

**RISQUES LIES AUX PCB et DIOXINES :
ARTICLES PARUS DE JANVIER À MARS 2011
DANS LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE (Source PubMed)**

FAITS MARQUANTS

On note des effets délétères sur le **développement, la reproduction et le système nerveux central** chez des animaux (souris, rats) dont la mère a été exposée aux PCB **durant la gestation**, et sur les **fonctions immunomodulatrices de cellules immunitaires**.

Les **modifications épigénétiques** sont de plus en plus mises en avant et les mécanismes moléculaires (rôle AhR, expression de gènes de l'apoptose, de la prolifération, voies de signalisation de l'inflammation) commencent à être de mieux en mieux identifiés.

CHEZ L'HUMAIN

Effet physiopathologiques :

- Association positive entre l'exposition aux PCB dans les 10 précédentes années et l'apparition d'un **lymphome non Hodgkinien**.
- Les PCB pourrait être un facteur significatif de la régulation de la **pression sanguine**.
- Baisse de **fécondité** chez les mères imprégnées en PCB.
- Modification du **décali pour concevoir**.
- Effet sur l'expression de gènes impliqués dans le **développement génito-urinaire**.

Effets in vitro :

- l'**expression de 221 gènes** est modulée par la dioxine, avec des effets sur la prolifération cellulaire, le métabolisme glucidique et lipidique, la transmission nerveuse et la fertilité.
- La dioxine perturbe la différenciation des sébocytes et les orientant vers le phénotype kératinocyte.
- Effets des PCB sur l'activité des récepteurs postsynaptiques activés par le neurotransmetteur GABA(A) qui pourraient aider à comprendre les **troubles neurologiques**.

CHEZ L'ANIMAL

Chez le rat :

- Les PCB administrés durant la **gestation** induisent une **masculinisation et/ou déféminisation** du système neuronal hypothalamique qui contrôle la reproduction, et perturbent le cycle oestrogénique chez les femelles.
- L'exposition prénatale aux PCB chez la rate gestante altère dès la naissance le **processus de différenciation sexuelle** régulée par les hormones neuroendocriniennes.
- La dioxine altère la fonction et la viabilité des **cellules de Sertoli** en augmentant le stress oxydatif.

Chez la souris :

- Les dioxines Inhibent la **différenciation des lymphocytes B**.
- L'activation de l'AhR par les dioxines durant la grossesse affecte le développement du **tissu mammaire**.
- Les dioxines pourraient provoquer des **problèmes cardiaques**.

ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE

A . EFFETS CHEZ L'HUMAIN

I. Physiopathologie des effets des PCB/dioxines :

➤ Effets sur la croissance

Burns JS, Williams PL, Sergeev O, Korrick S, Lee MM, Revich B, Altshul L, Del Prato JT, Humblet O, Patterson DG Jr, Turner WE, Needham LL, Starovoytov M, Hauser R. **Serum dioxins and polychlorinated biphenyls are associated with growth among Russian boys.**

Pediatrics. 2011 Jan;127(1):e59-68. Epub 2010 Dec 27.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187307>

En bref :

Dans cette étude prospective, 499 garçons Russes âgés de 8 à 9 ans ont été suivis pendant 3 ans entre 2003 et 2005. Les résultats montrent que l'exposition aux PCB et dioxines (niveaux mesurés dans le sang) est associée à un retard de croissance durant la période pré-pubère ce qui pourrait affecter l'état général de santé dans l'adolescence.

➤ Cancer

Maifredi G, Donato F, Magoni M, Orizio G, Gelatti U, Maiolino P, Zani C, Vassallo F, Scarcella C. **Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Northern Italy.**

Environ Res. 2011 Jan 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21238956>

En bref :

Etude cas/contrôles (2000 sujets) dans la ville de Brescia (Italie) sur le lien entre l'exposition aux PCB et la survenue de lymphomes non Hodgkinien. Les résultats montrent une association positive entre l'exposition aux PCB dans les 10 précédentes années et l'apparition d'un LNH. Les liens statistiques sont les plus forts dans les zones les plus polluées.

➤ Lésions cutanées

Liu J, Zhang CM, Pj C, Ji ZY, Chen X, Dong L, Ma XM, Han W, Tang NJ. **Abnormal expression of MAPK, EGFR, CK17 and TGK in the skin lesions of chloracne patients exposed to dioxins.** Toxicol Lett. 2011 Jan 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21237254>

En bref :

Mise en évidence de l'implication de voie de signalisation activant l'expression de certaines protéines du cytosquelette et de la différenciation du kératinocyte dans des biopsies de peau de patients atteints de chloracnée après exposition à la dioxine.

➤ Pression sanguine et hypertension

Goncharov A, Bloom M, Pavuk M, Birman I, Carpenter DO. **Blood pressure and hypertension in relation to levels of serum polychlorinated biphenyls in residents of Anniston, Alabama.** J Hypertens. 2010 Oct;28(10):2053-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644494>

En bref :

Etude des paramètres cardiovasculaires (tension artérielle) chez 758 habitants vivant à proximité d'une usine de production de PCB (Anniston, Alabama). Une association positive est observée entre les niveaux plasmatiques de PCB et l'augmentation de la pression diastolique et systolique, même dans les limites d'une tension normale. Les PCB pourrait être un facteur significatif de la régulation de la pression sanguine.

➤ **Concentrations sanguines et alimentation**

Knutsen HK, Kvaalem HE, Haugen M, Meltzer HM, Brantsaeter AL, Alexander J, Pöpke O, Liane VH, Becher G, Thomsen C. **Sex, BMI and age in addition to dietary intakes influence blood concentrations and congener profiles of dioxins and PCBs.** *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jan 31. doi: 10.1002/mnfr.201000243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280203>

En bref :

Ce travail s'intéresse aux concentrations sanguines de PCBs chez les consommateurs de poissons en Norvège. La corrélation entre les concentrations plasmatiques de PCB et l'alimentation est uniquement observée chez les hommes. L'indice de masse corporelle et l'âge sont deux facteurs déterminants de la concentration en PCB chez la femme mais pas chez l'homme.

➤ **Fibrome utérin**

Lambertino A, Turyk M, Anderson H, Freels S, Persky V. **Uterine leiomyomata in a cohort of Great Lakes sport fish consumers.** *Environ Res.* 2011 Feb 8. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310402>

En bref :

Etude de l'impact de la consommation de poisson de pêche sportive sur le risque de fibrome utérin. Le risque augmente de 20% par tranches de 10 ans de consommation de poisson.

➤ **Système immunitaire**

Jusko TA, De Roos AJ, Schwartz SM, Lawrence BP, Palkovicova L, Nemessanyi T, Drobna B, Fabisikova A, Kocan A, Jahnova E, Kavanagh TJ, Trnovec T, Hertz-Picciotto I. **Maternal and early postnatal polychlorinated biphenyl exposure in relation to total serum immunoglobulin concentrations in 6-month-old infants.** *J Immunotoxicol.* 2011 Jan-Mar;8(1):95-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21299357>

En bref :

Dans cette étude, les auteurs n'observent pas de liens entre d'une part l'exposition maternelle aux PCB, pourtant élevée, les concentrations de PCB chez le nouveau-né, et d'autre part les concentrations d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM, or IgE chez le nouveau né à l'âge de 6 mois.

Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. **Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy.** *Environ Res.* 2011 Feb 14. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324443>

En bref :

Cette étude examine chez 364 mères et leurs enfants au Japon, l'existence possible d'une association entre les dioxines et furanes sanguines maternelles et le risque allergique de l'enfant à 18 mois. Les risques les plus importants sont ceux d'une otite de l'oreille moyenne surtout chez les garçons.

➤ **Reproduction**

Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R. **Serum Concentrations of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Relation to in Vitro Fertilization (IVF) Outcomes.** *Environ Health Perspect.* 2011 Feb 24. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345762>

En bref :

Etude des liens entre l'imprégnation en PCB et les fausses couches précoces après une FIV chez 765 femmes. Association significative entre un défaut d'implantation et les concentrations en PCB dont le

PCB153, le plus représenté. Ces résultats pourraient rendre compte de la baisse de fécondité chez les mères imprégnées en PCB.

Cohn BA, Cirillo PM, Sholtz RI, Ferrara A, Park JS, Schwingl PJ. **Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters.** *Reprod Toxicol.* 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296657>

En bref :

L'imprégnation en PCB lors de la grossesse affecte le délai à concevoir chez les filles (298 étudiées) qui est soit allongé soit raccourci suivant la nature du PCB.

➤ **Effets chez les sujets âgés**

Lin KC, Lee HF, Kuo JR, Ke DS, Hsu SC, Wang JJ, Huang CC. **Perceived health consequences, memory impairments, and subjective memory complaints of elderly individuals exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in Taiwan.** *Environ Res.* 2011 Feb 19. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338984>

En bref :

Etude à Taiwan de l'impact de l'exposition de sujets âgés (>60 ans, 166 exposés et 162 non exposés) aux dioxines et PCB. Les sujets exposés rapportent plus de problèmes de santé, des pertes de mémoire, ce qui traduit un effet des polluants sur le comportement psychologique et le tonus physique chez les sujets âgés.

II. Etudes in vitro

➤ **Transfer placentaire**

Correia Carreira S, Cartwright L, Mathiesen L, Knudsen LE, Saunders M. **Studying placental transfer of highly purified non-dioxin-like PCBs in two models of the placental barrier.** *Placenta.* 2011 Jan 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236486>.

En bref :

Les auteurs étudient la migration placentaire de deux PCB (52 et 180) grâce au modèle de cellules humaines épithéliales en culture (lignée BeWo). Le PCB180 traverse plus rapidement la monocouche et serait plus à même d'atteindre le fœtus que ne le fait le PCB52 qui affecterait essentiellement la fonction placentaire.

➤ **Réponse inflammatoire**

Wang J, Lv X, Du Y. **Inflammatory response and insulin signaling alteration induced by PCB77.** *J Environ Sci (China).* 2010;22(7):1086-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175000>

En bref :

Dans un modèle de cellules endothéliales humaines en culture (Huvec), les auteurs montrent que le PCB77 induit l'expression de médiateurs proinflammatoires, l'adhésion de monocytes et perturbe la signalisation intracellulaire déclenchée par l'insuline.

