

TOXICOLOGIE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

INTRODUCTION

DE LA GUERRE CHIMIQUE À LA SOUPE CHIMIQUE CORPORELLE

La toxicologie, science des poisons, remonte à l'Antiquité. Elle s'intéresse tout autant à la toxicité à court terme, ou aiguë, qu'à la toxicité à long terme, ou chronique. C'est au cours de la Première Guerre mondiale que sont introduits les poisons comme armes chimiques.

En 1915, des armées ont en effet neutralisé quelque 10 000 hommes en les intoxiquant avec des vapeurs de chlore. Les gens découvraient de manière dramatique les composés chimiques toxiques. Près de cent ans plus tard, la même menace persiste, mais d'autres périls chimiques sont venus s'y ajouter.

Les composés chimiques sont partout. Certains existent à l'état naturel dans l'eau, dans l'air, dans la terre et les plantes, chez les animaux et les humains. D'autres, de fabrication industrielle, se cachent dans les insecticides, les détergents, les médicaments, les plastiques, les tissus, les aliments, les cosmétiques. Une fois sortis de l'usine, les composés chimiques artificiels se mêlent aux composés naturels et se retrouvent jusque dans les organismes vivants.

Les composés chimiques produits par les humains ne sont pas tous néfastes pour la santé. Leurs effets dépendent de leur toxicité et de leur facilité à pénétrer dans l'organisme. Ainsi, la toxicité varie selon la quantité de produit absorbée, son élimination, sa voie d'entrée – peau, nez, bouche, yeux – ou encore selon l'âge, le sexe, l'état de santé et le degré de sensibilité de la personne exposée.

Rappel

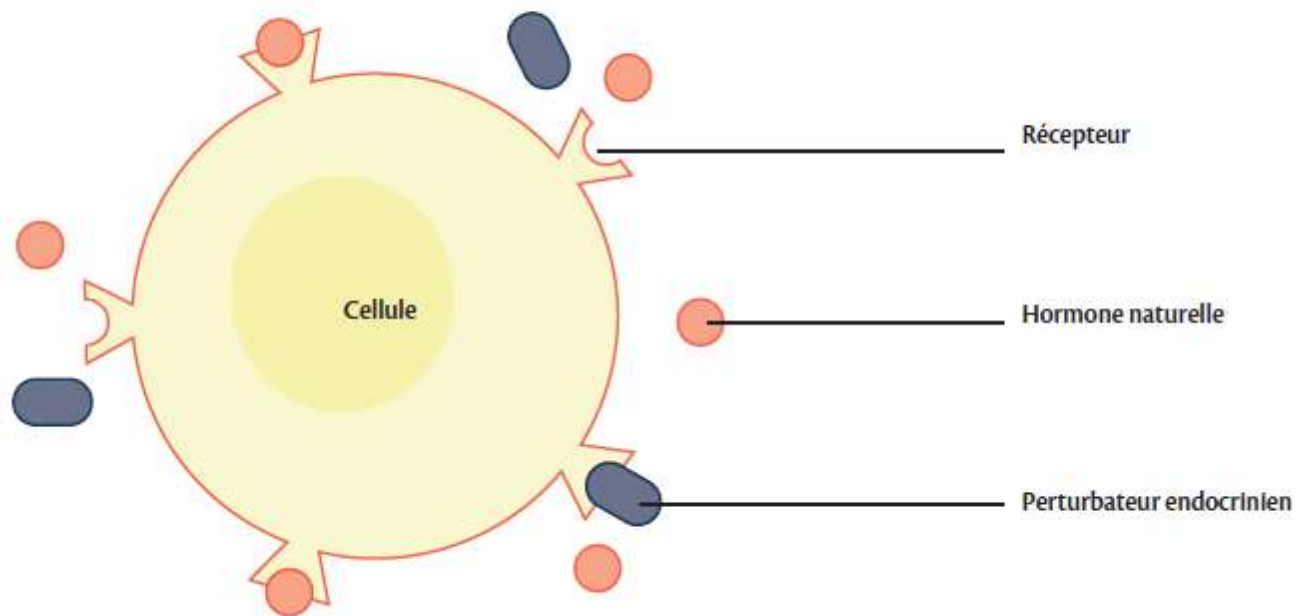
Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien (PE)?

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les perturbateurs endocriniens sont « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme. Elles peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants ». Ces produits chimiques peuvent être d'origine naturelle ou anthropique (provenant de l'activité humaine).

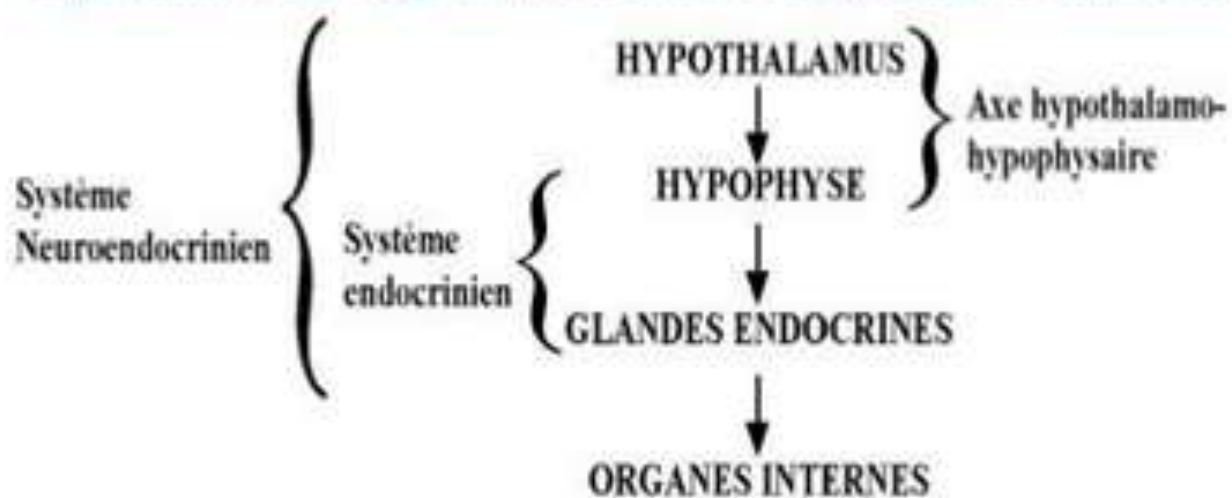
Des effets sur le système hormonal

Les PE exercent ainsi des effets sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones naturelles du corps. Ils peuvent altérer le taux d'hormones dans le sang, imiter les hormones ou les inhiber. L'équilibre du système endocrinien relevant d'une régulation très fine, les dérèglements provoqués par les PE peuvent entraîner de très lourdes conséquences. **En particulier, dans les premières étapes de la vie, où nos hormones jouent un rôle très important dans le développement physiologique de l'individu, les impacts des PE sur le fœtus, le nourrisson, ou l'enfant en croissance peuvent s'avérer irréversibles.**

IMITATION D'HORMONES NATURELLES PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



Représentation de l'organisation hiérarchisée du système neuroendocrinien



Hypothalamus :

TRH

CRH

Gn-RH

GH-RH

GH-IH

PRL-RH

PRL-IH

Hypophyse :

TSH

ACTH

FSH*

LH

Homme

Hormone
de croissance

Prolactine

Glandes
hormo-
nales :

T₃, T₄

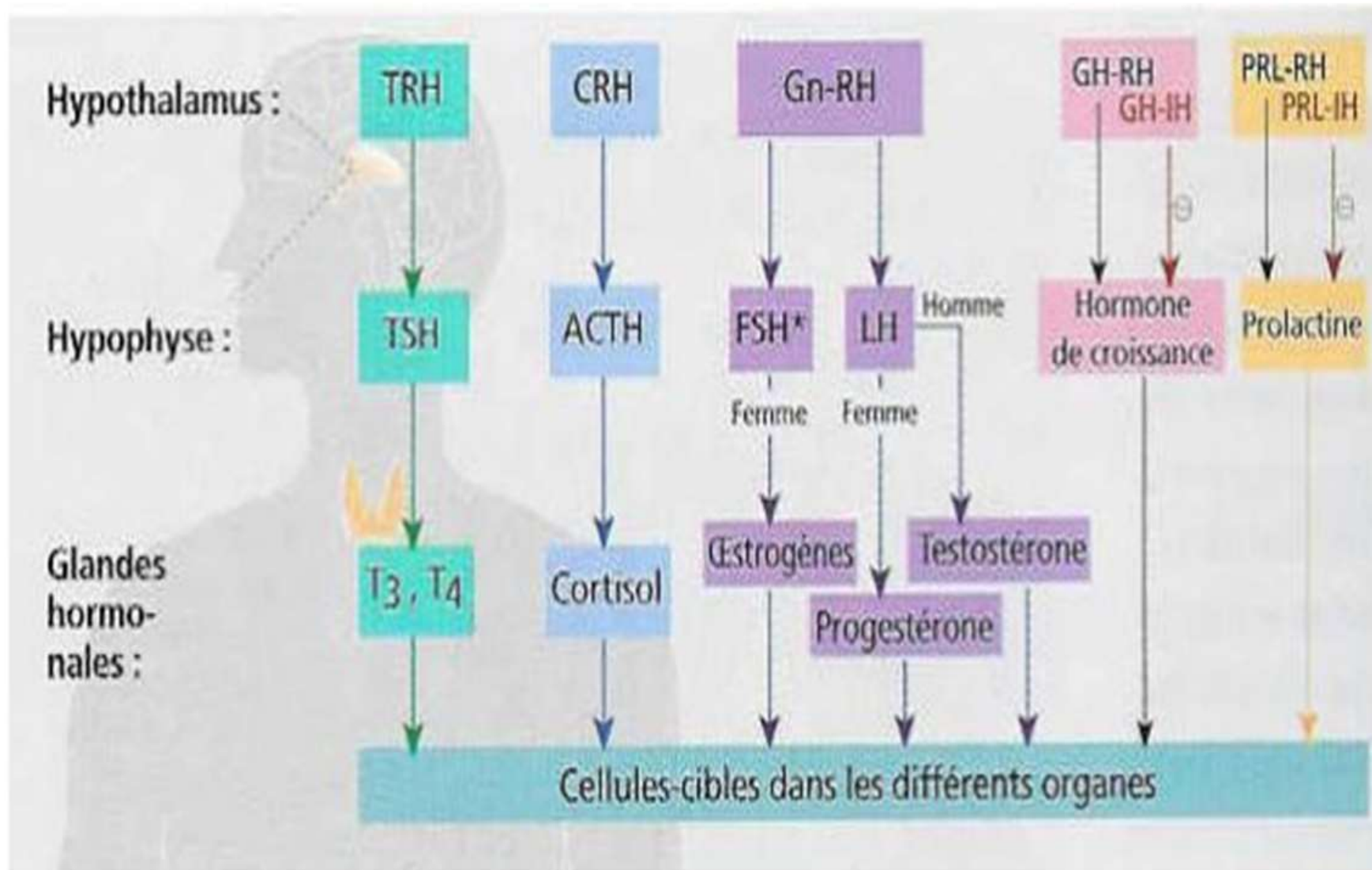
Cortisol

Œstrogènes

Testostérone

Progestérone

Cellules-cibles dans les différents organes



Les perturbateurs endocriniens se comportent comme de véritables usurpateurs qui adoptent plusieurs tactiques.

- **Ils imitent les hormones naturelles** en se fixant, comme elles, sur les récepteurs des cellules, déclenchant ainsi des réactions non souhaitables.
- **Ils bloquent certains récepteurs de cellules**, ce qui empêche les hormones naturelles de s'y fixer et de communiquer leurs messages aux cellules.
- **Au cours de la formation des embryons**, ils modifient le nombre de récepteurs normalement prévus sur les cellules, causant des dommages irréversibles.
- **Ils interfèrent dans le travail de certaines protéines** chargées de réguler les taux d'hormones qui circulent dans le sang.
- **Ils agissent directement sur la synthèse elle-même** des hormones ainsi que sur leur transport dans l'organisme et leur élimination naturelle.

Les années 1940 ont donné lieu à la création accélérée de composés chimiques de plus en plus nombreux, et nous en avons absorbé au point que des scientifiques parlent aujourd'hui d'une véritable « soupe chimique corporelle ».

L'industrie pharmaceutique a largement contribué à mettre en lumière l'existence et les actions néfastes des perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endo-crinien les plus puissants sont souvent des médicaments : hormones de synthèse, régulateurs hormonaux et autres thérapies agissant sur le système endocrinien; ces traitements sont très utiles, mais deviennent des polluants une fois éliminés par l'organisme. Certains médicaments ont aussi eu des effets insoupçonnés.

Par exemple, un composé chimique fabriqué en 1938, le diéthylstilbestrol (DES), a été prescrit aux femmes enceintes pour prévenir les fausses couches. En plus de ne pas empêcher les fausses couches, ce médicament a causé de graves problèmes aux bébés filles. Par son action sur l'équilibre hormonal, le DES a provoqué chez elles des malformations congénitales du système reproducteur, des problèmes de fertilité, ainsi que des cancers des organes reproducteurs et du sein.

1991 : un changement de paradigme

C'est en 1991 avec la déclaration de Wingspread que des chercheurs ont pour la 1^{ère} fois formalisé le changement de paradigme toxicologique des perturbateurs endocriniens en 5 points :

- 1. la période fait le poison** : contrairement à l'adage « c'est la dose qui fait le poison », pour les PE c'est le moment de l'exposition qui compte, pas la dose, et en particulier la vie intra-utérine constitue une fenêtre de grande vulnérabilité à l'exposition aux PE ;
- 2. le délai de latence entre l'exposition et l'apparition des effets peut être important** ;
- 3. la relation dose-effet n'est pas linéaire** mais peut présenter, notamment, des courbes en U avec des effets plus forts à faible dose qu'à forte dose ;

4. l'effet cocktail : les effets d'un mélange de PE peuvent dépasser la somme des effets des substances individuelles et l'on peut aussi observer des effets en combinant des doses qui seraient sans effet prises individuellement ;

5. les effets transgénérationnels : par des mécanismes biochimiques complexes, désignés sous le terme d'épigénétiques, les effets des PE peuvent se transmettre sur plusieurs générations dans la descendance de l'individu exposé.

Les bouleversements induits par ce changement de paradigme constituent autant de défis pour la recherche scientifique et médicale, l'expertise en matière d'évaluation des risques et bien entendu les réponses politiques.

Les PE bouleversent l'approche classique de la toxicologie qui est : «la dose fait le poison» et imposent une nouvelle grille de lecture toxicologique qui rend caduque la notion de dose journalièrement admissible pour ce type de polluants. Trois paramètres majeurs caractérisent le changement de paradigme toxicologique des PE :

1) la période et la durée d'exposition,

2) l'impact des faibles doses généralement plus important que celui de doses plus élevées,

3) l'effet combiné (cocktail) des PE très complexe à évaluer, consécutif à une imprégnation multiple en polluants.

La période de latence est grande entre exposition et pathologie, et les effets sont potentiellement transgénérationnels par le biais d'altérations épigénétiques.

Le Distilbène[®], prescrit dans les années 60 pour prévenir les fausses couches, en est l'exemple le plus significatif. C'est ce qu'exprime le concept des « origines développementales de la santé et des pathologies ».

En d'autres termes, les altérations épigénétiques induites par différents facteurs environnementaux (polluants, nutrition déséquilibrée, stress, facteurs psychosociaux...) lors des périodes prénatale et postnatale précoce imprimeraient durablement l'expression de certains gènes.

Ces modifications pourraient ne se révéler que plus tard dans la vie en fonction de conditions environnementales défavorables (apport énergétique et sédentarité excessifs) prédisposant alors aux troubles métaboliques.