

ACADÉMIE DES SCIENCES, BELLES-LETTRES ET ARTS

DE SAVOIE

Séance académique du 21 octobre 2015

Communication de M. Gérard BLAKE,

*Professeur honoraire de l'Université de Savoie Mont Blanc
Membre correspondant*

« Les toxiques émergents: Effets des faibles doses sur l'homme et l'environnement. »

Evoquer en quelques mots, le changement de paradigme, en toxicologie, que créent les faibles doses des toxiques émergents de notre environnement est une gageure. Nous présenterons cette réflexion en exposant deux cas de familles de composés : celle des bisphénols représentant des perturbateurs endocriniens et celle des pesticides néonicotinoïdes. Notre but est d'illustrer la dangerosité de ces « nouveaux » toxiques et de comprendre ainsi leur mode d'action.

La toxicologie est dominée depuis Paracelse (15^{ème} siècle) par le paradigme suivant : « c'est la dose qui fait le poison ». Cette loi est basée sur l'existence d'une relation quasi linéaire entre doses et effets. De cette relation découlent les démarches d'évaluation des risques et de prévention sanitaire. La protection des populations humaines et la préservation de la faune des milieux naturels sont établies sur les données acquises par des tests de toxicologie et d'écotoxicologie. Ceux-ci sont pour la plupart normalisés par des organismes comme l'AFNOR, en France et par l'OCDE et l'ISO, au niveau international.

Les procédures de la recherche scientifique nécessaires à la compréhension des mécanismes d'effets néfastes des toxiques, présents à faible dose dans notre environnement, découlent de l'extrapolation de tests effectués, à de fortes concentrations, sur des organismes vivants (*in vivo*) ou des cultures de cellules (*in vitro*). Grâce à ces fortes concentrations expérimentales, on peut quantifier des manifestations aisément visibles de la dégradation sanitaire des organismes vivants, lors d'une durée réduite, par rapport à leur vie. On parle alors de toxicité aiguë alors que le plus souvent, les êtres vivants sont soumis à de faibles concentrations de substances toxiques pendant de longues durées, ce qui entraînent des phénomènes de toxicité chronique.

Actuellement, les animaux et les hommes sont exposés à des milliers de composés chimiques depuis le début de l'ère industrielle sans se préoccuper vraiment des effets chroniques de ces substances. Répondant aux préoccupations du monde médical, la toxicologie a étudié, les effets de différentes familles de composés « classiques » tels que :

- Les métaux (éléments traces métalliques) ;
- Les pesticides (appelés produits phytosanitaires) ou,
- les composés chimiques industriels (acides, bases etc....), alors que de nombreux produits de synthèse plus récents ont des effets néfastes encore mal connus.

Ces derniers que nous appelons **émurgents** sont néanmoins présents dans notre environnement domestique et leur usage est constant dans notre vie.

Les obligations réglementaires conduisent les industriels à fournir des résultats de toxicité ou d'écotoxicité, au delà d'un tonnage de production annuel relativement élevé (REACH) et ainsi, de nombreuses substances ne sont prises en compte, que partiellement. De plus, les tests de toxicité obéissent à la démarche classique de détermination par « extrapolation » des effets aux faibles doses ou de non-effet sans vérification expérimentale.

Premier exemple : Les perturbateurs endocriniens, les Bisphénols

Dès 1996, des scientifiques précurseurs comme F. Vom Saal, et Théo Colborn ont attiré l'attention sur le fait que de très faibles doses pouvaient entraîner des effets non prévus par cette démarche classique d'extrapolation. Ces résultats vivement rejetés par le monde industriel et quelques chercheurs se sont révélés être par la suite, exacts et confirmés pour de nombreuses substances qui avaient des parentés de comportement avec celles des hormones. F. Vom Saal, spécialiste des hormones naturelles, a mis en évidence que ces composés dénommés **perturbateurs endocriniens (PE)** causaient des dérèglements sur la synthèse, le transport et la réceptivité des hormones du système endocrinien des mammifères et autres animaux. Ce même auteur a étudié le Bisphénol A (BPA) ; cette substance de synthèse très employée comme plastifiant¹ possède des similitudes de structure avec les hormones et, de plus, est caractérisé par un type de courbe doses/effets qualifié de **non-monotone**. Ces courbes, propres aux hormones, ne suivent pas la forme classique décrite par Paracelse et fournissent des résultats particuliers d'effets toxiques pour les très faibles doses. Ainsi, des concentrations 25 000 fois plus faibles que les concentrations de toxicité aiguë les plus basses se manifestent par des dommages très significatifs.

Au cours des deux décennies suivantes, de nombreux résultats scientifiques obtenus dans l'environnement, ont corroboré les découvertes de ces chercheurs : féminisation des poissons des cours d'eau recevant des effluents domestiques, perturbations du

¹ Le bisphénol a été synthétisé la première fois comme oestrogène synthétique en 1890 !

développement sexuel chez les alligators du lac Apopka en Floride, modification du sex-ratio des mollusques, malformations des organes génitaux ...

Parallèlement, les augmentations de certains troubles présents dans les populations humaines (baisse de fertilité, hypospadias, cryptorchidies ...) ont engagé des rapprochements et des questionnements sur les similitudes d'effets avec ceux constatés dans le monde animal. L'ouvrage de R. Carson, « Printemps Silencieux » avait déjà encouragé les scientifiques à rechercher dans l'environnement les causes de ces perturbations.

Actuellement plus de 900 substances chimiques sont répertoriées comme perturbateurs endocriniens et ce nombre ne fait que s'accroître au fil des années. Ils sont issus pour la plupart des activités industrielles, largement présents dans notre environnement où ils sont classés pour certains d'entre eux parmi les Polluants Organiques Persistants (POP). L'Homme et les animaux sauvages et domestiques se trouvent ainsi exposés à des multiples perturbateurs endocriniens à de faibles concentrations, par le biais de l'environnement et des chaînes alimentaires.

D'autre part, il est physiologiquement cohérent que des dysfonctionnements thyroïdiens ou surrénaliens puissent induire des modifications des régulations des hormones de la reproduction. Les conséquences possibles d'une perturbation de l'homéostasie par des molécules chimiques présentes dans l'environnement de l'homme ne se limitent donc pas à des effets directs sur la reproduction.

Chez l'homme, les effets potentiels sont les suivants :

- altérations des fonctions de reproduction,
- malformations du système reproducteur,
- inversion du sex-ratio,
- altération du système immunitaire,
- augmentation de la fréquence de certaines tumeurs : cancers testiculaires ou du sein, endométriose,
- perturbation de la fonction thyroïdienne .

Les troubles de la reproduction humaine (anomalies du sperme en qualité et quantité, cf. hypothèse de Skakkebaek, 1993) sont documentés et sujets à discussion. Ils correspondent à des résultats significatifs obtenus chez le rat ou d'autres animaux de laboratoire. L'incidence du cancer des testicules et de la prostate est liée au rôle délétère des PE, en

particulier avec le DDT et les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques). Des troubles de la reproduction féminine (fonction ovarienne, fertilité, trouble de l'implantation et de la gestation) ont été décrits pour des expositions à des substances oestrogéniques qui interfèrent avec le récepteur des AH (« Aryl Hydrocarbon Hydroxylase). Les troubles relevés au niveau de la thyroïde sont évoqués en relation avec quelques produits comme les PCB (Polychlorobiphényles) et les polybromobiphényles (retardateurs de flamme).

Pour le BPA, le réseau Environnement /Santé souligne des effets chez les enfants tels que troubles du comportement et du développement ainsi que obésité et troubles cardiovasculaires dans des cas d'exposition de la mère, lors de la grossesse. Ces troubles ont été vérifiés lors d'études épidémiologiques avec dosages urinaires du BPA chez la femme enceinte.

La question principale porte également sur les effets des populations exposées comme celles des agriculteurs manipulant des pesticides, les travailleurs de l'industrie pharmaceutique ou des plastiques.

Les modes d'action, les cibles des PE sont spécifiques à chaque type de composé mais généralement, on constate que les effets sont plus importants lors de certaines fenêtres de sensibilité des organismes vivants et si celles-ci correspondent au développement des organes reproducteurs, ces effets se répercuteront sur les futures générations (2 à 3). Ainsi, les PE illustrent la problématique des effets de notre environnement sur les altérations de l'épigénome animal ou humain. Les méthylations de l'ADN des cellules germinales peuvent expliquer ces mécanismes épigénétiques. Les effets transgénérationnels (jusqu'à 3 à 4 générations) des PE correspondent à une problématique très étudiée. Les mécanismes mis en jeu sont encore complexifiés par l'effet cocktail des faibles doses de ces composés. L'effet additif de très faibles doses a été vérifié par plusieurs expérimentations : un mélange de PE à des doses qui ne donnent aucun effet pour chacun d'entre eux se révèle par des perturbations liées à la synergie des actions de chacun d'entre eux.

Le bisphénol A fait l'objet d'une interdiction d'emploi pour les biberons et les emballages alimentaires ; mais son remplacement par le bisphénol S ou F, dans ce cas crée de fortes inquiétudes dans la mesure où des effets semblables au premier ont été décelés chez l'animal.²

En annexe, figure un tableau des principaux PE reconnus.

Notre second exemple est celui des pesticides néonicotinoïdes.

² D'après le réseau Environnement Santé, 179 substances dangereuses peuvent contaminer nos aliments en provenance des emballages.