➤ **Effets sur la mélanogénèse**

Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J, Rannug A. **The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis.** *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010 Dec;23(6):828-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973933>

En bref :

L'exposition de mélanocytes humains à la dioxine TCDD, se traduit par une activation de la signalisation AhR et de l'activité de la tyrosine kinase impliquée dans la mélanogénèse. Les cellules exposées accumulent la mélanine. L'AhR module donc l'expression des gènes de la mélanogénèse.

➤ **Effets sur les gènes**

Fracchiolla NS, Todoerti K, Bertazzi PA, Servida F, Corradini P, Carniti C, Colombi A, Pesatori A, Neri A, Deliliers GL. **Dioxin exposure of human CD34(+) hemopoietic cells induces gene expression modulation that recapitulates its in vivo clinical and biological effects.** Toxicology. 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296121>

En bref :

Etude in vitro de l'effet des dioxines sur l'expression des gènes dans les cellules hématopoïétiques humaines CD34+. Il est montré que l'expression de 221 gènes est modulée par la dioxine, avec des effets sur la prolifération cellulaire, le métabolisme glucidique et lipidique, la transmission nerveuse et la fertilité.

➤ **Cellules du corps caverneux**

Tait S, La Rocca C, Mantovani A. **Exposure of human fetal penile cells to different PCB mixtures: Transcriptome analysis points to diverse modes of interference on external genitalia programming.** Reprod Toxicol. 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334430>

En bref :

Des mélanges de PCB sont testés sur les cellules fœtales humaines du corps caverneux. L'analyse toxicogénomique montre un effet sur l'expression de gènes impliqués dans le développement génito-urinaire, avec des effets différentiels suivant le type de PCB sur le métabolisme cellulaire, la croissance ou la morphogénèse.

➤ **Sébocytes**

Ju Q, Fimmel S, Hinz N, Stahlmann R, Xia L, Zouboulis CC. **2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro.** Exp Dermatol. 2011 Apr;20(4):320-5. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01204.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410761>

En bref :

La chloracnée est une manifestation de l'intoxication à la dioxine. Les résultats de cette étude montrent que dans la lignée humaine de sébocytes SZ95, la dioxine perturbe la différenciation des sébocytes et les orientant vers le phénotype kératinocyte. L'implication du récepteur Ah est mise en évidence.

➤ **Système nerveux**

Fernandes EC, Hendriks HS, van Kleef RG, Reniers A, Andersson PL, van den Berg M, Westerink RH. **Activation and potentiation of human GABAA receptors by non-dioxin-like PCBs depends on chlorination pattern.** Toxicol Sci. 2010 Nov;118(1):183-90. Epub 2010 Sep 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819908>

En bref :

Etude de l'effet de plusieurs congénères de PCB sur l'activité des récepteurs postsynaptiques activés par le neurotransmetteur GABA(A). Les PCB faiblement chlorés agissent comme des agonistes du récepteur GABA en potentialisant la réponse induite par le GABA, tandis que certains de ces PCB sont capables d'activer à eux seuls le récepteur. Des mécanismes de compétition entre PCB sont observés ce qui peut avoir pour effet d'atténuer l'effet d'autres PCB sur l'activation du récepteur GABA. Ces effets pourraient aider à comprendre les troubles neurologiques (apprentissage, coordination motrice, mémorisation) induits par les PCB.

B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL

a) RAT

➤ Reproduction

Sarah M. Dickerson, Stephanie L. Cunningham, Heather B. Patisaul, Michael J. Woller, and Andrea C. Gore. **Endocrine Disruption of Brain Sexual Differentiation by Developmental PCB Exposure**. *Endocrinology*, 2010.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190954>

En bref :

L'objectif de ce travail est d'évaluer chez le rat l'effet d'une exposition périnatale aux PCB (PCB138, PCB153, and PCB180) sur la maturation des organes reproducteurs et sur le développement du système neuroendocrinien dans la zone préoptique, chez la descendance F1 mâle et femelle. Les résultats montrent que les PCB administrés durant la gestation induisent une masculinisation et/ou déféminisation du système neuronal hypothalamique qui contrôle la reproduction, et perturbent le cycle oestrogénique chez les femelles. Les mécanismes impliquent une action de type ostrogénique agissant sur l'expression de certains gènes. Les effets sont plus marqués chez la femelle F1. Ces résultats sont à rapprocher des observations faites chez l'homme indiquant que l'exposition environnementale aux PCB est associée à des troubles du développement comportemental et des fonctions motrices et cognitives.

Cao J, Patisaul HB, Petersen SL. **Aryl Hydrocarbon Receptor Activation in Lactotropes and Gonadotropes Interferes with Estradiol-Dependent and -Independent Prolactin; Glycoprotein Alpha and Luteinizing Hormone Beta Gene Expression**. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Dec 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187122>

En bref :

Cette étude réalisée chez le rat exposé aux dioxines montre que les cellules lactotropes et gonadotropes sont des cibles suite à la liaison des dioxines au récepteur Ah (AhR). La dioxine en interférant avec la signalisation induite par l'oestradiol perturbe l'expression de gènes comme celui de la prolactine et de l'hormone lutéinisante. Ce mécanisme pourrait rendre compte, chez l'animal, des effets des dioxines sur l'ovulation, l'implantation blastocyttaire ou la survie des nouveau-nés.

