al.** Exposure to persistent organic pollutants and sperm DNA methylation changes in Arctic and European populations. *Environ. Mol. Mutagen.* 2016. *Il existe aujourd'hui des preuves probantes qui établissent un lien de cause à effet entre l'exposition aux polluants organiques persistants (POP) et les troubles de la reproduction, y compris les anomalies du sperme. Dans ce sens, l'intérêt de cette étude transversale réside dans le fait que le premier travail à explorer concernerait les effets de l'exposition aux POP en se référant aux niveaux de méthylation de l'ADN dans les cellules spermatiques. Bien que l'exposition aux POP semble avoir un*

*impact négatif limité sur les niveaux de méthylation de l'ADN du sperme chez les adultes, les auteurs suggèrent que l'hypométhylation globale détectée nécessite pour son explication des études plus approfondies.*

**Kalfa N, Paris F, Sultan C, et al.** Is Hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A french collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol* (2015).

*Cette étude française concerne l'identification de l'effet des perturbateurs endocriniens dans les cas d'hypospadias non génétiques (malformations du pénis). Menée sur cinq ans (2009 – 2014), l'étude a porté sur un total de 710 petits garçons, 302 sains et 408 souffrant d'hypospadias. Les auteurs concluent qu'une exposition environnementale et/ou professionnelle des parents aux perturbateurs endocriniens augmente le risque de malformation génitale chez les enfants exposés in utero.*

**Dursun A, Yurdakok K, Dhawan A, et al.** Maternal risk factors associated with lead, mercury and cadmium levels in umbilical cord blood, breast milk and newborn hair. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2015: 1-8.

*Menée par des chercheurs turcs, cette étude vise déterminer le niveau d'exposition au plomb, mercure et cadmium durant la période prénatale et à prédire les voies d'exposition maternelle à ces métaux lourds. Les résultats attestent d'une exposition long-terme avant et pendant la grossesse et de niveaux de métaux dépassant les niveaux de sécurité dans le sang du cordon et dans le lait maternel.*

**Green BB, Karagas MR, Marsit CJ, et al.** Epigenome-wide assessment of DNA methylation in the placenta and arsenic exposure in the New Hampshire birth cohort study (USA). *Environ Health Perspect* 2016 : 1-34.

*Il s'agit d'une étude américaine qui examine la variation de la méthylation de l'ADN dans le placenta et sa relation avec l'exposition à l'arsenic chez 343 individus impliqués dans une cohorte de naissance au New Hampshire aux Etats-Unis. Les résultats de l'étude montrent le potentiel de l'arsenic, même à des niveaux communément tolérés, à modifier l'état de méthylation de l'ADN placentaire et soutiennent que l'arsenic influe sur la santé des enfants à long-terme.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Qualité des milieux

# Contamination de l'environnement par les métaux lourds : évaluation de l'exposition de la population, conséquences et méthode d'investigation adaptée

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

Université de Lille - EA 4483 - IMPECS - Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine – Lille - France

Mots clés : **Australie, Chine, enfants, Etats-Unis, exposition, IEUBK, jardinier, métaux lourds, sols**

Dans les pays industrialisés, la problématique des métaux lourds est connue, voire même quasi résolue et semble ne plus présenter de problèmes de santé publique majeurs. Néanmoins, il peut subsister des sources inattendues et déconcertantes d'exposition qui peuvent toujours induire des conséquences sur la santé. Les sols, où le danger ne se voit pas, en sont un exemple. Ils peuvent représenter une source d'exposition de la population aux métaux lourds.

Ainsi le premier article nous montrera comment aux Etats-Unis, la contamination de jardins communautaires urbains peut présenter des risques pour la santé des jardiniers et de leurs familles. Le deuxième article concerne l'Australie, où des liens sont établis entre le degré de contamination des sols d'une ville minière et les résultats scolaires des enfants de cette ville, comparés à ceux de l'Australie en globalité. Enfin, le troisième article concerne la Chine, où l'utilisation de données propres à la morphologie et aux modes de vie des populations étudiées permet d'estimer avec justesse les imprégnations aux métaux lourds, à l'aide d'un modèle toxico-cinétique et de données environnementales.

## Estimation des expositions au plomb auprès d'une population de jardiniers communautaires en milieu urbain

**Spliethoff HM, Mitchell RG, Shayler H, Marquez-Bravo LG, Russell-Anelli J, Ferenz G, McBride M.** Estimated lead (Pb) exposures for a population of urban community gardeners. *Environ Geochem Health* 2016 Aug;38(4):955-71

### Résumé

Le jardinage communautaire est une activité de plus en plus populaire aux Etats-Unis. A New-York, un millier de jardins communautaires sont dénombrés avec des dizaines de milliers de jardiniers (1). Malheureusement, les sols urbains utilisés sont contaminés par le plomb et peuvent devenir une source supplémentaire d'exposition au plomb pour les jardiniers et leurs proches (2).

L'objectif de cette étude est de connaître, par des méthodes déterministes et probabilistes (3-4), les apports en plomb pour les jardiniers et leurs proches, en prenant en compte le degré de contamination des sols, des poussières, des productions végétales (fruits, légumes, herbes) et des œufs de poule, la fréquence et la durée de l'exposition des personnes exposées et le taux de consommation de ces productions. Ces apports

sont étudiés pour trois catégories de personnes exposées : le jardinier adulte, le visiteur et consommateur adulte, le visiteur et consommateur enfant de moins de six ans en intégrant l'ingestion d'une partie de la production du jardin et celle, accidentelle, de la terre et des poussières. Ainsi, 564 échantillons provenant de 54 jardins ont été analysés et des enquêtes sur les pratiques et consommations furent réalisées auprès de 46 « jardiniers » adultes, 47 « visiteurs adultes » et 13 « visiteurs enfants ».

Les résultats obtenus suggèrent que la quantité totale de plomb ingéré, calculée selon la méthode déterministe est considérablement plus élevée que celle obtenue par la méthode probabiliste, ce qui semble refléter la nature plus conservatrice des données issues de l'évaluation déterministe, alors que celles de la méthode probabiliste semblent refléter une représentation plus raisonnable de la variabilité de l'exposition.

Les apports totaux de plomb obtenus pour les « visiteurs enfants » sont semblables à ceux des « jardiniers » et sont tous deux supérieurs à ceux des « visiteurs adultes » quelle que soit la méthode.

Les distributions cumulatives des apports en plomb des « jardiniers » et « visiteurs adultes » sont quasi identiques avec un apport majoritaire provenant de la production de fruits,

légumes et herbes tandis que l'apport principal chez les « visiteurs enfants » provient de l'ingestion accidentelle de terres et de poussières. La plupart de ces apports en plomb restent globalement inférieurs aux valeurs recommandées pour la protection de la santé (5), même si 10 % des « jardiniers » et 40 % des « visiteurs enfants » les dépassent selon les estimations obtenus par la méthode déterministe.

Cette étude indique qu'il n'existe pas de corrélations entre les teneurs en plomb des sols et celles présentes dans les denrées de production. Néanmoins, il existe des différences de concentrations en plomb, croissantes selon les types de culture : fruits < légumes feuilles < légumes racines < herbes.

Ces résultats pourraient conduire à la mise en place de recommandations adaptées aux habitudes des jardiniers et de leurs proches, comme l'utilisation de certaines variétés de cultures, le lavage et l'épluchage des productions, le lavage des mains ou le paillage des sols.

### Commentaire

Cette étude indique que, malgré les bienfaits de l'autoproduction de denrées alimentaires, celles-ci peuvent représenter des apports non négligeables en plomb. Au regard de leurs résultats, les auteurs indiquent que la réduction des teneurs en plomb dans les sols n'aurait pas d'influence sur les teneurs en plomb retrouvées dans les productions des jardins, étant donné qu'il n'existe pas de liens significatifs entre ces teneurs. Néanmoins, il faut rester prudent avec ce type de conclusions qui reposent sur des comparaisons de groupe de données (terre / production) et non de données associées par potager ce qui pourrait inverser les conclusions. Il aurait été plus pertinent que des comparaisons soient établies par jardins, ce qui n'a pas pu être fait en raison du faible nombre. De ce fait, cette étude pourrait être étoffée en augmentant le nombre de jardins et de participants.

De plus, il pourrait également être envisagé d'inclure des données relatives aux retombées atmosphériques et en y intégrant plus d'informations sur la composition des sols (matières organiques, pH, humidité, ...).

Enfin, pour avoir une vision plus exhaustive des pratiques des « jardiniers » et de leurs « visiteurs », il serait opportun d'obtenir des informations sur leurs pratiques culturales (engrais, amendement, ...) et de la préparation des végétaux (modes de cuisson, utilisation cru, ...). Il serait aussi intéressant d'avoir des comparaisons avec des études provenant d'autres villes des Etats-Unis et d'autres pays.

Cette étude montre bien qu'il existe encore des sources non attendues d'exposition au plomb qu'il ne faut pas négliger et l'importance que peut présenter une activité de jardinage dans l'exposition de la population.

## Contamination de l'environnement dans une communauté minière australienne et incidence possible sur la santé et les résultats comportementaux des jeunes enfants

Dong C, Taylor MP, Kristensen LJ, Sammy Zahran S. Environmental contamination in an Australian mining community and potential influences on early childhood health and behavioural outcomes *Environ Pollut.* 2015;207:345-56.

### Résumé

L'exploitation minière métallifère est historique en Australie et remonte aux années 1840. Ce secteur d'activité continue à jouer un rôle important dans l'économie australienne en contribuant à environ 10 % du PIB\* (6) et a pour conséquence une contamination de l'environnement par les métaux (As, Cd, Cu, Pb et Zn). En Australie, depuis 2010, la prévalence des enfants ayant une plombémie\* supérieure à 100 µg/L est en augmentation : 12,6 % en 2010, 13 % en 2011 et 21 % en 2012-2013 (7).

L'objectif de cette étude est d'identifier s'il existe des liens entre l'exposition des enfants aux métaux lourds et leurs résultats scolaires dans la ville de Broken Hill en Australie, où se situe le plus grand gisement mondial d'argent, de plomb et de zinc.

Des échantillons de sols de 57 sites situés sur 6 bassins ont été recueillis ainsi que 30 échantillons de poussières et d'aérosols. Des données relatives au développement de la petite enfance (AEDC\*) d'enfants âgés de 5 et 6 ans ont été traitées par zone géographique (8) basées sur le domicile des enfants et normalisées par zones sur les indices socio-économiques (9). Enfin des données, référencées par écoles, issues du programme national d'évaluation de la littératie\* et de la numératie\* (NAPLAN\*) ont été utilisées (10).

L'analyse des échantillons environnementaux (sols et poussières) indique que la zone étudiée présente un degré de contamination très élevé en métaux lourds (Pb, As, Cd) avec des sols présentant des concentrations en plomb toutes supérieures à celles du fond géochimique du secteur (97 mg/kg) et pouvant atteindre 8,9 g/kg. L'analyse des données AEDC montre que les enfants de Broken Hill ont des résultats scolaires inférieurs à la moyenne australienne. De plus, la zone géographique la plus contaminée de Broken Hill détient la plus grande proportion d'enfants considérés comme vulnérables du point de vue de leur développement. Concernant l'analyse des données NAPLAN, les enfants des écoles situées à Broken Hill présentent également des performances très faibles et très inférieures aux moyennes des enfants des écoles australiennes, notamment pour les écoles situées dans la zone la plus contaminée en plomb. Une comparaison a été réalisée avec les données de deux grandes villes minières et fondrières de plomb situées en Australie (Port Pirie et Mount Isa) où les résultats montrent que les enfants de ces deux villes présentent également une proportion d'enfants vulnérables sur le plan du développement supérieure à la moyenne australienne.

Ainsi, les résultats de cette étude montrent l'influence de la contamination de l'environnement par les métaux (Pb, As, Cd) sur le développement et le niveau scolaire des jeunes enfants. Néanmoins, la prise en compte de l'exposition et des facteurs socio-économiques des enfants n'est pas basée sur des mesures individuelles mais établie à partir de mesures réalisées par zones résidentielles.

### Commentaire

Les résultats de cette étude indiquent que lorsque des enfants vivent dans un environnement où les sols et les poussières sont contaminés par les métaux lourds, leurs résultats scolaires et leurs développements risquent fortement d'être inférieurs à la moyenne australienne. Néanmoins, les catégories socio-professionnelles de chaque foyer ainsi que les conditions de vie et d'hygiène des parents n'ont pas été individuellement prises en compte, ce qui pourrait nuancer ces conclusions.

Une validation de ces résultats pourrait être envisagée en utilisant des données d'imprégnation comme la plombémie, même si l'utilisation de cette méthode est beaucoup plus contraignante à mettre en œuvre. Ainsi, une comparaison pourrait être établie avec des enfants issus de communes ayant une densité de population et des paramètres socio-économiques similaires, en étudiant en complément d'autres facteurs environnementaux comme l'alimentation des enfants et la profession (exposante ou non) des parents, ce qui apporterait plus de force aux conclusions de l'étude et pourrait permettre d'établir des stratégies de réduction de l'exposition aux métaux lourds ciblées auprès des jeunes enfants.

Cette étude demeure très intéressante en prenant en compte les niveaux scolaires et le développement d'enfants vivant à proximité de sites contaminés par les métaux lourds, ce qui reste peu fréquent dans la littérature. Ces résultats pourraient influencer les pouvoirs publics pour la mise en place d'informations et de recommandations à destination des familles ayant de jeunes enfants pour limiter les risques d'exposition aux métaux lourds.

### Application du modèle IEUBK dans l'évaluation des risques liés au plomb des enfants âgés de 61-84 mois dans le centre de la Chine

Li Y, Hu J, Wu W, Liu S, Li M, Yao N, Chen J, Ye L, Wang Q, Zhou Y. Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61–84 months old in central China *Sci Total Environ*. 2016;15(541):673-82.

### Résumé

En Chine, la plombémie des enfants a sensiblement diminué, même si elle reste élevée dans le centre de la Chine avec une médiane égale à 53 µg/L chez les enfants âgés de 0 à 18 ans (11).

Le modèle IEUBK (12) développé par l'US-EPA est un outil d'évaluation des risques spécifique à l'exposition au plomb. Il combine quatre groupes de paramètres interdépendants :

exposition, absorption, bio-cinétique et probabilité de distribution pour prédire la plombémie des enfants. Il inclut des données définies par tranche d'âge comme la ventilation, la consommation d'eau et des paramètres environnementaux comme les concentrations en plomb dans les sols, les poussières, l'eau potable, la nourriture, ... et peut employer des valeurs par défaut. Toutefois, les valeurs utilisées par défaut, ne sont pas nécessairement adaptées à la population chinoise et à ses modes de vie.

C'est pourquoi cette étude propose de définir pour le modèle IEUBK des paramètres propres à la population chinoise et plus spécifiquement pour deux villes situées au sud-est de la province de Hunan en Chine centrale. Ainsi, l'objet de cette étude vise à (i) identifier les valeurs des paramètres d'exposition spécifiques aux enfants chinois et à les comparer aux valeurs utilisées par défaut dans le modèle IEUBK, (ii) tester la précision de ce modèle ainsi paramétré pour l'évaluation de la plombémie des enfants issus des communes étudiées, (iii) quantifier la part des différentes sources de plomb dans l'exposition totale de ces enfants.

Pour établir des paramètres propres à la population d'enfants chinois, 758 enfants âgés de 61 à 84 mois ont été sélectionnés. L'eau et l'alimentation de base ont été analysées ainsi que des échantillons de sols et de poussières à proximité de leur domicile. Le modèle IEUBK a ensuite été utilisé avec les données obtenues par tranche d'âge.

Les résultats obtenus montrent que (i) les valeurs relatives aux caractéristiques des enfants chinois se sont révélées légèrement supérieures à celles utilisées par défaut ; (ii) les résultats des plombémies calculées par le modèle n'ont pas présenté de différence significative avec celles observées chez les enfants participant à l'enquête ; (iii) la répartition des sources d'exposition au plomb, calculée par le modèle, indique que la plus grosse contribution en plomb réfère à l'alimentation (84 %) puis aux sols et aux poussières (15,2 %).

Sur 21 groupes d'enfants regroupés par zone, 11 groupes ont une plombémie moyenne supérieure à 100 µg/L, 8 groupes d'enfants ont une plombémie moyenne comprise entre 50 et 100 µg/L et 2 groupes d'enfants ont une plombémie moyenne inférieure à 50 µg/L.

Cette étude a permis d'identifier des données spécifiques à la population chinoise, notamment en ce qui concerne le taux de ventilation et l'alimentation par groupes d'âge. Elle a permis de valider les résultats d'imprégnation obtenus par le modèle ainsi adapté, en comparant des valeurs prédites et des valeurs observées et d'identifier la source d'exposition majoritaire au plomb chez des enfants de Chine centrale.

### Commentaire

Cette étude met en exergue le fait que les différences inhérentes aux populations de pays et de cultures différentes peuvent influencer sur les résultats obtenus en utilisant un modèle de toxico-cinétique visant à calculer l'imprégnation d'une population infantile au plomb. L'utilisation de paramètres par défaut peut alors entraîner des incohérences dans les résultats obtenus.

Néanmoins, même si cette étude a été menée sur un grand nombre d'enfants, elle ne peut pas être étendue à l'ensemble de la population chinoise qui compte une grande diversité de cultures, de coutumes et de modes de vie. Elle reste cependant représentative de la population infantile âgée de 61 à 84 mois en Chine centrale et qui vit dans des habitats résidentiels.

Certaines données demeurent approximatives comme les concentrations de plomb dans l'air ou dans l'alimentation (lait, viande et poisson), et la quantité de poussières ingérée par jour qui est restée celle utilisée par défaut.

Cette étude montre que le modèle IEUBK ajusté avec des paramètres adaptés à un type de population est un bon évaluateur de l'imprégnation au plomb de la population infantile âgée de 5 à 7 ans. Aussi, d'autres études du même type devraient être mises en place sur l'étendue du territoire chinois afin de pouvoir utiliser le modèle IEUBK, étant donné que le pays semble toujours présenter un taux élevé d'enfants ayant une forte plombémie. Ainsi, des actions de prévention pourraient être mise en place de façon ciblée sur le territoire chinois.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

La contamination, actuelle ou passée, de l'environnement par les métaux lourds induit un risque d'exposition direct ou indirect de la population, ce qui peut avoir des impacts sanitaires, comportementaux et/ou économiques non négligeables. C'est pourquoi, il est toujours important d'être en mesure d'évaluer l'ensemble de ces risques en utilisant différentes sources caractérisant l'exposition, l'imprégnation, ou l'utilisation de modèles toxico-cinétique. Celles-ci, couplées à des données socio-économiques, éducatives, professionnelles, ... permettent de mieux identifier les voies et modes d'exposition et leurs conséquences.

Ainsi, comme le suggèrent les résultats de ces trois études, les pouvoirs publics seront alors à même de mettre en place des actions de sensibilisation ciblées et adaptées pour informer et protéger la population vivant à proximité de sites potentiellement contaminés. Des mesures de gestion des sols pourraient également être envisagées afin de limiter les conséquences d'une contamination par les métaux lourds sur l'environnement et la santé des populations.

#### GENERAL CONCLUSION

*Present or past contamination of the environment by metals induce a risk of direct or indirect exposure of the population that can have health impacts as well as behavioral and/or economic consequences. Therefore, it is important to be able to assess all of these risks by using various sources of exposure characterization, impregnation, or using toxicokinetic models. These, coupled with socio-economic, educational, professional, ... allow better identification of pathways and their consequences.*

#### Lexique

**AEDC** (Australia Early Development Census) : recensement du développement précoce chez l'enfant en Australie. Mesure nationale visant à donner un aperçu du développement de la petite enfance au cours de la première année d'école à temps plein.

**Evaluation déterministe** : repose sur l'identification des causes et la quantification de leurs conséquences en utilisant, par exemple, la valeur du 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations moyennes d'exposition recommandées par l'US-EPA.

**Evaluation probabiliste (ou stochastique)** : repose sur l'estimation de la probabilité de la survenue d'un événement en utilisant, par exemple, des distributions lognormales.

**IEUBK** (Integrated Exposure Uptake Biokinetic) : modèle d'exposition et d'absorption biocinétique intégré, développé par l'US-EPA. Ce modèle permet de calculer la plombémie attendue d'une population infantile 0-6 ans. Il est basé sur une série d'équations qui permettent de prédire les plombémies en simulant les processus physiologiques, notamment en tenant compte des phénomènes d'excrétion et de saturation de l'absorption en fonction de l'exposition au plomb par l'air, les aliments, l'eau et les poussières.

**Littératie** : Le mot n'existe pas dans le dictionnaire. C'est une traduction de l'anglais *literacy*. Selon l'OCDE, la littératie est «l'aptitude à comprendre et à utiliser l'information écrite dans la vie courante, à la maison, au travail et dans la collectivité en vue d'atteindre des buts personnels et d'étendre ses connaissances et ses capacités». Le concept de la littératie signifie la capacité de lire et comprendre l'écrit.

**NAPLAN** (National Assessment Program Literacy and Numeracy) : Programme national d'évaluation de la littératie et de la numératie.

**Numératie** : La numératie correspond à la capacité d'une personne de comprendre et d'utiliser des données mathématiques à l'école, au travail et dans la vie de tous les jours. La numératie désigne la capacité de comprendre les chiffres et de s'en servir pour raisonner.

**PIB** (Produit Intérieur Brut) : est un indicateur économique de la richesse produite par année dans un pays donné. Cet

indicateur représente la valeur ajoutée totale des biens et des services produits sur un territoire national. Il est utilisé pour mesurer la croissance économique d'un pays.

**Plombémie** : Taux de plomb dans le sang mesuré sur sang veineux exprimé en  $\mu\text{g/L}$  de sang total. Cette mesure du taux de plomb dans le sang permet d'évaluer les niveaux d'imprégnation d'un individu au plomb.

**US-EPA** (United States - Environmental Protection Agency) : Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis.

## Publications de référence

- Mitchell RG, Spliethoff HM, Ribaldo LN, et al.** Lead (Pb) and other metals in New York City community garden soils: Factors influencing contaminant distributions. *Environ Pollut.* 2014;**187**:162-9.
- McBride MB.** Arsenic and lead uptake by vegetable crops grown on historically contaminated orchard soils. *Applied and Environmental Soil Science* 2013, Article ID 283472, 8 pages.
- US Environmental Protection Agency** (US EPA). 1989. Risk assessment guidance for superfund volume I human health evaluation manual (part A) (No. EPA/540/1-89/002). Washington, DC 20450: Office of Emergency and Remedial Response U.S. Environmental Protection Agency.
- US Environmental Protection Agency** (US EPA). Exposure factors handbook: 2011 Edition (No. EPA/600/R-09/052F). Washington, DC: National Center for Environmental Assessment, *US Environmental Protection Agency*. <http://www.epa.gov/ncea/efh/report.html>.
- Carrington CD & Bolger PM.** An assessment of the hazards of lead in food. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1992;**16**(3), 265-272.
- Roarty M.** The Australian Resources Sector: its Contribution to the Nation and a Brief Review of Issues and Impacts. Parliamentary Library, Parliament of Australia. 2010 [http://www.aph.gov.au/About\\_Parliament/Parliamentary\\_Departments/Parliamentary\\_Library/pubs/BN/1011/AustResources#\\_Toc273016103](http://www.aph.gov.au/About_Parliament/Parliamentary_Departments/Parliamentary_Library/pubs/BN/1011/AustResources#_Toc273016103).
- Lesjak M, Gough N, Belshaw D, et al.** Lead Health Report 2012-Children Less than 5 Years Old in Broken Hill. Population Health Unit, NSW Government, Western NSW & Far West Local Health District. 2013 <http://www.wnswlhd.health.nsw.gov.au/UserFiles/files/FarWest/ANNUAL%20LEAD%20REPORT%202012%20Final.pdf>
- Australian Early Development Census** (AEDC), 2013. AEDC 2012 Summary Report. <https://www.aedc.gov.au/resources/detail/aedc-2012-summary-report>
- Australian Bureau of Statistics** (ABS), 2013. 2033.0.55.001 - Census of Population and Housing: Socio-Economic Indexes for Areas (SEIFA), Australia, 2011. <http://www.abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/DetailsPage/2033.0.55.0012011?>
- Australian Curriculum Assessment and Reporting Authority** (ACARA), 2015. My School. <http://www.myschool.edu.au/>

**11 Li MM, Cao J, Xu J, et al.** The national trend of blood lead levels among Chinese children aged 0-18 years old, 1990-2012. *Environ Int.* 2014;**71**:109-17.

**12 US Environmental Protection Agency** (US EPA) 2002. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows® Version--32 Bit Version.

## Revue de la littérature

**Wang L, Cui X, Cheng H, et al.** A review of soil cadmium contamination in China including a health risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;**22**(21):16441-52.

## Autres publications identifiées

**Bello O, Naidu R, Rahman MM, et al.** Lead concentration in the blood of the general population living near a lead-zinc mine site, Nigeria: Exposure pathways. *Sci Total Environ.* 2016 **15**;542(Pt A):908-14.

*Au Niger, imprégnation au plomb d'une population d'adultes et d'enfants vivant à proximité d'une mine de plomb et de zinc où 11,4% des enfants et 14% des adultes ont une plombémie > 50  $\mu\text{g/L}$ . Les enfants de 2-4 ans ont les niveaux de Pb dans le sang les plus élevés. Il existe des corrélations significatives entre les niveaux de plomb dans l'eau et les plombémies des adultes.*

**Cao S, Duan X, Zhao X, Chen Y et al.** Health risks of children's cumulative and aggregative exposure to metals and metalloids in a typical urban environment in China. *Chemosphere.* 2016;**147**:404-11.

*En Chine, 12 métaux ont été analysés dans les  $\text{PM}_{10}$ , l'eau, la nourriture, le sol et la poussière intérieure. Les risques cumulatifs et combinés de ces métaux ont été évalués chez les enfants de la région sur une base d'un échantillonnage et d'un questionnaire. Les résultats ont montré une forte contamination de l'environnement par les métaux. Pour la plupart des métaux, l'ingestion d'aliments représentait plus de 80% de la dose totale de l'exposition journalière. Les risques non-cancérigènes sont jusqu'à 30 fois plus élevés que le niveau acceptable. Les risques cancérigènes sont également très élevés. L'étude met l'accent sur les préoccupations pour améliorer la qualité de l'hygiène et de l'environnement intérieur pour diminuer les effets nocifs sur la santé des enfants vivant en zone urbaine.*

**Islam MS, Ahmed MK, Habibullah-Al-Mamun M, et al.** The concentration, source and potential human health risk of heavy metals in the commonly consumed foods in Bangladesh. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2015;**122**:462-9

*Au Bangladesh, sept produits alimentaires (viande, œufs, poisson, lait, légumes, céréales et fruits) ont été prélevés pour évaluer les niveaux de métaux lourds et évaluer les risques associés sur la santé des adultes et des enfants. Les concentrations de métaux les plus élevées ont été détectées dans les céréales, les légumes et les fruits. L'évaluation des*

*risques a montré que la consommation de certains métaux à travers les aliments pouvait être associée à des risques non cancérigènes. De plus, des niveaux élevés d'arsenic et de plomb ont également été associés à des risques cancérigènes pour les consommateurs.*

**Liang Q, Xue ZJ, Wang F, et al.** Contamination and health risks from heavy metals in cultivated soil in Zhangjiakou City of Hebei Province, China. *Environ Monit Assess.* 2015;187(12):754.

*En Chine, 79 échantillons de sols ont été recueillis sur une zone de culture viticole près de Zhangjiakou. Les concentrations totales en As, Cd, Hg, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb et Zn ont été déterminées pour évaluer les niveaux de pollution et les risques pour la santé, relativement pour chaque échantillon. Les niveaux de pollution ont été calculés à l'aide de facteurs d'enrichissement (EF) et de l'indice de géoaccumulation (iGeo). Les risques pour la santé des adultes et des enfants ont été quantifiés à l'aide d'indices de danger (HI) et les risques cancérigènes cumulés. Les résultats de l'étude suggèrent une absence de risques cancérigènes et non-cancérigènes pour la santé des adultes et des enfants.*

**Schoof RA, Johnson DL, Handziuk ER, et al.** Assessment of blood lead level declines in an area of historical mining with a holistic remediation and abatement program. *Environ Res.* 2016 Oct;150:582-91.

*Cette étude examine les plombémies des enfants âgés de 1-5 ans (n = 2796) de la ville de Butte (Montana) entre 2003-2010. Cette étude a été initiée après que 25 années d'efforts d'assainissement et un programme de réduction des métaux.*

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt



anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Pathologies

# Exposition professionnelle parentale aux produits chimiques et troubles de l'appareil génital mâle chez l'enfant

**Myriam BOUSLAMA** | myriam.bousslama@inrs.fr

INRS – Evad – Paris - France

**Mots clés :** cancer du testicule, exposition professionnelle, hypospadias, perturbateurs endocriniens, pesticides, tumeurs germinales du testicule

Les hypospadias\* et cryptorchidies\* sont des malformations urogénitales dont l'incidence augmente dans plusieurs pays industriels (1). De même, les tumeurs germinales du testicule (TGCT) sont la forme de cancer la plus fréquente chez les hommes jeunes (15-39 ans) et l'incidence de cette pathologie augmente régulièrement depuis les 30 dernières années (2). Selon l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire\*, ces pathologies et la dégradation de la qualité du sperme auraient pour origine une exposition foetale aux produits chimiques, notamment aux perturbateurs endocriniens (PE)\*(3). Chez l'homme, la relation causale entre l'exposition foetale aux PE et la survenue de ces pathologies chez l'enfant n'est pas démontrée. Plusieurs études épidémiologiques ont été conduites en population générale, mais les études en milieu professionnel sont plus rares (4). Une méta-analyse a montré une faible augmentation des risques d'hypospadias lors d'exposition professionnelle des parents aux pesticides (5). Les études sur les associations entre exposition professionnelle parentale aux PE et survenue de malformations urogénitales masculines sont discordantes. (6). Pour les TGCT, des excès de risque de survenue ont été observés pour différents métiers (agriculteur, métier de la construction, pompier, policier, militaire, ouvrier des industries du papier, du métal et du plastique) et différentes expositions à l'âge adulte (champs électromagnétiques, polychlorobiphényles, et pesticides), mais les résultats des études portant sur les effets d'une exposition prénatale sont contradictoires (2). Cette note présente deux études cas témoins évaluant, à l'aide de matrices emploi-exposition\*, le lien entre les expositions professionnelles des parents et les pathologies de l'appareil reproducteur mâle chez le jeune garçon : la première étude évalue le lien entre l'exposition aux PE et l'hypospadias, la seconde évalue le lien entre l'exposition aux pesticides et les TGCT.

## L'hypospadias est-elle associée à une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens? Etude collaborative française contrôlée d'une cohorte de 300 enfants consécutifs sans anomalie génétique

Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, Audran F, Gaspari L, Lehors H, Haddad M *et al.* Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *European urology* 2015 ; 68(6):1023-1030.

### Résumé

Réalisée dans le sud de la France, l'objectif de cette étude cas-témoins multicentrique est d'évaluer les associations entre les expositions prénatales environnementales et professionnelles aux PE et la présence d'hypospadias chez l'enfant. L'étude a été menée auprès de 300 enfants atteints d'hypospadias sans anomalies génétiques (exclusion des mutations des gènes du récepteur des androgènes\*, MAMLD1\* et SRD5A2\*), recrutés en

milieu hospitalier entre 2009 et 2014 (âgés entre 0 et 12 ans) après un examen clinique et 302 enfants témoins hospitalisés pour appendicite aiguë principalement, invagination intestinale, traumatisme abdominal mineur ou sténose du pylore. Ces témoins ne présentaient pas de malformation congénitale, urologique, génitale, ou néphrologique, d'hernie inguinale, ou de maladies endocriniennes. Les cas et témoins ont été appariés sur l'origine ethnique. L'exposition professionnelle des parents aux PE a été évaluée par un questionnaire portant sur les types d'expositions et produits utilisés pendant la grossesse, et une matrice emploi-exposition. Les expositions environnementales ont été estimées par géocodage en fonction du code postal, des sources polluantes environnantes et de la distance. Avec le questionnaire, les résultats montrent que l'exposition professionnelle aux PE pendant la grossesse est plus fréquente chez les mères de garçons atteints d'hypospadias que chez les témoins (40,0 % versus 17,6 % ; OR<sup>\*</sup> = 3,1 ; IC 95 %<sup>\*</sup> = [2,1 ; 4,6]. Les substances incriminées sont principalement : les peintures / solvants / adhésifs (16 %), les détergents (11 %), les pesticides (9 %), les cosmétiques (6 %), et les produits chimiques industriels (4 %). En utilisant la matrice emploi-exposition, les métiers avec

exposition professionnelle aux PE sont plus fréquents chez les mères de garçons atteints d'hypospadias (19,8 % versus 10,3 %,  $p < 0,002$ ). Par ordre de fréquence décroissant, les activités professionnelles concernées sont : les activités de nettoyage, la coiffure, l'esthétique, et le travail en laboratoire. De même les métiers avec exposition professionnelle aux PE sont plus fréquents chez les pères de garçons atteints (40,1 versus 27,5 %,  $p = 0,02$ ). Les activités professionnelles concernées sont l'agriculture, le travail en laboratoire, les activités de nettoyage, la mécanique et la peinture. Enfin, la présence d'une usine d'incinération, d'une décharge, d'une usine chimique ou de culture intensive dans un rayon de 3 km autour du lieu d'habitation est plus fréquente chez les enfants atteints (13,3 % versus 6,6 %,  $p < 0,0001$ ).

### Commentaire

Les associations entre exposition professionnelle parentale et survenue d'hypospadias ont été observées dans des études cas-témoins basées sur des registres de malformations, qui ne prennent généralement pas en compte les formes mineures d'hypospadias. La force de cette étude repose sur le nombre important d'enfants inclus. Les cas ont été recrutés de manière prospective, après un examen clinique, mais l'évaluation de l'exposition est rétrospective. L'homogénéité des patients est assurée en se limitant aux hypospadias sans micropénis ou cryptorchidie et en excluant les principales causes génétiques par une analyse génétique moléculaire. Néanmoins, cette exclusion a supprimé plus de 25 % des patients, ce qui peut entraîner un biais de sélection\*. Le recrutement de témoins hospitalisés permet d'améliorer le taux de participation, mais n'est pas représentatif de la population générale et peut également entraîner un biais de sélection. D'autre part, l'âge des cas varie entre 0 et 12 ans mais aucune information n'est fournie sur l'âge des témoins. Un biais de mémorisation\* ne peut être écarté si la période entre l'inclusion et l'exposition prénatale est différente entre les cas et les témoins. Outre l'appariement sur l'origine ethnique entre les cas et les témoins, les autres facteurs d'ajustement tels que l'âge, l'âge maternel, la prématurité, les habitudes alimentaires ou le recours à la procréation médicale assistée n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Ceci est d'autant plus surprenant que les auteurs ont trouvé un taux de prématurité supérieur chez les cas par rapport aux témoins (21 versus 12 %,  $p < 0,006$ ). Les matrices emploi-exposition ne permettent pas d'évaluer l'exposition professionnelle réelle des travailleurs (7). Des études évaluant l'exposition professionnelle à l'aide de biomarqueurs d'exposition\* devraient être encouragées. Même si des études précédentes confortent les associations observées entre l'hypospadias et l'exposition professionnelle parentale aux pesticides (5), le métier de coiffeuse (8), ou l'exposition professionnelle maternelle aux solvants (9), les nombreuses limites méthodologiques de cette étude rendent difficile l'interprétation des résultats observés.

## Tumeurs des cellules germinales testiculaires et exposition professionnelle parentale aux pesticides: une étude cas-témoins basée sur les registres dans les pays nordiques (étude NORD-test)

**Le Cornet C, Fervers B, Dalton SO, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, Hansen J, Nordby K-C, Béranger R, Kauppinen T.** Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occupational and environmental medicine* 2015 ; 72(11):805-811.

### Résumé

L'objectif de cette étude rétrospective cas-témoins, menée au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède, est d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides et le risque de développer des tumeurs des cellules germinales du testicule (TCGT). Les cas de TCGT diagnostiqués à partir de 1978 jusqu'en 2013 ont été identifiés à partir des registres des cancers de chacun des pays ( $n = 9\ 569$ ). Les témoins ont été sélectionnés à partir de la population générale, et appariés sur l'année de naissance ( $n = 32\ 028$ ). Les activités professionnelles des parents avant la naissance ont été obtenues dans les registres de recensement, sauf au Danemark où les données ont été obtenues par la Caisse de retraite complémentaire. Après harmonisation des activités professionnelles de chaque pays sur la classification finlandaise, les codes professionnels ont été traduits en une probabilité de niveau d'exposition en utilisant la matrice emploi-exposition finlandaise FINJEM. Les résultats ont montré que les cryptorchidies, l'hypospadias, ainsi que les antécédents familiaux de cancers testiculaires sont associés au TCGT. Après ajustement sur ces facteurs, aucune association significative entre l'exposition paternelle ou maternelle aux pesticides et le risque de TCGT n'a été observée ( $OR = 0,83$ ;  $IC95\% = [0,56 ; 1,23]$  et  $OR = 1,03$ ;  $IC95\% = [0,92 ; 1,14]$  respectivement). Une hétérogénéité entre les pays, probablement due au hasard, a été observée dans la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de TCGT, avec une relation positive au Danemark pour l'exposition paternelle ( $OR = 2,98$ ;  $IC\ 95\% = [1,61-5,52]$ ), et une relation négative en Suède pour l'exposition maternelle ( $OR = 0,49$ ;  $IC\ 95\% = [0,23-1,05]$ ).

### Commentaire

Des associations positives ont déjà été observées entre les TCGT et le métier d'agriculteur ou des expositions régulières aux pesticides. Concernant les expositions prénatales, les études épidémiologiques sont rares et contradictoires, et les limites méthodologiques (faible nombre de cas et faible prévalence d'exposition) ne permettent pas d'interpréter avec fiabilité les résultats (2). En réunissant les données rétrospectives de quatre pays différents, cette étude représente l'étude la plus puissante évaluant l'association entre l'exposition parentale professionnelle aux pesticides en période prénatale et le risque de TCGT. Des limites

méthodologiques peuvent néanmoins expliquer l'absence d'association significative, notamment l'impossibilité d'évaluer l'exposition individuelle, la faible prévalence d'exposition pour les mères et les possibles erreurs de classification liées à l'utilisation d'une matrice emploi-exposition\*. La matrice FINJEM donne une estimation par emploi des expositions aux pesticides selon de grandes catégories (insecticides, fongicides, herbicides) mais ne permet pas de distinguer l'effet d'une substance spécifique sur le risque de TCGT et ne prend pas en compte certains expositions professionnelles non agricoles, ce qui pourrait diluer les associations. D'autre part, l'exposition environnementale et domestique n'a pas été prise en compte comme facteur de confusion.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion, la première étude montre à l'aide d'une matrice emploi-exposition une association significative entre l'exposition professionnelle prénatale aux PE et la survenue d'hypospadias chez le garçon. Au contraire, aucune association entre l'exposition prénatale aux pesticides estimée à partir de la profession et les TCGT n'a été mise en évidence dans la deuxième étude. La latence entre l'exposition et les TCGT étant plus longue que celle pour l'hypospadias, il est possible que les expositions cumulées au cours de la vie diluent les associations. Compte tenu de la faible incidence de ces pathologies et de leur temps de latence, les études cas-témoins ont été privilégiées. L'évaluation rétrospective de l'exposition dans ces études constitue une limite majeure et ne permet pas d'établir avec certitude un lien de cause à effet. Les cohortes de femmes enceintes, avec mesures de biomarqueurs pour évaluer l'exposition, ainsi que les études expérimentales permettent de mieux définir le rôle de chaque substance dans la survenue de ces pathologies. Contrairement à l'exposition environnementale qui est ubiquitaire et difficilement contrôlable, l'exposition professionnelle aux produits chimiques peut être évitée en appliquant la démarche de prévention du risque chimique : suppression, substitution, travail en système clos, mise en place de mesures de protection collective, individuelle, d'hygiène et d'urgence.

### GENERAL CONCLUSION

*In conclusion, the first study, using a job-exposure matrix, shows a significant association between prenatal occupational exposure to endocrine disruptors and hypospadias in the offspring. In contrast, no association between prenatal exposure to pesticides and TGCT, estimated from occupation, has been demonstrated in the second study. Compared with hypospadias, the latency between exposure and the onset of TGCT is longer, and the cumulative exposure throughout the lifetime could attenuate the associations. Given the low incidence of these diseases and their latency, case-control studies were largely used. Retrospective exposure assessment in these studies constitutes a major limitation and is not sufficient to establish a causal link. Cohorts of pregnant women, with biomarker measurements to assess exposure and experimental studies could better define the role of each substance in the occurrence of these diseases. Unlike environmental exposure, which is ubiquitous and difficult to control, occupational exposure to chemicals can be avoided by applying the chemical risk prevention methods: elimination, substitution, working in a closed system, implementation of collective, personal protection, hygiene and emergency measures.*

### Lexique

**Androgènes** : Hormones stéroïdes mâles.

**Biais de mémorisation** : Biais du fait que dans une étude rétrospective (cas-témoins le plus souvent), les sujets ne se souviennent pas des expositions passées de la même manière. Ce type de biais peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation d'une association.

**Biais de sélection** : Erreur systématique induite dans une étude à cause des méthodes adoptées pour choisir les participants à l'étude.

**Biomarqueur d'exposition** : Molécule détectable dans l'organisme qui reflète l'exposition de l'organisme à un polluant.

**Cryptorchidie** : Anomalie de l'appareil génital masculin se caractérisant par l'absence du testicule dans la bourse, due à un défaut de migration du testicule de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale.

**Erreur de classification** : Erreur qui attribue à un ou plusieurs sujets le caractère "non exposé" alors que le sujet a été exposé, et inversement.

**Hypospadias** : Malformation du pénis se caractérisant par la présence d'une implantation ectopique du méat urétral sur la face ventrale de la verge, et non à son extrémité.

**Intervalle de confiance** (IC95%) est un intervalle de valeurs qui a 95 % de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé.

**Matrice emploi-exposition** : Tableau réalisé par des experts donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à un agent toxique ; intensité, fréquence, et probabilité d'exposition pour les travailleurs occupant l'emploi considéré.

**MAMLD1** (mastermind like domain containing 1): Gène susceptible d'être impliqué dans l'hypospadias.

**Odds ratio** (OR) ou rapport des cotes : Mesure statistique exprimant le degré d'association entre une exposition et un effet.

**Perturbateur endocrinien** (PE) : Molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

**SRD5A2** : Gène codant pour la 5-alpha-reductase, enzyme catalysant la conversion de testostérone en dihydro-testostérone, hormone indispensable à la différenciation masculine des organes génitaux externes et au développement du tractus uro-génital masculin.

**Syndrome de dysgénésie testiculaire** : Syndrome associant chez les sujets masculins au moins deux des anomalies suivantes : malformations de l'organe mâle reproducteur à la naissance, baisse de la qualité du sperme, problème de fertilité ou cancer du testicule à partir de l'adolescence. Ces symptômes semblent pouvoir être rapportés à une modification de la production de testostérone à un moment critique de la vie fœtale.

## Publications de référence

**1 Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE.** Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Human reproduction update* 2001; **7**(3):282-286.

**2 Beranger R, Le Cornet C, Schuz J, Fervers B.** Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS one* 2013; **8**(10):

**3 Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM.** Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; **16**(5):972-978.

**4 Henrotin JB.** Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de (s) perturbateur (s) endocrinien (s) en entreprises. Note Scientifique et Technique de l'INRS, mars 2014; NS 323, 196 p

**5 Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK.** Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *Journal of pediatric urology* 2009; **5**(1):17-24.

**6 Garlantezec R, Multigner L.** Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur, revue de la littérature récente. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; **7**:119-124.

**7 Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, et al.** A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *The Annals of occupational hygiene* 2002; **46**(5):465-477.

**8 Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, et al.** Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 2003; **60**(8):543-550.

**9 Cordier S, Garlantezec R, Labat L, et al.** Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2012; **23**(6):806-812.

## Revue de la littérature

**Kabir ER, Rahman MS, Rahman I.** A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2015, **40**(1):241-258.

**Jorgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E.** Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Seminars in cell & developmental biology* 2015, **45**:124-137.

**Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al.** Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological reviews* 2016, **96**(1):55-97.

## Autres publications identifiées

**Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, et al.** Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reproductive Toxicology* 2016, **59**:89-95.

*Cette étude cas-témoins (28 cas d'hypospadias ou cryptorchidie et 51 témoins) évalue l'association entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et les malformations urogénitales mâles. L'exposition in utero au bisphénol A, benzophénones, et parabènes a été mesurée dans les échantillons de tissus placentaires. Les résultats ont montré une augmentation significative du risque de malformations avec le bisphénol A et le propylparabène (OR = 7,2 ; IC 95 % : [1,5-35,5] et 6,4 [1,2-35,5] respectivement).*

**Toft G, Jonsson BA, Bonde JP, et al.** Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Amniotic Fluid, Biomarkers of Fetal Leydig Cell Function, and Cryptorchidism and Hypospadias in Danish Boys (1980-1996). *Environmental health perspectives* 2016; **124**(1):151-156.

*Cette étude cas-témoins (270 cas de cryptorchidie, 75 cas d'hypospadias, et 300 témoins) évalue l'association entre les niveaux d'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) dans le liquide amniotique, la testostérone fœtale et l'insuline-like facteur 3 (INSL3), et la prévalence de la cryptorchidie et*

*l'hypospadias. Les résultats ont montré que l'exposition au PFOS était associée à une augmentation de 18 % des niveaux de testostérone fœtale et une diminution de 40 % d'INSL3, mais aucune association n'a été observée avec la cryptorchidie et l'hypospadias.*

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

# Neurotoxine environnementale BMAA : présente dans les mollusques français, l'exposition chronique par voie alimentaire provoque des lésions cérébrales de type Alzheimer chez les singes vervets

Agnès PETIT-PAITEL | paitel@ipmc.cnrs.fr

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

Mots clés : Alzheimer, BMAA, cyanobactéries, Guam, mollusques, neurodégénérescence, neurotoxine, peptide amyloïde, sclérose amyotrophique latérale, Tau, toxines environnementales

Parmi les neurotoxines<sup>\*</sup> environnementales naturelles figure la  $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine (BMAA), produite par les cyanobactéries<sup>\*</sup> et les diatomées<sup>\*</sup>. La neurotoxicité de la BMAA a été évoquée pour la première fois à l'occasion de l'étude des cas endémiques sur l'île de Guam d'une maladie neurodégénérative appelée Syndrome de Guam ou complexe sclérose latérale amyotrophique-Parkinson-Démence (SLA/PDC) (1-4).

Les dégénérescences neurofibrillaires<sup>\*</sup> (DNF, provoquées par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau) et les dépôts de peptide amyloïde<sup>\*</sup> présents dans le cerveau des personnes atteintes de SLA/PDC sont similaires à ceux trouvés dans les cerveaux de patients souffrant d'Alzheimer (MA) (5, 6). La BMAA est un acide aminé non protéique qui s'incorpore dans les protéines néosynthétisées à la place d'un autre acide aminé (la L-sérine) (7), constituant ainsi un réservoir endogène de toxine dans les organismes (8, 9). Ce phénomène serait à l'origine d'une anomalie de repliement et d'une agrégation protéique pathologique. La BMAA passerait la barrière hémato-encéphalique<sup>\*</sup> et se lierait dans le système nerveux central (SNC) aux récepteurs au glutamate<sup>\*</sup> et entraînerait des dommages neuronaux par excitotoxicité<sup>\*</sup> (10). Afin de mieux comprendre la toxicité cérébrale de la BMAA, les auteurs du 1<sup>er</sup> article ont exposé des singes vervets à une exposition chronique de BMAA par voie alimentaire. Ils ont ainsi démontré que le BMAA provoquait des DNF ainsi que des dépôts amyloïdes dans le cerveau des singes traités. Dans le second article, les auteurs ont détecté, avec une méthodologie très sélective, la présence de BMAA et de ses isomères<sup>\*</sup> dans neuf zones de production de fruits de mer du littoral français, tout au long de l'année.

## L'exposition alimentaire à une toxine environnementale provoque des neurodégénérescences fibrillaires et des dépôts amyloïdes dans le cerveau.

Cox PA, Davis DA, Mash DC, Metcalf JS, Banack SA. Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain. *Proc BiolSci*2016; 283(1823).

### Résumé

Aucune espèce animale autre que l'Homme ne développe naturellement de SLA/PDC ou MA bien que des dépôts amyloïdes et la protéine Tau anormale aient été retrouvés chez certains primates âgés (11). Ici, les auteurs ont exposé pendant 140 jours des groupes de singes vervets jeunes ou adultes à une diète de fruits contenant deux doses (faible à 21 mg/kg/jour ou forte à 210 mg/kg/jour) de BMAA, seule ou en combinaison avec une dose équivalente de L-sérine. La

présence de marques neuropathologiques a ensuite été recherchée dans 14 zones cérébrales chez les vervets traités. L'analyse chez les singes jeunes a montré la présence de la protéine Tau hyperphosphorylée<sup>\*</sup> (et de quelques dépôts amyloïdes dans différentes zones cérébrales à l'exception de l'hippocampe), chez tous les singes. Chez les singes adultes, la BMAA induit la formation de DNF de manière dose-dépendante dans plusieurs zones cérébrales (cortex frontal, dorsal, ventral, périrhinal, occipital et entorhinal, et l'amygdale), mais pas dans toutes (gyrus denté, substance noire, noyau caudé, cortex primaire et insula). L'administration chronique de BMAA augmente également la probabilité de développer des dépôts amyloïdes diffus et épars. La présence de BMAA liée aux protéines est détectable dans le cerveau, le sang et le liquide céphalo-rachidien<sup>\*</sup> (LCR) de tous les singes traités, à des concentrations semblables à celles retrouvées chez les patients souffrant de SLA/PDC. Globalement, ce protocole d'administration de BMAA provoque de manière

dose-dépendante chez les singes vervets des inclusions protéiques caractéristiques du syndrome SLA/PDC dans certaines zones cérébrales. Le co-traitement avec la L-sérine réduit la densité des DNF mais il ne modifie pas la quantité de BMAA liée aux protéines dans le cerveau des singes. Cette étude indique qu'une exposition chronique à la BMAA peut provoquer ou favoriser l'apparition de stigmates caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives et que la co-administration de L-sérine limiterait sa toxicité.

### Commentaire

Afin d'étudier la neurotoxicité du BMAA, les auteurs utilisent une espèce de primates, le singe vervet, susceptible de développer avec l'âge des inclusions protéiques cérébrales semblables à celles retrouvées chez les patients atteints de MA. Ils utilisent un mode d'administration chronique par voie alimentaire, permettant de reproduire assez fidèlement le régime des Chamorros de l'île de Guam. Ceci se révèle assez pertinent puisque les taux de BMAA détectés dans le cerveau des singes à l'issue du protocole sont similaires à ceux retrouvés chez les patients atteints de SLA/PDC (12). De manière intéressante, le traitement suffit à provoquer dans le cerveau de tous les singes des DNF dans certaines zones cérébrales et d'augmenter la probabilité de développer des dépôts amyloïdes, indiquant que l'administration chronique de BMAA causerait des stigmates semblables à ceux caractéristiques des stades précoces de la MA. La mort neuronale, l'activation astrocytaire\* et microgliale\* n'a pas été étudiée. Il est regrettable que les animaux n'aient pas été examinés à des temps plus tardifs, ou qu'un régime n'ait pas été administré plus longtemps afin d'étudier l'apparition d'éventuelles anomalies comportementales. De même, il est intrigant que le co-traitement à la L-sérine ne permette pas de diminuer la dose de BMAA liée aux protéines détectée dans le cerveau. Enfin, d'un point de vue fondamental, il est intéressant de noter que l'administration de BMAA provoque de manière préférentielle des DNF et seulement quelques dépôts amyloïdes, ce qui supporte l'hypothèse selon laquelle la phosphorylation anormale de Tau pourrait précéder et/ou être à l'origine des dépôts amyloïdes dans les cerveaux de patients atteints de MA.

### Détection systématique de BMAA ( $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine) et DAB (acide 2,4-diaminobutyrique) dans les mollusques collectés dans les aires de production de fruits de mer sur le littoral français

Réveillon D, Séchet V, Hess P, Amzil Z. Systematic detection of BMAA ( $\beta$ -N-méthylamino-L-alanine) and DAB (2,4-diaminobutyric acid) in mollusks collected in shellfish production areas along the French coasts. *Toxicon* 2016; 210:35-46.

### Résumé

A ce jour, la présence de BMAA et de ses isomères a été détectée en quantités très variables dans différents organismes aquatiques dont des micro-algues, des plantes, des mollusques, des crustacés et des poissons, dans différents écosystèmes à travers le monde, dont l'étang de Thau en France (13-15). Ici, les auteurs recherchent, grâce à une méthode hautement spécifique et sélective de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse (HILIC-MS/MS)\*, la présence de BMAA et de ses isomères\* dans des mollusques collectés régulièrement durant l'année 2013, dans neuf zones de production ostréicole et mytilicole du littoral français. La BMAA et le DAB sont présents dans les glandes digestives de toutes les moules et huîtres de toutes les zones géographiques testées, en quantités comparables à celles retrouvées ailleurs dans le monde. Les auteurs mentionnent que la contamination des mollusques par la BMAA pourrait provenir de l'accumulation par ingestion de phytoplancton\* contaminé. Cependant, aucune corrélation entre l'abondance du phytoplancton et le niveau de BMAA et de ses isomères n'est observable. Globalement, cette étude indique que le BMAA et ses isomères sont détectables dans toutes les zones de production de fruits de mer du littoral français et que leur présence n'est pas restreinte à la zone de forte incidence de SLA qu'est l'étang de Thau.

### Commentaire

La connaissance de la présence, de la concentration et de la variabilité de la BMAA et de ses isomères dans les fruits de mer est essentielle pour estimer les risques pour les humains liés à l'exposition par voie alimentaire. Ici les auteurs révèlent, grâce à une méthode de dosage précise, que la BMAA et ses dérivés sont détectables dans tous les mollusques examinés, quelle que soit la zone géographique de provenance, indépendamment de la saison et de l'abondance du phytoplancton producteur. En comparaison avec leur première étude sur les mollusques de l'étang de Thau (15), les auteurs n'ont ici pas cherché à corréler la présence de ces neurotoxines avec des zones d'incidence de SLA aux alentours des zones de production. Cette étude informative devra être complétée afin de comprendre l'origine, l'accumulation et la métabolisation du BMAA et de ses isomères dans les mollusques.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles sélectionnés traitent de deux aspects différents de la problématique liée à la toxine environnementale BMAA. Le premier article démontre qu'une exposition chronique à la BMAA par voie alimentaire suffit à provoquer chez les singes vervets des lésions cérébrales caractéristiques des phases précoces de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. La seconde étude rapporte la présence constante de BMAA et de ses isomères dans les mollusques issus de différentes zones de production de fruits de mer du littoral français. Globalement, ces études complémentaires confirment la toxicité pour le cerveau d'une exposition chronique à la BMAA et suggèrent que la consommation de fruits de mer est une source possible de contamination alimentaire pour l'Homme. De ce fait, une attention toute particulière doit être portée quant au taux limite acceptable de BMAA détectable dans ces animaux.

## GENERAL CONCLUSION

*The articles studied two aspects of the problems related to the environmental neurotoxin called BMAA. The first article demonstrated that dietary chronic exposure to BMAA is sufficient to cause in vervet monkeys brain lesions characteristic of early steps of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. The second study reported the constant presence of BMAA and its isomers in shellfish from different areas of seafood production along the French coast. Overall, these complementary studies firstly confirm the toxicity for brain of a chronic exposure to BMAA and also suggest that seafood consumption is a possible source of food contamination for human beings.*

## Lexique

**Acide aminé non protéique** (ou non protéinogène) : acide aminé qui n'intervient pas dans la séquence des protéines ou qui peut être présent dans les protéines à la suite de modifications post-traductionnelles.

**Astrocytes** : Cellules gliales du système nerveux central. Ils assurent un rôle de soutien et de structure, ont un rôle de capture des neurotransmetteurs au niveau des synapses et participent à la barrière hémato-encéphalique. Ils ont aussi un rôle de transport de molécules et d'approvisionnement des neurones en lactate.

**Barrière hémato-encéphalique** : Barrière anatomique qui filtre et contrôle le passage des substances sanguines et les empêche de passer librement du sang vers le liquide céphalo-rachidien.

**Cyanobactéries** : Organismes sans noyau du plancton, de taille inférieure à 2µm, également appelés algues bleues-vertes.

**Diatomées** : Organismes microscopiques unicellulaires du phytoplancton, vivant en eaux douces et en eaux salées.

**Dégénérescences neurofibrillaires** : Lésions intraneuronales causées par le détachement des microtubules des protéines Tau qui s'associent en paire de filaments hélicoïdaux et forment des neurofibrilles.

**Excitotoxicité** : Phénomène pathologique de neurotoxicité due à l'hyperactivation neuronale causée par des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate.

**Glutamate** : Principal neurotransmetteur excitateur. Les perturbations de sa transmission sont impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives.

**HILIC-MS/MS** (pour Hydrophilic interaction liquid chromatography-Mass spectrometry) : Méthode de chimie analytique qui permet l'identification et le dosage des différents composés d'un mélange, utilisée principalement pour séparer les composés polaires et hydrophiles. Couplée à la spectrométrie de masse, la technique permet d'identifier les constituants moléculaires en fonction de leur masse

**Hyperphosphorylation** : Phénomène qui survient lorsque tous les sites de phosphorylation présents sur une molécule sont saturés.

**Isomère** : Qualifie des molécules ayant la même formule structurale brute mais des structures moléculaires développées différentes. Le DAB est un isomère du BMAA.

**Liquide céphalo-rachidien (LCR)** : Liquide du système nerveux central, situé dans les méninges et les ventricules du cerveau.

**Microglie** : Autres cellules gliales du système nerveux central. Petites et fortement ramifiées, elles sont très mobiles et patrouillent en permanence avec leurs prolongements cellulaires le parenchyme cérébral. Fonctionnellement proches des macrophages périphériques, elles ont pour rôle d'assurer l'immunité du système nerveux et jouent également un rôle important dans la maturation des synapses. En réaction avec des changements dans leur environnement, les cellules microgliales peuvent adopter différents phénotypes d'activation et devenir des médiateurs de l'inflammation en sécrétant différentes cytokines et chimiokines.

**Neurotoxine** : Substance toxique pour les neurones.

**Peptide amyloïde** : Peptide de 38 à 42 acides aminés produit notamment dans le cerveau, dont certaines formes sont toxiques et dont l'agrégation sous forme de plaques amyloïdes ou plaques séniles est caractéristique des lésions cérébrales observées dans les cerveaux atteints de maladie d'Alzheimer.

**Phytoplancton** : Organismes du plancton mesurant entre 0,2 et 2µm.

## Publications de référence

**1 Spencer PS, Nunn PB, Hugon J et al.** Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;**237**:517-22.

**3 Bradley WG, Cox PA.** Beyond Guam: cyanobacteria, BMAA and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;**10**Suppl 2:5-6.

**4 de Munck E, Munoz-Saez E, Miguel BG et al.** beta-N-methylamino-l-alanine causes neurological and pathological phenotypes mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): the first step towards an experimental model for sporadic ALS. *Environ ToxicolPharmacol* 2013;**36**:243-55.

**5 Buee-Scherrer V, Buee L, Hof PR et al.** Neurofibrillary degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam. Immunohistochemical characterization of tau proteins. *Am J Pathol* 1995;**146**:924-32.

**6 Arif M, Kazim SF, Grundke-Iqbal I et al.** Tau pathology involves protein phosphatase 2A in Parkinsonism-dementia of Guam. *Proc Natl AcadSci U S A* 2014;**111**:1144-9.

**7 Dunlop RA, Cox PA, Banack SA et al.** The Non-Protein Amino Acid BMAA Is Misincorporated into Human Proteins in Place of L-Serine Causing Protein Misfolding and Aggregation. *PLoS One* 2013;**8**:e75376.

**8 Bell EA.** The discovery of BMAA, and examples of biomagnification and protein incorporation involving other non-protein amino acids. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;**10**Suppl 2:21-5.

**9 Murch SJ, Cox PA, Banack SA.** A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc Natl AcadSci U S A* 2004;**101**:12228-31.

**10 Cucchiaroni ML, Viscomi MT, Bernardi G et al.** Metabotropic glutamate receptor 1 mediates the electrophysiological and toxic actions of the cycad derivative beta-N-Methylamino-L-alanine on substantia nigra pars compacta DAergic neurons. *J Neurosci* 2010;**30**:5176-88.

**11 Heuer E, Rosen RF, Cintron A et al.** Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *CurrPharm Des* 2012;**18**:1159-69.

**12 Murch SJ, Cox PA, Banack SA et al.** Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *ActaNeurolScand* 2004;**110**:267-9.

**13 Faassen EJ.** Presence of the neurotoxin BMAA in aquatic ecosystems: what do we really know? *Toxins (Basel)* 2014;**6**:1109-38.

**14 Jiang L, Eriksson J, Lage S et al.** Diatoms: a novel source for the neurotoxin BMAA in aquatic environments. *PLoS One* 2014;**9**:e84578.

**15 Masseret E, Banack S, Boumediene F et al.** Dietary BMAA exposure in an amyotrophic lateral sclerosis cluster from southern France. *PLoS One* 2013;**8**:e83406.

## Autres publications identifiées

**Main BJ, Dunlop RA, Rodgers KJ.** The use of l-serine to prevent beta-methylamino-l-alanine (BMAA)-induced proteotoxic stress *in vitro*. *Toxicon* 2016; **109**:7-12.

*Ici, les auteurs montrent que le BMAA provoque sur une lignée cellulaire neuronale un stress du réticulum endoplasmique qui peut être prévenu par la co-incubation avec de la L-sérine, suggérant ainsi que l'incorporation du BMAA dans les protéines néo-synthétisées pourrait être impliquée dans la toxicité cellulaire observée. Ce phénomène serait à l'origine du mauvais repliement et de l'agrégation protéique.*

**Rosen J, Westerberg E, Schmiedt S, et al.** BMAA detected as neither free nor protein bound amino acid in blue mussels. *Toxicon* 2016; **109**:45-50.

*Ici, les auteurs extraient la toxine BMAA à partir de moules bleues des côtes ouest de Suède et la détectent grâce à une méthode de HILIC-UHPLC-MS/MS (Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography, Ultra-High Performance Liquid Chromatography, tandem Mass Spectrometry).*

*De manière intéressante, le BMAA détecté a été formé ou libéré à partir de la fraction de faible poids moléculaire, et n'est ni sous forme d'acide aminé libre, ni lié aux protéines.*

**Lage S, Burian A, Rasmussen U, et al.** BMAA extraction of cyanobacteria samples: which method to choose? *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; **23**:338-50.

*Cette étude compare l'efficacité de trois méthodes d'extraction utilisées régulièrement pour extraire le BMAA à partir d'échantillons de cyanobactéries. Les résultats obtenus permettent de mieux comprendre les raisons éventuelles des grands écarts de concentration de BMAA décrits dans la littérature.*

## Liens d'intérêts :

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

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Bulletin de veille BVS scientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 30 • Octobre 2016  
Notes d'actualité scientifique

## Risques sanitaires et société

# Quels sont les impacts positifs et négatifs des nouvelles technologies sur notre sommeil ?

Joy PERRIER et Marie-Laure BOCCA | perrier-j@phycog.org

Inserm – Comete U1075 – Caen - France

Mots clés : **sommeil, smartphones, écrans, applications, diagnostic**

L'emploi des nouvelles technologies est croissant et particulièrement au cours de la dernière décennie. Nous utilisons notamment nos smartphones quotidiennement. Parmi les domaines de santé publique au cœur des préoccupations, le sommeil est concerné par ces nouvelles technologies. En effet, l'utilisation des smartphones au moment du coucher peut perturber le sommeil, comme l'ont montré de nombreuses études évaluant les effets de l'utilisation des téléphones mobiles sur le sommeil des enfants et adolescents (1–5). Ces effets restent toutefois à évaluer chez l'adulte car peu d'études se sont intéressées à cette tranche de la population. L'étude d'Exelmans et Van den Bulck (2016) traite de ce sujet et est commentée dans cette note.

D'un autre côté, les nouvelles technologies et les smartphones peuvent également jouer un rôle bénéfique sur notre sommeil. Notamment, des applications ludiques de smartphones nous sont proposées afin de permettre de suivre l'évolution du sommeil, même si leur fiabilité reste encore mal évaluée à ce jour. La publication de Bhat *et al.* (2015) évalue de façon pertinente la fiabilité d'une application iPhone très populaire, appelée Sleep Time. Enfin, des applications développées en collaboration avec des cliniciens pourraient également être utilisées comme des outils de diagnostic médical et/ou de suivi dans le cadre des pathologies du sommeil ; cela est par exemple décrit et testé dans la publication d'Isetta *et al.* (2015).

## Utilisation des téléphones mobiles au moment du coucher et sommeil chez l'adulte.

Exelmans L, Van den Bulck J. Bedtime mobile phone use and sleep in adults. *Soc Sci Med.* 2016;**148**:93-101.

### Résumé

Les quelques études qui se sont attachées à étudier la relation entre l'utilisation du téléphone mobile et le sommeil, ont été réalisées majoritairement chez les enfants et les adolescents. Chez les adultes, peu d'informations sont disponibles quant à l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher après l'extinction des lumières. Cette étude transversale a été réalisée afin d'analyser l'association qui pourrait exister entre l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher et la qualité du sommeil chez l'adulte.

Un groupe de 844 adultes (18-94 ans) a été constitué suivant un processus aléatoire de sélection en deux étapes (sélection par villages, puis par logement individuel); ces volontaires ont répondu à un questionnaire sur l'utilisation de médias électroniques et des habitudes de sommeil. Des mesures de la qualité du sommeil, de la fatigue diurne et d'insomnie ont été réalisées en utilisant respectivement l'index PSQI (Pittsburg Sleep Quality – PSQI<sup>\*</sup>), l'échelle de mesure de fatigue (Fatigue Assessment Scale – FAS<sup>\*</sup>) et l'échelle d'insomnie de Bergen (Bergen Insomnia Scale – BIS<sup>\*</sup>). Les données ont été analysées, d'une part, via des corrélations permettant d'établir un lien

entre l'utilisation du téléphone mobile au coucher et les variables de sommeil et, d'autre part, via des régressions permettant de déterminer dans quelle mesure l'utilisation du téléphone mobile au coucher pouvait prédire les résultats issus des variables de sommeil.

La moitié des participants ayant répondu, étaient en possession d'un « smartphone » et environ 60% d'entre eux prenaient leur téléphone mobile dans leur chambre. Le fait de recevoir/envoyer des messages écrits et/ou des appels téléphoniques après extinction des lumières était associé de façon significative au score des participants au PSQI, en particulier avec une plus longue latence d'endormissement et une moins bonne efficacité du sommeil (score calculé en divisant le temps total de sommeil par le temps passé au lit, en minutes). Le fait d'utiliser le téléphone mobile au moment du coucher était lié à une heure d'endormissement plus tardive chez ces participants ainsi qu'à un score d'insomnie plus élevé et une fatigue plus importante. L'âge avait un effet modérateur significatif sur la relation entre l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher et la fatigue, l'heure de lever et la durée du sommeil. Une augmentation de l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher était associée à une plus grande fatigue et une heure de lever plus tardive chez les participants les plus jeunes (ceux âgés de moins de ≤ 41,5 ans et ceux âgés de moins de ≤ 40,8 ans, respectivement). En revanche, cette même augmentation dans l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher était associée chez

les participants les plus âgés ( $\geq 60,15$  ans et  $\geq 66,4$  ans, respectivement), à une heure de lever plus précoce et à une durée de sommeil plus courte. En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation du téléphone portable au moment du coucher est liée à une moindre qualité du sommeil ainsi qu'à une durée de sommeil plus courte chez l'adulte. Ces effets méritent donc une attention particulière, d'autant plus que les fonctionnalités des téléphones mobiles évoluent rapidement et de façon exponentielle.

### Commentaire

Les résultats de cette étude belge réalisée avec ce groupe de participants adultes sains montrent l'existence d'un lien entre l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher et la qualité du sommeil. En particulier, l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher, que ce soit pour échanger des messages textes ou effectuer des appels téléphoniques, est associée à une moins bonne qualité du sommeil, à plus de symptômes d'insomnie avec une plus grande fatigue diurne. Les effets semblent cependant modérés selon l'âge. La force des associations entre les paramètres se réduit quand il s'agit de participants plus âgés puisque l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher se réduit avec l'avancée en âge. De plus, les participants les plus âgés semblent se lever plus tard et/ou dormir plus longtemps pour compenser un coucher tardif par rapport aux participants les plus jeunes.

Les auteurs de cette étude donnent donc de premières réponses quant à l'existence d'un lien négatif entre l'utilisation du téléphone mobile au moment du coucher chez l'adulte et la qualité du sommeil.

Cette étude souffre cependant de certaines limites. La première est le taux de réponse de 43% réduisant ainsi la représentativité des résultats à l'ensemble de la population. La seconde concerne l'estimation des différents paramètres du sommeil. En effet, les variables relatives au sommeil ont été obtenues à partir de questionnaires. Il est bien connu que les caractéristiques du sommeil souffrent de biais d'estimation puisque les variables subjectives et les variables objectives obtenues par enregistrements actimétriques ou polysomnographiques diffèrent. Bien que la polysomnographie\* soit difficilement envisageable du fait de son coût pour un nombre élevé de participants, l'actimétrie\* pourrait fournir des données objectives sur les paramètres de sommeil. Une autre limite concerne les variables caractéristiques des participants, puisqu'hormis les données relatives au niveau d'études, aucune information n'est disponible sur les facteurs psychosociaux qui pourraient être des facteurs confondants (6). Enfin, des questionnaires relatifs à l'utilisation du téléphone mobile auraient permis de donner des explications supplémentaires relatives au comportement des participants comme cela a été fait chez les adolescents dans l'étude de Bruni *et al.* (7).

## Les applications 'spécial sommeil' des smartphones ont-elles un rôle clinique ? Comparaison des cycles du sommeil enregistrés sous application Smartphone et par polysomnographie.

Bhat S, Ferraris A, Gupta D, Mozafarian M, DeBari VA, Gushway-Henry N, *et al.* Is There a Clinical Role For Smartphone Sleep Apps? Comparison of Sleep Cycle Detection by a Smartphone Application to Polysomnography. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(7):709-15.

### Résumé

Plusieurs applications smartphones, bon marché et facilement accessibles, proposent un suivi du sommeil en temps réel, ce qui les a rendues populaires. Cependant, la fiabilité de ces applications reste inconnue, ce qui limite leur utilisation clinique. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer la validité des paramètres enregistrés par l'application pour iPhones Sleep Time (Azumio, Inc., Palo Alto, CA, USA).

Vingt volontaires sans pathologie du sommeil ont eu leur sommeil d'enregistré en laboratoire par polysomnographie (PSG), simultanément à l'utilisation de l'application. Les paramètres rapportés par l'application ont ensuite été comparés à ceux obtenus par PSG. Une analyse a été réalisée en divisant les données issues de la PSG et du graphique de l'application smartphone en tranches (découpage du signal en périodes de durées identiques) de 15 minutes chacune.

Aucune corrélation entre la PSG et l'application smartphone n'a été trouvée pour les paramètres d'efficacité du sommeil, de pourcentage de sommeil léger, de pourcentage de sommeil profond et de latence d'endormissement. L'application smartphone sous-estimait significativement le sommeil léger de 27,9%, et surestimait significativement le sommeil profond de 11,1% et la latence d'endormissement de 15,6 min. Une comparaison par tranche a montré une faible précision globale (49,5%) due à une mauvaise discrimination entre les phases de sommeil, mais a révélé une forte précision dans la détection des périodes veille-sommeil (85,9%). L'application avait une haute sensibilité\* mais une faible spécificité\* dans la détection du sommeil (89,9% et 50%, respectivement).

Cette étude montre que les paramètres absolus et les stades de sommeil reportés par l'application pour iPhones Sleep Time (Azumio, Inc.) étaient faiblement corrélés avec ceux obtenus avec la PSG. De futures études comparant la détection des périodes veille-sommeil par l'application smartphone et par l'actimétrie sont nécessaires pour évaluer une potentielle utilité clinique de cette application smartphone.

### Commentaire

Cette étude est une des rares ayant évalué la correspondance entre les paramètres de sommeil objectifs issus d'une application smartphone et le « gold standard » qu'est la polysomnographie. Les auteurs ont mis en évidence la faible capacité de l'application smartphone à quantifier les paramètres du sommeil. De plus, malgré une haute sensibilité

dans la détection des périodes veille-sommeil, les résultats de cette étude démontrent que la précision de détection de l'application smartphone sera d'autant plus faible que les difficultés de sommeil seront présentes comme c'est le cas dans l'insomnie, par exemple.

Il est important de souligner le faible nombre de participants dans cette étude ce qui en fait sa principale limite. L'étude décrite ici ne permet pas de généraliser ces conclusions à l'ensemble des applications smartphones qui proposent de quantifier les paramètres de sommeil et de détecter les stades de sommeil. Toutefois, elle apporte des réponses sur ces limites d'utilisation, en particulier en clinique. Les auteurs n'ayant comparé qu'une seule application smartphone, il serait intéressant d'en tester plusieurs afin de comparer leurs efficacités relatives. Une autre limite de cette étude est l'absence de comparaison des données issues de l'application aux autres méthodes de quantification des paramètres de sommeil objectives comme l'actimétrie ou subjectives comme l'agenda du sommeil ou les questionnaires. Cette comparaison permettrait d'estimer le niveau de précision des applications, puisque les autres méthodes (actimétrie, ...) citées, ont, elles aussi des degrés d'exactitude plus ou moins faibles au regard de la polysomnographie. Les auteurs suggèrent, en effet, la validation de ces applications pour smartphone au regard de l'actimétrie afin de remplacer ce dispositif qui peut être coûteux et fastidieux pour le patient.

### Une nouvelle application 'mHealth' pour suivre le traitement des patients atteints d'apnée du sommeil.

Isetta V, Torres M, González K, Ruiz C, Dalmases M, Embid C, *et al.*  
A New mHealth application to support treatment of sleep apnoea patients. *J Telemed Telecare*. 2015 Dec 15.

#### Résumé

L'utilisation de la ventilation à pression positive continue (Continuous Positive Airway Pressure - CPAP) est le traitement de premier choix dans le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) mais la compliance au traitement est souvent de mauvaise qualité. En conséquence, des interventions innovantes centrées sur le patient sont nécessaires pour améliorer la conformité au traitement. De par son faible coût et son ubiquité, la technologie mobile de santé (mHealth) semble particulièrement adaptée à cette dynamique. Les auteurs ont développé une application mHealth appelée « APPnea » dont le but est de promouvoir le suivi du traitement par CPAP par le patient lui-même. Cette étude visait donc à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'APPnea auprès d'un groupe de patients SAOS.

Les patients ont utilisé APPnea pendant six semaines consécutives durant lesquelles des questions relatives au traitement du SAOS (utilisation de la CPAP, activité physique et régime alimentaire) étaient posées. Après avoir participé à l'étude, les patients donnaient leur avis sur APPnea de façon anonyme.

Soixante patients atteints de SAOS et recevant un traitement par CPAP ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 56,10 ans et l'index d'apnées-hypopnées moyen était de 47,25 événements/heure. Au total, 63% des participants ont complété le questionnaire quotidien pour plus de 66% de la période totale de l'étude. Le traitement par CPAP était généralement bien suivi (5,3 +/-1,6 heures/nuit) comparativement à l'adhérence à la CPAP rapportée par l'association espagnole de recherche sur le sommeil (4,4 +/-1,8h/nuit). Parmi un sous-groupe de 38 patients naïfs de traitement par CPAP, les patients ayant utilisé APPnea régulièrement répondaient au traitement de façon significativement plus importante que ceux qui n'utilisaient pas l'application régulièrement. Le taux de satisfaction était globalement élevé pour la plupart des utilisateurs.

Les auteurs ont conclu que cette utilisation de l'application intervention mHealth est d'une part faisable et d'autre part satisfaisante pour les patients. Même si des essais randomisés à plus grande échelle et des études de rentabilité devraient être réalisés, cette étude démontre que l'application APPnea pourrait promouvoir la participation et améliorer la compliance au traitement des patients souffrant d'un SAOS, ce qui améliorerait probablement les résultats obtenus.

#### Commentaire

Les auteurs de cette étude ont développé une application, à but clinique, et qui paraît être particulièrement pertinente dans le cadre du suivi et d'une amélioration de la réponse au traitement par CPAP pour des patients souffrant de SAOS. En effet, les résultats montrent une adhésion forte de la part des participants tant aux réponses aux questionnaires proposés qu'à l'utilisation de la CPAP. Les résultats de cette étude confirment la validité des applications smartphones déjà observées dans le suivi des apnées obstructives du sommeil (8,9). Cette étude permet en outre de démontrer l'utilité des applications smartphones pour améliorer la réponse au traitement. L'utilisation d'applications smartphones développées en collaboration avec des cliniciens du sommeil semble donc être une méthode valide dans le cadre du suivi de traitement. Il aurait été souhaitable d'obtenir des informations relatives à la pathologie via cette application comme cela a pu être testé dans l'étude de Camacho *et al.* (10). Un tel développement aurait été complémentaire et aurait permis un suivi plus global de l'évolution de la pathologie. De plus, un échantillon de population plus important ainsi que des renseignements relatifs aux facteurs psychosociaux auraient permis de valider cette application de façon plus globale et d'évaluer les effets du niveau d'étude, par exemple, comme facteur confondant sur l'adhésion au traitement.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les trois articles décrits ci-dessus permettent d'avoir une vision d'ensemble des effets potentiellement négatifs et positifs des nouvelles technologies sur le sommeil avec une précision, notamment, de ces effets chez l'adulte. La première étude confirme chez l'adulte que l'utilisation des téléphones mobiles au moment du coucher est associée à une moins bonne qualité et à une plus courte durée du sommeil chez l'adulte comme cela a été déjà décrit chez l'enfant et l'adolescent. Les deux autres études portent sur le développement d'applications permettant d'améliorer le suivi d'un traitement et/ou le diagnostic médical. La seconde étude conclue que l'application smartphone décrite présente une faible fiabilité de quantification des paramètres de sommeil, puisqu'une faible correspondance est rapportée entre les paramètres du sommeil enregistrés par la méthode de référence et cette application, chez des sujets sans pathologie. En revanche, la troisième étude présentée indique qu'une application à visée de suivi de traitement dans le cadre du syndrome d'apnées obstructives du sommeil peut s'avérer être particulièrement utile pour les médecins et aussi les patients. Des études à plus grande échelle sont cependant nécessaires pour compléter ces premières conclusions.

## GENERAL CONCLUSION

*The three articles described above give an overview of the potential effects (negative or positive) of new technologies on sleep, with a precision regarding effects in adults. The first study confirms that bedtime mobile phones use by adults, is associated with a lower sleep quality and shorter sleep duration as it has been showed previously in children and adolescents. The other two studies describe the development of smartphone applications in order to improve treatment compliance or diagnostic. The second study reports low accuracy to detect sleep parameters of a famous sleep application. Indeed, a low correlation between the sleep parameters obtained with the gold standard method and the application has been described. On the contrary, results from the third study suggest that smartphone applications developed to improve treatment compliance in obstructive sleep apnea syndrome may be useful for patients and medical staff. Future studies are needed with larger sample sizes in order to confirm these first conclusions.*

## Lexique

**Actimétrie** : Accéléromètre placé le plus souvent sur le poignet destiné à enregistrer les mouvements sur 24h et qui permet de quantifier les rythmes veille/sommeil.

**BIS** (Bergen Insomnia Scale) : Echelle composée de 6 points en lien avec des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil. Elle permet de quantifier des problèmes d'insomnie avec un score pouvant aller de 0 à 42. Cette échelle est issue de Pallesen S. *et al.*, (2008) A new scale for measuring insomnia: the Bergen Insomnia Scale. *Percept Mot Skills*. 107(3):691-706.

**Electroencéphalographie** : enregistrement du signal électrique du cerveau via l'utilisation d'électrodes placées sur le scalp.

**FAS** (Fatigue Assessment Scale) : Echelle composée de 10 points permettant d'auto-évaluer la fatigue diurne. Le score peut aller de 0 à 50 ; plus le score est élevé, plus les problèmes de fatigue sont importants. Cette échelle est issue de Michielsen, Helen J. *et al.*, (2003). Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure. *Journal of Psychosomatic Research*, 54(4), 345-352.

**PSQI** (Pittsburg Sleep Quality Index): Questionnaire visant à auto-évaluer la qualité du sommeil dans le mois précédent via 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre (si il y a lieu). Le score peut aller de 0 à 21, un score faible indique une meilleure qualité de sommeil. Les personnes ayant un score supérieur à 5 sont considérées comme ayant des difficultés de sommeil. Ce questionnaire est issu de Buysse D.J. *et al.*, (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.

**Polysomnographie** (PSG): Examen médical destiné à étudier le sommeil et sa pathologie via l'enregistrement simultané de plusieurs variables (cardiaques, musculaires, respiratoires et cérébrales (électroencéphalographie).

**Sensibilité** (statistiques) : Probabilité que le test soit positif en cas de pathologie avérée (dans ce contexte).

**Spécificité** (statistiques) : Probabilité que le test soit négatif en cas de non pathologie (dans ce contexte).

## Publications de référence

**1 Calamaro CJ, Mason TBA, Ratcliffe SJ.** Adolescents living the 24/7 lifestyle: effects of caffeine and technology on sleep duration and daytime functioning. *Pediatrics*. juin 2009;**123**(6):e1005-1010.

**2 Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Minowa M, Suzuki K, et al.** The association between use of mobile phones after lights out and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide cross-sectional survey. *Sleep*. août 2011;**34**(8):1013-20.

**3 Nathan N, Zeitzer J.** A survey study of the association between mobile phone use and daytime sleepiness in California high school students. *BMC Public Health*. 2013;**13**:840.

- 4 Thomée S, Härenstam A, Hagberg M.** Mobile phone use and stress, sleep disturbances, and symptoms of depression among young adults—a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2011;11:66.
- 5 Van den Bulck J.** Adolescent use of mobile phones for calling and for sending text messages after lights out: results from a prospective cohort study with a one-year follow-up. *Sleep*. sept 2007;30(9):1220-3.
- 6 Rosário S, Fonseca JA, Nienhaus A, da Costa JT.** Standardized assessment of psychosocial factors and their influence on medically confirmed health outcomes in workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 2016;11:19.
- 7 Bruni O, Sette S, Fontanesi L, Baiocco R, Laghi F, Baumgartner E.** Technology Use and Sleep Quality in Preadolescence and Adolescence. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2015;11(12):1433-41.
- 8 Al-Mardini M, Aloul F, Sagahyroon A, Al-Husseini L.** Classifying obstructive sleep apnea using smartphones. *J Biomed Inform*. déc 2014;52:251-9.
- 9 Nakano H, Hirayama K, Sadamitsu Y, Toshimitsu A, Fujita H, Shin S, et al.** Monitoring sound to quantify snoring and sleep apnea severity using a smartphone: proof of concept. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 janv 2014;10(1):73-8.
- 10 Camacho M, Robertson M, Abdullatif J, Certal V, Kram YA, Ruoff CM, et al.** Smartphone apps for snoring. *J Laryngol Otol*. oct 2015;129(10):974-9.

## Revue de la littérature

- Behar J, Roebuck A, Domingos JS, Geder E, Clifford GD.** A review of current sleep screening applications for smartphones. *Physiol Meas*. 2013;34(7):R29-46.
- Ko P-RT, Kientz JA, Choe EK, Kay M, Landis CA, Watson NF.** Consumer Sleep Technologies: A Review of the Landscape. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1455-61.
- Russo K, Goparaju B, Bianchi MT.** Consumer sleep monitors: is there a baby in the bathwater? *Nat Sci Sleep*. 2015;7:147-57.

## Autres publications identifiées

- Camacho M, Robertson M, Abdullatif J, Certal V, Kram YA, Ruoff CM, et al.** Smartphone apps for snoring. *J Laryngol Otol*. 2015;129(10):974-9.  
*Cet article s'ajoute à celui d'Isetta et al. (2015) et décrit une application qui permet de détecter les apnées obstructives du sommeil de façon efficace. Ces articles permettent de montrer globalement que le suivi mais aussi le diagnostic des apnées obstructives du sommeil via des applications smartphones est possible et à moindre coût.*

- Fobian AD, Avis K, Schwebel DC.** Impact of Media Use on Adolescent Sleep Efficiency. *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(1):9-14.

*Cet article permet de mettre en lumière les derniers résultats relatifs à l'utilisation des "médias" chez les adolescents et son impact sur la qualité du sommeil. Les auteurs se sont intéressés à l'utilisation des médias durant la nuit et pas seulement au moment du coucher. Les données étant peu nombreuses sur le sujet, cet article est très informatif.*

- Toon E, Davey MJ, Hollis SL, Nixon GM, Horne RSC, Biggs SN.** Comparison of Commercial Wrist-Based and Smartphone Accelerometers, Actigraphy, and PSG in a Clinical Cohort of Children and Adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2015.

*Les articles comparant la validité des applications smartphones dites ludiques par rapport aux données de sommeil acquises de façon standard sont peu nombreuses, encore moins lorsque cette validité est comparée à la polysomnographie et à l'actimétrie. Ici, les auteurs ont étudié cette validité de façon très complète chez l'adolescent et les résultats montrent de nouveau des résultats qui ne sont pas en faveur des applications smartphones.*

## Liens d'intérêts :

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

## Comité éditorial

---

**Catherine DEMAILLY-MULLIE** : Enseignant-chercheur - Faculté de pharmacie d'Amiens

**Nathalie HERLIN** : CEA-CNRS - Laboratoire Francis Perrin (URA 2453), Gif-sur-Yvette

**Michel HERY** : INRS - Direction générale - Mission veille et prospective, Paris

**Lionel LAFAY** : INCa – Département observation, veille et évaluation, Boulogne-Billancourt

**Hélène GOULARD** : InVS - Département santé travail, Bordeaux

**Caroline MARTIN et Valérie PAGNEUX**: Irstea – Dir. de la prospective, de la veille, de la valorisation de l'information scientifique et technique, Antony

**Anne MASSON** : ANSM - Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, St Denis

**Nathalie VELLY** : Ineris – Direction des risques chimiques, Verneuil-en-Halatte

## Relecteurs

---

**Jacques BIETRIX** : Cliniques vétérinaires de l'Arche, Valence

**Stéphanie BIOULAC** : Pôle universitaire Psychiatrie enfants et adolescents (SANPSY), Bordeaux

**Laurent BODIN** : Anses – Dir. évaluation des risques, Maisons-Alfort

**Maximilien DEBIA** : Université de Montréal, Dpt de santé environnementale et santé au travail, Montréal, Canada

**Emmanuel FLAHAUT** : CNRS, Institut Carnot CIRIMAT, Toulouse

**Barbara GOUGET** : Anses – Dir. scientifique des laboratoires, Maisons-Alfort

**Anthony LAUGEREY** : CNRS, Immunologie et neurogénétique expérimentales & moléculaires, Orléans

**Thierry RABILLOUD**: CEA, Laboratoire de chimie et de biologie des métaux, Grenoble

**Hervé SEITZ** : Institut Fraunhofer de thérapie cellulaire et immunologie, Postdam (De)

**Valérie SAPPIN-DIDIER**: Inra, Bordeaux

**Estelle WESTERBERG** : Anses – Dir. évaluation des risques, Maisons-Alfort

## Coordination - Anses

---

**Directeur de publication** : Roger GENET

**Rédactrice en chef** : Anne TILLOY

**Comité de rédaction** : Anne TILLOY, Louis LAURENT, Gérard LASFARGUES

**Responsable de l'édition** : Fabrice COUTUREAU

**Assistante d'édition**: Aurélie PAJON, Aude ESTEVE, 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.

