

LES CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX : DE LA SOURCE A L'EFFET SANITAIRE

Rémy Slama

Directeur de Recherches Inserm, Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la Reproduction et la Santé Respiratoire, Centre de Recherche Inserm/Université J Fourier (U823), Grenoble.

Les hommes savent depuis des millénaires que certaines maladies trouvent leur origine dans l'environnement extérieur. Hippocrate disait ainsi que quiconque souhaite étudier convenablement la santé doit procéder en considérant les effets des saisons, des vents, de la température, de la qualité de l'eau, du sol, l'activité physique ainsi que l'alimentation de la population. Les Romains avaient identifié la nocivité des canalisations au plomb et Vitruve recommandait de leur préférer celles de terre cuite.

Diversité des facteurs environnementaux

Notre environnement a, depuis ces temps, continué à évoluer. Les facteurs environnementaux constituent un ensemble très vaste. A un premier niveau, on peut les catégoriser selon leur nature, en distinguant les facteurs biologiques (virus, bactéries, prions...), les facteurs sociaux (stress, environnement familial...), les facteurs physiques (rayonnements non ionisants de la téléphonie mobile, rayonnements ionisants...) et les facteurs chimiques. Le nombre de facteurs dans cette dernière catégorie a considérablement augmenté au cours des cent à deux cents dernières années, depuis que nous sommes entrés dans l'Anthropocène – une ère durant laquelle l'activité humaine a une influence profonde sur son environnement terrestre – et plus particulièrement depuis la révolution de l'industrie chimique en œuvre depuis le milieu du XX^e siècle. Ces substances chimiques peuvent être classées de différentes façons, que ce soit par leur famille d'usage (médicaments, cosmétiques, pesticides...), leur nature physico-chimique (composés organiques volatils comme le benzène) ou encore leur processus de création (sous-produits de chloration, désignant les molécules issus de la réaction du chlore utilisé pour purifier l'eau avec la matière organique, produits de combustion...). Un autre type de catégorisation fait appel au mécanisme d'action sur l'organisme (voir plus bas).

De l'environnement à l'organisme

Certains de ces facteurs ne restent pas confinés sur le lieu où ils sont produits et contaminent les milieux : l'air, l'eau, les sols, et par là la flore, la faune, puis la chaîne alimentaire, entraînant une possible exposition humaine. Les principales voies d'échange entre ces milieux et l'organisme sont le tube digestif, le système respiratoire, la peau, et plus marginalement les yeux. En termes de surface d'échange, c'est l'épithélium digestif qui est le plus important (environ 200 m²), devant celui des poumons et la peau (2 m²).

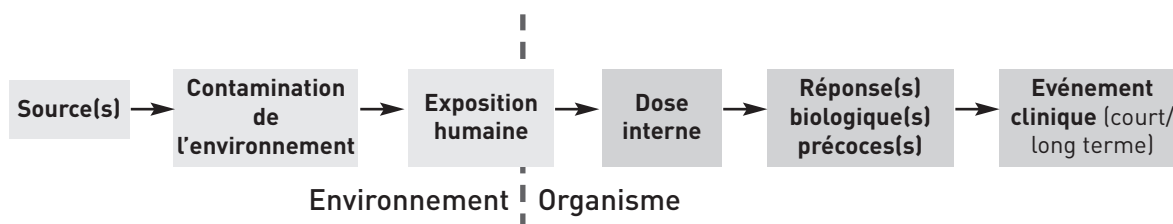
La capacité d'un contaminant environnemental à franchir les barrières naturelles de l'organisme dépendra de sa nature physique (par exemple sa taille : les particules en suspension d'un diamètre supérieur à 10 microns ne pénètrent pas jusqu'au poumon ; celles de l'ordre d'un micron peuvent aller jusqu'aux alvéoles pulmonaires, et pour une fraction d'entre elles pénétrer dans la circulation sanguine), de sa nature chimique, de la présence d'autres substances facilitant le passage (par exemple à travers la peau) et des caractéristiques de l'individu.

Effet biologique, effet clinique

Une fois dans l'organisme, le contaminant va généralement être métabolisé (transformé) par les enzymes de l'organisme (par exemple de la famille des cytochromes P450), donnant naissance à différents métabolites. Certains d'entre eux seront pris en charge par le système immunitaire, seront éliminés dans les urines, la sueur, l'air exhalé ou les fèces, ou seront stockés pour une certaine durée dans l'organisme. Ces substances pourront avoir un tropisme pour différents organes (tissus adipeux pour les molécules dites lipophiles, os pour le plomb, qui interfère aussi avec le cœur, les intestins, les reins, les systèmes nerveux et reproductif...). La demi-vie correspond au délai au bout duquel la moitié de la quantité de la substance ingérée a été éliminée de l'organisme. Elle varie de quelques heures (par exemple pour le Bisphénol A, voir présentation de Jean-Pierre Cravédi) à plusieurs années pour des polluants organiques persistants comme le DDT (insecticide organochloré), les PCB ou certaines dioxines. Ce sont les études de toxicocinétique (ou pharmacocinétique) qui permettent de caractériser la demi-vie et le métabolisme des contaminants dans l'organisme.

Les contaminants peuvent avoir un effet biologique dans différents compartiments de l'organisme. Il n'est pas question ici d'en rendre compte de la diversité, mais simplement de citer certains exemples. Les effets peuvent être caractérisés par les types de réactions chimiques induites dans l'organisme par le contaminant (processus d'inflammation, stress oxydant...) ; ils peuvent l'être par l'organe ciblé (composés hépatotoxiques, néphrotoxiques, neurotoxiques...), ou le système concerné.

Figure : De la source du contaminant environnemental à l'effet clinique.



L'exemple des perturbateurs endocriniens

On parle, ainsi, de *perturbateurs endocriniens* (WHO/UNEP 2012) ; cette expression concerne les substances exogènes qui interagissent avec le système hormonal (que ce soit la synthèse, l'excrétion, le métabolisme, le transport des hormones, ou avec leurs récepteurs dans les organes cibles) et qui, ainsi, entraînent un effet clinique dans l'organisme, sa descendance, ou au niveau de la population. Cette définition a la particularité d'associer un mécanisme d'action (l'interaction avec le système hormonal) à un effet sanitaire au niveau individuel, ou de la population (ceci désignant par exemple un effet sur le sex-ratio). Les effets cliniques des perturbateurs endocriniens peuvent a priori être très variés, dans la mesure où le système endocrinien a plusieurs rôles dans l'organisme : durant le développement (auquel cas des perturbations peuvent entraîner troubles de croissance ou malformations congénitales), ou, à tous les âges, pour réguler la fonction de reproduction et les grands équilibres (température...) ; ce système étant en interaction avec les systèmes nerveux et immunitaires, des effets des perturbateurs endocriniens sur les pathologies immunitaires et neurologiques peuvent aussi être attendus, ainsi que sur les cancers sous influence hormonale comme le cancer du sein ou de la prostate.

Les études toxicologiques suggèrent que des perturbateurs endocriniens peuvent effectivement, chez l'animal, entraîner des pathologies allant des anomalies du développement aux troubles du comportement, de la fertilité et à certains cancers ; elles indiquent que la phase de développement est une des fenêtres de sensibilité accrue ; elles incitent à penser que l'effet de certaines substances dépend des autres expositions (*effet cocktail*). Ces effets sont typiquement non systématiques (sauf aux très hautes doses), ils sont réversibles ou non, et peuvent se manifester à différentes échelles de temps, du court au très long terme, dans le cas d'effets se manifestant dans la descendance de la génération exposée. L'effet peut être persistant ou à très long terme même si le composé a une demi-vie courte.

La confirmation éventuelle de ces effets chez l'humain nécessite des études d'ampleur, typiquement par une approche de cohorte épidémiologique. Les composés de type perturbateur endocrinien les mieux étudiés chez l'humain sont notamment les métaux lourds et des polluants organiques persistants (POP) tels que les PCB. Pour ces substances, des effets des expositions précoces ont été mis en évidence. En particulier, il semble que l'exposition durant la vie intra-utérine ou la petite enfance puisse augmenter le risque de développement de surpoids et d'obésité dans l'enfance. De fait, ces perturbateurs endocriniens peuvent être vus comme des perturbateurs métaboliques.

Ainsi, grâce à l'apport combiné de nombreuses disciplines allant de la biologie moléculaire, la chimie, la toxicologie, à l'épidémiologie, on commence à disposer d'une palette d'outils pour la recherche en santé environnementale, et à pouvoir dresser un tableau, encore très parcellaire, du devenir des contaminants environnementaux dans l'organisme, de leurs mécanismes d'action, et de leurs effets sanitaires à court, moyen et long terme (Lim et al. 2012).

Références

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 380:2224-2260.
2. WHO/UNEP. 2012. *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012*. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf