

Les effets de l'exposition simultanée au cadmium et au chlorpyrifos

Radhouane CHAKROUN | r_chakroun@yahoo.fr

De l'Institut de Santé et de Sécurité au Travail à Tunis. Invité à King Abdulaziz University, Department of Environmental Sciences, Faculty of Meteorology, Environment and Arid Land Agriculture, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia

Mots clés : Antagonisme, cadmium, chlorpyrifos, exposition simultanée, stress oxydatif

Le chlorpyrifos (CPF) est un pesticide organophosphoré largement utilisé à travers le monde, essentiellement dans le domaine agricole, mais également en milieu urbain. Ce pesticide persistant présente des effets toxiques tels que des effets neurologiques liés à l'inhibition de la cholinestérase. Des études animales ont montré des effets hépatiques qui se traduisent par un stress oxydant et une altération de l'ADN. Le rapport de l'EFSA (2013) sur les résidus de pesticides dans les aliments indique que le CPF représente la majorité des cas de dépassement de la valeur toxicologique de référence à court terme. D'autre part, selon l'EFSA, l'alimentation est la première source d'exposition humaine au cadmium (Cd) en dehors du tabac. Cet élément est hautement toxique puisqu'il peut être à l'origine d'une insuffisance rénale et a été associé à une augmentation du risque de cancer. A ce titre, il a été classé par le CIRC dans le groupe 1 des agents cancérigènes. Sur le plan professionnel, les exploitants et les ouvriers agricoles, ainsi que les travailleurs dans la fabrication ou la formulation de pesticides sont particulièrement exposés au CPF. L'exposition professionnelle au cadmium est rencontrée essentiellement dans les travaux miniers, les industries de fabrication de batteries et de traitement de surfaces. Le Cd et le CPF ont individuellement fait l'objet de plusieurs études toxicologiques, mais dans la vie réelle, l'Homme peut être exposé simultanément aux deux substances, notamment à travers l'alimentation et/ou leurs activités professionnelles. Les deux publications sélectionnées pour cette note étudient la toxicité subchronique combinée du chlorpyrifos et du cadmium, sur le foie et le cerveau de rats exposés par voie orale, et à des doses comparables aux niveaux d'exposition réels.

Analyse métabolomique de l'hépatotoxicité combinée du chlorpyrifos et du cadmium chez les rats

XU MY. et al. (2017). Metabolomic analysis for combined hepatotoxicity of chlorpyrifos and cadmium in rats. *Toxicology*, 384 : p.50-58.

Résumé

Cette étude avait pour objectif d'étudier les effets hépatotoxiques dus à une exposition subchronique combinée au chlorpyrifos (CPF) et au cadmium (Cd), à des doses pertinentes du point de vue de l'environnement. Des groupes de six rats ont été exposés pendant 90 jours, par voie orale aux substances seules ou en association et à trois doses : une faible (1/135 DL₅₀*), une moyenne (1/45 DL₅₀*) et une forte (1/15 DL₅₀*). L'examen histologique a montré que la dégénérescence vacuolaire et l'hémorragie des sinusoides étaient plus sévères au niveau des tissus hépatiques chez les rats traités avec la dose la plus forte du mélange CPF-Cd. Les analyses biochimiques ont montré que l'exposition au chlorpyrifos et/ou au cadmium engendrait un stress oxydatif au niveau du foie des rats. Traduisant une action antagoniste, l'augmentation de la concentration en malonaldéhyde était moins importante chez les rats exposés au mélange des deux substances que chez ceux exposés à l'une de ces deux substances. L'analyse métabolomique des tissus de foie a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM*). Cette analyse a mis en évidence une modification du profil métabolique des rats

exposés par rapport au groupe témoin et également celui des groupes exposés aux mélanges par rapport aux groupes mono-exposés. Elle a permis d'identifier onze métabolites dont les concentrations étaient significativement augmentées ou diminuées chez les rats traités par rapport au groupe témoin. Trois de ces métabolites étaient spécifiques de la co-exposition : l'acide butanoïque, le myo-inositol et l'urée. Les résultats de l'étude des interactions métaboliques entre les deux substances suggèrent que le cadmium pourrait accélérer le métabolisme hépatique du chlorpyrifos.