Dickerson SM, Cunningham SL, Gore AC. **Prenatal PCBs disrupt early neuroendocrine development of the rat hypothalamus**. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Jan 25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277884>

En bref :

L'exposition prénatale aux PCB chez la rate gestante altère dès la naissance le processus de différenciation sexuelle régulée par les hormones neuroendocriniennes en induisant l'apoptose dans le noyau antéroventral périventriculaire de l'hypothalamus. Ces modifications, constatées essentiellement chez les femelles, concernent l'expression de nombreux gènes et pourraient avoir des conséquences sur la reproduction.

Dickerson SM, Cunningham SL, Patisaul HB, Woller MJ, Gore AC. **Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure**. *Endocrinology*. 2011 Feb;152(2):581-94. Epub 2010 Dec 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190954>

En bref :

Ce travail montre que l'exposition de rates gestantes à des PCB altère sensiblement chez les descendants le processus de différenciation sexuelle régulé par l'hypothalamus avec une tendance à la masculinisation, une puberté précoce et des irrégularités dans le cycle oestrogénique.

Aly HA, Khafagy RM. **2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced cytotoxicity accompanied by oxidative stress in rat Sertoli cells: Possible role of mitochondrial fractions of Sertoli cells.** Toxicol Appl Pharmacol. 2011 Mar 4. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382395>

En bref :

L'effet des dioxines a été étudié dans les cellules de Sertoli du testicule, chez le rat. La dioxine altère la fonction et la viabilité des cellules de Sertoli en augmentant le stress oxydatif suite à un dysfonctionnement mitochondrial

➤ **Distinction des effets selon le sexe**

Jacobus JA, Wang B, Maddox C, Esch H, Lehmann L, Robertson LW, Wang K, Kirby P, Ludewig G. **3-Methylcholanthrene (3-MC) and 4-chlorobiphenyl (PCB3) genotoxicity is gender-related in Fischer 344 transgenic rats.** Environ Int. 2010 Nov;36(8):970-9. Epub 2010 Aug 23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739065>

En bref :

Les auteurs montrent que les rates de la souche BigBlue Fischer 344 sont plus résistantes que les mâles de la même souche à l'action génotoxique du PCB3.

Miller VM, Kahnke T, Neu N, Sanchez-Morrissey SR, Brosch K, Kelsey K, Seegal RF. **Developmental PCB exposure induces hypothyroxinemia and sex-specific effects on cerebellum glial protein levels in rats.** Int J Dev Neurosci. 2010 Nov;28(7):553-60. Epub 2010 Aug 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691776>

En bref :

Chez le rat, des altérations morphologiques et biochimiques dépendantes du sexe sont décrites dans le système nerveux après exposition périnatale aux PCB. En particulier, chez les mâles, les PCB augmentent l'expression de la Protéine Basique de la Myéline (MBP) et réduisent celle de la Protéine Acide Fibillaire Gliale (GFAP) alors que l'inverse est observé chez les femelles. Les niveaux de thyroxine sont abaissés dans les deux sexes écartant le rôle de cette hormone dans les altérations des protéines de la matière blanche. Le rôle de l'IL-6 est mis en avant. **Ces résultats soulignent l'importance du sexe dans les modifications induites par les PCB dans le système nerveux.**

➤ **Cancer**

National Toxicology Program. **Toxicology and carcinogenesis studies of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) (CAS No. 31508-00-6) in female harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies).** Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 2010 Nov;(559):1-174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383778>

En bref :

Après 2 ans de gavage de rates Sprague-Dawley avec du PCB118, cette étude montre une augmentation de l'incidence de cancers hépatiques, d'épithélioma pulmonaire, de cancers utérins et pancréatiques. Des tumeurs non malignes sont notées dans le foie, le poumon, le pancréas, la glande thyroïde, le nez et les reins.

b) SOURIS

➤ **Développement**

Haave M, Bernhard A, Jellestad FK, Heegaard E, Brattelid T, Lundebye AK. **Long-term effects of environmentally relevant doses of 2,2',4,4',5,5' hexachlorobiphenyl (PCB153) on neurobehavioural development, health and spontaneous behaviour in maternally exposed mice.** Behav Brain Funct. 2011 Jan 13;7(1):3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232145>

En bref :

Les auteurs étudient chez la souris l'effet du PCB153 durant la gestation et la lactation sur le développement et le comportement neurologiques de la descendance. Les effets sur le développement physique et neurologique, peu marqués au stade post-natal, se manifestent tardivement. Néanmoins, ils ne sont pas plus importants que ceux de l'impact de la taille de la portée.

➤ **Cellules hépatiques**

Ebina M, Shibazaki M, Kudo K, Kasai S, Kikuchi H. **Correlation of dysfunction of nonmuscle myosin IIA with increased induction of Cyp1a1 in Hepa-1 cells.** *Biochim Biophys Acta.* 2011 Jan 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216307>

En bref :

Dans cette étude in vitro sur un modèle cellulaire d'hépatome murin, il est montré une association entre l'inhibition de la myosine IIA non musculaire par la dioxine et l'augmentation de l'ARNm du cytochrome Cyp1a1. Ce processus conduirait à des altérations de la morphologie cellulaire.

➤ **Système immunitaire**

Kaplan BL, Crawford RB, Kovalova N, Arencibia A, Kim SS, Pinnavaia TJ, Boyd SA, Teppen BJ, Kaminski NE. **TCDD adsorbed on silica as a model for TCDD contaminated soils: Evidence for suppression of humoral immunity in mice.** *Toxicology.* 2011 Jan 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272611>

En bref :

Les dioxines immobilisées sur de la silice amorphe se révèlent un bon modèle de particules poussiéreuses de sols contaminés par des dioxines inhalées, comme le montre l'effet immunodépresseur humoral exercé chez les souris.

De Abrew KN, Phadnis AS, Crawford RB, Kaminski NE, Thomas RS. **Regulation of Bach2 by the aryl hydrocarbon receptor as a mechanism for suppression of B-cell differentiation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296099>

En bref :

Mise en évidence de l'activation du gène Bach2 dans les lymphocytes B murins par l'Ahr activé par les dioxines ce qui conduit à une inhibition de la différenciation des lymphocytes B.

➤ **Différenciation des glandes mammaires**

Lew BJ, Manickam R, Lawrence BP. **Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor During Pregnancy in the Mouse Alters Mammary Development Through Direct Effects on Stromal and Epithelial Tissues.** *Biol Reprod.* 2011 Jan 26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270426>

En bref :

Etude visant à identifier l'effet des dioxines sur les mécanismes cellulaires et hormonaux qui régulent la différenciation de la glande mammaire durant la grossesse. Le rôle de l'interaction Ahr/ADN est mis en évidence. en agissant sur les cellules épithéliales et sur les cellules du tissu adipeux mammaire.

➤ **Immunotoxicité**

Ferrante MC, Mattace Raso G, Esposito E, Bianco G, Iacono A, Clausi MT, Amero P, Santoro A, Simeoli R, Autore G, Meli R. **Effects of non-dioxin-like polychlorinated biphenyl congeners (PCB 101, PCB 153 and PCB 180) alone or mixed on J774A.1 macrophage cell line: Modification of apoptotic pathway.** *Toxicol Lett.* 2011 Feb 1. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291966>

En bref :

Etude de l'effet de PCB non DL sur l'apoptose. Les PCB induisent de manière dose-dépendante l'apoptose et la viabilité de macrophages murins (lignée J774A) associées à la diminution du gène anti-apoptose Bcl-2 et l'augmentation du gène pro-apoptotique Bax. Un effet synergique est observé avec le mélange. Ces résultats confirment l'effet immunotoxique de PCB non DL.

➤ **Lupus**

Mustafa A, Holladay S, Witonsky S, Zimmerman K, Manari A, Countermarsh S, Karpuzoglu E, Goyal R. **Prenatal TCDD causes persistent modulation of the postnatal immune response, and exacerbates inflammatory disease, in 36-week-old lupus-like autoimmune SNF(1) mice.** Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2011 Feb;92(1):82-94. doi: 10.1002/bdrb.20285.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21312323>

En bref :

Etude chez une souche de souris susceptible au lupus (SNF(1)) de l'effet de l'exposition prénatale (jour 12) aux dioxines sur le développement de la maladie à 36 semaines post-natal. Une diminution de la production de lymphocytes B ainsi que des modifications des fonctions immunomodulatrices (altération de la production de cytokines) sont observées après exposition à la dioxine. Ainsi, l'exposition prénatale aux dioxines augmente les marqueurs du lupus et inflammatoires chez la souris SNF(1) incluant l'accumulation de complexes auto-immuns dans les glomérules, et une prolifération mésangiale.

➤ **Mécanismes moléculaires d'action des polluants**

Kawasaki Y, Sakuma T, Goto Y, Nemoto N. **Regulatory xenobiotic responsive elements in the distal 5'-flanking region of the mouse Cyp1a2 gene required for transcriptional activation by 3-methylcholanthrene and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.** Drug Metab Dispos. 2010 Oct;38(10):1640-3. Epub 2010 Jul 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595379>

En bref :

Etude des zones de réponses des xénobiotiques (XRE) impliquées dans la transcription du gène de la Cyp1a2 activée par les dioxines. Des effets directs et coopératifs de ces zones sont mis en évidence.

Diani-Moore S, Ram P, Li X, Mondal P, Youn DY, Sauve AA, Rifkind AB. **Identification of the aryl hydrocarbon receptor target gene TiPARP as a mediator of suppression of hepatic gluconeogenesis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and of nicotinamide as a corrective agent for this effect.** J Biol Chem. 2010 Dec 10;285(50):38801-10. Epub 2010 Sep 28.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876576>

Dans ce travail, les auteurs ont identifié une cible des dioxines la TiPARP (TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase, PARP7) qui rendrait compte de la toxicité des dioxines comme la suppression de la gluconéogenèse hépatique, à travers l'inactivation de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme glucidique.

