

Les endotoxines: un facteur négligé de l'environnement

Marie-Claire Snella et Ragnar Rylander

Institut de Médecine Sociale et Préventive, Université de Genève et Département d'Hygiène, Université de Göteborg, Suède

Introduction

Les effets des endotoxines produites par les bactéries Gram-négatives sur l'homme et l'animal sont bien connus du point de vue expérimental et clinique. Leur présence accidentelle, soit dans les solutions nutritives thérapeutiques données par injection intraveineuse, soit dans les nébuliseurs, implique une mise en garde à cause du danger qu'elles présentent notamment dans l'apparition d'un état fébrile chez le patient.

Dans l'environnement, la présence des endotoxines et les effets aigus ou chroniques qu'elles pourraient provoquer n'ont guère retenu l'attention. Néanmoins, elles sont présentes dans plusieurs milieux naturels, ainsi que dans les aliments et l'eau potable [1]. Dans le blé, le foin et notamment le coton, on a déterminé toute une gamme de germes Gram-négatifs: Agrobacter, Klebsiella, Enterobacter, etc. L'importance de cette contamination a très peu été étudiée, on peut seulement signaler que l'on a trouvé jusqu'à 10^6 bact. par gramme de matériel dans les poussières de coton [10].

Le but de cet article est de broser un bref panorama d'études récentes sur la présence des endotoxines dans le milieu naturel ou industriel.

Voies de pénétration et mécanisme d'action

La flore intestinale est riche en bactéries Gram-négatives. Afin de protéger l'organisme contre ces bactéries, il existe au niveau de l'épithélium intestinal un système de défense naturel: probablement sous forme de production d'anticorps qui neutralisent l'endotoxine. Sauf s'il existe une déficience du système immunologique, ces endotoxines ne représentent aucun danger pour l'homme. Si l'on administre l'endotoxine par d'autres voies: injection ou inhalation par exemple, on provoque toute une série de réactions physiologiques et pathologiques [4, 11].

Les endotoxines activent le complément par la voie indirecte de la properdine. Cette activation libère une série de substances chimiotactiques qui mobilisent les polymorphonucléaires. Il y a également une libération d'histamine et une activation du système de coagulation intrinsèque. Le complément activé forme des complexes moléculaires qui ont la capacité de détruire la membrane cellulaire.

Les endotoxines ont également une activité adjuvante qui provoque une stimulation générale du système immunologique [5].

Effets de l'inhalation d'un aérosol

Dans cette partie, nous mentionnons quelques exem-

L'exposition aux endotoxines peut constituer un problème important dans l'environnement industriel et général. L'endotoxine peut jouer un rôle important dans les maladies pulmonaires chroniques.

ples où l'inhalation d'endotoxine de E. Coli a provoqué des réactions chez l'animal de laboratoire. Les réactions des cellules libres dans les poumons de cobayes sont illustrées dans le tableau 1. Les animaux ont inhalé pendant 40 minutes un aérosol contenant une quantité arbitraire d'endotoxine. 24 heures après l'exposition, on a évalué le nombre de cellules libres dans les voies aériennes au moyen d'une technique de lavage des bronches.

Tableau 1. Nombre de macrophages et de leucocytes dans les poumons de cobayes exposés à des aérosols d'endotoxine. La quantité indiquée est celle inhalée par l'animal. Valeurs entre parenthèses = déviation standard

Exposition	Nombre d'animaux	Macrophages	Leucocytes
Témoins	27	91 (47)	64 (41)
LPS E.Coli 10 µg	5	40* (22)	604** (228)
Lipide A 3 µg	5	64 (40)	377** (157)

* Significatif au seuil de 0,05

** Significatif au seuil de 0,01

Ce tableau montre que l'inhalation d'un aérosol d'endotoxine provoque chez le cobaye une augmentation de la population des leucocytes dans les bronches. Cet effet semble être provoqué par la partie lipidique de la molécule de LPS (Lipide A) responsable de la toxicité primaire de l'endotoxine [4]. Nos résultats sont confirmés par ceux de Hudson et Kilburn et coll [3].

Effets d'expositions professionnelles

La présence des endotoxines dans les poussières de coton peut expliquer les réactions aiguës du «Mill Fever»: apparition de fièvre et oppression déjà après une exposition aux poussières des usines de coton, fortement contaminées par les Gram-négatifs [12].

La prévalence de la byssinose, évaluée à l'aide de questionnaires ou le test de FEV, entretient une corrélation étroite avec le taux de bactéries Gram-négatives dans l'air des usines [2, 9]. Par contre, la corrélation entre la prévalence de la byssinose et le taux de poussières est moins forte.

Dans les stations d'épuration des eaux d'égoût, on trouve une très forte concentration de bactéries Gram-négatives, formant un aérosol lors du séchage des

Tableau 2. Taux d'immunoglobulines (g/l) chez des témoins et des personnes travaillant dans une station d'épuration, et nombre de thrombocytes et de leucocytes $\times 10^9/\text{ml}$ dans le sang

	Nbre de personnes	IgG	IgA	IgM
Témoins	16	8.8(2.8)	1.5(0.8)	0.6(0.3)
Exposés	30	12.9(2.4)***	2.3(0.7)***	1.4(0.4)***

		Thrombocytes	leucocytes
Témoins	16	187(55,4)	7.5(1.8)
Exposés	20	219(49,0) *	10.2(3.5) **

* significatif au seuil de 0,05
 ** " " " 0,01
 *** " " " 0,001

boues. Dans cet environnement, l'homme est fortement exposé aux endotoxines. Le tableau 2 montre des résultats de tests cliniques faits chez des travailleurs d'une telle installation.

Dans cette étude de Rylander *et al.* [8], on remarque que les personnes travaillant dans une station de traitement des eaux d'égoût ont eu une augmentation du nombre des leucocytes sanguins et des thrombocytes, et aussi un taux d'anticorps total (IgA et IgG) significativement supérieur par rapport aux témoins. La concentration de poussière dans cette usine est de 0,5-4 mg/m^3 et la concentration en bactéries 10^4 - $10^7/\text{ml}$, pour la plupart des Gram-négatives. Par ailleurs, environ 50 % de ces personnes ont eu occasionnellement de la fièvre et une sécrétion purulente des yeux, riche en polymorphonucléaires. Ces symptômes sont en accord avec une éventuelle exposition aux endotoxines.

«Maladie des humidificateurs»

Plusieurs cas de maladies aiguës provoquées par une exposition à l'air sortant des humidificateurs ont été rapportés dans la littérature. Le problème a été discuté lors d'un symposium récent (MRC Pneumoconiosis Research Unit, Cardiff, 1977). Les symptômes de cette maladie sont: l'apparition de fièvre, de malaise et de troubles respiratoires. Traditionnellement, on les explique par une réaction allergique de type III. Ces symptômes étant identiques à ceux provoqués par une exposition aux endotoxines, celles-ci étant présentes dans l'eau contaminée des humidificateurs, on peut soupçonner leur implication dans la pathogénèse de cette maladie [6].

Conclusion

Cet article souligne à l'aide de différents résultats qu'une exposition aux endotoxines peut constituer un problème important dans l'environnement industriel et dans l'environnement général. Dans le cas des maladies professionnelles comme la byssinose ou le poumon de fermier, l'implication de l'endotoxine dans l'étiologie de la maladie constitue un facteur nouveau qui jouerait un rôle important dans les maladies pulmonaires chroniques [6].

Les praticiens doivent prêter une attention particulière aux symptômes de la maladie des humidificateurs, car les conditions d'expositions sont très variées et plusieurs facteurs sont incriminés [7].

Résumé

Les endotoxines bactériennes sont bien connues du point de vue expérimental et clinique. Par contre, leur présence dans l'environnement et leurs effets dus à une exposition chronique, à faible concentration, ont été peu étudiés. Cet article donne quelques exemples où l'on a pu soupçonner ou mesurer leurs effets sur l'homme dans le milieu naturel et industriel ainsi que des résultats expérimentaux sur l'animal.

Summary

The endotoxins: A neglected environmental factor

The effects of bacterial endotoxins are well known from an experimental and clinical point of view. Their presence in the environment in general and their possible role for the development of clinical symptoms at low exposure levels has been less studied. Experimental and epidemiological evidence for such effects are reviewed with reference to particular environments where this exposure might be present.

Zusammenfassung

Die Endotoxine: ein vernachlässigter Umweltfaktor

Die Auswirkungen bakterieller Endotoxine sind aus experimenteller und klinischer Sicht gut bekannt. Über ihr Vorkommen in der allgemeinen Umwelt und die mögliche Bedeutung für die Entwicklung klinischer Symptome nach niedrigen Expositionsdosen ist jedoch weniger bekannt. Die experimentellen und epidemiologischen Hinweise auf solche Auswirkungen werden in diesem Artikel zusammengefasst, wobei auf die verschiedenen Umgebungen, in denen diese Exposition vorhanden sein kann, hingewiesen wird.

Bibliographie

- [1] Cincotai, F. F., Lockwood, M. G., and Rylander, R., Airborne microorganisms and prevalence of byssinotic symptoms in cotton mills, *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* (1977), (in press).
- [2] Di Luzio, N. R., and Friedmann, T. J., Bacterial endotoxin in the environment. *Nature* 244, 49 (1973).
- [3] Hudson, A., Kilburn, K., Halprin, G., and McKenzie, W., Granulocyte recruitment to airways exposed to endotoxin aerosols, *Am. Rev. Resp. Dis.* 115, 89 (1977).
- [4] Kadis, S., Weinbaum, G., and Aji, S., Microbial toxins, Bacterial endotoxin (Academic Press, New York 1971), vol. V.
- [5] Kass, E., and Wolff, S., Bacterial lipopolysaccharides, The chemistry, biology and clinical significance of endotoxins, Chicago (University of Chicago Press 1973).
- [6] Mattsby, Inger, and Rylander, R., Clinical and biochemical findings in workers exposed to sewage dust, Humidifier Fever Meeting, MRC Pneumoconiosis Unit, Cardiff, December 14-15 1976.
- [7] Pickering, C. A. C., Moore, W. K. S., Lacey, J., Holford-Strevens, V. C., and Pepys, J., Investigation of a respiratory disease associated with an airborne airconditioning system, *Clin. Allergy* 6, 109 (1976).
- [8] Rylander, R., Andersson, K., Belin, L., Berglund, Gunilla, Bergström, R., Hanson, L. A., Lundholm, Monica, Mattsby, Inger, Studies on humans exposed to airborne sewage sludge, *Schweiz. med. Wschr.* 107, 182 (1977).
- [9] Rylander, R., and Imbus, H., Bacterial contamination of cotton as indicator of respiratory effects among exposed workers (1977), (to be published).
- [10] Rylander, R., and Lundholm, Monica, Bacteria on cotton with special reference to inhalation effects, Beltwide Cotton Conference, Atlanta, January 10-15 1977.
- [11] Snell, J. D., Effects of inhaled endotoxin, *J. Lab. Clin. Med.* 67, 624 (1966).
- [12] Snella, Marie-Claire, Rylander, R., Réactions cellulaires dans les poumons après inhalation de poussière de coton et d'endotoxine. *Schweiz. med. Wschr.* 107, 198 (1977).

Adresse des auteurs:

Marie-Claire Snella, biologiste - Institut de Médecine Sociale et Préventive, 20, quai Ernest Ansermet, 1205 Genève
 Prof. R. Rylander, Department of Hygiene, University of Gothenburg, Fack 400, 33 Gothenburg 33, Sweden