Commentaire

Cette étude a évalué les effets au niveau du foie de l'exposition subchronique individuelle et combinée au cadmium et au chlorpyrifos. Des effets antagonistes ont été mis en évidence. Cet antagonisme concerne aussi bien la peroxydation lipidique (témoin du stress oxydatif) que le métabolisme des deux substances. L'approche métabolomique adoptée dans ce travail est intéressante à plus d'un titre, d'abord elle a permis d'étudier les variations métaboliques qui peuvent avoir lieu lors d'une exposition individuelle ou simultanée au cadmium et au chlorpyrifos. Lorsque combinée aux techniques de spectroscopie infrarouge et de résonance magnétique nucléaire, les chercheurs ont pu aborder les aspects mécanistiques pour expliquer l'antagonisme observé et qui serait dû non pas à la complexation directe CPF-Cd, mais plutôt à l'accélération de la dégradation du CPF par le Cd. Bien que les cinétiques métaboliques puissent être différentes chez l'Homme (1), et que même chez l'Homme, il existe des variabilités génétiques par rapport à la métabolisation des substances toxiques tel

que le chlorpyrifos (2), les résultats de cette étude chez les rats incitent à prendre en considération ces interactions lors de l'évaluation des risques sanitaires liés à la co-exposition aux deux substances. A ce titre, il serait intéressant d'étudier les variations potentielles de leurs profils métaboliques chez l'Homme en se basant sur les activités professionnelles, les habitudes alimentaires (incluant la consommation d'eau) et les lieux de résidence. Une telle approche pourrait apporter des informations utiles aux évaluateurs des risques sanitaires et à la surveillance biologique de l'exposition professionnelle, qui utilise souvent les métabolites urinaires comme indicateurs biologiques d'exposition aux polluants chimiques.

Toxicité conjointe du chlorpyrifos et du cadmium sur le stress oxydatif et l'altération mitochondriale dans les cellules neuronales

XU MY. et al. (2017) Joint toxicity of chlorpyrifos and cadmium on the oxidative stress and mitochondrial damage in neuronal cells. *Food Chem Toxicol*, 103 : p.246-52.

Résumé

La même équipe de chercheurs a étudié les effets subchroniques combinés du chlorpyrifos (CPF) et du cadmium (Cd), cette fois sur le stress oxydatif au niveau du cerveau. Les mêmes doses que dans l'étude précédente (considérées comme étant pertinentes du point de vue de l'environnement) ont été administrées par voie orale pendant 90 jours. Ainsi, 16 groupes de 6 rats ont reçu des doses faibles, moyennes ou fortes de CPF (0 ; 1,7 ; 5 et 15 mg/Kg/j), de Cd (0 ; 0,7 ; 2 et 6 mg/Kg/j), ou un mélange des différentes combinaisons de doses pour les groupes de rats exposés aux deux substances. Les paramètres biochimiques indicateurs de stress oxydatif ont été analysés dans les surnageants, obtenus par centrifugation des homogénats des tissus cérébraux. L'étude des lésions mitochondriales, ainsi que la mesure des espèces réactives à l'oxygène ont été réalisées par cytométrie de flux sur des cellules humaines de neuroblastome. Les résultats montrent que l'inhibition de la cholinestérase par le CPF n'est pas affectée par la co-exposition au Cd. Par contre, les auteurs rapportent que l'effet de peroxydation lipidique (évalué par la concentration du malonalaldéhyde) et d'oxydation protéique (évalué par la concentration de protéine carbonyle) chez les rats traités par le mélange, était inférieur ou égal à la somme des effets individuels, témoignant d'une interaction potentiellement antagoniste. Cet effet antagoniste a également été observé pour l'activité de la catalase, indicateur de la capacité antioxydante. Les deux substances ont diminué le potentiel de la membrane mitochondriale et induit la production d'espèces réactives à l'oxygène dans les cellules de neuroblastome étudiés. Les traitements par les mélanges des deux substances n'ont pas produit d'effets supérieurs à la somme des effets individuels mesurés, ce qui suggère que le CPF et le Cd pourraient avoir une interaction antagoniste dans la génération du stress oxydatif.

Commentaire.

Le stress oxydatif joue un rôle important dans les lésions tissulaires induites par l'exposition aux polluants chimiques. Le traitement individuel par le cadmium ou le chlorpyrifos a généré dans les deux cas des stress oxydatifs d'intensité équivalente. Par contre, le traitement par les deux substances

a produit un effet de stress oxydatif inférieur ou égal à la somme des effets individuels selon le paramètre étudié. Bien que le cadmium n'interfère pas sur l'effet anticholinestérasique du chlorpyrifos aux doses administrées, il semble que le chlorpyrifos et le cadmium aient des interactions de type antagoniste au niveau du cerveau.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les faibles doses de CPF et Cd (respectivement 1,7 et 0,7 mg/Kg/j) dans les deux études ont été choisies sur la base de l'exposition humaine, qu'elle soit environnementale (essentiellement alimentaire) ou professionnelle. Elles correspondent aux doses auxquelles l'Homme est susceptible d'être exposé dans la vie réelle. Les deux études ont mis en évidence des interactions antagonistes sur le stress oxydatif dans le foie et le cerveau. En outre, l'exposition concomitante au cadmium et au chlorpyrifos aurait pour effet d'accélérer la métabolisation du chlorpyrifos, ce qui pourrait avoir un impact sur la demi-vie des métabolites urinaires. On note également une modification du profil métabolique avec, pour trois métabolites, une variation spécifique à la co-exposition. Dans le cas où ces variations métaboliques étaient confirmées chez l'Homme, elles auraient un impact sur le moment de prélèvement et sur l'interprétation des données de l'évaluation ou de la surveillance biologique de l'exposition. L'identification de métabolites spécifiques à la co-exposition chez l'Homme permettrait une meilleure évaluation des niveaux d'exposition.

GENERAL CONCLUSION

In both studies, low doses of chlorpyrifos and cadmium (1.7 and 0.7 mg/Kg/d, respectively) were chosen based on human occupational and environmental exposure (mainly by food) to these substances. The study of oxidative stress showed antagonistic interactions in both rat organs. Moreover, the metabolic profiles of individual Cd- and CPF-treated rats were different from those of rats treated with mixtures, and 3 metabolites were identified as biomarkers only in the mixture-treated group. Combined exposure accelerated chlorpyrifos metabolism which may change urinary metabolites half-life. Sampling time and biological surveillance data interpretation may be impacted if these data are confirmed in human studies. Identification of combined exposure specific metabolites in humans would allow a better biological monitoring and co-exposure assessment.

Lexique

Dose Létale 50 (DL₅₀) : quantité de substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui produit la mort de la moitié de la population animale testée.

Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (CPG-SM) : Technique permettant la séparation et l'identification de composés en mélange.

Publications de référence

1 **Tang J.** et al. (2001). Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos.*, 29 (9) : p.1201-4.

2 **Croom EL.** et al. (2010). Human variation in CYP-specific chlorpyrifos metabolism. *Toxicology*, 276 (3) : p. 184-91.

Revue de la littérature

Hernández AF. et al. (2017). Human exposure to chemical mixtures: Challenges for the integration of toxicology with

epidemiology data in risk assessment. *Food Chem Toxicol.*, 103 : p.188-93.

Minigalieva IA. et al. (2017) Experimental study and mathematical modeling of toxic metals combined action as a scientific foundation for occupational and environmental health risk assessment. A summary of results obtained by the Ekaterinburg research team (Russia). *Toxicol Rep*, 4 : p.194-201.

Marchand A. et al. (2017) Simultaneous exposures to heat and chemicals and the impact on toxicokinetics and biomonitoring. *Curr Opin Toxicol.*, 4 : p.22-27.

Timchalk C. et al. (2017). The need for non- or minimally-invasive biomonitoring strategies and the development of pharmacokinetic/pharmacodynamic models for quantification. *Curr Opin Toxicol.*, 4 : p.28-34.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt