

Données nouvelles sur la toxicité des pesticides et des polluants organo-chlorés

par L. RICHOU-BAC

La persistance, dans l'environnement, de résidus de pesticides organo-chlorés, constitue depuis quelques années une grave menace pour la survie de plusieurs espèces d'animaux sauvages. A ces résidus, issus de traitements phytosanitaires trop souvent mal conduits, sont venus s'ajouter récemment des polluants d'origine industrielle, les diphényles polychlorés, responsables également, semble-t-il, de la disparition de nombreux oiseaux marins.

Les problèmes soulevés par ces dernières découvertes ont remis en cause certaines données acquises sur la toxicité à moyen ou à long terme des composés organo-chlorés de synthèse les plus connus comme le DDT ou ses dérivés (1).

En fait, ces problèmes doivent être en tout premier lieu étudiés en fonction des enseignements que l'on peut en tirer dans l'évaluation des risques pour l'homme, compte tenu des concentrations moyennes de résidus relevées chez lui ces dernières années.

Notre étude portera donc, essentiellement, sur la toxicité à moyen ou long terme des composés organo-chlorés, et leurs répercussions tant chez l'homme que chez l'animal.

I. — COMPOSÉS ORGANO-CHLORÉS EXAMINÉS

Parmi tous les pesticides ou polluants industriels qui contaminent actuellement l'environnement, les composés organo-chlorés apparaissent aujourd'hui comme les plus redoutables, compte tenu surtout de leur rémanence élevée dans le milieu ambiant.

Les grandes quantités d'insecticides utilisées dans le monde entier depuis 1940 déterminent un niveau de pollution élevé, de l'Arctique à l'Antarctique dans chaque forme de vie terrestre, aérienne ou marine.

Environ 450.000 tonnes de DDT sont présentement dispersées dans la biosphère ; ils expliquent le maintien du niveau de contamination générale malgré les normes restrictives prises contre ce composé depuis 4 à 5 ans.

Notre étude portera sur les composés suivants.

1) *Pesticides* :

Dans le groupe des cyclodiènes : l'aldrine et la dieldrine, l'heptachlore et l'époxyde de l'heptachlore, le chlordane.

Dans le groupe du DDT : l'op' et le pp'DDT, le pp'DDE, le pp'DDD.

Dans le groupe de l'HCH : l'HCH α et l'HCH β , l'HCH γ ou Lindane.

Dans le groupe des dérivés du benzène : l'HCB ou hexachlorobenzène.

L'endosulfan, le méthoxychlore, le toxaphène peuvent être considérés comme de moindre importance dans le but de notre étude.

2) *Polluants industriels* :

Les résidus de diphenyles polychlorés (ou PCB), commercialisés depuis 1930, n'ont été identifiés qu'à partir de 1966, sur des oiseaux marins trouvés morts sur les côtes britanniques, hollandaises et californiennes.

Leur emploi (industrie électrique, peintures, plastifiants) est très vaste et explique en grande partie la très grande dispersion de ces composés.

Tous les composés organo-chlorés que nous venons de citer sont très stables chimiquement (particulièrement les PCB) et surtout particulièrement solubles dans les lipides tissulaires animaux. Leur concentration, dans la chaîne alimentaire, peut atteindre un facteur de 10^7 .

II. — MÉCANISME D'ACTION. BIOCHIMIE

Le mécanisme exact par lequel les composés organo-chlorés exercent leurs effets n'est pas encore entièrement connu.

En premier lieu a été envisagée une neurotoxicité. Les expérimentations sur des nerfs moteurs isolés (cafard, grenouille, homard) ont démontré que certains composés (DDT, dieldrine) interfèrent dans la conduction nerveuse par formation de

complexe avec les protéines de la membrane (complexe de « transfert de charge »).

En plus de ces effets sur les nerfs moteurs périphériques, les insecticides organo-chlorés ont une action marquée sur le système nerveux central. Des lésions de dégénérescence ont été observées dans le *cervelet* qui serait, selon plusieurs auteurs, l'organe le plus exposé.

Plusieurs expérimentateurs ont reporté l'accumulation d'acétylcholine dans les nerfs et le cerveau d'animaux traités au DDT. Avec la dieldrine, HATHWAY décèle chez le cerveau du rat une quantité anormalement élevée d'ammoniaque libre, ceci laissant supposer que cet agent pourrait être la source d'une excitation centrale induite.

Récemment, ST-OMER démontre que le DDT, la dieldrine, le lindane et l'heptachlore agissent de la même manière, augmentant fortement les taux d'ammoniaque et d'acétylcholine dans le cerveau du rat (3).

Le mode d'action biochimique des PCB est encore mal connu.

Il semble, qu'en réalité, ce soient des impuretés de fabrication, les tetra et pentachlorodibenzofuranes qui exercent l'effet toxique dominant (nécrose hépatique létale).

Actuellement les recherches s'orientent sur les mécanismes physico-chimiques intervenant au niveau des mitochondries. PARDINI a démontré récemment que l' α HCH intervient au niveau de la cytochrome oxydase alors que le γ HCH, l'heptachlore, l'aldrine, le chlordane et le toxaphène inhibent le transport électronique sur l'apoenzyme du cytochrome *c* (*in vitro*) (4). Il en serait de même pour les PCB (5).

III. — MÉTABOLISME. RÉSIDUS

Ces dernières années, l'amélioration des méthodes physiques d'analyses a permis de mettre en évidence des métabolites de certains insecticides organo-chlorés doués d'une toxicité supérieure à celle des composés d'origine.

C'est ainsi que les cyclodiènes sont transformés, par la lumière naturelle (surtout l'ultraviolet) ou les microorganismes en photo isomères : c'est le cas en particulier pour la Dieldrine et l'Heptachlore.

Les premiers travaux ont rapporté l'action toxique de ces photo isomères chez les insectes, et certains crustacés ou poissons. L'effet toxique paraît dû à une rapide déhydrochlorination

oxydative des photo isomères en cétones lipophiles. Notons ici que ces études récentes révèlent la formation de métabolites particuliers de l'heptachlore et de l'époxyde de l'heptachlore, le *1-hydroxychlorodène* et le *1-hydroxy-2-3-époxychlorodène*, dans le milieu extérieur (par les microorganismes) ou chez l'animal. Ces métabolites paraissent également doués de propriétés toxiques élevées.

Les études récentes sur le stockage et l'élimination des composés organo-chlorés apportent également des idées nouvelles sur la persistance, donc l'action toxique, des résidus dans les tissus contaminés.

Quatre postulats semblent bien établis pour le métabolisme des pesticides organo-chlorés (6) :

1) La concentration du composé dans un tissu particulier est directement liée à la dose absorbée. Hayes l'avait déjà démontré dès 1959.

2) La concentration du composé dans les tissus est fonction du temps d'exposition à la contamination (v. tableau).

3) Les concentrations du composé dans les différents tissus sont reliées « fonctionnellement ». La concentration donnée dans un tissu est un index de la concentration moyenne totale.

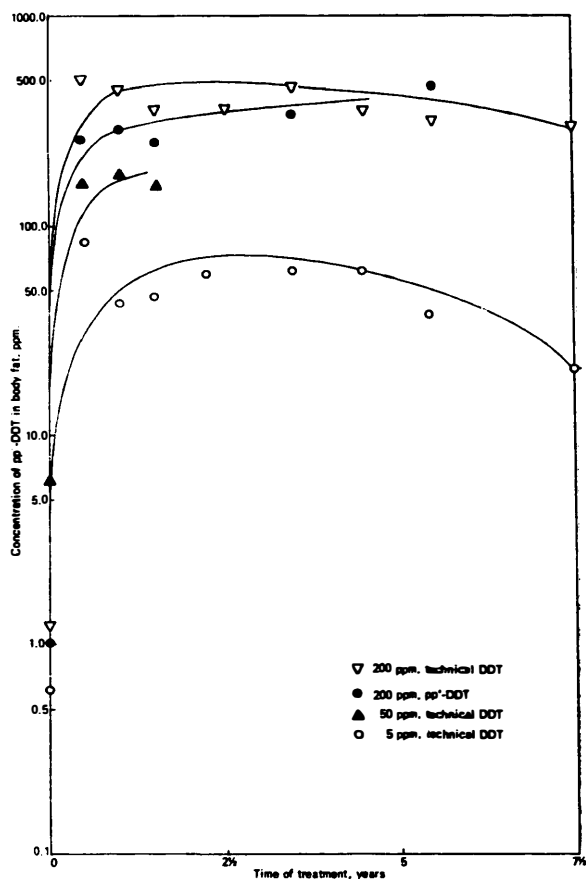
4) Dès que la contamination cesse, la concentration dans le tissu diminue, la vitesse d'élimination du résidu étant fonction, à un instant donné, de sa concentration.

Les études de pharmacodynamie précédentes ont été pratiquement réalisées avec le DDT et la Dieldrine. Il manque malheureusement encore, le rapport MRAK américain le reconnaît (7), des données importantes sur les cinétiques du DDE et du β HCH.

Il faut surtout revenir sur le postulat n° 2 : il semble bien, après les dernières expérimentations, que les concentrations des résidus de composés organo-chlorés, dans les tissus de rats, chiens, homme même, ne sont pas reliés d'une façon linéaire avec la durée d'absorption : ces concentrations atteignent une limite supérieure ou asymptote, caractéristique de la dose journalière d'absorption.

En particulier si la contamination est poursuivie pendant une assez longue période, il est observé une chute régulière de la concentration du composé dans tous les tissus. Il convient de noter ici que les études pharmacodynamiques de l'élimination des composés organo-chlorés dans le lait et les œufs n'ont été, jusqu'à présent, que partiellement réalisées. Il semble néanmoins

TABLEAU I



Augmentation de la concentration des résidus de DDT dans les tissus de Singe Rhésus (Contamination continue) (d'après les travaux de DURHAM et coll., 1963).

que les cinétiques observées demeurent en accord avec les 4 postulats cités plus haut.

Les recherches sur le métabolisme des diphényles polychlorés sont encore malheureusement peu avancées. Les dernières expérimentations sur le rat et le lapin confirment la dégradation « in vivo » des molécules les moins chlorées (1 à 5 chlores), dégradation qui s'effectuerait au niveau du foie. La concentration des résidus est la plus élevée dans la graisse interne — la plus faible dans le sang total.

IV. — EFFETS SUR LES FONCTIONS HÉPATIQUES

L'administration de pesticides organo-chlorés aux mammifères augmente le poids du foie (par rapport au poids total) et accélère la synthèse des protéines des microsomes et surtout des enzymes (oxydases, réductases, *hydrolases*).

Cette dernière « activation » physiologique est responsable de la dégradation *in situ* d'un grand nombre d'agents pharmacologiques : antipyrine, phénobarbital, etc...

Les cyclodiènes, en particulier, peuvent être considérés avec leurs époxydes correspondants, comme des stimulants de l'oxydation microsomale. La concentration sans effet est comprise entre 1 et 5 ppm sur le rat (*per os*).

Fait paradoxal, il semble que les métabolites d'une substance donnée inhibent l'activité des précurseurs chimiquement apparentés. C'est le cas pour l'époxyde de l'heptachlore (vis-à-vis de l'heptachlore) et de la dieldrine (vis-à-vis de l'aldrine). Par ailleurs, comme les deux processus s'effectuent sur le même site, les actions d'inhibition des deux époxydes sont compétitives.

Le métabolisme ultérieur de ces époxydes dans le microsome n'est pas encore connu.

Ainsi, il est admis actuellement que les cyclodiènes peuvent être considérés, à la fois, comme inducteurs, substrats, et inhibiteurs dans les processus d'époxydation signalés au niveau des microsomes du foie.

La pathogenèse des intoxications par l'HCB est encore mal connue. Ce composé paraît avoir une action directe sur les cellules hépatiques : la stimulation de l'activité enzymatique (toujours au niveau des microsomes) se traduisait par une production accélérée de l'acide delta amino lévulinique synthétase.

Les altérations causées par les contaminations dues aux PCB se rapprochent assez sensiblement de celles qui sont observées avec l'HCB. La porphyrie chimique est la conséquence d'une induction de l'acide delta amino lévulinique synthétase (dans le microsome) par le polluant.

V. — ACTION ENDOCRINIENNE

1) *Action œstrogène.*

Dès 1953, il était reconnu que l'administration de faibles doses d'aldrine (10 ppm) perturbait l'œstrus chez le rat.

LEVIN et coll. (1968), puis WELCH et coll. (1969) démontrent nettement l'action œstrogène de l'op'DDT chez le rat. Depuis les recherches ont été approfondies et il est possible de considérer maintenant comme admises les conclusions suivantes (v. tableau 2) :

TABLEAU II

Composés DIPHENYLETHANE						Composés DIPHENYLES		
X	X'	O	R	R'	NOM	ACTIV. D.M.E. mg	NOM	ACTIV. D.M.E. mg.
C1	C1	-	H	-C C1 3	pp'DDT	4	Diphényles polychlorés	
C1	C1	-	H	-CH C1 ₂	pp'DDD	I	PCB Aroclor 1221 21% chlore	8
C1	C1	-	-	-C C1 ₂	pp'DDE	I	PCB Aroclor 1230 32%	8
C1	C1	-	H	-COOR	pp'DDA	I	PCB Aroclor 1242 42 %	8
C1	H	C1	H	-C C1 ₃	op'DDT	0,25	PCB Aroclor 1248 48 %	8
C1	H	C1	-	-C C1 ₂	op'DDE	4	PCB Aroclor 1254 54 %	I
OCH ₃	OCH ₃	H	H	-C C1 ₃	Tech. méthoxychlore (pp' + op')	1	PCB Aroclor 1260 60 %	I
OCH ₃	OCH ₃	H	H	-C C1 ₃	pp' méthoxychlore	4		

DES
rapport DES
op'DDT // 2500 0,1 microg

DME = Dose Effective Minim.
I = Inactif

Action œstrogène.

A) Pesticides organo-chlorés.

L'action œstrogène, révélée sur utérus de rattes impubères, est la suivante, par ordre décroissant :

op'DDT > méthoxychlore (op' + pp') > pp'DDT
et pp' méthoxychlore.

Il faut noter ici que l'activité de ces composés est de l'ordre du mg, alors que la plupart des œstrogènes ont une gamme de réponse voisine du dixième du microgramme.

B) Diphényles polychlorés.

Seuls les composés les moins chlorés présentent une action œstrogène, plus faible d'ailleurs que celle du DDT.

Les structures stéréochimiques des composés organo-chlorés actifs se rapprochent du modèle de KEASLING et SCHUELER. Il faut noter ici que l'activité œstrogène est positive lorsque les positions p- ou p'- sont libres (—H) ou substituées par —OH ou —OCH₃. Les relations structure-activité suggèrent que les dérivés œstrogènes actifs des analogues o-p' du DDT sont les métabolites p-phénoliques.

Il faut préciser ici que l'isomère op' du DDT est rapidement transformé *in vivo* en pp'DDT et pp'métabolites. Ce processus de détoxification naturel est très important. Le corollaire ne paraît malheureusement pas s'appliquer aux PCB dont la grande stabilité suppose une activité œstrogène continue.

2) *Autres actions.*

Par ailleurs, des expérimentations réalisées sur plusieurs espèces de mammifères, il ressort que de faibles doses de DDT et de dieldrine peuvent perturber le métabolisme de la testostérone et de la progestérone par stimulation de l'activité enzymatique du foie. C'est ce mécanisme qui a été proposé pour expliquer la diminution de l'épaisseur des coquilles des œufs de rapaces et de certains oiseaux marins (altération du métabolisme du calcium) d'où leur disparition.

Il semble également que le pp'DDE, métabolite majeur du DDT chez l'oiseau, joue un rôle analogue.

Enfin, l'op'DDD (et à un degré moindre le pp'DDD) métabolites majeurs du DDT chez les mammifères, présentent une action inhibante sur le cortex surrénal (action antistéroïdienne — diminution de la sécrétion corticostéroïdienne). Cette faculté a été d'ailleurs mise à profit par l'utilisation thérapeutique de l'op'DDD dans le traitement du syndrome de CUSHING et de certaines formes de carcinome surrénal (8).

Les diphenyles polychlorés ont été aussi reconnus comme ayant un pouvoir activateur vis-à-vis des enzymes hépatiques, en particulier chez les oiseaux (métabolisation de l'œstradiol).

Récemment, les PCB ont été reconnus comme exerçant un effet anti-stéroïdien (inhibition des effets de type androgène) chez l'oiseau (concentration d'essai 200 ppm pendant 13 semaines) (9). Des études sont en cours pour déterminer les conséquences, apparemment assez importantes, des contaminations par les PCB sur la reproduction des oiseaux et des animaux domestiques en général.

Ajoutons que la thyroïde paraît également sensible à certains composés organo-chlorés (pp'DDT notamment) : manifestations

d'hyperthyroïdisme à faible dose, d'hypothyroïdisme à forte dose (chez l'oiseau). L'oiseau est particulièrement sensible au DDT, les premières manifestations toxiques sublétales intéressent la fonction de reproduction et la croissance embryonnaire.

VI. — EMPRYOTOXICITÉ. ACTION TÉRATOGENÈ

Il a été démontré que le fœtus et le nouveau-né sont extrêmement sensibles aux contaminations de la plupart des produits chimiques organiques de synthèse. La mortalité peut se produire à des niveaux de concentrations bien au-dessous de ceux pouvant présenter un danger réel pour le sujet adulte.

La barrière placentaire est facilement traversée par la grande majorité des composés organo-chlorés, que ce soit chez le lapin, la souris, le chien, le rat et l'homme. Des teneurs de DDT aussi élevées que 13,5 ppm et 26 ppm ont été retrouvées respectivement dans le placenta humain et le cordon ombilical. Le fœtus concentre les résidus de certains composés organochlorés dès la 4^e semaine de gestation. Le lait maternel peut apporter également sa contribution à la contamination du nouveau-né : les résidus de la plupart des pesticides organo-chlorés, y compris l'HCB, et récemment les PCB, ont été décelés dans le lait maternel humain. Les taux résiduels moyens de DDT dans le lait maternel humain, aux Etats-Unis (soit 0,05 à 0,26 ppm en 1969), sont nettement plus élevés, à la même période que ceux retrouvés dans le lait de vache ou de brebis.

Le risque particulier du fœtus ou du nouveau-né est dû à quatre raisons principales (10) :

1) La circulation des résidus est plus importante dans un organisme où les dépôts lipidiques ne sont pas encore entièrement formés.

2) Absence de système enzymatique hépatique fonctionnel — pas d'élimination des corps chimiques étrangers.

3) Fonction rénale réduite — pas de transport de molécules organiques.

4) Barrière hémoméningée peu développée.

L'action térato-gène, de son côté, s'exerce en général sur le fœtus durant l'organogénèse (fin 1^{re} semaine — jusqu'à la 12^e semaine chez l'homme). Les malformations congénitales semblent exceptionnelles avec les composés organo-chlorés, bien

qu'une certaine embryotoxicité ait été reconnue à la dieldrine, au chlordane et l'op'DDD.

VII. — EFFETS CANCÉROGÈNES

Les effets cancérogènes ou précancérogènes pouvant résulter de la présence de résidus de composés organo-chlorés chez les mammifères (et chez l'homme) n'ont pas été démontrés encore aujourd'hui avec netteté.

Dans une récente étude chez la souris, INNES trouve que le pp'DDT augmente la fréquence des hépatomes au taux contaminant de 46,4 mg/kg. Ont été récemment considérés comme des cancérogènes potentiels les cyclodiènes avec leurs époxydes. Il convient cependant de préciser que toutes ces expérimentations ont été réalisées avec des doses relativement élevées et que le test « hépatome » chez la souris a perdu aujourd'hui une grande part de sa signification pathologique. De toute façon, l'effet cancérogène chez l'homme reste à démontrer, l'extrapolation de résultats expérimentaux sur animaux demeurant irréalisable dans presque tous les cas.

Actuellement, aucune donnée précise n'est connue sur un effet cancérogène possible des PCB chez l'homme ou chez l'animal.

Terminons l'étude des principales actions (ou effets) des composés organo-chlorés sur l'organisme animal (ou humain) en ajoutant que de nombreuses expérimentations se poursuivent sur les *interactions* de nombreuses matières actives de structure parfois très voisine : DDT/PCB ; HCB/PCB ; Dieldrine/DDT, etc. Ces problèmes sont très importants ; ils conditionnent l'évaluation des risques encourus par un composé et peuvent modifier le calcul d'une D. J. A.

VIII. — RISQUES POUR L'ANIMAL ET POUR L'HOMME

Il est évident que, sur le plan général, le risque de toxicité à moyen ou à long terme apporté par l'usage des composés organo-chlorés, agricole ou domestique, apparaît assez faible pour l'animal ou pour l'homme, compte tenu du taux de contamination quotidien moyen présentement évalué (11).

Il n'en est pas de même si ce risque est considéré sur un plan individuel — *chez l'animal* : oiseaux prédateurs ; oiseaux marins

ichtyophages ; poissons d'eau douce ou marins vivant dans les zones polluées (estuaires — zones industrielles), ou *chez l'homme* : travailleurs en contact avec des formulations actives, personnel d'épandage agricole, agriculteurs d'une façon générale.

C'est ainsi que se pose le problème longuement controversé de la mobilisation brutale des résidus normalement stockés dans l'organisme, à la faveur d'un état pathologique grave, d'un stress physiologique, d'une intervention chirurgicale (anesthésie), d'une diète prolongée. Les derniers enseignements paraissent indiquer, en ce qui concerne les pesticides organo-chlorés tout au moins, qu'il y aurait déplacement et stockage final des résidus dans les lipoides intracellulaires musculaires lors d'un jeûne prolongé. Il n'y a aucun transfert vers le cerveau, le foie, le cœur, ou même le sang total circulant. Il ne semble donc pas qu'il y ait un risque direct important vis-à-vis du fonctionnement du système nerveux central (12).

Par contre, il est reconnu aujourd'hui que ce sont les femelles gestantes qui posent les problèmes les plus aigus. Les stress physiologiques associés à la gestation peuvent déterminer un transfert important de résidus chez le fœtus. Des recherches approfondies sont en cours actuellement, aux Etats-Unis, sur les effets à long terme des composés organo-chlorés sur le fœtus et le nouveau-né humains.

Chez l'animal domestique, aucun cas d'avortement n'a pu jusqu'à présent être imputé à la présence de contaminants organo-chlorés.

Les Diphényles polychlorés, pour leur part, pourraient interférer dans les phénomènes de reproduction chez le poisson et aggraver indirectement des états pathologiques latents (13).

CONCLUSION

Depuis 4 à 5 ans, les données expérimentales ou naturelles sur les processus de toxicité à moyen ou à long terme des résidus des composés organo-chlorés — pesticides ou polluants industriels — se sont accumulées en liaison avec des procédés de recherche de plus en plus perfectionnés.

De ces nombreuses informations, il ressort les points principaux suivants :

- 1) Les résidus des pesticides organo-chlorés et de diphényles

polychlorés sont présents à des taux faibles, mais constants, dans l'environnement.

2) Les résidus de : Dieldrine, DDT et métabolites, Epoxyde de l'heptachlore et HCB sont les contaminants les plus préoccupants parmi les pesticides organo-chlorés.

Les diphényles polychlorés (PCB's) n'ont été décelés que depuis 1966, plus particulièrement chez les oiseaux sauvages et le poisson. En fait la dissémination est plus notable — des résidus ont été récemment analysés chez l'homme et les bovins (en particulier dans le lait).

3) Les dernières expérimentations, effectuées en partie au niveau microsome ou mitochondrie, ont porté sur un certain nombre d'actions spécifiques : action sur les fonctions hépatiques, action endocrinienne, action tératogène et embryotoxique, action cancérogène.

4) Compte tenu des connaissances actuelles sur le métabolisme des composés organo-chlorés, il semble que les informations les plus intéressantes concernent les effets à long terme consécutifs aux inductions enzymatiques hépatiques, les effets endocriniens, les effets sur les phénomènes de reproduction.

Actuellement, les concentrations moyennes de résidus relevées chez l'homme (ou chez l'animal) demeurent assez faibles et très inférieures à celles qui correspondent à des perturbations d'ordre pathologique ou même physiologique dans la plupart des expérimentations.

La prudence reste néanmoins de règle. Elle doit être associée à une surveillance continue des niveaux de contamination de l'environnement, de la chaîne alimentaire, et de l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. MILHAUD (G.), RICHOU (L.). — *Ann. hyg. L. Fr.*, 1966, t. 2, p. 31.
2. HATHWAY (D. E.). — *Arch. Environ. Health.*, 1965, 11, p. 380.
3. ST-OMER (V. V.). — The effects of some chlorinated hydrocarbon insecticides on biochemical changes in brains of female rats and cockerels. Ph. D. Thesis. University of Guelph, Guelph, Ontario, 1969.
4. PARDINI (R. S.), HEIDKER (J. C.) et PAYNE (B.). — *Bull. of Environ. Cont. Toxicol.*, 1971, 6, p. 436.
5. PARDINI (R. S.). — *Bull. of Environ. Cont. Toxicol.*, 1971, 6, p. 539.
6. ROBINSON (J.). — *Canada Med. Ass. J.*, 1969, 100, p. 180.

7. MRAK (E. M.). — Report of the Secretary's Commission on Pesticides and their relation ship to Environmental Health. U. S. Dept. Health. Educ. Welf. Wash., déc. 1969.
8. TOCCI (P. M.), MANN (J. B.), DAVIES (J. E.), EDMUNDSON (W. F.). — *Ind. Med.*, 1969, 38, p. 40.
9. PLATONOW (N. S.), FUNNELL (H. S.). — *Vet. Rec.*, 1971, p. 109.
10. ECOBICHON (D. J.). — *Canad. Med. Ass. J.*, 1970, 103, p. 711.
11. KALOYANOVA, SIMEONOVA (F.) et FOURNIER (E.). — Les Pesticides et l'homme. Ed. Masson, 1971.
12. FINDLAY (G. M.), DE FREITAS (A. S. W.). — *Nature*, 1971, 229, p. 63.
13. HANSEN (D. J.), PARRISH (P. R.), LOWE (J. I.), WILSON (A. J.) et WILSON (P. D.). — *Bull. of Environ. Cont. Toxicol.*, 1971, 6, p. 113.

(Laboratoire Central de Recherches
Vétérinaires, Maisons-Alfort).