Ovesen JL, Schnekenburger M, Puga A. **Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands of Widely Different Toxic Equivalency Factors Induce Similar Histone Marks in Target Gene Chromatin.** Toxicol Sci. 2011 Feb 3. [Epub ahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292640>

Etude décrivant les mécanismes moléculaires d'action des différents types de PCB PCB-DL et non DL au niveau de la régulation de la transcription du gène de du Cyp1a1 impliquant des changements dans le degré de modifications des histones associés à ce gène. Ce mécanisme rend compte des niveaux de toxicité différents des PCB et des modifications épigénétiques qu'ils induisent.

Denison MS, Rogers JM, Rushing SR, Jones CL, Tetangco SC, Heath-Pagliuso S. **Analysis of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) signal transduction pathway.** Curr Protoc Toxicol. 2002 May;Chapter 4:Unit4.8.

Etude des relations structure/fonctions du récepteur Ah (AhR) impliqué dans la liaison avec les toxiques et des conséquences de cette activation sur l'expression des gènes.

Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K, Kato S. **Cross-talk of dioxin and estrogen receptor signals through the ubiquitin system.** J Steroid Biochem Mol Biol. 2011 Mar 17. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397018>

Description du rôle de l'ubiquitine (la voie ubiquitine-protéasome régule la dégradation des protéines) qui en liant l'AhR catalyse la dégradation des récepteurs aux oestrogènes ER α et androgènes AR.

➤ **Système cardiovasculaire**

Neri T, Merico V, Fiordaliso F, Salio M, Rebuzzini P, Sacchi L, Bellazzi R, Redi CA, Zuccotti M, Garagna S. **The differentiation of cardiomyocytes from mouse embryonic stem cells is altered by dioxin.** Toxicol Lett. 2011 Feb 24. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354282>

En bref :

L'effet des dioxines sur le processus de différenciation précoce en cardiomyocytes a été étudié dans le modèle de cellules souches de souris. Les résultats montrent un effet inducteur sur l'expression des gènes de la phase I, inhibiteur sur la différenciation, une altération de la morphologie de la mitochondrie et une réduction de la production d'ATP. Ces données pourraient rendre compte des problèmes cardiaques rencontrés chez les sujets imprégnés en dioxines.

➤ **Colite**

Takamura T, Harama D, Matsuoka S, Shimokawa N, Nakamura Y, Okumura K, Ogawa H, Kitamura M, Nakao A. **Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway may ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in mice.** Immunol Cell Biol. 2010 Aug;88(6):685-9. Epub 2010 Mar 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231854>

En bref :

Les auteurs utilisent le sulfate de sodium du dextran comme inducteur de colite chez la souris. L'administration de dioxine ralentit l'apparition la colite grâce à une augmentation de la prostaglandine PGE2 au niveau du colon indiquant que l'AhR serait impliqué dans le mécanisme physiopathologique de la colite.

c) Porc

➤ **Système cardiovasculaire**

Yilmaz B, Sandal S, Carpenter DO. **PCB 9 exposure induces endothelial cell death while increasing intracellular calcium and ROS levels.** Environ Toxicol. 2011 Feb 22. doi: 10.1002/tox.20676. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344606>

En bref :

Etude de l'effet du PCB-9 sur la viabilité des cellules endothéliales porcines. Le PCB-9 induit une cytotoxicité puis la mort cellulaire fortement liée à un excès de la production de radicaux libres. Ces résultats pourraient aider à comprendre les liens entre exposition aux PCB et l'incidence des pathologies cardio-vasculaires.

d) Bovin

➤ **Métabolisme du fer**

Santamaria R, Fiorito F, Irace C, De Martino L, Maffettone C, Granato GE, Di Pascale A, Iovane V, Pagnini U, Colonna A. **2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs iron homeostasis by modulating iron-related proteins expression and increasing the labile iron pool in mammalian cells.** *Biochim Biophys Acta.* 2011 Feb 17. [Epub ahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333694>

En bref :

Le métabolisme du fer est contrôlé par la liaison de protéines régulatrices (IRP-1 et IRP-2) sur des éléments de réponse de gènes codant pour des protéines impliquées dans ce métabolisme. L'effet des dioxines sur le métabolisme du fer est étudié dans un modèle de cellules rénales bovines. L'exposition aux dioxines perturbe l'expression des protéines impliquées dans le métabolisme du fer, responsable de perturbations du processus prolifératif.

e) Lapin

➤ **Arthrite**

Yang JH, Lee HG. **2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces apoptosis of articular chondrocytes in culture.** *Chemosphere.* 2010 Apr;79(3):278-84. Epub 2010 Feb 12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153503>

En bref :

Les dioxines entraînent l'apoptose des chondrocytes, processus médié par la production de radicaux libres de l'oxygène et du NO. Ces effets pourraient rendre compte des arthrites observées par les sujets exposés aux dioxines.

f) Poisson

➤ **Développement de la rétine**

Wang YP, Hong Q, Qin DN, Kou CZ, Zhang CM, Guo M, Guo XR, Chi X, Tong ML. **Effects of embryonic exposure to polychlorinated biphenyls on zebrafish (*Danio rerio*) retinal development.** *J Appl Toxicol.* 2011 Mar 7. doi: 10.1002/jat.1650. [Epub ahead of print].

