

# RISQUES LIES AUX MELANGES DE POLLUANTS : ARTICLES PARUS DE JANVIER À MARS 2011 DANS LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE (Source PubMed)

## FAITS MARQUANTS

Des **effets neurotoxiques, obésogènes et cardiaques** sont décrits. Altération de la **différenciation cellulaire** vers un phénotype adipocytaire. L'imprégnation in utero est déterminante dans l'apparition des troubles à travers des **modifications de l'épigénome**.

### CHEZ L'HOMME

#### Effet physiopathologiques :

- L'exposition simultanée à plusieurs polluants augmente le risque de développer l'obésité, une dyslipidémie et la résistance à l'insuline, troubles qui prédisent l'installation d'un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires.
- La consommation de produits de la mer contaminés par différents polluants a un impact sur l'existence de troubles métaboliques que les sujets soient diabétiques ou pas.
- Mes niveaux d'imprégnation en PCB sont fortement associés à une augmentation de pression systolique et diastolique.

#### Effets in vitro :

- Les mélanges de polluants ont un effet prolifératif sur les cellules cancéreuses.

### CHEZ L'ANIMAL

#### Chez le rat :

- L'exposition des PCB et des PBDE induit des effets sur la dopamine synaptosomale. Les polluants ont un effet cumulatif neurotoxique.

## C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

- Une étude épidémiologique basée sur la cohorte NHANES montre que 99 % à 100 % des femmes enceintes sont exposées à plusieurs polluants.

## D. REVUE GÉNÉRALE SUR LES MÉLANGES DE POLLUANTS

- Examen de l'impact de certains perturbateurs endocriniens sur les modifications épigénétiques trans-générationnelles qui président à la différenciation du système neuroendocrinien reproducteur chez les mammifères
- Examen du niveau d'imprégnation de la population en polluants chimiques qui est considérable, et analyse de ses conséquences sanitaires et socio-économiques

## ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE

### A . EFFETS CHEZ L'HOMME

#### I. Physiopathologie des effets des mélanges de polluants :

##### ➤ Diabète

Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. **Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes.** PLoS One. 2011 Jan 26;6(1):e15977.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027626/pdf/pone.0015977.pdf>

Cette étude examine durant 20 ans chez 5115 sujets si l'exposition à des doses faibles de polluants organiques persistants POPs (8 pesticides organochlorés, 22 PCBs, et 1 polybromé biphenyl) prédit l'adiposité, la résistance à l'insuline et des dyslipidémies chez des sujets exempts de diabète. Plusieurs liens statistiques existent entre les POPs et l'existence de troubles métaboliques apparaissant à faibles doses et suivant une relation de type U inversé Parmi les pesticides, le p,p'-DDE prédit de manière évidente un IMC, une triglycérémie et un index de résistance à l'insuline (HOMA) plus élevés ainsi que des HDL plus basses. Ces résultats soulignent que l'exposition simultanée à plusieurs polluants augmente le risque de développer l'obésité, une dyslipidémie et la résistance à l'insuline, troubles qui prédisent l'installation d'un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires. L'obésité reste le facteur majeur de troubles métaboliques, mais les POPs en contribuant à l'adiposité aggravent ce risque.

---

Grandjean P, Henriksen JE, Choi AL, Petersen MS, Dalgård C, Nielsen F, Weihe P. **Marine Food Pollutants as a Risk Factor for Hypoinsulinemia and Type 2 Diabetes.** Epidemiology. 2011 Feb 28. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364465>

Cette étude transversale réalisée chez 713 habitants des îles Féroé âgés de 70-74 ans de montre un impact de la consommation de produits de la mer contaminés par différents polluants sur l'existence de troubles métaboliques que les sujets soient diabétiques ou pas.

##### ➤ Tension artérielle

Goncharov A, Pavuk M, Foushee HR, Carpenter DO. **Blood Pressure in Relation to Concentrations of PCB Congeners and Chlorinated Pesticides.** Environ Health Perspect. 2011 Mar;119(3):319-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362590>

Cette étude transversale réalisée en Alabama chez des habitants vivant à proximité de l'usine de fabrication de PCB et pesticides Monsanto montre que les niveaux d'imprégnation en PCB sont fortement associés à une augmentation de pression systolique et diastolique même chez les sujets dans les limites de tension normale. Par contre, pas d'association avec les pesticides organochlorés.

