

# Nouvelle approche métabolomique appliquée à la mesure de l'exposition aux faibles doses de contaminants chimiques: incidence des pesticides et POP sur l'obésité et le diabète de type 2

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

CNRS - Laboratoire IMRCP, UMR5623 - Toulouse

Mots clés : Adiponectine, insuline, métabolomique, organochlorés, organophosphorés, pesticides, polluants organiques persistants

Le nombre de cas d'obésité mondiale a doublé depuis 1980 et triplé chez les enfants. Le plus souvent l'évolution de la prévalence du diabète se superpose à celle de l'obésité. Les causes de cette épidémie de diabète de type 2, touchant plus de 5% de la population Française, restent complexes et la suralimentation et le mode de vie sédentaire ne peuvent pas, à eux seuls, l'expliquer. Les perturbateurs endocriniens\* (PE), ubiquitaires dans notre environnement, sont capables de modifier certaines voies de signalisation cellulaire du métabolisme du glucose et des lipides. Chez l'Homme, des études épidémiologiques ont montré un lien direct entre l'exposition à certains polluants organiques persistants\* (POP), dont les insecticides organochlorés\* (OC) et les polychlorobiphényles\* (PCB) et la survenue d'un syndrome métabolique\* ou d'un diabète de type 2, dans les années qui suivent une exposition aiguë (1). Les restrictions dans l'utilisation des OC et des PCB, liées à la convention de Stockholm de 2001 ont entraîné une diminution de ces polluants, mais certains métabolites du DDT tel le dichlorodiphényldichloroéthylène (p,p'-DDE) et l'hexachlorobenzène (HCB) ou les PCB, persistants et bioaccumulables, sont encore retrouvés dans de nombreux organismes vivants. Pour les pesticides organophosphorés (OP), il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur les conséquences pour l'Homme, liées à une exposition prénatale à ces substances, alors que des études sur l'animal ont montré un effet (2). Il est apparu nécessaire de développer de nouveaux outils d'investigations, permettant de relier de faibles doses de polluants chimiques à des effets mesurables sur la santé humaine. C'est dans ce contexte que la première publication de cette note, une étude métabolomique\* chez l'adulte menée par Salihovic et al. (mars 2016), cherche à identifier les signaux enzymatiques, métaboliques et hormonaux perturbés par des faibles doses d'OC. Dans la seconde publication, Debost-Legrand et al (avril 2016), cherchent à relier l'exposition prénatale à des cocktails complexes de faibles doses de POP, OC et OP et la modification dans la sécrétion de deux hormones du métabolisme du glucose: l'insuline et l'adiponectine. Ces deux études permettent de passer de l'analyse des effets épidémiologiques, souvent liés à des expositions aiguës, à l'identification des mécanismes de signalisation cellulaire grâce au métabolome, modifié par une exposition à un ou plusieurs agents chimiques. Ce changement d'échelle représente une avancée majeure dans l'approche des effets moléculaires exercés par de faibles doses de mélanges complexes. Dans les deux publications présentées, c'est le métabolisme du glucose et des lipides qui semble être le plus impacté par ces cocktails de polluants, renforçant l'hypothèse d'une incidence continue de certains perturbateurs endocriniens, OC et OP sur le diabète de type 2 et l'obésité.

## Effet métabolomique de l'exposition au p,p'-DDE et HCB chez l'Homme.

Sauhovic S. et al. (2016). The metabolic fingerprint of p,p'-DDE and HCB exposure in humans. *Environ Int*, vol. 88: p 60-66.

### Résumé

L'étude menée en Suède sur un échantillon de 1016 participants a pour objet d'établir un lien entre une exposition à des pesticides OC et une modification d'une carte métabolique très étendue. Pour ce faire, les auteurs ont analysé les échantillons de sérums, stockés d'une étude précédente menée en 2001, portant sur l'analyse des causes de pathologies cardiovasculaires chez les personnes âgées (>70 ans). Dans cette étude, les deux OC suivis sont l'HCB et le p,p'-DDE. Les taux sériques des deux OC sont déterminés après

une préparation d'échantillon SPE\* et analysés par GC-HRMS\* en mode SIM\*. Cette technique permet d'obtenir des limites de détection (LOD), normalisées par rapport aux lipides sériques (g.l.s) : 2.13 ng/g.l.s pour p,p'-DDE et 14.1 ng/g.l.s pour HCB. Pour constituer une carte métabolique de chaque participant, les auteurs ont réalisé une analyse métabolomique non ciblée, par couplage UPLC-HRMS\*. La méthode proposée par les auteurs assure la détection de 7522 métabolites par comparaison des masses mono-isotopiques\*. En ajoutant deux niveaux d'identification avec la comparaison des profils de fragmentation et des grandeurs de rétention UPLC, les auteurs ont correctement attribué 204 structures. Pour établir un lien entre les métabolites analysés et les taux sériques des deux OC, une régression multivariée est réalisée après transformation logarithmique des concentrations normalisées des deux OC et introduction des con-

centrations des 204 métabolites identifiés dans la régression. Pour éviter des influences extérieures à la seule exposition aux OC, les auteurs ont pris en compte des données liées au niveau d'études, tabagisme, activité physique et quantité d'alcool et d'énergie absorbée. Une correction de Bonferroni\* a été appliquée pour ces tests multiples afin d'éviter un trop fort taux de faux positifs. Les résultats obtenus montrent un taux médian de p,p'-DDE de 309 ng/g.l.s et de HCB de 40.8 ng/g.l.s. Concernant les 204 métabolites identifiés, ils représentent une grande diversité de voies métaboliques: acides aminés et leurs dérivés, peptides, stéroïdes et leurs dérivés, alcools et polyols, sels biliaires, acides gras, glycérophospholipides, sphingolipides\* et glycérolipides\*. Cette étude montre une association significative entre le taux de p,p'-DDE détecté et 11 métabolites impliqués dans le métabolisme des lipides: 3 acides gras, 2 sphingolipides, 1 monoglycéride\*, 4 glycérophospholipides et 1 flavonoïde\*, un métabolite d'origine végétale apporté par l'alimentation qui semble s'accumuler parallèlement au p,p'-DDE. Pour l'exposition au HCB, un lien est retrouvé avec 5 métabolites lipidiques: 1 dérivé de l'acide cinnamique\*, 1 acide gras, 3 glycérophospholipides. L'exposition au p,p'-DDE entraîne une diminution du taux des 8 métabolites lipidiques et une augmentation pour 3 parmi les 11 identifiés, alors que des taux croissants de HCB sont reliés à une élévation du taux des 5 métabolites lipidiques.

### Commentaire

Cette étude représente la première étude métabolomique à large échelle (1016 participants, 7522 métabolites tracés), cherchant à relier les taux circulants de deux pesticides OC à une modification des profils métaboliques. Le premier résultat marquant de l'étude est le taux très élevé (100%) de détection des deux OC dans l'ensemble des participants, démontrant la bioaccumulation et la persistance du HCB et du p,p'-DDE. L'approche métabolomique de cette étude est particulièrement pertinente, puisque des taux d'OC circulants peuvent être reliés à une variation de la concentration de métabolites spécifiques. Dans une première catégorie, une augmentation du taux de p,p'-DDE est associée à une diminution du taux de quatre glycérophospholipides, deux sphingolipides et deux acides gras, alors que le taux d'une autre famille d'acides gras, (1 monoglycéride) est significativement augmenté. Ce résultat suggère plusieurs récepteurs au p,p'-DDE couplés à des voies d'activation et de désactivation. Différentes études épidémiologiques, comme celles menées en 2014 par Floegel et al. (3) ou Ganna et al. (4) ont démontré le lien entre des taux faibles de différentes classes de phosphatidylcholines, sphingomyélines ou flavonoïdes et le diabète de type 2 ainsi que certaines affections coronariennes. En 2011, Floegel et al. (5) ont démontré l'implication des lysophosphatidylcholines dans certains processus de signaux cellulaires et des transporteurs d'acides gras au sein des tissus, en association avec le phosphatidylglycérol. Les résultats obtenus par les auteurs suggèrent que certains perturbateurs endocriniens, tel le p,p'-DDE, influençant le taux de lysophosphatidylcholines circulants, peuvent jouer un rôle dans le développement de certaines affections cardio-métaboliques dans lesquelles ces médiateurs sont impliqués. Les auteurs montrent qu'une exposition au p,p'-DDE entraîne une élévation du taux de monoacylglycérol, qui joue