Les pesticides sont connus depuis leur origine, comme biocides, c'est-à-dire des produits très toxiques pour les êtres vivants. L'évolution de l'utilisation de ces substances, depuis les composés minéraux, végétaux vers les produits de synthèse a conduit à des composés de synthèse de plus en plus spécifiques dont les effets sont censés être limités et réduits pour l'environnement et l'homme. Les effets des produits phytosanitaires sur l'homme ont fait l'objet de milliers d'études scientifiques et un rapport récent de l'INSERM fournit une bonne synthèse des répercussions sanitaires sur l'homme.

Nous nous intéresserons seulement aux néonicotinoïdes dont il a été question ces dernières années en raison des dégâts causés en apiculture. En effet, ces produits chimiques sont censés protéger les plantes de l'attaque d'organismes nuisibles qui réduisent la productivité agricole.

Ces substances connus sous des noms commerciaux comme le Régent (Fipronil), le Gaucho (Imidaclopride) ont été fortement réglementées dans les usages agricoles mais sont encore utilisées comme produits antiparasitaires en milieu vétérinaire.

Ils agissent spécifiquement sur les échanges entre les cellules nerveuses (neurones) et sont de puissants neurotoxiques pour les insectes. Ce sont des agonistes de l'acétylcholine, et se montrent particulièrement efficaces sur les pollinisateurs car ils migrent des racines vers les fleurs, contaminant ainsi pollen et nectar. Ces effets, longtemps décriés par les apiculteurs et, dénigrés par les producteurs industriels, ont participé au phénomène d'effondrement des colonies d'abeilles (avec d'autres paramètres comme le varroa, les modifications culturelles et la modification des habitats...).

Les effets sur les abeilles portent principalement sur un abaissement des capacités d'apprentissage des jeunes ouvrières. Le Gaucho est commercialisé dans les années 1990 et il faut attendre 2004, pour que le ministre de l'agriculture, H. Gaymard, en appliquant le principe de Précaution, interdise l'usage du Gaucho en traitement des semences.

En fait, c'est deux ans après, qu'une nouvelle approche de la connaissance de la toxicité chronique de ces produits sur les abeilles est proposée. Des travaux récents mettent en évidence qu'un rapport de masse équivalent au poids d'une pièce de 1 cent sur la masse de la Tour Eiffel (10 000t.) est suffisant pour entraîner un effet de toxicité chronique chez l'abeille ! En fait les valeurs antérieures basées sur des tests de toxicité aiguë n'étaient pas valables ... mais étaient utilisés pour la réglementation et la démarche d'évaluation des risques !

Le Fipronil figure parmi les substances prioritaires à surveiller dans nos eaux, d'après l'ANSES.

Les néonicotinoïdes constituent une menace majeure pour la biodiversité et un rapport récent de 30 scientifiques mondiaux fait un bilan inquiétant des effets de ces composés sur l'homme et l'environnement³.

Nous touchons du doigt par cet exemple le problème de la validation des résultats de toxicité des faibles doses et la remise en cause de la démarche d'évaluation des risques basée sur une approche ancienne qui doit être revue avec lucidité et courage par les agences de réglementation et les responsables européens et nationaux .

A consulter:

http://www.ec.europa.eu/research/endocrine/pdf/eden_final_report_en.pdf

<https://www.anses.fr>

Anne-Corine Zimmer : Polluants chimiques, enfants en danger . Editions de l'Atelier

Frédéric Denher: Les pollutions invisibles . Delachaux et Niestlé

Stéphane Horel: La grande Invasion; Enquête sur les produits
qui intoxiquent notre vie quotidienne. Editions du Moment

Denis Zmirou: Quels risques pour notre santé ? Edit.Syros

Annexe : Cf. infra

³ Worldwide Integrated Assessment on the Risks of Neonicotinoids and Fipronil to biodiversity and ecosystem functioning.(2015)

Principaux perturbateurs endocriniens reconnus

<u>Herbicides et Fongicides</u>			
Fongicides	Vinclozoline	Organochlorés	DDT
	Fénarimol		DDE
	Zirame		Méthoxychlore
	Nitrofène		Lindane
	Trifuraline		Heptachlore
	Bénomyle		Endosulfan
	Mancozèbe		Toxaphène
	Manèbe		Mirex
	Zinèbe		Organophosphorés
Herbicides	Atrazine	Carbamates	Carbaryl
	Linuron		
		Pyréthroïdes	Cyperméthrine
<u>Produits chimiques</u>	Bisphénols A,F,S	<u>Phytoestrogènes</u>	Genistéine
<u>Industriels</u>	Styrènes		Coumestrol
	Alkylphénols		Enterolactone
	Phtalates		Zéaralénone