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21381056>

En bref :

L'exposition d'embryons de Zebra fish à des doses modérées à fortes de PCB induit des défauts du développement en particulier dans les cellules photoréceptrices rétinienne.

C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

➤ **Lait maternisé**

Pandelova M, Piccinelli R, Kasham S, Henkelmann B, Leclercq C, Schramm KW. **Assessment of dietary exposure to PCDD/F and dioxin-like PCB in infant formulae available on the EU market.** *Chemosphere.* 2010 Nov;81(8):1018-21. Epub 2010 Oct 6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932547>

En bref :

Cette étude a pour but d'évaluer l'exposition des nouveau-nés à la dioxine apportée par les différents laits maternisés (de 0 à 9 mois, hypoallergénique, lait de soja). Les résultats montrent une exposition plus forte avec les laits premier âge. Néanmoins ces expositions élevées restent inférieures à celles observées avec l'allaitement maternel.

➤ Lait maternel

Takekuma M, Saito K, Falandysz J, Nakazawa H. **Ratio variation of congener profiles of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in human milk during lactation.** *Sci Total Environ.* 2011 Jan 28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277613>

En bref :

Etude de la variation de la composition et de la concentration en dioxines et PCB dans le lait chez une mère primipare et chez une mère multipare allaitantes pendant 12 mois

➤ Compléments alimentaires oméga 3 (huile de poisson)

Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, Kimpe LE, Blais JM, White PA. **Polychlorinated biphenyls (PCBs) contamination and aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist activity of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements: implications for daily intake of dioxins and PCBs.** *Food Chem Toxicol.* 2010 Nov;48(11):3093-7. Epub 2010 Aug 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692313>

En bref :

L'attention est portée sur le risque de contamination par les PCB lors de l'ingestion de concentrés d'huiles de poisson riches en n-3. Ces concentrés montrent des niveaux de PCB et une activité AhR significative, plus importante dans les huiles de thon et de saumon, ce qui peut contribuer pour certains concentrés au dépassement la dose journalière admissible. Il est recommandé de consommer les concentrés d'huile provenant de poissons de faible taille.

➤ Poisson

Kitayama A, Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Takami H, Sawachika F, Yamaguchi M, Nakamoto M, Hasegawa M, Tanto M, Shima M, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki TI, Nagai M, Satoh H. **Correlations of fish intake and plasma docosahexaenoic acid levels with each congener of PCDDs/PCDFs/dioxin-like PCBs in blood from the Japanese population.** *Int Arch Occup Environ Health.* 2011 Feb 6. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298441>

En bref :

Etude réalisée chez 1656 japonais âgée de 15 à 73 ans montrant que l'imprégnation en dioxines et furanes avec 4-6 atomes de chlores et en PCB dioxines-like est positivement associée à la consommation de poisson.

Wei X, Leung KS, Wong MH, Giesy J, Cai ZW, Wong CK. **Assessment of risk of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in marine and freshwater fish in Pearl River Delta, China.** *Mar Pollut Bull.* 2011 Mar 8. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392810>

En bref :

Dans cette région de Chine les auteurs ont évalué la contamination des poissons en dioxines et PCB et observent que le poisson carnassier mandarin est le plus contaminé. L'incubation de cellules de Leydig et ovariennes de souris par les dioxines réduit la synthèse de la progestérone, testostérone et des œstrogènes en affectant l'expression des enzymes stéroïdogéniques.

➤ Alimentation

Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Kitayama A, Takami H, Sawachika F, Nishioka Y, Hasegawa M, Tanto M, Satoh H, Shima M, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M. **Dietary patterns and blood levels of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in 1656 Japanese individuals.** *Chemosphere.* 2011 Jan;82(5):656-62. Epub 2010 Dec 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138777>

En bref :

Etude ayant pour but d'analyser chez 755 hommes et 901 femmes vivant au Japon le lien entre les habitudes alimentaires et l'imprégnation en dioxines, furanes et PCB mesurées dans le sang. L'association la plus significative apparaît avec la consommation de produits de la mer et d'alcool.

Grassi P, Fattore E, Generoso C, Fanelli R, Arvati M, Zuccato E.

Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) in fruit and vegetables from an industrial area in northern Italy. Chemosphere. 2010 Apr;79(3):292-8. Epub 2010 Feb 11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153014>

En bref :

Etude de la contamination en PCB et dioxines dans les fruits et légumes dans la région de Mantua (Italie du Nord). Le romarin serait un bon indicateur de la présence de ces polluants dans l'environnement.

Feinberg M, Soler L, Contenot S, Verger P. **Assessment of seasonality in exposure to dioxins, furans and dioxin-like PCBs by using long-term food-consumption data.** Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2011 Apr;28(4):502-12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21416416>

En bref :

Cette étude a eu pour objectif d'évaluer l'exposition alimentaire aux PCB dioxine-like et dioxines sur une période de 3 ans afin de réévaluer les données fournies par l'EFSA supposant que les mesures d'exposition à court terme majoraient l'exposition annuelle. Une fréquence plus élevée d'exposition est observée entre mars et septembre et le nombre de semaines par an pendant lesquelles la Dose Hebdomadaire Tolérable a été dépassée est de 15. Les mesures d'exposition à court terme ne majorent donc pas l'évaluation de l'exposition sur le long terme.

D.METABOLISME-BIOMONITORING

➤ Différences métaboliques entre le rat et l'homme

Yamazaki K, Suzuki M, Itoh T, Yamamoto K, Kanemitsu M, Matsumura C, Nakano T, Sakaki T, Fukami Y, Imaishi H, Inui H. **Structural Basis of Species Differences Between Human and Experimental Animal CYP1A1S in Metabolism of 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl.** J Biochem. 2011 Jan 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258071>

En bref :

L'objectif est d'évaluer les différences de métabolisme des PCB entre l'homme et le rat. Il est montré que le métabolisme du PCB126 par le cytochrome P450 (CYP) 1A1 est actif chez le rat mais pas chez l'homme. Ceci est expliqué par des séquences d'acides aminés différentes modifiant la structure tridimensionnelle du site actif du cytochrome P4501A1 murin et humain. Ces résultats soulignent la nécessité d'être prudent dans l'extrapolation des résultats obtenus chez le rat à l'homme dans l'étude de l'effet des xénobiotiques en particulier ceux métabolisés par le cytochrome P4501A1.

➤ Hépatocytes

Budinsky RA, LeCluyse EL, Ferguson SS, Rowlands JC, Simon T. **Human and rat primary hepatocyte CYP1A1 and 1A2 induction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran, and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran.** Toxicol Sci. 2010 Nov;118(1):224-35. Epub 2010 Aug 12.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705892>

En bref :

Les auteurs comparent les effets des dioxines et furanes sur des hépatocytes de rat et humains en culture. Les hépatocytes humains répondent différemment de ceux du rat en rapport des rôles différentiels des

cytochromes CYP1A1 et CYP1A2 (ARNm et activité) induits par l'AhR dans la métabolisation de ces polluants. D'une manière générale, les hépatocytes humains sont moins sensibles aux polluants que les hépatocytes murins ce qui justifierait l'utilisation d'un facteur de sécurité d'au moins 1 entre le rat et l'homme.

E. REVUE GÉNÉRALE SUR LES PCB ET LES DIOXINES

➤ Cellules immunitaires

Chopra M, Schrenk D. **Dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor signaling, and apoptosis-Persistent pollutants affect programmed cell death.** Crit Rev Toxicol. 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323611>

En bref :

Revue générale décrivant les propriétés pro-apoptotiques dans les cellules immunitaires des dioxines conduisant à un effet immunodépresseur. Par contre, dans d'autres types cellulaires comme les hépatocytes, les dioxines inhibent l'apoptose et favorise la croissance des tumeurs. Les effets promoteurs de tumeurs sont discutés en termes des rôles de la protéine p53 suppresseur de tumeurs et du récepteur Ah.

➤ Placenta

Stejskalova L, Pavek P. **The Function of Cytochrome P450 1A1 Enzyme (CYP1A1) and Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in the Placenta.** Curr Pharm Biotechnol. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342125>

En bref :

Revue générale sur le rôle des polluants et de l'activation de CYP1A1 via AhR sur les dysfonctionnements cellulaires à l'origine de pathologies lors de la grossesse et de l'accouchement.

➤ Système nerveux

Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. **Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection.** Curr Neuropharmacol. 2010 Sep;8(3):194-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358970>

En bref :

Revue générale qui examine l'impact délétère de plusieurs toxines, dont les PCB, sur le fonctionnement du système nerveux central en activant la production de radicaux libres. L'effet protecteur anti-radicalaire de la mélatonine est souligné.

F. METHODOLOGIE

Takigami H, Suzuki G, Sakai S. **Screening of dioxin-like compounds in bio-composts and their materials: chemical analysis and fractionation-directed evaluation of AhR ligand activities using an in vitro bioassay.** J Environ Monit. 2010 Nov;12(11):2080-7. Epub 2010 Oct 11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938504>

En bref :

La méthode CALUX (activité gène reporter luciférase sensible à l'AhR) est utilisée pour détecter la présence de dioxines dans le compost.

Jain RB, Wang RY. **Regression models to estimate total polychlorinated biphenyls in the general US population: 2001-2002 and 2003-2004.** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189219>

En bref :

Sélection de 12 PCB et de 33 PCB pour évaluer respectivement dans les cohorte NHANES 2001-2002 et 2003-2004, le niveau d'imprégnation en PCB totaux dépendant de l'âge, de la race et ethnicité, tout en normalisant avec le sexe, la masse corporelle et les lipides sanguins. Les résultats montrent que cette sélection permet d'avoir une bonne estimation de la contamination par les PCB de certaines races et ethnies constituant la population américaine.