un rôle essentiel de médiateur chimique contrôlant la sécrétion d'insuline et l'obésité chez la souris (6). Concernant l'exposition au HCB, la majorité des métabolites perturbés, sont impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines du plasma, qui assurent le contrôle du métabolisme lipidique global d'un individu. Les résultats obtenus dans cette étude confirment les travaux menés par Wu et al. en 2013 (7), qui avaient montré l'impact d'une exposition au HCB sur les taux de lipides sériques, cholestérol, triglycérides ainsi qu'une incidence sur le développement d'un diabète de type 2. Ces résultats permettent d'identifier les métabolites impactés par une exposition aux deux OC et confirment les études récentes de la littérature. La cartographie métabolique utilisée pourrait être appliquée à de nouvelles études, sur une population plus diversifiée (âge, état de santé général, pays). Cette méthodologie pourrait être étendue à tous les perturbateurs endocriniens suspectés, afin d'identifier précisément les signalisations cellulaires et enzymatiques affectées.

### Exposition prénatale aux polluants organiques persistants et aux pesticides organophosphorés et effets sur les marqueurs du métabolisme du glucose à la naissance

Debost-Légran A. et al. (2016). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. *Environ Res*, vol. 146: p.207-217.

### Résumé

Cette étude s'est intéressée à l'évaluation de différents biomarqueurs fœtaux du métabolisme du glucose, et aux effets d'une exposition prénatale aux POP et aux OP. Les auteurs ont utilisé les échantillons collectés auprès de 3421 femmes enceintes constituant la cohorte PELAGIE\*. Les échantillons d'urine prélevés en début de grossesse, ont été analysés par LC-MS/MS\*, afin de doser six métabolites dialkylphosphate (DAP) communs aux OP : diethyl phosphate (DEP), diethyl thiophosphate (DETP), diethyl dithiophosphate (DEDTP), dimethyl phosphate (DMP), dimethyl thiophosphate (DMTP) et dimethyl dithiophosphate (DMDTP). L'étude a également permis de doser neuf congénères de PCB et trois OC: le beta-hexachlorocyclohexane ( $\beta$ HCH), le p,p'-DDE et l'HCB. Concernant les biomarqueurs du métabolisme du glucose, les auteurs ont dosé l'insuline par une technique immuno-radiométrique\* et l'adiponectine par une technique ELISA\*, à partir du sang de cordon de 268 nouveau-nés. Les DAP sont retrouvés dans 92% des échantillons d'urine avec une concentration médiane de 38.8 nmol/L. Les métabolites de DMP, DMTP et DMDTP sont majoritaires avec une concentration médiane de 30.6 nmol/L. Les pesticides OC et huit PCB sont retrouvés dans 74% des échantillons de sang de cordon. Le congénère PCB153 est retrouvé dans 100% des échantillons sanguins. Pour l'ensemble des 268 échantillons, le p,p'-DDE est le métabolite majoritaire, avec une concentration médiane de 0.19  $\mu$ g/L. L'étude montre une augmentation significative (> 25%) du taux d'insuline dans le sang de cordon, quand la concentration en DAP augmente de 14.6 à 85.6 nmol/L. Ce phénomène est plus marqué avec une augmentation des métabolites de DMP, DMTP et DMDTP. Le taux d'insuline diminue de 15% quand la concentration en

PCB des congénères 118, 138 et 170 passe de 0.2 à 0.46 nmol/L. Pour le congénère 153, la variation est de 28% dans la gamme de concentration 0.07 – 0.15 µg/L. Pour l'adiponectine, aucune interaction n'est observée avec cette même classe de DAP et PCB. Pour les OC, une diminution significative (27%) du taux d'insuline et (19%) du taux d'adiponectine est observée en lien avec une exposition au p,p'-DDE, dans la gamme 0.1-0.29 µg/L, mais seulement chez les filles.