#### II. Etudes in vitro

##### ➤ Cancer

Aubé M, Larochelle C, Ayotte P. **Differential effects of a complex organochlorine mixture on the proliferation of breast cancer cell lines.** Environ Res. 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295777>

Un mélange de 15 polluants organochlorés a été testé sur différentes lignées humaines cancéreuses du sein (MCF-7, T47D, CAMA-1, MDAMB231) et dans une lignée non cancéreuse (CV-1). Dans la plupart des lignées des effets prolifératifs du mélange sont observés.

## B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL

### a) RAT

#### ➤ Neurotoxicité

Dreiem A, Okoniewski RJ, Brosch KO, Miller VM, Seegal RF. **Polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers alter striatal dopamine neurochemistry in synaptosomes from developing rats in an additive manner.** Toxicol Sci. 2010 Nov;118(1):150-9. Epub 2010 Jul 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671024>

Les auteurs étudient l'effet de l'exposition des PCB et des PBDE, seuls ou en mélange, sur les niveaux de dopamine circulante et dans les synaptosomes, ainsi que ceux de son métabolite la 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), chez des rats âgés de 7, 14, 21 jours. Les PCB réduisent plus fortement que les PBDE les niveaux de dopamine synaptosomale. L'effet des PCB est dépendant de l'âge au contraire des PBDE. La combinaison des deux montre un effet additif sur la dopamine dans les synaptosomes, plus importants à 7 jours. Ces études montrent l'importance de considérer l'effet cumulatif neurotoxique des polluants.

### b) Batracien

#### ➤ Système nerveux

Hendriks HS, Antunes Fernandes EC, Bergman A, van den Berg M, Westerink RH. **PCB-47, PBDE-47, and 6-OH-PBDE-47 differentially modulate human GABAA and alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors.** Toxicol Sci. 2010 Dec;118(2):635-42. Epub 2010 Sep 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861069>

Démonstration dans le modèle d'ovocytes de Xénope de l'effet différentiel des PCB et des polybromés et des mélanges des deux, sur les mécanismes activateur et inhibiteur du récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

## C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

#### ➤ Imprégnation

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. **Environmental Chemicals in Pregnant Women in the US: NHANES 2003-2004.** Environ Health Perspect. 2011 Jan 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233055>

Cette étude épidémiologique basée sur la cohorte NHANES étudiée entre 2003-2004 a examiné la présence de polluants chez 163 femmes enceintes. Elle montre que les femmes enceintes sont exposées à plusieurs polluants (PCBs, pesticides organochlorés, PFCs, phénols, polybromés, phtalates, hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) et perchlorates sont détectés chez 99 à 100% des femmes enceintes.

---

Ma J, Cheng J, Wang W, Kunisue T, Wu M, Kannan K. **Elevated concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans and polybrominated diphenyl ethers in hair from workers at an electronic waste recycling facility in Eastern China.** J Hazard Mater. 2010 Dec 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255916>

Cette étude a pour objectif d'analyser à partir de prélèvements capillaires, le degré d'exposition des ouvriers travaillant dans une usine de traitement des déchets électroniques. L'étude a été réalisée sur 23

hommes et 4 femmes. Comparés à une population contrôle, les ouvriers exposés montrent des niveaux significativement plus élevés de dioxines, de polybromés (PBDE) et de furanes dans les cheveux, indiquant une exposition importante à ces polluants.

---

Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, Sjödin A, Turner WE, Weihe P. **Partition of Environmental Chemicals between Maternal and Fetal Blood and Tissues.** Environ Sci Technol. 2010 Dec 17.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166449>

Cette étude examine dans les Iles Féroé, où la consommation de poissons est importante, la contamination par les polluants des tissus de la mère (tissu et sang de cordon, placenta, lait). Les substances organiques halogénées sont présentes dans les lipides sanguins à des concentrations respectivement 1.7 et 2.8 fois plus élevées que dans le sang de cordon et les tissus du cordon et placenta. Elle de 0.7 fois par rapport au lait. Le degré de chloration est inversement proportionnel au passage dans le lait. Les concentrations des composés perfluorés sont moins importantes dans le sérum de cordons que dans le sérum maternel. Les métaux lourds (Cd, Pb, Hg, Se) sont tous détectés dans les tissus fœtaux. Ces travaux montrent que les polluants traversent la barrière placentaire et se distribuent différemment entre les tissus maternels et fœtaux.

---

Tsang HL, Wu S, Leung CK, Tao S, Wong MH. **Body burden of POPs of Hong Kong residents, based on human milk, maternal and cord serum.** Environ Int. 2011 Jan;37(1):142-51. Epub 2010 Sep 15.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828823>

Un échantillon de 29 laits et de 21 sangs de cordons humains dans la ville de Hong-Kong ont été analysés pour déterminer leur teneur en HAP, pesticides organochlorés et PCB. Les concentrations mesurées sont associées à la consommation de poisson pour les PCB et pesticides et avec l'âge pour les HAP. Les contaminations les plus importantes sont en pesticides et dépassent les DJA.

#### ➤ Poisons de rivière

Stewart M, Phillips NR, Olsen G, Hickey CW, Tipa G. **Organochlorines and heavy metals in wild caught food as a potential human health risk to the indigenous Māori population of South Canterbury, New Zealand.** Sci Total Environ. 2011 Mar 12. [Epub ahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402398>

La contamination alimentaire par les poissons de rivière en PCB, dioxines, mercure, arsenic et pesticides, des populations Maoris en Nouvelle-Zélande a été analysée. Des niveaux importants sont notés présentant un risque sanitaire non négligeable de développer des maladies chroniques chez ces populations.

#### ➤ Anguilles

Tapie N, Menach KL, Pasquaud S, Elie P, Devier MH, Budzinski H. **PBDE and PCB contamination of eels from the Gironde estuary: From glass eels to silver eels.** Chemosphere. 2011 Jan 20.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256534>

Cette étude montre que les anguilles de l'estuaire de la Gironde sont contaminées aux PCB et aux polybromés à des degrés divers suivant l'espèce de l'anguille. Les niveaux élevés pour certaines espèces dépassent les normes recommandées par l'OMS ce qui représente un risque sanitaire pour les populations qui en consomment régulièrement.

#### ➤ Lait maternel

Fromme H, Raab U, Fürst P, Vieth B, Völkel W, Albrecht M, Schwegler U. **Occurrence and relevance to health of persistent organic substances and phthalates in breast milk.** Gesundheitswesen. 2011 Jan;73(1):e27-43. Epub 2011 Jan 31. [Article en allemand]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21283965>

Etude visant à évaluer l'apport de polluants chimiques (dioxines, furanes, PCB, PBDE, perfluorés) chez des nourrissons uniquement nourris par le lait maternel. Pour toutes les substances testées, l'apport journalier estimé reste en dessous de la dose journalière tolérée (DJT), basée sur une durée de vie longue. Néanmoins la somme des dioxines, furanes et PCB-DL excède cette DJT. Selon ces auteurs, l'allaitement maternel pendant les 6 premiers mois ne pose aucun problème de santé et même au delà si l'enfant commence à se nourrir par d'autres moyens.

---

Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Frøshaug M, Broadwell SL, Becher G. **Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation.** Environ Sci Technol. 2010 Dec 15;44(24):9550-6. Epub 2010 Nov 23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21090747>

Cette étude réalisée chez des mères Norvégiennes allaitantes, fournit des données chiffrées sur le taux d'élimination de différents polluants (PCB, polybromés, perfluorés) dans le lait maternel. Ils sont par mois de 1.2 à 4.7% pour les PCB et les polybromés et de 3.8 à 7.8% pour les perfluorés.

## **D. METABOLISME-BIOMONITORING**

Axelrad DA, Cohen J. **Calculating summary statistics for population chemical biomonitoring in women of childbearing age with adjustment for age-specific natality.** Environ Res. 2011 Jan;111(1):149-55. Epub 2010 Oct 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035114>

Re-évaluation du risque sanitaire après un biomonitoring de la femme enceinte exposée aux polluants après ajustement avec l'âge. L'âge est un paramètre important.

## **E. REVUE GÉNÉRALE SUR LES MÉLANGES DE POLLUANTS**

### **➤ Reproduction**

Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M. **Environment and women's reproductive health.** Hum Reprod Update. 2011 Jan 24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266373>

Les auteurs ont examiné à partir de la base de données PubMed les articles consacrés aux liens existant entre d'une part l'exposition aux perturbateurs endocriniens et d'autre part les troubles de la fertilité et fécondité féminines, les impacts sur l'accouchement et sur les modifications transgénérationnelles. Les études épidémiologiques ne sont pas toujours concluantes à cause de contraintes pratiques. Les auteurs proposent d'inclure des données issues de biomonitoring et de banques biologiques de façon à prendre en compte des paramètres comme les habitudes alimentaires et les polymorphismes génétiques, ce qui n'empêche pas dès à présent d'adopter des mesures de précaution visant à réduire l'exposition de la femme aux perturbateurs endocriniens (e.g. BPA, polybromés et phthalates)

### **➤ Effets trans-générationnels**

Walker DM, Gore AC. **Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction.** *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jan 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263448>

Cette revue examine en détail l'impact de certains perturbateurs endocriniens comme le BPA, le DES, les PCB, la vinclozoline, sur les modifications épigénétiques trans-générationnelles qui président à la différenciation du système neuroendocrinien reproducteur chez les mammifères. Les comparaisons sont faites entre les modifications épigénétiques induites par les PE et celles induites par des modifications comportementales ou physiologiques, toutes impliquant des mécanismes moléculaires communs comme la méthylation de l'ADN et des altérations des protéines histones.

➤ **Imprégnation en polluants et conséquences sanitaires et socio-économiques**

Pruss-Ustun A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R. **Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review.** *Environ Health.* 2011 Jan 21;10(1):9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255392>

Cette revue examine le niveau d'imprégnation de la population en polluants chimiques et ses conséquences sanitaires et socio-économiques. En 2004, les auteurs estiment que la pollution chimique est responsable dans le monde de 8.3% des décès et de 5.7% des années de bonne santé perdues (DALY). Les sources majeures sont dans l'ordre, les fumées issues de la combustion intérieure de combustibles solides, la pollution atmosphérique, le tabagisme passif, les particules fines émises dans le milieu professionnel, les poisons chimiques, et l'auto-emploi de pesticides. La charge corporelle en produits chimiques est donc considérable et cette revue doit servir de base pour établir des réglementations visant à réduire l'exposition de l'homme aux polluants qui est certainement encore sous-estimée. En effet, à cause de données incomplètes, l'effet de l'exposition aux dioxines, mercure, cadmium ou à l'exposition chronique aux pesticides, n'a pu être évalué.

## **F. METHODOLOGIE**

➤ **méthodologie BRAFO (évaluation des stratégies alimentaires)**

Bernhard W, Eva G, Jeljer H, Sabine K, Eva LO, Ian R, Benoît S, Jakob VK, Alessandro C. **Application of the BRAFO-tiered approach for benefit-risk assessment to case studies on natural foods.** *Food Chem Toxicol.* 2011 Feb 19. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338654>

Evaluation de la méthodologie BRAFO proposée dans le 6ème plan de la Commission Européenne pour évaluer le ratio bénéfices/risques des stratégies alimentaires basée sur l'alimentation naturelle. Cette méthodologie se révèle bénéfique dans le cadre de recommandations nutritionnelles.

➤ **méthodes CALUX et CAFLUX**

Zhao B, Baston DS, Khan E, Sorrentino C, Denison MS. **Enhancing the response of CALUX and CAFLUX cell bioassays for quantitative detection of dioxin-like compounds.** *Sci China Chem.* 2010 May;53(5):1010-1016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394221>

Ce travail montre qu'en augmentant la réponse de la signalisation cellulaire, on peut améliorer la sensibilité des méthodes CALUX et CAFLUX qui permettent de mesurer la présence de polluants dans des milieux.