### Commentaire

L'étude montre le lien qui existe entre une exposition prénatale à des pesticides persistants OC ainsi qu'à des PCB et le taux d'insuline et d'adiponectine mesuré à la naissance. Un premier résultat important montre que pour 100% des 268 échantillons de sang de cordon analysés, le congénère PCB153 est retrouvé à une concentration > 0.110 µg/L. Pour PCB153, le lien entre l'exposition à ce POP et la diminution du taux d'insuline n'est pas influencé par l'indice de masse corporelle de l'enfant à la naissance, suggérant que cette exposition entraîne également une diminution du poids du fœtus. Cette hypothèse formulée par les auteurs, se retrouve dans les travaux de Casas et al. menés en 2015, démontrant le lien entre l'exposition au PCB153 et la diminution du poids de l'enfant à la naissance (8). Pour l'adiponectine, un effet marqué est observé pour l'exposition au p,p'-DDE, uniquement chez les filles. Ces résultats confortent ceux obtenus en 2012 par Valvi et al. (9) qui avaient démontré le lien entre une exposition au p,p'-DDE et le surpoids observé uniquement chez les jeunes filles. Une diminution du taux d'adiponectine en lien avec un taux élevé de p,p'-DDE avait également été associé à une augmentation du ratio de nouveau-nés prématurés par Martos-Moreno et al. (10). Dans cette même étude, Martos-Moreno et al suggéraient que la diminution de sécrétion d'adiponectine était également liée à une diminution du métabolisme du glucose. Ces résultats, corrélés à ceux obtenus dans cette publication, montrant une diminution du taux d'insuline liés à une exposition au p,p'-DDE chez les filles, sont en accord avec ceux obtenus par La Merrill et al. en 2014, montrant chez la souris exposée au DDT, une diminution de la thermogénèse et du métabolisme du glucose et des lipides (11). Le taux d'insuline à la naissance est également très influencé par le taux urinaire de DAP de la mère au début de la grossesse. Ce résultat démontre les effets d'une exposition prénatale et sont en accord avec les travaux de Lasram et al. (12) qui avaient observé le lien entre le taux de DAP, l'hyperglycémie et le diabète de type 2 chez l'adulte. Un point fort de cette étude est le nombre important de contaminants suivis, mettant en avant les effets croisés des mélanges de polluants, mais l'étude devra être approfondie en élargissant le nombre de marqueurs métaboliques. Le nombre d'échantillon et la couverture géographique devront également être étendus pour bien identifier toutes les voies métaboliques altérées par des doses faibles d'exposition.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles présentés dans cette note montrent l'apport de l'approche métabolomique, qui consiste à identifier et quantifier les métabolites présents dans une cellule, un tissu, un organe ou un organisme, dans l'analyse des effets d'une exposition à différents agents chimiques. L'étude menée par Salihovic et al. a permis de concevoir une carte non ciblée de plus de 200 métabolites caractéristiques de chaque individu. A partir de cette cartographie, il a été possible d'identifier plusieurs récepteurs spécifiques du p,p'-DDE. Cette molécule qui a déjà été identifiée comme possédant un effet anti-androgénique, a présenté ici un effet sur le métabolisme des lipides. Pour le second pesticide OC étudié, l'HCB, une autre voie de contrôle du métabolisme lipidique est perturbée, par l'intermédiaire de métabolites régulant des lipoprotéines du plasma. Cette étude a montré que la totalité des 1016 participants ont des taux sériques élevés de HCB (40.8 ng/g.l.s) et de p,p'-DDE (309 ng/g.l.s). Dans l'étude menée par Debost-Legendre et al. l'approche métabolomique a été appliquée au suivi particulier de deux hormones, impliquées dans le métabolisme du glucose : l'insuline et l'adiponectine. Cette étude ciblée a montré qu'il est possible de suivre les effets d'un grand nombre de contaminants très variés : des pesticides OP et OC et plusieurs congénères PCB. Les résultats montrent que la totalité des 268 échantillons de sang de cordon analysés ont des taux élevés de PCB153 (> 0.11µg/L). Il apparaît également que ce PCB particulier entraîne une diminution de 28% du taux d'insuline à la naissance, en fonction de la concentration. Ici aussi le p,p'-DDE montre une forte influence sur le taux d'insuline et d'adiponectine avec des concentrations comprises entre 0,1 et 0,29 µg/L. Concernant les pesticides OP, le taux d'insuline à la naissance est très influencé par le taux urinaire de DAP en début de grossesse.

Au-delà de la toxicité aiguë de l'ensemble des agents chimiques étudiés ici, l'approche métabolomique a démontré d'autres effets induits par ces perturbateurs endocriniens. Ces effets avérés sur le métabolisme du glucose et des lipides incitent les auteurs à incriminer ces agents chimiques dans l'incidence du diabète de type 2 et de l'obésité.

## GENERAL CONCLUSION

*These two publications show the contribution of the metabolomic approach, which consists in the identification and quantification of the metabolites present in a cell, tissue, organ or living organism, in the determination of the exposure effects to various chemical agents. The study carried out by Salihovic et al. used a not targeted fingerprint of more than 200 metabolites characteristic of each sample. With this fingerprint, it was possible to identify several specific receptors for p,p'-DDE. This molecule which was already identified as anti-androgenic agent, showed in this study, an effect in lipids metabolism. For the second OC pesticide studied, HCB, another way of control is disturbed, with metabolites controlling lipoproteins in plasma. This study showed that all of the 1016 participants have high levels of HCB (40.8 ng/g.l.s) and p,p'-DDE (309 ng/g.l.s). In the study carried out by Debost-Legend et al., the metabolomic approach was applied to the specific quantification of 2 hormones, involved in glucose metabolism: insulin and adiponectin. This targeted study show the power of the method for the determination of the effects of a great number of varied contaminants: pesticides, OP and OC, PCB. The results show that all of the 268 samples of cord blood serum have high levels of PCB 153 (> 0.110µg/L). It also appears that this particular PCB involves a reduction of 28% of the insulin rate at birth, according to the concentration. p,p'-DDE shows a strong influence on the insulin and adiponectin levels with weak concentrations, ranging from 0.1 to 0.29 µg/L. Regarding to OP pesticides, insulin level at birth is influenced by urinary levels of DAP at the beginning of the pregnancy. Beyond the acute toxicity of all chemical agents studied in these publications, the metabolomic approach showed other effects induced by these molecules which are endocrine disruptors. These proven effects on glucose and lipids metabolism induce the authors to involve these chemical agents in the incidence of type 2 diabetes and obesity.*

## Lexique

**Acide cinnamique** : composé organique des plantes de la famille des phénylpropanoïdes et précurseur des flavonoïdes  
**Correction de Bonferroni** : méthode d'analyse statistique qui permet de se prémunir contre l'augmentation du risque de rejeter une hypothèse à tort lors de tests multiples, le principe consistant à réaliser les tests avec un seuil de signification plus petit que 5% et de choisir cette valeur de telle sorte qu'après inflation due aux comparaisons multiples, le niveau global atteint soit de 5%.  
**Cohorte PELAGIE** : Étude Longitudinale portant sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance, réalisée en Bretagne de 2002 à 2006.  
**Elisa** : Dosage immuno-enzymatique sur support solide.

**Flavonoïde** : famille de métabolites secondaires de plantes, classée parmi les polyphénol dérivés du noyau flavone

**GC-HRMS** : chromatographie gazeuse couplée à un détecteur de spectrométrie de masse haute résolution.

**Immuno-radiométrique** : dosage spécifique sans compétition par anticorps marqués.

**Lipides complexes** : hétérolipides contenant des groupes phosphate, sulfate ou glucidique, sur une base de glycérol, sphingosine, choline, sérine estérifiés par des acides gras longs.

**LC-MS/MS** : Chromatographie liquide couplée à un détecteur de spectrométrie de masse.

**Masse mono-isotopique** : masse d'une molécule calculée à partir des isotopes les plus abondants.

**Métabolomique** : étude de l'ensemble des métabolites formant le métabolome, et présents dans un organite, une cellule, un tissu, un organe ou un organisme.

**Organochlorés** : molécules organiques renfermant au moins une liaison carbone-chlore, pour les pesticides ce sont généralement des insecticides ou fongicides

**Organophosphorés** : molécules organiques ayant au moins une liaison carbone-phosphore, pour les pesticides ce sont généralement des insecticides ou herbicide.

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

**Polluants organiques persistants** : molécules qui résistent aux dégradations, qui s'accumulent dans les tissus des organismes vivants et présentent des effets nuisibles sur la santé humaine et l'environnement.

**Polychlorobiphényles** : composés aromatiques organochlorés dérivés du biphényle.

**SIM** (Selected Ion Monitoring): analyseur de masse paramétré pour ne détecter qu'un ion choisi.

**SPE** (Solid Phase Extraction) : méthode de préparation de l'échantillon permettant de séparer les éléments d'un mélange par adsorption sélective.

**Syndrome métabolique** : troubles d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, et qui vont provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose.

**UPLC-HRMS** : chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à un détecteur de spectrométrie de masse haute résolution.

## Publications de référence

**1 Starling AP, Umbach DM., et al.** Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2014;0:1-7.

**2 Slotkin TA.** Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol* 2011;31(3):297-301.

**3 Floegel A, Stefan N, et al.** Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 2013;62:639-648.

**4 Ganna A, Salihovic S**, et al. Large-scale metabolomic profiling identifies novel biomarkers for incident coronary heart disease. *PLoS Genet* 2014;10(12):1-10.

**5 Floegel A, Drogan D**, et al. Reliability of serum metabolite concentrations over a 4-month period using a targeted metabolomic approach. *PLoS One* 2011;6(6):1-10.

**6 Kleberg K, Nielsen LL**, et al. Evaluation of the immediate vascular stability of lipoprotein lipase-generated 2-monoacylglycerol in mice. *Biofactors* 2014;40(6):596-602.

**7 Wu H, Bertrand KA**, et al. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses' health study and meta analysis. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):153-161.

**8 Casas M, Nieuwenhuijsen M**, et al. Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ Int* 2015;74:23-31.

**9 Valvi D, Mendez MA**, et al. Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2012;120(3):451-457.

**10 Martos-Moreno GA, Barrios V**, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009;161:381-389.

**11 La Merrill M, Kary E**, et al. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014;9(7):1-11.

**12 Lasram MM, Dhoub IB**, et al. A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology* 2014;322:1-13.

## Revue de la littérature

**Evangelou E, Ntritsos G**, et al. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016;91:60-68.

**Dhoub IB, Annabi A**, et al. Carbamate pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review. *J Appl Biomed* 2016;14:85-90.

**Athersuch T**. Metabolome analyses in exposome studies: Profiling methods for a vast chemical space. *Arch Biochem Biophys* 2016;586:177-186.

## Autres publications identifiées

**Meng G, Feng Y**, et al. Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res* 2016;146:125-135  
*Cette publication présente les mesures d'exposition pour un large panel de pesticides (OC, OP, POP, PCB) et le lien avec le développement d'asthme chez l'enfant. La publication n'a pas été retenue car l'identification des signaux cellulaires n'est pas réalisée.*

**Quijano L, Yus V**, et al. Chronic cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus, carbamate and pyrethroid and pyrethrin pesticides through fruit and vegetables consumption in the region of Valencia (Spain). *Food Chem Toxicol* 2016; 89:39-46.

*Cette publication présente le suivi de 84 pesticides par différentes techniques analytiques afin d'estimer l'effet cumulatif. La publication n'a pas été retenue car aucun lien n'est établi entre cet effet cumulatif et un risque sur la santé.*

**Butler-Dawson J, Galvin K**, et al. Organophosphorus pesticide exposure and neurobehavioral performance in Latino children living in an orchard community. *NeuroToxicology* 2016; 53:165-172.

*La publication présente l'évaluation de l'exposition aux OP par le dosage de résidus a lieu d'habitation. Un lien est établi entre cette exposition et la diminution des performances d'apprentissage des enfants. La publication n'a pas été retenue car l'approche métabolomique n'est pas envisagée.*

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt