

ECOLE NORMALE SUPERIEURE



DEPARTEMENT DES SCIENCES NATURELLES

SECTION DE BIOLOGIE CHIMIE

COURS DE NOTIONS DE TOXICOLOGIE ET D'ECOTOXICOLOGIE

BCH3619

VOLUME : 45H (3 ECTS)

Cours magistral : 20H

Travaux dirigés : 10H

Travaux de Terrain : 15H

UE7 : CHIMIE APPLIQUEE II

**SYLLABUS DE L'ÉLÉMENT CONSTITUTIF DE L'UNITÉ D'ENSEIGNEMENT
(ECUE) DESTINÉ AUX ÉTUDIANTS DE BACCALAUREAT III EN
BIOLOGIE- CHIMIE**

Titulaire : Norbert MANIRAKIZA, Docteur en Sciences

Biographie : Enseignant chercheur de formation initiale en Chimie, Dr Norbert Manirakiza s'est spécialisé en sciences environnementales à l'Université du Burundi. Ses enseignements et ses travaux de recherche s'articulent sur la caractérisation de la pollution environnementale dont celle de l'air, du sol et de l'eau ; les risques sanitaires associés, ainsi que l'exploration des perspectives de remédiation et de résilience.

Bujumbura, le 11 août 2025

AVANT-PROPOS

Avec le système BMD, l'enseignant n'est pas le seul détenteur du savoir. L'étudiant doit participer à sa propre formation et l'enseignant lui indique les différents types d'outils pédagogiques nécessaires à une documentation appropriée. Parmi ces outils figurent les syllabus d'Eléments Constitutifs d'Unités d'Enseignement (ECUEs) dispensés pour chaque programme de formation. C'est dans cette perspective que le syllabus de l'ECUE de « Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie » est élaboré et mis à la disposition des étudiants et du public, pour un bon accompagnement du processus enseignement-apprentissage

Identification et description de l'ECUE

L'ECUE intitulé "Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie" (code de l'ECUE : BCH3619) a pour objectif d'explorer la problématique des toxiques dans l'environnement. Cet ECUE de 3 crédits dispose d'un volume horaire total de 45 heures, dont 20 heures de cours magistral, 10 heures de travaux dirigés et 15 heures de travaux de terrain (TT). Pour pouvoir l'aborder, il est recommandé aux étudiants d'avoir suivi des ECUEs préalables dont l'introduction aux sciences de l'environnement (BCH3504), l'écologie générale (BCH3503) et chimie clinique (BCH3616), ainsi que de se familiariser avec des lectures préalables liées à ces sujets. L'ECUE est proposé dans le programme pour former les étudiants sur les impacts environnementaux des polluants et sur les mécanismes de toxicité. Cet enseignement est également en adéquation avec d'autres ECUEs de l'offre de formation, consolidant ainsi les connaissances des étudiants sur les enjeux écologiques et leurs effets sur la santé humaine et environnementale. L'ECUE est organisé en deux parties :

- *Partim écotoxicologie* : Dans un premier temps, le cours donne un aperçu des concepts fondamentaux ainsi que des notions de base de l'écotoxicologie (généralités sur l'écotoxicologie). Dans un second temps, il traite de l'exposition et de l'impact des polluants sur les organismes (isolés), les populations et écosystèmes ainsi que les perturbations globales (effets écotoxicologiques). D'un point de vue pratique, une initiation à une analyse de la problématique de la pollution est organisée via des travaux de groupes où les exposés présentés en classes par les étudiants renforcent la compréhension de différentes problématiques environnementales couramment rencontrées.

- *Partim Toxicologie* : Après une introduction consacrée à l'histoire et à la définition des concepts liés à la toxicologie, l'ECUE aborde les voies d'exposition à un toxique (voie respiratoire, voie cutanée et voie orale) ainsi que le cheminement de celui-ci dans l'organisme humain. L'ECUE s'intéresse ensuite à définir ce que c'est un effet toxique ; notion de dose ; les relations entre dose et effets toxiques ainsi que les facteurs qui influencent les effets toxiques dans l'organisme. Sera également abordé dans cet ECUE comment on évalue les effets toxiques dans l'organisme. L'évaluation de la toxicité au sein de l'organisme sera également abordée (toxicité aiguë et toxicité chronique). L'ECUE se clôture par une description des principaux produits toxiques et les manifestations toxicologiques (irritation et la corrosion, effet cancérigène, effet mutagène, allergie, effets sur la reproduction et le développement, ...) liées à leurs expositions à l'organisme ainsi les mécanismes de détoxification.

Objectifs de l'ECUE

L'objectif général de l'ECUE "Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie" est de discuter de la problématique des toxiques dans l'environnement. À la fin de l'ECUE, les étudiants devront être capables de définir les notions de toxicologie et d'écotoxicologie; décrire l'impact de l'exposition des polluants sur les écosystèmes isolés ou pas; identifier les voies d'exposition de l'organisme à un toxique; discuter les relations entre la dose et les effets toxiques dans un écosystème/organisme; décrire les principaux produits toxiques et les manifestations toxicologiques découlant de leurs effets sur l'organisme et enfin décrire les mécanismes de détoxification

Brève introduction de l'ECUE

L'ECUE "Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie" est structuré en plusieurs chapitres qui abordent les concepts essentiels et les applications pratiques de la toxicologie et de l'écotoxicologie. Le premier chapitre introduit les concepts fondamentaux ainsi que des notions de base de l'écotoxicologie ; le second chapitre aborde l'exposition et de l'impact des polluants sur les organismes isolés, les populations et écosystèmes ainsi que les perturbations globales ; le troisième chapitre est consacré à l'histoire et à la définition des concepts liés à la toxicologie, le quatrième chapitre passe en revue des différentes voies d'exposition à un toxique et leur cheminement dans l'organisme humain, le cinquième chapitre est dédié à l'étude des effets toxiques le sixième chapitre expose les différents types de manifestation toxicologiques et le dernier chapitre termine l'ECUE en montrant les techniques de détoxification. Des thèmes de recherches bibliographiques

sont donnés continuellement sous formes de travaux dirigés avec l'avancement du cours. La descente sur terrain lors des excursions permet aux étudiants d'observer analyser et discuter les effets des contaminants environnementaux sur les écosystèmes terrestres et lacustres.

Démarche méthodologique

La démarche méthodologique de l'ECUE "Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie" s'appuie sur une combinaison de méthodes actives et participatives visant à favoriser l'engagement et l'autonomie des étudiants. L'enseignant-chercheur met l'accent sur des approches interactives et communicatives, permettant ainsi aux étudiants d'échanger leurs idées et de questionner les concepts étudiés en classe.

Parallèlement, des travaux en groupes seront intégrés pour encourager la collaboration et la discussion autour des thématiques complexes liées à la toxicologie et à l'écotoxicologie. Les méthodes interrogatives seront également employées pour stimuler la réflexion critique et renforcer la compréhension des enjeux environnementaux.

Les supports pédagogiques, tels que le syllabus détaillé, des documents de recherche et des ressources en ligne, accompagneront ces méthodes actives, offrant un cadre structuré pour l'apprentissage. Cette approche vise à créer un environnement d'apprentissage dynamique et coopératif, où les étudiants peuvent développer leurs compétences analytiques tout en s'immergeant dans les problématiques environnementales contemporaines.

Modalités d'évaluation des apprentissages

Les modalités d'évaluation des apprentissages dans l'ECUE "Notions de Toxicologie et d'Ecotoxicologie" sont conçues pour permettre aux étudiants d'évaluer leur compréhension des concepts clés tout au long du cours. L'évaluation formative comprendra des travaux dirigés, des travaux de terrain ainsi que des évaluations des apprentissages à mi-parcours sous formes de présentations d'exposés de sujets liés à l'ECUE. Les travaux permettront aux étudiants d'appliquer les notions théoriques étudiées en classe, tandis que les sessions dirigées favoriseront les échanges et l'approfondissement des thèmes abordés. Ces travaux devront être remis à des dates précisées au cours du semestre, garantissant ainsi une progression continue dans l'apprentissage.

L'évaluation sommative se fera par le biais d'un examen écrit final, qui permettra d'évaluer l'ensemble des connaissances acquises durant le cours. La note finale découlera d'une pondération

où l'évaluation formative comptera pour 40% de la note totale, tandis que l'examen final représentera 60%. Les critères d'évaluation retenus porteront sur la qualité des analyses, la pertinence des arguments, la clarté de la présentation et le respect des échéances.

Pour les travaux à remettre, les étudiants seront répartis en groupes de 3 à 5 personnes. Cette organisation favorise le travail collaboratif et permettra aux étudiants d'échanger des idées tout en développant des compétences en travail d'équipe. Chaque groupe sera responsable de la présentation d'un sujet spécifique, ce qui encouragera une répartition équitable des tâches au sein du groupe.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Teneur en Ni (mg/kg) des racines et des parties aériennes de <i>Panicum Maximum</i>	4
Tableau 2: Facteurs de bioconcentration et de bioaccumulation pour <i>Panicum Maximum</i>	5
Tableau 3: Classification des pollutions.....	12
Tableau 4: Catégories de danger	29
Tableau 5 : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques	41
Tableau 6: Principaux types d'effets démoécologiques des polluants à doses sublétales.....	46
Tableau 7: Limites admissibles de certains contaminants industriels	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Le paradigme de l'évaluation des risques écologiques	8
Figure 2 : Nombre annuel, à intervalles de 5 ans, de publications sur les pesticides	10
Figure 3: Macroplastiques flottant dans la mer près du rivage ; source	17
Figure 4 : Formules structurales de deux perturbateurs endocriniens associés aux plastiques	25
Figure 5 : Exemples de fiches sur les gaz irritants et de liquides corrosifs.....	29
Figure 7: Tests de toxicité sur la végétation aquatique	48
Figure 9: Transformation en Probit et représentation idéalisée d'une courbe sigmoïdale	49
Figure 10 : Toxicité après une exposition de 96 heures dans un test de toxicité aquatique.....	50
Figure 12 : Illustration de la relation dose-réponse avec seuil (A) et sans seuil (B)	51
Figure 13 : L'intoxication au plomb	53
Figure 14 : La cancérogénicité	54

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	i
LISTE DES TABLEAUX	v
LISTE DES FIGURES.....	v
CHAPITRE I. NOTIONS DE BASE DE L'ECOTOXICOLOGIE	2
I.1. Concepts et terminologie de base de l'écotoxicologie	2
I.2. Historiques d'écotoxicologie.....	6
I.3. La pollution dans l'environnement	10
I.4. Écotoxicologie et toxicologie environnementale	13
I.5. Travail dirigé	15
CHAPITRE II. EXPOSITION ET DE L'IMPACT DES POLLUANTS	16
II.1. Présence de polluants dans notre environnement	16
II.2. Effets des polluants sur les organismes isolés	18
II.3. Effets sur les populations et écosystèmes	18
II.4. Effets sur les perturbations globales	19
II.5. Travail dirigé.....	21
CHAPITRE III. LA TOXICOLOGIE, VOIES D'EXPOSITION AUX TOXIQUES ET LEUR CHEMINEMENT DANS L'ORGANISME HUMAIN.....	22
III.1. Genèse de la toxicologie.....	22
III.2. Concepts et terminologie	23
III.3. Classification des toxiques	26
III.4 : Voies d'exposition aux toxiques	29
III.5. Cheminement d'un toxique dans l'organisme	34
III.6. Travail dirigé	38

CHAPITRE IV. L’EFFET TOXIQUE ET QUELQUES MANIFESTATIONS	
TOXICOLOGIQUES.....	40
IV.1. Effet toxique	40
IV.2. Problèmes de manifestation de la toxicité particuliers à l'écotoxicologie.....	43
IV.3. Principaux effets physio-toxicologiques induits par l'exposition à des polluants	45
IV.4. Evaluation de la toxicité : les tests d’écotoxicité.....	46
IV.5. Quelques manifestations toxicologiques particulières	51
IV.6. Travail dirigé	61
CHAPITRE V. QUELQUES MÉCANISMES DE DÉTOXICATION.....	62
V.1. En quoi consiste la détoxification ?	62
V.2. Décontamination de la peau : méthodes et efficacité	63
V.3. Détoxification interne : méthodes et efficacité	65
V.4. Travail dirigé	69
V.5.Travaux de terrains d’étude lors d’excursions.....	69
CONCLUSION GENERALE	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	72

INTRODUCTION

La toxicologie est la science qui étudie les effets nocifs des substances chimiques, biologiques ou physiques sur les organismes vivants, ainsi que les mécanismes sous-jacents à ces effets. Elle s'intéresse notamment à la relation entre la dose d'une substance et la nature ou l'intensité de ses effets toxiques. La toxicologie permet d'évaluer les risques liés à l'exposition à divers agents toxiques, que ce soit dans un contexte médical, environnemental ou professionnel.

L'écotoxicologie, quant à elle, constitue une branche spécifique de la toxicologie appliquée à l'environnement. Elle se concentre sur l'impact des polluants et des toxiques sur les écosystèmes, incluant non seulement les organismes individuels, mais aussi leurs populations et communautés. Son objectif est d'étudier comment la contamination chimique modifie le fonctionnement des écosystèmes, contribue à la dégradation de la biodiversité et peut entraîner des perturbations environnementales majeures.

Ces deux disciplines partagent des concepts fondamentaux, tels que la voie d'exposition, la dose, la réponse, et la détoxification, mais elles diffèrent dans leur application ; la toxicologie souvent orientée vers la santé humaine et la médecine, et l'écotoxicologie vers la préservation de l'environnement. Leur compréhension combinée est essentielle pour élaborer des stratégies de gestion des risques et de protection de l'environnement face à la pollution croissante de notre planète.

CHAPITRE I. NOTIONS DE BASE DE L'ECOTOXICOLOGIE

Objectifs d'enseignement-apprentissage du chapitre

A la fin de ce chapitre, les étudiants doivent être capables d'expliquer les concepts et terminologie de base l'écotoxicologie, de démontrer l'exposition et les impacts des polluants sur les organismes isolés, ainsi que la pollution et ses impacts environnementaux.

I.1. Concepts et terminologie de base de l'écotoxicologie

1. Écotoxicologie

Le terme « écotoxicologie » est formé par la combinaison de « éco » (relatif à l'écologie) et « toxicologie » (l'étude des poisons). L'écotoxicologie concerne donc l'étude des effets des contaminants chimiques sur l'environnement, incluant tous les aspects de l'écosystème. Elle est née de la nécessité de comprendre comment les substances toxiques, introduites dans la nature, affectent la faune, la flore, et l'ensemble des processus écologiques. Le terme a été introduit en 1969 pour désigner cette discipline qui fait le lien entre l'écologie et la toxicologie, avec l'objectif d'évaluer les impacts de la pollution chimique sur l'environnement [10].

À ses débuts, l'écotoxicologie se concentrait principalement sur deux dimensions fondamentales. La première concernait la localisation des contaminants chimiques dans l'environnement ainsi que leur concentration. La seconde portait sur une compréhension élémentaire de la toxicité de substances chimiques isolées à l'égard d'espèces spécifiques de la faune ou de la flore, avec un accent particulier mis sur les effets à court terme, dans le cadre d'études dites aiguës. Dès l'origine, la discipline a accordé une importance prédominante aux sources anthropiques de contamination chimique, bien que des cas de pollution d'origine naturelle aient également été documentés.

Avec le temps, la portée de l'écotoxicologie s'est progressivement élargie. Sur le plan chimique, elle intègre désormais l'étude du cycle de vie complet des contaminants : leur introduction dans l'environnement, les transformations qu'ils y subissent, ainsi que les mécanismes naturels ou anthropiques susceptibles d'en réduire ou d'en éliminer la présence. Parallèlement, sur le plan toxicologique, l'attention s'est déplacée vers l'analyse des effets à long terme, ou chroniques, susceptibles de se manifester sur des périodes prolongées, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois ou à des stades biologiques spécifiques, tels que la phase larvaire chez certains organismes.

Plus récemment, les recherches en écotoxicologie ont commencé à explorer les effets combinés de multiples substances chimiques sur les organismes vivants. Ces travaux révèlent des interactions parfois inattendues et soulèvent de nouvelles interrogations quant à l'évaluation des risques. Par ailleurs, un intérêt croissant se manifeste pour le développement de modèles prédictifs permettant d'estimer les effets potentiels d'un ou de plusieurs contaminants sur des espèces ciblées, sans recourir systématiquement à des expérimentations en laboratoire ou en conditions contrôlées.

2. Polluant / Contaminant

Un « contaminant » est une substance chimique ou autre qui, lorsqu'elle est présente dans l'environnement, peut avoir des effets négatifs sur les organismes vivants ou sur l'écosystème. Ces substances peuvent être d'origine anthropique (produites par l'activité humaine) ou naturelle. Les contaminants incluent une large gamme de substances, telles que les métaux, les plastiques, les médicaments, et autres produits chimiques qui peuvent s'accumuler dans l'environnement ou dans les organismes vivants [11].

Le terme « polluant » est souvent utilisé dans un sens similaire, désignant toute substance ou agent qui dégrade la qualité ou l'état de l'environnement de manière nuisible. On peut considérer qu'un polluant est un contaminant en quantité ou en effet nocif. La différence souvent retenue en écotoxicologie est que « polluant » peut évoquer une substance dont la présence dans l'environnement est indésirable ou excessive, tandis que « contaminant » est plus neutre et inclut toute substance qui peut avoir des effets toxiques, qu'elle soit en-dessous ou au-dessus de seuils problématiques.

3. Bioaccumulation / Bioconcentration / Biomagnification

Les concepts décrivent différentes manières dont des substances toxiques s'accumulent ou augmentent dans la chaîne alimentaire. Ces concepts sont fondamentaux en écotoxicologie pour comprendre comment certaines substances, en particulier lipophiles comme les pesticides ou les métaux lourds, peuvent atteindre des concentrations nocives chez les organismes supérieurs.

Bioaccumulation

La bioaccumulation désigne l'accumulation progressive d'une substance chimique dans un organisme au fil du temps, principalement lors de l'exposition continue ou répétée à cette substance. Cela inclut l'absorption directe de l'environnement (eau, sol, air) et l'ingestion de la

nourriture. La concentration de la substance dans l'organisme devient plus élevée que dans l'environnement environnant (Equation 1).

$$BAF = \frac{C_{organisme}}{C_{environnement} \text{ ou } C_{nourriture}} \quad (1)$$

$C_{nourriture}$: concentration dans la nourriture (mg/kg)

Bioconcentration

La bioconcentration est un sous-ensemble de bioaccumulation. Elle concerne spécifiquement l'accumulation d'un contaminant directement à partir de l'environnement, principalement par absorption à travers la peau/plante ou le contact avec l'eau ou le sol, sans nécessairement passer par la chaîne alimentaire. Elle est souvent quantifiée par un coefficient de bioconcentration (BCF), qui compare la concentration dans l'organisme à celle du milieu environnant. La bioconcentration ne se produit pas pour tous les contaminants, surtout si ceux-ci sont hydrophiles ou facilement excrétés (Equation 2).

$$BCF = \frac{C_{organisme}}{C_{milieu}} \quad (2)$$

Avec : - $C_{organisme}$: concentration dans l'organisme (mg/kg ou mg/L)

- C_{milieu} : concentration dans l'environnement (mg/L ou mg/kg)

Tableau 1: Teneur en Ni (mg/kg) des racines et des parties aériennes de Panicum Maximum

Sol de culture	Teneur du sol en Ni biodisponible	Parties aériennes	Parties souterraines
		Ni (Moyenne±SD en mg//kg)	Ni (Moy.±SD en mg//kg)
Témoin	ND	ND	ND
Ni-50	24,0±1,2	13±2,5	32,3±0,9
Ni-100	43±2,4	19±3,2	101±4,7
Ni-200	93±2,4	108±7,3	396±6,4
Ni-300	149±2,3	272±5,2	490±14

Source : [4]

Tableau 2: Facteurs de bioconcentration et de bioaccumulation pour *Panicum Maximum*
(moyenne $\pm$ écart-type)

<i>Sol de culture</i>	<i>BCF</i>	<i>BF</i>	<i>TF</i>
Témoin	-	-	-
Ni-50	1,37 $\pm$ 0.04	0,55 $\pm$ 0.07	0,40 $\pm$ 0.04
Ni-100	2,34 $\pm$ 0.07	0,45 $\pm$ 0.05	0,19 $\pm$ 0.02
Ni-200	4,25 $\pm$ 0.05	1,16 $\pm$ 0.05	0,27 $\pm$ 0.01
Ni-300	3,25 $\pm$ 0.07	1,82 $\pm$ 0.03	0,56 $\pm$ 0.01

Source : [4]

Biomagnification

La biomagnification définit l'augmentation progressive de la concentration d'un contaminant à chaque niveau trophique. Lorsqu'un organisme mange d'autres organismes contaminés, la substance s'accumule davantage dans le nouvel organisme, conduisant à des concentrations très élevées chez ceux du sommet de la chaîne alimentaire (par exemple, prédateurs de haut niveau). Ce phénomène est couramment associé à des substances lipophiles, comme le DDT ou les PCB (Equation 3).

$$BMF = \frac{C_{consommé}}{C_{précédent}} \quad (3)$$

$C_{consommé}$: concentration dans l'organisme qui mange (mg/kg)

$C_{précédent}$: concentration dans la proie ou la source précédente

Trophic Magnification Factor (TMF)

Il s'agit d'un indice global de magnification à travers la chaîne alimentaire, défini par la pente m de la relation entre $\log(\text{concentration})$ et niveau trophique T (Equation 4) :

$$\log_{10}(C_T) = m \times T + b \quad (4)$$

où :

- C_T : concentration à un niveau trophique T

- m : pente de la relation (si $m > 0$, il y a biomagnification)
- b : interception

Le TMF est souvent exprimé comme :

$$TMF = 10^m$$

- Si $TMF > 1$, il y a biomagnification.
- Si $TMF < 1$, il y a dégradation ou perte le long de la chaîne

Bioamplification

La bioamplification est un terme souvent utilisé comme synonyme de biomagnification, mais peut aussi se référer à une amplification ou à une augmentation encore plus grande de la concentration dans le contexte de certains processus biologiques ou écologiques spécifiques. En général, elle évoque l'idée d'une amplification de la concentration de substances toxiques à mesure qu'elles progressent dans la chaîne alimentaire ou au sein des populations

I.2. Historiques d'écotoxicologie

L'écotoxicologie est une science qui étudie les contaminants dans la biosphère et leurs effets sur les constituants de la biosphère, y compris l'homme [11]. Cette nouvelle science est née de la nécessité de comprendre les contaminants de l'environnement et de prendre des décisions à leur sujet. Entre la fin de la Seconde Guerre mondiale et les années 1960, plusieurs événements de pollution se sont produits avec des conséquences universellement reconnues comme inacceptables. Les procédures habituelles d'évaluation des risques écologiques (ERE) reposent depuis des décennies sur des approches simplifiées afin de fournir des informations de base sur l'énorme quantité de produits chimiques introduits dans l'environnement. La nécessité d'adopter des approches plus écologiques est désormais reconnue par la communauté scientifique et a été soulignée à travers la littérature scientifique récente. Toutefois, quelques scientifiques, restés méconnus car alors trop en avance sur leur temps - et qui furent de ce fait qualifiés de « catastrophistes » - avaient donné l'alarme dès la première moitié du 20^e siècle. Les principaux défis en approches d'études environnementales relevés concernent entre autres les effets des modèles d'exposition variables ; la vulnérabilité des écosystèmes ; les effets écologiques indirects ; les réponses à des facteurs de stress multiples ; l'amélioration de la modélisation écologique [11].

L'écotoxicologie est une science synthétique qui combine des explications causales (paradigmes) et des informations provenant de nombreuses sciences, en particulier la biogéochimie, l'écologie et la toxicologie des mammifères, du milieu aquatique et de la faune. L'intégration des paradigmes et des données de ces disciplines est actuellement incomplète. Le principal défi à relever est l'établissement d'une cohérence entre les théories et les données provenant de différents niveaux d'organisation biologique. L'écotoxicologie étant une science appliquée, les écotoxicologues assument différents rôles qui ne sont pas non plus totalement intégrés. Certains écotoxicologues s'intéressent principalement aux objectifs scientifiques, c'est-à-dire à l'organisation des faits autour de principes explicatifs [9]. D'autres se concentrent sur les objectifs techniques, c'est-à-dire sur le développement et l'application d'outils permettant de générer des informations de haute qualité sur les phénomènes écotoxicologiques. D'autres encore s'intéressent de près à la résolution de problèmes pratiques spécifiques, tels que l'évaluation du risque écologique lié à une exposition chimique ou l'efficacité d'une mesure d'assainissement proposée. Les activités associées se chevauchent mais sont actuellement réalisées de manière incohérente dans de nombreux cas. Par exemple, les tests d'écotoxicité appliqués aujourd'hui se concentrent sur les effets sur les organismes individuels, mais les prévisions des conséquences sur les populations et les communautés sont une priorité absolue pour les écotoxicologues.

L'objectif de l'écotoxicologie pratique est d'utiliser la science et la technologie existantes pour documenter ou résoudre des problèmes spécifiques tels que la réparation des dommages causés par un déversement de produits chimiques (Figure 1). Une grande partie de l'écotoxicologie pratique est actuellement réalisée dans le cadre de l'évaluation des risques écologiques (ERE).

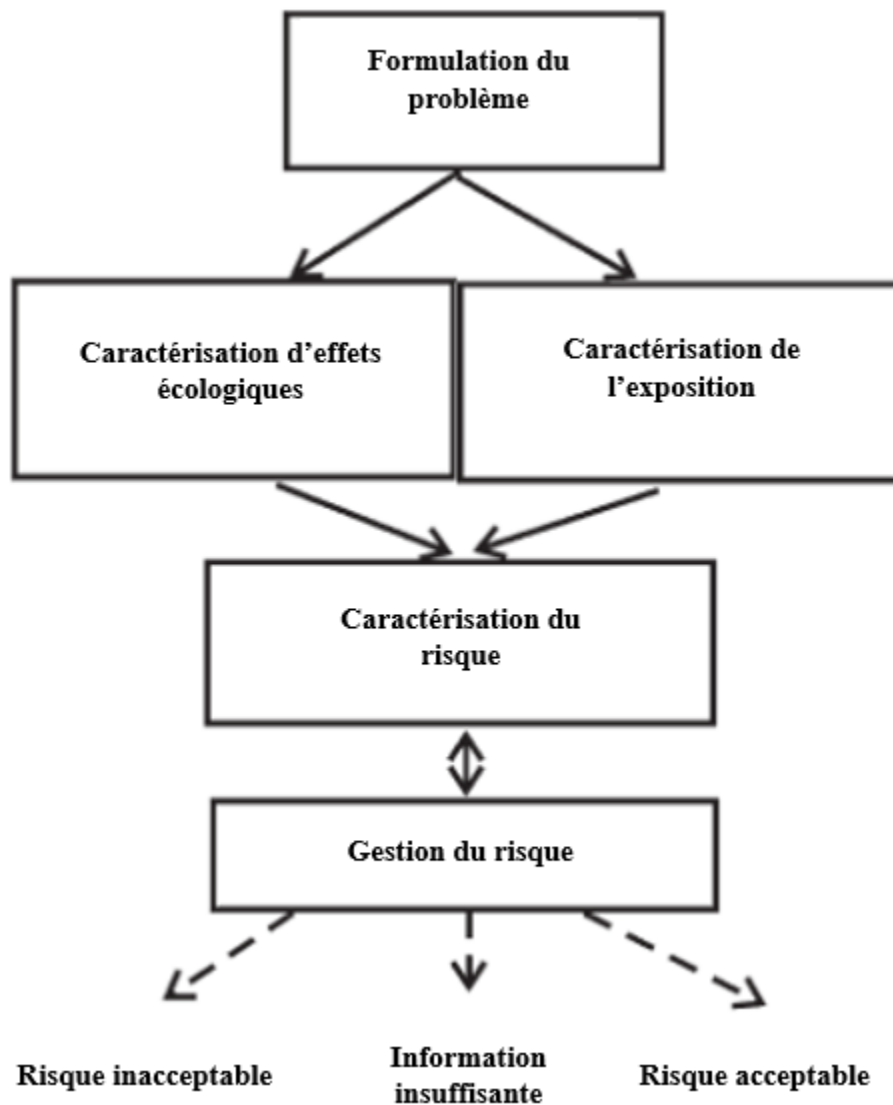


Figure 1: *Le paradigme de l'évaluation des risques écologiques* [5].

Les tests écotoxicologiques requis pour l'évaluation des risques ont grandement favorisé le développement de nouveaux concepts et outils dans ce domaine. Aujourd'hui, nous ne sommes plus confrontés à des empoisonnements désastreux. Néanmoins, les mêmes composés sont toujours présents dans l'environnement et s'ajoutent au nombre croissant de produits chimiques auxquels les organismes doivent faire face. De nombreuses questions écotoxicologiques restent à résoudre et de nouvelles questions sont apparues concernant, par exemple, les effets des nanomatériaux, le phénomène d'effondrement des colonies d'abeilles et les conséquences du changement climatique [20].

Tant l'écologie que la toxicologie possèdent des histoires longues, bien que sous des formes qui ne correspondent pas toujours à celles que nous leur connaissons aujourd'hui [9]. Les préoccupations environnementales remontent à l'Antiquité, avec les premiers écrits attribués à Aristote (384–322 av. J.-C.) et à son élève Théophraste (371–287 av. J.-C.), tous deux ayant décrit dès le IV^e siècle av. J.-C. les interrelations entre les animaux et leur environnement. Cependant, ces préoccupations restaient intégrées à la science plus large de la biologie jusqu'à ce qu'environ 2300 ans plus tard, l'écotoxicologie soit reconnue comme une discipline distincte. La pratique de l'empoisonnement s'étend également sur une période plus longue, mais la toxicologie en tant qu'étude formelle semble avoir débuté avec Paracelse, philosophe, médecin, botaniste, astrologue, alchimiste et occultiste allemand-suisse dont le nom complet était Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1541). Parmi ses nombreuses contributions, il est crédité de l'adage « La dose fait le poison ». Bombastus a montré que toutes choses, même l'eau, peuvent être toxiques à doses suffisantes. Certaines substances nécessitent une dose importante pour devenir toxiques, tandis que d'autres ne requièrent qu'une petite quantité, parfois seulement quelques millilitres pour un humain. À faibles doses, même les substances considérées comme très toxiques ne provoquent pas de symptômes perceptibles. Bombastus est considéré comme le « père de la toxicologie ».

La convergence de l'écologie et de la toxicologie s'est produite au début des années 1960, et cette association a connu un regain d'intérêt populaire avec la publication de « Printemps silencieux » (Silent Spring) par Rachel Carson en 1962 [10]. Carson y dénonçait les dangers potentiels du DDT et d'autres pesticides, ainsi que la manière dont l'homme pollue son environnement de diverses façons. La fin des années 1960 a été marquée par une sensibilisation accrue à la protection de l'environnement, culminant avec la première Journée de la Terre, organisée à Washington, D.C., le 22 avril 1970, qui a suscité un vif engouement tant au niveau national qu'au sein du Congrès. En analysant la chronologie des publications scientifiques sur plusieurs décennies, on observe une augmentation très nette du nombre de publications, témoignant d'un intérêt croissant pour la recherche en écotoxicologie, amorcé à la fin des années 1960 et qui n'a cessé de croître de manière exponentielle depuis lors (Figure 2). Cette figure ne représente que les publications concernant les pesticides, mais des courbes similaires existent pour d'autres contaminants.

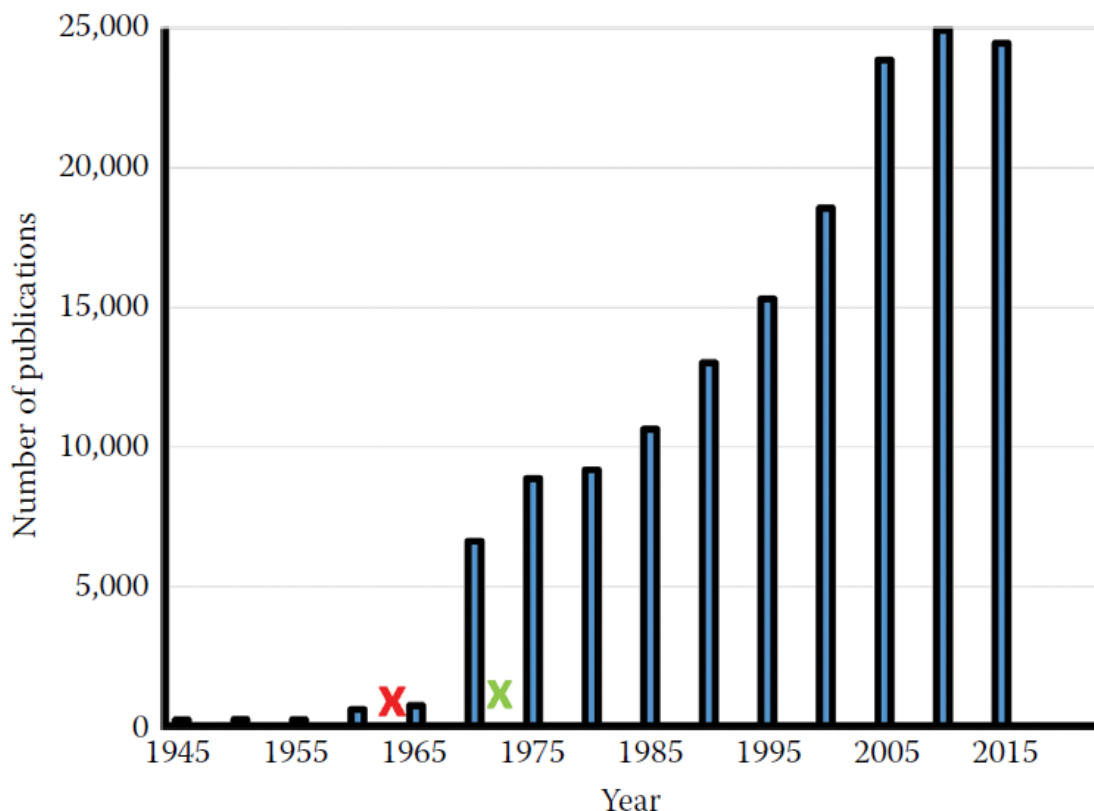


Figure 2 : Nombre annuel, à intervalles de 5 ans, de publications sur les pesticides en écotoxicologie ; source : [11].

On peut donc affirmer que les recherches suscitées par la mise en évidence d'une contamination à l'échelle macro-écosystémique terrestre et océanique, et des conséquences biologiques qui en résultent, ont joué un rôle considérable dans le développement de l'écotoxicologie contemporaine [11].

La constatation de l'ampleur et de la gravité de la pollution de l'écosphère a été à l'origine, dès les années 1960 d'une intensification des recherches la concernant. La majorité des préoccupations scientifiques afférentes à la problématique de la pollution environnementale s'est regroupée au cours des dernières décennies dans une nouvelle subdivision des sciences écologiques que l'on a dénommée « *écotoxicologie* ».

I.3. La pollution dans l'environnement

I.3.1. Qu'est-ce que la pollution

La pollution est définie comme l'introduction de substances nocives dans l'environnement, ayant des effets néfastes [11]. Elle peut être atmosphérique, affectant l'air extérieur et intérieur, avec des conséquences sur la santé humaine, les écosystèmes et le climat. La pollution concerne également

les lieux publics, comme les parcs ou les plages, où les déchets laissés par les usagers (papiers, bouteilles, excréments) dégradent l'environnement. En France, le Code de l'environnement définit la pollution de l'air et fixe des seuils de qualité, conformément aux normes européennes et de l'OMS. Des mesures de surveillance et d'information sont mises en place, ainsi que des règles pour la construction et l'isolation des bâtiments pour limiter la pollution intérieure [4]. L'optimisation des systèmes de nettoyage et d'entretien est cruciale pour lutter contre la pollution des espaces publics.

Ce vocable désigne certes sans aucune ambiguïté *les rejets dans l'environnement de substances polluantes toxiques que l'homme disperse dans l'écosphère*. En revanche, son emploi paraît moins évident lorsqu'il se rapporte à des substances peu dangereuses voire inoffensives pour les êtres vivants mais exerçant une influence perturbatrice sur les processus écologiques fondamentaux du seul fait de leur excessive concentration. Un des exemples les plus connus et les mieux étudiés en ce sens est celui du gaz carbonique, indispensable aux organismes autotrophes et produit par la respiration de tous les êtres vivants mais dont la concentration s'accroît sans cesse dans l'atmosphère par suite de l'utilisation de quantités colossales et croissantes de combustibles fossiles par la civilisation contemporaine. Il en résulte dès à présent un accroissement de l'effet de serre d'une telle ampleur qu'il peut produire un bouleversement écologique à l'échelle planétaire [4].

I.3.2. Catégorisation des pollutions

On peut tout d'abord grouper les agents polluants selon leur **nature**. On distinguera des agents *physiques* (rayonnements ionisants, réchauffement artificiel du milieu ambiant dû à une source de chaleur technologique), *chimiques* (substances minérales, organiques abiotiques ou encore de nature biochimique), enfin *biologiques* (micro-organismes pathogènes, populations d'espèces exotiques invasives introduites artificiellement par l'homme et en date récente apparition de nouveaux problèmes liés à la pollution de l'espace rural par les OGM, etc.).

On peut encore classer les pollutions de façon **écologique**, en prenant en considération le *milieu* (air, eaux et sols) - ou le *compartiment* de la biosphère afférent (atmosphère, hydrosphère, pédosphère) - dans lequel ils sont émis et sur les biocoenoses desquels ils exercent leurs perturbations.

On peut aussi se placer d'un point de vue **toxicologique** et considérer le milieu ou la manière par laquelle ils contaminent les organismes. On distinguera ainsi selon la voie de contamination des

polluants par inhalation (voie respiratoire), par contact (voie transtégumentaire) ou encore par ingestion (*voie trophique*).

Chez les végétaux, cela correspond à l'absorption stomatale, transfoliaire et transradiculaire. Chez les animaux on peut distinguer une contamination pulmonaire (chez les espèces terrestres), par absorption transbranchiale (chez les espèces aquatiques), transcutanée à la suite du contact de la peau ou du tégument avec le polluant, enfin par ingestion (dite encore par voie orale). En réalité, aucune de ces méthodes de classification n'est vraiment satisfaisante car une même substance peut présenter diverses modalités d'action.

Le mercure libéré dans les sols passera par exemple dans l'atmosphère et les eaux, il peut être à la fois ingéré avec les aliments ou inhalé à l'état de vapeur, etc. Le tableau 1 montre la classification adoptée. Celle-ci s'efforce de réaliser un compromis entre diverses modalités, sans pour autant se dissimuler le caractère artificiel d'une telle entreprise.

Tableau 3: Classification des pollutions [9]

Nature de la pollution ou de la nuisance	Milieu affecté		
	Atmosphère	Hydrosphère	Sols
1. Pollutions physiques			
Radiations ionisantes	*	*	*
Caléfaction (pollution thermique)	*	*	
Bruit et vibrations à basse fréquence	*		
2. Pollutions chimiques			
Dérivés gazeux du carbone	*		
Hydrocarbures	*	*	
Dérivés du soufre	*		
Dérivés de l'azote	*	*	*
Métaux et métalloïdes toxiques	*	*	*
Fluorures	*	*	
Particules solides (aérosols)	*		
Détergents		*	
Pesticides et composés organiques de synthèse non volatils		*	*
Matières organiques fermentescibles		*	*
Émission de substances chimiques nauséabondes (nuisance olfactive)	*		
3. Pollutions biologiques			
Contamination microbiologique (bactéries, virus)	*	*	
Introduction d'OGM dans l'espace rural			*
Introduction d'espèces exotiques invasives		*	*

I.3.3. Pollutions et nuisances

En réalité, on fait de nos jours une distinction majeure entre le concept de pollution pris au sens strict et celui de nuisance dont les effets sont évoqués dans les dernières phrases de la définition précédente [11]. Polluer signifie étymologiquement profaner, souiller, salir, dégrader. Ces vocables ne prêtent pas à équivoque, malgré leur empirisme et bien qu'ils recouvrent des notions fort générales, ils paraissent tout aussi adéquats que les longues définitions données par des experts.

Le terme de nuisance désigne toute dégradation de l'environnement ayant pour conséquence d'induire une gêne pour les personnes qui la subissent. À la différence des pollutions, les nuisances ne provoquent pas nécessairement d'effets néfastes sur la santé humaine et sont dépourvues de conséquences écologiques. Toutefois, elles sont perçues à juste titre comme une modification défavorable de l'environnement par ceux qui y sont exposés. Tel est en particulier le cas du bruit, dans la gamme des intensités sonores auxquelles les populations sont généralement soumises en milieu urbain (circulation, voisinage). Les autres nuisances tiennent en l'enlaidissement des paysages par des constructions anarchiques ou par des équipements réalisés à des fins résidentielles, économiques, voire touristiques, en le rejet de déchets solides inertes (gravats, matières plastiques par exemple), dans la nature ainsi que dans le dégagement d'odeurs nauséabondes par des installations artisanales ou industrielles, qui constituent autant de types de nuisance. Selon la nature de celle-ci on parlera de nuisances auditives (ou encore sonores), visuelles (encore dites esthétiques) ou olfactives (mauvaises odeurs).

Une définition plus pertinente des pollutions, dans leur conception actuelle, peut donc s'énoncer de la façon suivante: « constitue une pollution toute modification anthropogénique d'un écosystème traduisant par un changement de concentration des constituants chimiques naturels, ou résultant de l'introduction de substances chimiques artificielles; toute perturbation du flux de l'énergie, de l'intensité des rayonnements, de la circulation de la matière, ou encore toute altération d'une biocénose naturelle provoquée par l'introduction d'espèces exotiques invasives».

I.4. Écotoxicologie et toxicologie environnementale

Écotoxicologie et toxicologie environnementale sont des disciplines interconnectées mais distinctes. Voici la définition de base de l'écotoxicologie proposée : « la science qui étudie les polluants dans les écosystèmes ». Prise au sens strict, l'écotoxicologie peut donc être définie comme la science dont l'objet est l'étude des polluants toxiques dans les écosystèmes et même à celle de la biosphère tout entière [9].

L'écotoxicologie intègre l'écologie, la toxicologie et la chimie environnementale pour étudier les effets des polluants sur les écosystèmes [9]. Elle s'intéresse à la protection de millions d'espèces dans divers habitats, ainsi qu'aux communautés biologiques et aux processus écosystémiques, contrairement à la toxicologie qui se concentre principalement sur l'homme. L'écotoxicologie adopte une approche multidisciplinaire, examinant les effets aux niveaux de la population, de la communauté et de l'écosystème. Pour combler le fossé entre les études de laboratoire et de terrain, l'écotoxicologie intègre des connaissances sur la physiologie et les modes d'action des produits chimiques, en se concentrant sur les processus biochimiques et endocrinologiques cruciaux pour la survie des populations [9]. Cette approche permet une meilleure compréhension et prédiction des effets des polluants dans les écosystèmes.

Les objectifs de l'écotoxicologie sont toutefois appréhendés actuellement dans des dimensions plus larges que celles de l'écosystème. En effet l'écotoxicologie étudie la contamination de l'environnement, le comportement et les effets des polluants ainsi que les conséquences écologiques qui en découlent à des échelles spatiales et temporelles bien plus importantes, incluant celles propres aux cycles biogéochimiques et aux processus écologiques fondamentaux (productivité biologique, recyclage des nutriments, sur les successions écologiques, etc.) et cela depuis l'échelle du paysage jusqu'à celle de la biosphère tout entière. En conséquence, la démarche de l'écotoxicologie se fonde sur une approche holistique qui relève bien évidemment des concepts et des méthodologies propres à l'écologie. Une confusion majeure concerne fréquemment l'écotoxicologie et la toxicologie de l'environnement.

L'approche de la toxicologie environnementale étudie les effets nocifs des substances chimiques et des agents sur les organismes vivants et les écosystèmes, en se concentrant sur les mécanismes d'action, les facteurs d'exposition, et les conséquences sur la santé humaine et environnementale. Elle vise à évaluer les risques liés à la présence de toxiques dans l'environnement et à développer des stratégies pour la prévention et la gestion de ces risques [6]. Bien évidemment, il existe un continuum entre les niveaux d'organisation individuels et ressortant de systèmes biologiques plus complexes, lequel peut être pris dans les deux sens (du haut vers le bas ou du bas vers le haut). En effet, l'écotoxicologie n'est pas seulement une science appliquée, parce que les problèmes relatifs à l'étude du devenir des polluants dans les habitats et la compréhension de leur impact sur les systèmes écologiques complexes impliquent de connaître la réponse à un spectre varié de questions fondamentales dont certaines sont encore non résolues.

D'autre part, un des domaines actuels et essentiel de l'écotoxicologie, celui de l'évaluation du risque lié à l'impact potentiel d'un polluant concerne un domaine interdisciplinaire. Cette évaluation implique de se référer plus particulièrement à l'écologie théorique, à la physiologie et à la chimie entre autres domaines scientifiques majeurs.

Par ailleurs l'écotoxicologie peut être utilisée soit rétrospectivement (approche à posteriori ou diagnostique : est-ce qu'un effet est observable et quelle est son origine ?), soit de manière prospective (approche à priori ou pronostique : est-il envisageable que l'on constate des effets avec des conséquences significatives ?).

I.5. Travail dirigé

Dans un groupe de 4 à 5 étudiants, en complément du contenu de ce chapitre, effectuez une revue bibliographique pour dresser un rapport écrit (qui fera objet d'un exposé également), en répondant aux questions suivantes :

1. Qu'est-ce que l'écotoxicologie et quel est son objectif principal ?
2. Quelle est la différence entre bioaccumulation, bioconcentration et biomagnification ?
3. Quels sont les principaux types de polluants selon leur nature ?
4. Quelles sont les voies d'entrée des polluants chez les êtres vivants ?
5. Quelle est la différence entre l'écotoxicologie et la toxicologie environnementale ?
6. Pourquoi l'écotoxicologie est-elle considérée comme une science interdisciplinaire ?
7. Quelles sont les deux dimensions fondamentales abordées par l'écotoxicologie à ses débuts ?
8. A l'aide d'un exemple, montrez qu'un polluant peu toxique peut être très perturbateur à forte concentration.
9. Quelles sont les limites des classifications des pollutions ?
10. Quel rôle a joué Rachel Carson dans l'histoire de l'écotoxicologie ?

CHAPITRE II. EXPOSITION ET DE L'IMPACT DES POLLUANTS

Objectifs d'enseignement-apprentissage du chapitre

A la fin de ce chapitre, les étudiants doivent être capables d'expliquer les concepts et terminologie de base la pollution, ainsi que les impacts des polluants sur les organismes isolés, ainsi que la pollution et ses impacts environnementaux.

II.1. Présence de polluants dans notre environnement

De nombreuses substances artificielles, en plus de certains composés organiques et inorganiques présents naturellement, diverses formes d'énergie (par exemple, chaleur, lumière et bruit), ainsi que d'autres éléments, contribuent à la diversité des polluants [9]. Les polluants, qui peuvent apparaître à l'échelle locale ou globale, exercent des influences variées sur le sol et l'eau, en fonction de leur nature et de leur vitesse de diffusion, et provoquent des effets à court ou à long terme sur les éléments d'un écosystème (Figure 3).

Des changements indésirables dans l'air, l'eau et le sol peuvent entraîner des réponses diverses chez les organismes vivants, similaires à celles induites par la présence de polluants. Dans tout écosystème, la plus petite unité fonctionnelle n'est pas l'individu isolé mais la (ou les) population(s) de chaque espèce qui compose la communauté. Aussi, quand on considère les effets biologiques des polluants, il existe, au plan méthodologique, une distinction très claire entre la démarche propre à la toxicologie de l'environnement et celle propre à l'écotoxicologie.

Celle de la première concerne essentiellement l'individu isolé, et en premier lieu l'étude des mécanismes d'action à des niveaux d'organisation plus élémentaires de polluants toxiques présents dans l'environnement. La seconde s'intéresse à un degré d'organisation supérieur constitué en tant qu'entités biologiques minimales par les populations naturelles prises dans leurs biotopes.

On se trouve confronté à l'un des problèmes majeurs soulevés à l'heure actuelle par la pollution de l'environnement, sitôt que l'on se place au niveau démo-écologique. Celui-ci découle de ce que l'échelle de temps à laquelle agissent les polluants est très courte par rapport à celle qu'exigent les mécanismes de l'évolution pour l'apparition d'espèces nouvelles.

Il a été parfois suggéré que l'élimination des espèces vivantes par les pollutions serait sans importance car c'est en tout état de cause un processus naturel de l'évolution. Malheureusement, il existe une différence majeure entre les processus évolutifs et ceux introduits par la pollution. Celle-ci tient en la vitesse à laquelle ces derniers apparaissent dans l'environnement et agissent.

Des populations et des espèces tout entières peuvent être ainsi très vite éliminées par les polluants introduits dans les écosystèmes. Si l'on ne maîtrise pas la pollution de l'environnement, il serait illusoire de considérer que des espèces analogues pourraient rapidement occuper, via les processus évolutifs, les niches écologiques laissées vacantes par les espèces éteintes. En effet, les mécanismes de l'évolution qui régissent l'apparition des espèces impliquent des pas de temps qui se chiffrent en centaines de milliers voire en millions d'années, donc sur des durées considérablement plus longues que celles propres aux processus d'extinctions actuels dus aux actions anthropiques.

De la sorte, nous ne disposerons donc plus, à brève échéance, que d'une flore et d'une faune considérablement appauvries, en l'absence de la mise en œuvre très rapide de nouvelles politiques contraignantes de lutte contre les diverses causes de dégradation des écosystèmes (Figure 3).



Figure 3: Macroplastiques flottant dans la mer près du rivage ; source : [9]

Si toutes les populations d'un taxon donné sont éliminées, l'espèce tout entière est perdue à jamais. Dans certains cas même si le taxon en tant que tel peut survivre, la disparition de populations endémiques de celui-ci, correspondant à autant d'écotypes, constituera déjà une perte de patrimoine génétique irremplaçable.

II.2. Effets des polluants sur les organismes isolés

Les **effets des polluants sur les organismes isolés** (ou effets toxiques à l'échelle individuelle) constituent l'un des premiers niveaux d'analyse en écotoxicologie [11]. À ce niveau, on étudie comment une substance toxique affecte un organisme vivant particulier, sans tenir compte de son environnement ni des interactions avec d'autres espèces. Les conséquences de deux niveaux de contamination par hydrocarbures ont été analysées, par rapport à un témoin, dans des micro écosystèmes expérimentaux en circuit clos contenant 100 litres de sable fin sublittoral [11]. L'évolution des caractéristiques du peuplement de méiofaune (Nématodes et Copépodes) a été choisie pour caractériser l'impact des hydrocarbures. Les densités des Nématodes augmentent sensiblement par rapport au témoin pendant les deux premiers mois de la pollution puis régressent lentement sans qu'il soit possible de distinguer les effets d'une forte pollution de ceux d'une faible pollution. Les densités des Copépodes harpacticoïdes sont d'autant plus faibles que le sédiment est plus contaminé. Le rapport Nématodes /Copépodes paraît être un indice significatif du degré de pollution.

La composition faunistique des Nématodes est profondément modifiée dans le module le plus pollué après 3 mois d'expérience. Cette dégradation se manifeste par une chute brutale de la biomasse et de la diversité spécifique. Des petites espèces opportunistes connues pour leur association avec l'enrichissement en matière organique, deviennent dominantes. Le module faiblement pollué ne présente aucune dégradation interprétable, par rapport au témoin, des paramètres du peuplement.

II.3. Effets sur les populations et écosystèmes

II.3.1. Effets létaux des pollutions sur des populations d'espèces marines

Dans les écosystèmes océaniques, ici encore, les effets létaux s'observent en règle générale dans des populations victimes de pollutions accidentelles [1]. L'un des cas les mieux documentés et les plus dramatiques est celui des «marées noires» qui peuvent affecter des surfaces océaniques et littorales considérables se chiffrant en milliers de km² et concernant des linéaires côtiers excédant

le millier de kilomètres comme cela fut le cas en particulier lors de la marée noire de l'«Exxon Valdez» en Alaska en 1989, provoquant la mort de plusieurs centaines de milliers d'oiseaux de mer et d'au moins 800 individus de la rare loutre de mer [11].

Plus récemment, celle de l'Erika qui affecta en décembre 1999 les côtes atlantiques françaises provoqua la mort d'environ 200000 oiseaux de mer. Ces derniers étaient surtout des guillemots de Troil (*Uria aalge*) dont l'intervalle d'estimation des pertes totales est compris entre 80000 et 150000 individus. Ces derniers qui hivernaient en masse à cette époque dans le Golfe de Gascogne furent surpris dans leurs zones de nourrissage par l'étendue des zones contaminées par les plaques de fuel lourd n°2 flottant entre deux eaux. La majorité des populations de guillemots victimes des hydrocarbures provenait des colonies de Iles britanniques et de la mer du Nord.

II.3.2. Effets des polluants sur le potentiel biotique des populations contaminées

Parmi les effets subléthaux des polluants s'exerçant à long terme sur les populations contaminées, les échecs de la reproduction, le ralentissement de la croissance et, chez les invertébrés les perturbations de la métamorphose, marquent les effets démo-écologiques les plus redoutables [11].

Un des effets écotoxicologiques majeurs quant à ses conséquences provient de que de nombreux polluants, à des concentrations dites sublétales voire infralétales car souvent très faibles par rapport à celles de la CL50, provoquent une diminution parfois considérable du potentiel biotique des populations exposées.

II.4. Effets sur les perturbations globales

II.4.1. Modifications de la pression de prédation due à la pollution de l'environnement

Le comportement du prédateur a des conséquences importantes sur la survie individuelle et le recrutement dans les populations, tous deux pouvant être affectés par des facteurs de stress tels que les contaminants environnementaux, comme l'exemple des populations de poissons [11]. En sus des effets directs des polluants sur les populations de telle ou telle espèce se traduisant par une augmentation du taux de mortalité liée à la toxicité aiguë ou à long terme, ou par une diminution du taux de natalité, d'autres effets, de nature indirecte peuvent modifier dans un sens ou dans l'autre les effectifs d'une population vivant dans un biotope contaminé. Ces effets résultent essentiellement d'une altération dans un sens ou dans l'autre de la pression de prédation.

Lorsque le polluant provoque une altération du comportement de fuite de l'espèce proie, les populations de cette dernière subissent ipso facto une régression. On rencontre à l'opposé des exemples où la raréfaction des populations de prédateurs induites par un polluant a provoqué une explosion des populations de la proie. De tels cas sont classiques à la suite de l'usage de traitements pesticides.

La contamination de la litière d'une forêt à la suite d'un traitement insecticide s'est traduite par une pullulation des Collembolés qui a résulté de la réduction des effectifs de leurs prédateurs: des Acariens Thrombidiformes intoxiqués par les résidus insecticides. Le retour à l'équilibre ne s'est produit que 9 mois après le traitement, après la reconstitution de la population des prédateurs consécutive la disparition des résidus insecticides dans les sols.

Cette perturbation de la relation prédateur-proie provoquée par les traitements insecticides se traduit en définitive par une rupture d'équilibre biologique entre la population de ravageurs et de ses prédateurs et parasites. Outre des écarts de sensibilité à tel ou tel pesticide défavorable à ces derniers, il existe une raison biophysique à ces phénomènes. Comme les endoparasites sont nécessairement de taille beaucoup plus faible que leur ravageur-hôte, pour une même concentration de l'insecticide par unité de surface, comme le rapport surface sur volume est plus élevé pour les insectes auxiliaires endoparasites que pour le ravageur, ces derniers présenteront un taux de mortalité supérieur à celui des populations d'insectes déprédateurs des cultures lors d'un traitement.

La rupture d'équilibre biologique qui en résulte explique la rapide résurgence des ravageurs des cultures observée de façon quasi systématique après le traitement. Comme le toxique employé présente en règle générale un effet plus nocif pour les insectes auxiliaires entomophages que sur les ravageurs, la reconstitution des populations de ces derniers survient très rapidement sitôt que cesse l'action de l'insecticide, ce qui contraint à une nouvelle campagne de traitement.

II.4.2. Autre type d'effets sur les relations interspécifiques des polluants

Peu de travaux ont été effectués sur l'impact de polluants toxiques dans l'environnement sur les relations de compétition interspécifiques entre les populations de deux espèces aux exigences écologiques voisines [11]. Cependant, quelques exemples relatifs à ces problèmes montrent combien les études effectuées in vitro sur une espèce isolée sont biaisées et combien toute recherche authentiquement écotoxicologique doit être réalisée dans le contexte de l'écosystème.

Ainsi, des travaux entrepris sur la sensibilité au cadmium d'un cryptogame vasculaire, *Salvinia natans*, ont montré que cette sensibilité était radicalement différente selon que cette fougère aquatique était isolée ou en présence d'une autre hydrophyte, *Lemna valdiviana*. Lorsque ces deux espèces sont cultivées simultanément en présence de cadmium, *Salvinia* inhibe *Lemna* dont les populations sont moins denses qu'en culture pure. Mais en même temps, *Salvinia* est protégée en présence de *Lemna* qui absorbe le cadmium présent dans l'eau, protégeant ipso facto la première espèce [11].

Dans de nombreux cas, on peut observer une prolifération des populations d'insectes phytophages due non pas à une plus grande sensibilité des ennemis naturels de ce dernier au polluant, mais à ce qu'il advient une modification écophysiological de la plante qui devient plus favorable au développement du prédateur. Ainsi, des travaux effectués sur l'action du SO₂ sur le couple soja-bruche du haricot ont montré que cet insecte préfère se nourrir sur les plantes exposées à des fumigations de ce gaz. La fécondité des femelles, l'importance du nombre de pontes et la viabilité des œufs pondus étaient plus fortes chez les individus élevés sur les plantes exposées au SO₂.

II.5. Travail dirigé

Dans un groupe de 4 à 5 étudiants, en complément du contenu de ce chapitre, effectuez une revue bibliographique pour dresser un rapport écrit (qui fera objet d'un exposé également), en répondant aux questions suivantes :

1. Pourquoi les polluants constituent-ils un danger pour l'évolution des espèces ?
2. Montrer à l'aide d'un exemple comment les polluants affectent les organismes isolés.
3. Quels effets létaux les marées noires ont-elles eu sur les espèces marines ?
4. Expliquer comment la pollution peut modifier la pression de prédation.
5. En quoi les études in vitro sur des espèces isolées peuvent-elles être insuffisantes ?
6. Expliquer pourquoi le rapport Nématodes / Copépodes peut-il être un indicateur de pollution ?
7. En quoi la présence simultanée de *Salvinia natans* et *Lemna valdiviana* modifie-t-elle leur sensibilité au cadmium ?
8. Quelles interactions écologiques peuvent être affectées par les polluants ?

CHAPITRE III. LA TOXICOLOGIE, VOIES D'EXPOSITION AUX TOXIQUES ET LEUR CHEMINEMENT DANS L'ORGANISME HUMAIN

Objectifs d'enseignement-apprentissage du chapitre

A la fin de ce chapitre, les étudiants doivent être capables d'expliquer les concepts et terminologie de base de la toxicologie, les voies d'exposition aux toxiques ainsi leur cheminement dans l'organisme.

III.1. Genèse de la toxicologie

De nombreux éléments indiquent que l'homme est conscient de la toxicité de diverses substances depuis l'Antiquité et, dans certains cas, qu'il l'utilise [7]. S'il existe peu de preuves d'empoisonnements au paléolithique et au néolithique en Europe, il y a environ 18 000 ans, les chasseurs masais du Kenya utilisaient des poisons pour flèches et fléchettes (probablement des glycosides cardiaques de l'espèce *Strophanthus*) afin d'accroître l'efficacité de leurs armes. Le terme toxicologie est d'ailleurs dérivé des termes grecs *toxikos* (arc) et *toxicon* (poison dans lequel on trempe les pointes de flèches).

À l'âge du bronze (3000-1000 ans avant notre ère) et à l'âge du fer (800-100 ans avant notre ère), les hommes ont commencé à communiquer par l'écriture, fournissant une documentation durable sur les intoxications accidentelles et intentionnelles et sur l'utilisation de substances toxiques dans les exécutions. Au cours de l'âge du bronze, les premiers alliages métalliques ont été développés à partir de l'étain, de l'aluminium, du plomb, du manganèse et d'autres oligo-éléments. À l'âge du fer, le développement des industries du fer et de l'acier a permis aux monarchies européennes et aux seigneurs féodaux de maintenir le pouvoir et l'ordre. On peut supposer que l'exposition de l'homme aux métaux lourds était une menace constante en raison de la fonte, du moulage du fer et d'autres activités telles que la peinture et le tannage [3].

Dans le passé, la toxicologie médicale s'intéressait à des substances naturelles telles que les métaux, les plantes, les champignons et les mycotoxines (ergotisme), les exotoxines bactériennes (botulisme) et les animaux venimeux, ainsi qu'aux oxydes de carbone produits par la combustion de matières carbonées. Le papyrus d'Eber, un texte égyptien ancien rédigé vers 1500 avant notre ère, est l'un des plus anciens textes médicaux. Il décrit une variété de poisons anciens, dont l'aconit, l'antimoine, l'arsenic, les glycosides cyanogènes, la ciguë, le plomb, le drake, l'opium et l'absinthe.

Autrefois l'administration des remèdes était donnée par voie buccale et le mot «Poto »veut dire boire va être transformé en potion ou remède et plus tard sera changé en poison. La toxicologie a eu des débuts, dans la plus haute antiquité. En effet les poisons organiques, puis les poisons minéraux, ont été connus et employés par les Egyptiens, les Grecs, les Romains et les Barbares. L'emploi de ces poisons à des fins criminelles se poursuivra au cours du moyen âge et de la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIIIème siècle et notamment au XIXème siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique

Le père de la toxicologie Paracelse (1493-1541) médecin et philosophe a largement contribué au développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison » [7]. Orfila (1787 – 1853) médecin personnel de Louis XVIII, père de la toxicologie moderne, défend la nécessité de l'analyse chimique pour prouver la relation cause à effet. Il rédigea en 1814 le traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal. Il mit au point des techniques pour détecter la présence de toxique et de poisons et révolutionne ainsi le monde de l'expertise légale.

Claude Bernard (1813-1878) médecin et physiologiste était un grand promoteur de l'utilisation expérimentale des substances toxiques qu'il exprima dans son aphorisme « Le poison est le scalpel du physiologiste ». Grâce à ses travaux Claude Bernard a créé le concept de toxicité d'organe et de mécanisme de toxicité cellulaire. A partir du 19e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques.

III.2. Concepts et terminologie

En toxicologie, des concepts et termes ont été définie depuis l'émergence de cette science [7] :

- La toxicologie est l'étude des effets néfastes des substances chimiques sur les organismes vivants. La Société de toxicologie a donné une définition plus large de la toxicologie : "l'étude des effets néfastes des agents chimiques, physiques ou biologiques sur les organismes vivants et l'écosystème, y compris la prévention et l'amélioration de ces effets néfastes". Par exemple, un toxicologue pourrait étudier les interactions macromoléculaires d'un toxique et le "récepteur" avec lequel il se lie pour provoquer une réponse toxique, sans évaluer un "organisme" ou un système vivant intact. À l'autre extrémité du spectre, un toxicologue peut étudier les effets d'un contaminant sur un écosystème entier avec de multiples espèces interagissant à travers le spectre taxonomique [7].

- La clé de toute définition de la toxicologie est cependant le mot "indésirable". Un effet indésirable peut être défini comme une réponse à une substance qui est "nocive" ou "défavorable". Les toxicologues étudient donc les agents qui provoquent des effets nocifs ou défavorables sur les systèmes vivants. Si certaines substances peuvent avoir des effets indéniablement néfastes dans certaines conditions, ces mêmes substances peuvent ne provoquer aucun changement ou provoquer un changement qu'il est difficile de définir clairement comme étant néfaste dans d'autres conditions.

Le large éventail de substances provoquant des réactions toxiques peut être classé en tant que substances toxiques (xénobiotiques naturels ou synthétiques) ou toxines (substances produites par d'autres organismes vivants qui provoquent des réactions toxiques). Mais comme nous le verrons plus loin, toutes les substances ont le potentiel de provoquer des effets néfastes [9].

- Poison : toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.
- Toxique : produit d'origine animale végétale ou minérale qui provoque l'intoxication, la destruction d'un organisme vivant
- Toxicité est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.
- Xénobiotique : le terme xénobiotique désigne une « substance étrangère », c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Les xénobiotiques comprennent les médicaments, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux
- Empoisonnement : troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).
- Toxémie : troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.
- La santé environnementale est la science et la pratique de la prévention des blessures et des maladies humaines et la promotion du bien-être en identifiant et en évaluant les sources environnementales et d'agents dangereux et en limitant les expositions aux agents

physiques, chimiques et biologiques dangereux présents dans l'air, l'eau, le sol, les aliments et d'autres milieux ou environnements qui peuvent être dangereux, l'alimentation, et d'autres milieux ou paramètres environnementaux qui peuvent nuire à la santé humaine".

- Un *danger* représente une toxicité potentielle pouvant survenir dans un cadre ou une situation déterminée.
- Un *risque* est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Il est souvent exprimé en pourcentage de cas dans une population donnée pour une durée déterminée. Une évaluation du risque peut être faite à partir de cas réels ou par projection de cas futurs, basée sur des extrapolations.
- Evaluation de la toxicité : l'évaluation de la toxicité vise à permettre une classification des substances toxiques.
 - ✓ Produit peu toxique, modérément toxique ou très toxique à l'origine d'effets toxiques qui permet de répertorier les produits exerçant une toxicité aiguë.
 - ✓ Cette évaluation va permettre également une classification dans un but réglementaire.
 - ✓ Comment évaluer la toxicité ?
- Classification de la toxicité : elle permet de regrouper les produits chimiques dans des catégories générales selon leur effet toxique principal.
 - C'est un produit irritant, un allergène, un cancérigène, un perturbateur endocrinien, un neurotoxique, ...
 - Elle peut avoir une valeur administrative d'avertissement et d'information.

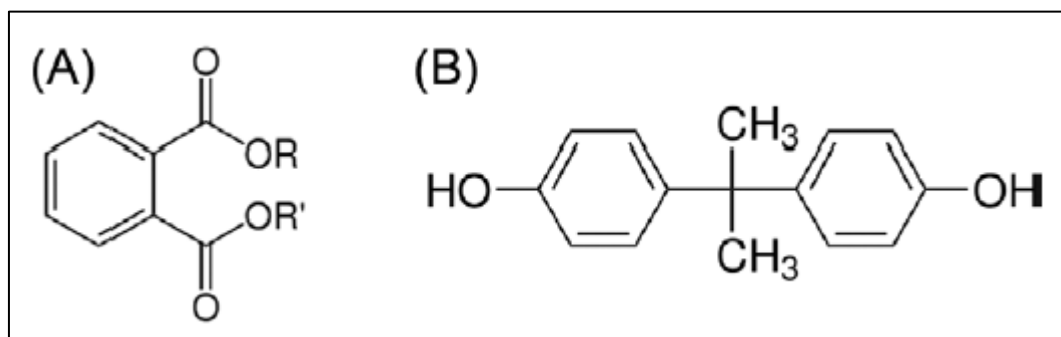


Figure 4 : Formules structurales de deux perturbateurs endocriniens associés aux plastiques ; (A) Phthalates (R et R' sont des symboles génériques) ; (B) Bisphénol A ; source : [3].

- Le NUMERO CAS : Le numéro CAS (CAS number ou CAS registry number en anglais) d'une substance chimique, polymère, séquence biologique et alliage est **son numéro d'enregistrement unique** auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS) [6].
- Actuellement, le REGISTRE CAS contient plus de 190 millions de substances chimiques organiques et inorganiques uniques, et plus de 68 millions de séquences de protéines et d'ADN - plus que toute autre base de données de ce type.

Le format actuel donne au CAS une capacité maximale de 1 000 000 000 (1 milliard) d'identifiants uniques. En 2020, il y avait plus de 150 millions de numéros CAS. À ce rythme, on estimait que le dernier numéro CAS sera attribué d'ici 2040. Après cette date, le format devra être étendu pour inclure un chiffre supplémentaire (par exemple XXXXXXXX (8X)) ou d'autres stratégies devront être mises en œuvre pour répondre à la demande croissante d'identificateurs uniques [6].

- La *relation dose-effet* est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu. L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif : ils représentent des effets «tout ou rien».
- La *relation dose-réponse* désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée.

Il est essentiel pour la toxicologie d'établir les relations dose-effet et dose-réponse. En médecine (épidémiologie), le critère de relation causale souvent employé entre un agent et une pathologie repose sur la proportionnalité entre la dose et les effets ou réponses observés.

III.3. Classification des toxiques

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur : la nature chimique du composé, le mécanisme d'action toxique, l'usage ou enfin la nature du danger [6].

Il est essentiellement important de répondre aux six questions suivantes concernant chaque produit chimique, dans la mesure où les informations sont disponibles : (i) Qu'est-ce que le produit chimique - sa nature et sa composition. (ii) Où le rencontre-t-on ? (iii) Quelle quantité peut-on tolérer ? (iv) Comment le mesurer ? (v) Quels sont ses effets nocifs ? (vi) Comment s'en protéger [6].

1. Selon la nature chimique

On distingue :

- **Les toxiques gazeux** : Oxyde de carbone, ammoniac, anhydride sulfureux.
- **Les toxiques minéraux** : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium).
- **Les toxiques organiques** : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides.

2. Selon le mécanisme d'action toxique

- Toxiques caustiques

Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact.

Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques. La peau et les muqueuses sont les tissus les plus exposés. Les dérivés minéraux de l'arsenic, surtout les dérivés trivalents (arsénites) exercent une action caustique nécrotique sur les muqueuses digestives, entraînant des lésions d'ulcération et de nécrose au niveau l'estomac et de l'intestin. Le plomb après ingestion unique de quantités élevées, entraîne une action caustique sur le tube digestif. A doses plus faibles et répétées, il entraîne une atteinte des tubes proximaux rénaux. Le paraquat (herbicide) est extrêmement irritant pour les muqueuses buccale, pharyngée et digestive. Chez le lièvre, des doses nettement plus inférieures aux doses létales provoquent des nécroses et des ulcérations étendues et profondes de la langue, lésions fortement préjudiciables pour les animaux.

- Toxiques thioloxydants

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour

lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (chélateurs). Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

- **Toxiques méthémoglobinisants**

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux (Fe^{++}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{+++}), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mort par anoxie cellulaire.

- **Toxiques convulsivants**

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

- **Toxiques anti-cholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.

Les organophosphorés sont hydrolysés : mais une partie de leur molécule reste fixée sur les cholinestérasés qui sont ainsi progressivement inhibées. L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

- **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales**

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines en s'opposant à la condensation de deux molécules d'acide delta amino-lévulinique pour former le porphobilinogène, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

3. En fonction de leur usage

On distingue les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides.

4. En fonction de la nature du danger

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition), les substances et préparations dangereuses sont classées en 15 catégories de danger désignées par des abréviations et des symboles (Pictogrammes) représentées dans le tableau 4 et sur la figure 5.

Tableau 4: Catégories de danger [6]

Nature du danger	Abréviation
Explosif	E
Comburant	O
Extrêmement inflammable	F+
Facilement inflammable	F
Inflammable	R10
Très toxique	T+
Toxique	T
Nocif	Xn
Corrosif	C
Irritant	Xi
Sensibilisant	R42 et/ou R43
Cancérogène	Carc. Cat. (1, 2 ou 3)
Mutagène	Muta. Cat. (1, 2 ou 3)
Toxique pour la reproduction	Repr. Cat. (1, 2 ou 3)
Dangereux pour l'environnement	N et/ou R52, R53, R59



Figure 5 : Exemples de fiches sur les gaz irritants et de liquides corrosifs [6]

III.4 : Voies d'exposition aux toxiques

Les substances toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme humain par plusieurs voies d'exposition et suivre un cheminement spécifique à travers le corps avant d'exercer leurs effets toxiques.

III.4.1. Mode d'exposition et de pénétration des toxiques dans l'organisme

Il est classique en toxicologie de distinguer trois voies d'exposition et d'absorption (autrement dit trois modes de contamination) [7].

- ✓ la **voie respiratoire** - c'est le mode prépondérant et le plus rapide et courant de contamination par les polluants atmosphériques comme les gaz, les vapeurs, les fumées et les particules en suspension (ex. : pesticides volatils, gaz toxiques, poussières fines). Les

substances inhalées atteignent directement les poumons, où elles peuvent être absorbées par les alvéoles pulmonaires et passer rapidement dans la circulation sanguine.

- ✓ La voie **trans-tégumentaire** par traversée de la peau, de la cuticule ou de l'épiderme, selon le groupe taxonomique auquel appartient l'organisme vivant concerné ;
- ✓ La voie **trophique** (alimentaire chez les animaux, trans-radiculaire chez les végétaux).

Dans le règne animal, au premier stade correspond, la toxicité par inhalation, au second la toxicité percutanée, au troisième la toxicité par ingestion (par voie orale).

De la même façon, les végétaux sont exposés à ces trois formes de contamination : par diffusion directe au travers du parenchyme foliaire de gaz toxiques ou par respiration stomatique, par contact avec les parties aériennes ou par absorption radiculaire dans le cas de pollution des sols.

Avec certaines substances se produit chez les végétaux un type de contamination particulière qui combine l'absorption transfoliaire et transradiculaire. Elle est le fait en particulier des pesticides systémiques (encore dénommés endothérapiques) qui ont la particularité de rendre toxique la sève pour divers ravageurs des plantes cultivées (pour les Rhynchotes et les insectes endophytes, ou pour les agents phytopathogènes selon le cas).

Chez les organismes aquatiques, on ne peut en revanche séparer les voies de pénétration tégumentaires de celle d'ingestion car elles se produisent simultanément.

III.4.2. Exposition de l'organisme animal (y compris l'homme)

III.4.2.1. La voie digestive

Les toxiques peuvent être ingérés à la suite d'une ingestion accidentelle, de l'absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire [7]. Ces substances peuvent être d'emblée toxiques ou le devenir en fonction de la quantité qui aura pu pénétrer dans l'organisme. C'est la voie la plus fréquente empruntée par les toxiques. Elle permet leur résorption et parfois contribue à leur biotransformation. Les principaux lieux de résorption sont :

- *La bouche* : Elle permet la résorption de cyanures, de la nicotine au niveau des muqueuses.

- *L'estomac* : Il est perméable aux molécules liposolubles, chez les ruminants, la résorption des composés gazeux (NH₃) qui se forme dans le rumen, est intense et rapide.
- *L'intestin* : C'est le lieu préférentiel de résorption, particulièrement au niveau du duodénum, et chez le cheval au niveau du gros intestin.

III.4.2.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive

L'absorption digestive des toxiques est influencée par divers facteurs. Les mécanismes principaux incluent la diffusion passive, le transport actif, la pinocytose, la filtration et l'absorption lymphatique. Parmi ces facteurs, on peut citer :

- ✓ Les propriétés physico-chimiques des toxiques, particulièrement le coefficient de partage de Nernst et la constante de dissociation ; dans le cas des particules, leur granulométrie revêt une importance particulière : en effet, plus elles sont petites, plus elles sont solubles ;
- ✓ La quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (effet de dilution).
- ✓ Le temps de rétention dans chaque partie du tractus gastro-intestinal (de quelques minutes au niveau buccal à une heure dans l'estomac et plusieurs heures au niveau intestinal).
- ✓ La surface d'absorption et la capacité d'absorption de l'épithélium.
- ✓ Le pH local, qui régit l'absorption des toxiques ionisés; dans le pH acide de l'estomac, les composés acides non ionisés seront plus facilement absorbés.
- ✓ Le péristaltisme (mouvement musculaire au niveau des intestins) et le flux sanguin local.
- ✓ Les sécrétions gastriques et intestinales transforment les toxiques en produits plus ou moins solubles; la bile est un agent émulsif produisant des complexes plus solubles (hydrotrophie).
- ✓ L'exposition combinée à d'autres toxiques, produisant des effets synergiques ou antagonistes lors des processus d'absorption.
- ✓ La présence d'agents complexants ou chélateurs.
- ✓ L'action de la microflore du tractus gastro-intestinal (environ 1,5 kg), quelque 60 espèces de bactéries différentes pouvant intervenir dans la biotransformation des toxiques.
- ✓ L'état nutritif : un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb.

III.4.2.2. La voie respiratoire (Inhalation)

L'absorption pulmonaire des toxiques est influencée par divers facteurs physiologiques et physicochimiques. La déposition initiale des particules inhalées, déterminée par la physique des

aérosols, l'anatomie des voies respiratoires et les schémas de flux d'air, est cruciale pour évaluer leur toxicité potentielle. Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air, les alvéoles et le sang, ils sont le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz. Cette voie permet la résorption :

- ✓ Soit de toxiques gazeux ou volatils tels HCN, CO, CO₂
- ✓ Soit de toxiques présents dans l'air à l'état d'aérosols ou de fins brouillards, tels les pesticides organophosphorés (c'est une modalité d'utilisation fréquente). Dès que la taille des particules augmente (diamètre supérieur à 10μ) le produit atteint plus difficilement les alvéoles pulmonaires et sa résorption diminue.

La toxicité propre de la molécule résorbée est parfois accrue par l'apparition de spasmes réflexes ou d'œdème pulmonaire ou laryngé. L'inhalation répétée de silice ou d'amiante fait apparaître des lésions de fibrose broncho-pulmonaire et même des tumeurs des séreuses (mésothéliome).

III.4.2.2.1. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs

Lors de l'inhalation de gaz et de vapeurs toxiques, plusieurs facteurs doivent être pris en compte afin d'évaluer le risque pour la santé. La concentration du toxique est primordiale, car elle détermine la quantité de substance inhalée et le potentiel de toxicité. La durée d'exposition joue également un rôle crucial, car une exposition prolongée peut augmenter l'accumulation de la substance dans l'organisme, amplifiant ainsi ses effets nocifs. La solubilité du gaz ou de la vapeur dans l'eau et dans les tissus biologiques influence sa vitesse d'absorption, sa distribution et son élimination, affectant ainsi la gravité de l'intoxication.

Le débit sanguin est un paramètre important, car il détermine la rapidité avec laquelle la substance est transportée vers les organes cibles, modifiant la vitesse de survenue des effets toxiques. La compréhension de ces facteurs permet d'évaluer précisément les risques et de mettre en place des mesures de prévention adaptées.

III.4.2.2.2. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores).

Lors de l'inhalation de particules telles que les poussières, la fumée, le pollen ou les spores, plusieurs facteurs influencent leur dépôt et leurs effets sur l'organisme. D'une part, les caractéristiques physiques des particules – notamment leur diamètre, leur forme, leur densité et

leur capacité à s'agglomérer – déterminent la profondeur à laquelle elles peuvent pénétrer dans les voies respiratoires. Par exemple, les particules de grande taille sont généralement retenues dans les voies nasales ou pharyngées, tandis que les particules fines ou ultrafines peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires. D'autre part, l'anatomie de l'arbre respiratoire joue un rôle déterminant dans ce processus : la structure ramifiée des voies aériennes, la présence de mucus et de cils vibratiles, ainsi que les zones de turbulence de l'air inspiré influencent la filtration, le dépôt et l'élimination des particules inhalées. Ensemble, ces facteurs conditionnent non seulement la localisation des dépôts, mais aussi l'ampleur des effets irritants, allergiques ou toxiques qui peuvent en résulter.

III.4.2.3. La voie cutanée (Peau)

La peau est une barrière imperméable qui couvre toute la surface du corps et qui le protège, mais celle-ci peut être traversée par plusieurs toxiques à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

2.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée

1. Facteurs physico chimiques (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)
2. Facteurs individuels : Le degré d'hydratation de la peau, Le pH de la peau, La densité des glandes sébacées, L'intégrité surtout, de la couche superficielle de l'épiderme (stratum corneum). Certaines substances traversent la peau même saine.
3. Il est essentiel de prendre en considération les différences de perméabilité interespèces : si les épidermes des animaux sont tous imperméables à l'eau, leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les espèces.
4. Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

III.4.2.4. Diffusion des toxiques

Quelle que soit la voie d'absorption, les toxiques atteignent le sang, la lymphe ou les autres fluides corporels [7]. Le sang représente le véhicule principal assurant le transport des toxiques et de leurs métabolites. Les toxiques transportés surtout par le sang sont retrouvés :

- **Dans les hématies** c'est le cas des composés apolaires tels les anesthésiques généraux, le plomb, le monoxyde de carbone.
- **Dans le plasma sous diverses formes** : soit libres dans le cas de substances polaires, soit liées aux protéines (albumines et lipoprotéines), dans le cas des molécules apolaires.

La plus forte concentration du toxique est généralement retrouvée dans les organes internes fortement irrigués ; de même, l'état d'équilibre entre ces organes et le sang est atteint plus rapidement. Ainsi chez un ovin mort rapidement après l'ingestion d'une dose en toxique d'HCN, on retrouve (20ppm) dans le cerveau et dans le foie plus que dans la graisse de réserve (inférieur à 10 ppm). La captation des toxiques par les tissus moins perfusés est plus lente, mais la rétention y est plus forte et la durée de séjour plus longue (accumulation) en raison de la faible perfusion. C'est ainsi que des moutons qui reçoivent de petites doses de lindane tous les jours peuvent en accumuler plus de 100 ppm dans la graisse de réserve, alors que la teneur dans le foie et le cerveau reste inférieure à 10 ppm. Un amaigrissement rapide de ces animaux libère une forte quantité de lindane et les symptômes de l'intoxication aiguë peuvent apparaître.

III.5. Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme [7]. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles. Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques.

III.5.1. Facteurs toxicodynamiques

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique. Lorsqu'une substance étrangère pénètre dans l'organisme, celui-ci active divers mécanismes de défense visant à neutraliser et éliminer le toxique afin de limiter ses effets nocifs. Ces mécanismes peuvent agir en empêchant la fixation du toxique sur ses sites d'action, ou en réduisant ses conséquences par l'intervention de systèmes de réparation cellulaire et tissulaire. Dans certains cas, la sensibilité des molécules de l'organisme aux substances étrangères peut être modifiée par des affections acquises, influençant ainsi la réponse toxique. De plus, lorsqu'il existe une compétition entre plusieurs substances étrangères pour un même site d'action, l'intensité de l'effet toxique peut être atténuée ou, au contraire, amplifiée. La nature et

l'ampleur des réactions d'homéostasie et de réparation jouent un rôle essentiel, car elles déterminent si la réponse de l'organisme sera immédiate et transitoire, ou retardée et potentiellement plus sévère.

III.5.2. Facteurs toxicocinétiques

Les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité. La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

III.5.3.2.1. L'Absorption

C'est le processus de pénétration du toxique dans l'organisme, il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, il ne peut causer d'action systémique.

III.5.3.2.2. Distribution (le transport)

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartisse(nt) dans les différents organes et tissus grâce au sang. En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus.

Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres. Trois éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques : l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes. Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras).

L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus :

- ✓ La barrière hémato-encéphalique (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.
- ✓ La barrière placentaire, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.
- ✓ La barrière histo-hématologique dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

Bien que certaines barrières membranaires soient moins perméables que d'autres, les mécanismes de diffusion obéissent, de façon générale aux mêmes règles que celles qui régissent l'absorption et dépendent en premier lieu des caractéristiques physico-chimiques du xénobiotique.

Cependant, en matière de perturbation endocrinienne, le franchissement de certaines barrières telle que la barrière placentaire est à examiner avec attention car il peut conduire à une exposition du fœtus pendant une période particulièrement sensible du développement. Si l'exposition du fœtus aux œstrogènes maternels est limitée en raison de leur liaison à l'alpha foetoprotéine, nombre de perturbateurs endocriniens sont beaucoup moins affins à cette protéine et se retrouvent de ce fait facilement dans la circulation fœtale.

III.5.3.2.3. Biotransformation

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelé biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés **métabolites**. Les toxiques sont transformés par des réactions métaboliques en composés plus polaires, plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables et moins toxiques (détoxification) mais certains métabolites intermédiaires peuvent **être plus toxiques**. C'est le cas par exemple de l'oxydation de méthanol en acide formique qui est toxique pour le nerf optique et de l'éthylène glycol en acide oxalique qui provoque des lésions rénales. Ces bio transformations ont lieu dans divers tissus (foie, reins, muscle, intestin, poumons). Lors de la distribution et de la rétention dans les organes et tissus, on assiste à divers processus de biotransformation. Cette biotransformation produit des métabolites plus polaires et plus

hydrophiles, qui sont plus faciles à éliminer. Un taux faible de biotransformation d'un toxique lipophile provoque généralement son accumulation dans l'organisme.

Les toxiques peuvent être divisés en quatre groupes principaux selon leur affinité et leur mode prédominant de rétention et d'accumulation dans un compartiment particulier :

- ✓ Les toxiques solubles dans les fluides corporels sont distribués uniformément selon la teneur en eau des compartiments. De nombreux cations monovalents (lithium, potassium, rubidium, sodium, par exemple) et certains anions (chlore, brome, etc.) sont distribués selon ce modèle.
- ✓ Les toxiques lipophiles montrent une forte affinité pour les organes et tissus (gras, adipeux) riches en lipides.
- ✓ Les toxiques formant des particules colloïdes sont captés par les cellules spécialisées du système réticulo-endothélial des tissus et organes. Les cations tri- et quadrivalents (lanthane, césium, hafnium) sont distribués dans ce système des tissus et des organes.
- ✓ Certains toxiques ont une forte affinité pour les tissus osseux et conjonctifs (éléments ostéotrophes, « chercheurs d'os »), y compris les toxiques cationiques divalents (aluminium, baryum, béryllium, cadmium, calcium, plomb, radium, strontium, par exemple).

III.5.3.2.4. L'excrétion

L'excrétion constitue l'une des étapes finales du devenir d'une substance toxique dans l'organisme. Ce processus physiologique a pour fonction essentielle d'éliminer le toxique lui-même (sous forme inchangée) ou ses produits de transformation appelés métabolites, résultant des réactions de biotransformation, notamment celles assurées par le foie. L'efficacité de l'excrétion conditionne en grande partie la toxicocinétique d'un composé, c'est-à-dire sa concentration dans les tissus, sa durée de séjour dans l'organisme, et donc son potentiel toxique.

L'excrétion peut s'effectuer par plusieurs voies d'élimination, qui varient selon la nature physico-chimique de la substance (lipophile, hydrophile, volatile, etc.), sa taille moléculaire, son affinité pour certains tissus, ainsi que l'espèce animale concernée. Les principales voies d'excrétion comprennent :

La voie rénale

Le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

La voie gastro-intestinale

Elle permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celles qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et la bile.

La voie pulmonaire

Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène ou non), les cyanures, les oxydes du carbone.

Voie mammaire

Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

L'élimination par les œufs

A surtout été étudiée pour les insecticides organochlorés. Des poules recevant une alimentation contenant 100 ppm de DDT, pondent des œufs qui en contiennent 11 à 17 ppm dans l'albumine et 230 à 460 ppm dans le jaune.

III.6. Travail dirigé

Dans un groupe de 4 à 5 étudiants, en complément du contenu de ce chapitre, effectuez une revue bibliographique pour dresser un rapport écrit (qui fera objet d'un exposé également), en répondant aux questions suivantes :

1. Les perturbateurs endocriniens : (i) Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ? (ii) Quelles sont les différentes catégories de perturbateurs endocriniens ? (iii) A l'aide d'un exemple, montre les effets sur l'organisme humain d'un perturbateur endocrinien (iv) Précisez ici au Burundi comment la personne humaine est exposée aux perturbateurs endocriniens ? (v) Quel est le remède à entreprendre pour s'abstenir à l'exposition du perturbateur endocrinien ?
2. Pourquoi peut-on dire que la toxicologie est une science ancienne ? Montrez son évolution vers une discipline scientifique.
3. Expliquez la célèbre citation de Paracelse : « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison ». Dégagez la différence entre poison, toxique et xénobiotique ?
4. Expliciter la classification des substances toxiques et justifiez son importance

5. Quelle est la différence entre la relation dose-effet et la relation dose-réponse ?
6. Quel est le rôle du numéro CAS en toxicologie ?
7. Montrer comment le plomb agit en perturbant des fonctions biologiques.
8. Quels sont les facteurs influençant l'absorption digestive des toxiques ? Pourquoi les substances lipophiles s'accumulent-elles dans les tissus adipeux ?
9. Expliquer la différence entre la toxicocinétique et la toxicodynamie.
10. Quels mécanismes permettent à l'organisme de se défendre contre une substance toxique ?

CHAPITRE IV. L'EFFET TOXIQUE ET QUELQUES MANIFESTATIONS TOXICOLOGIQUES

Objectifs d'enseignement-apprentissage du chapitre

A la fin de ce chapitre, les étudiants doivent être capables d'expliquer l'effet toxique dû aux contaminants ainsi que les différentes manifestations toxicologiques apprises.

IV.1. Effet toxique

L'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin, l'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité [8]. Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Par exemple, le dioxyde de carbone (CO_2) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé.

IV.1.1. Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant.

Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

IV.1.2. Définition de l'effet toxique

C'est la perturbation et le dysfonctionnement de l'équilibre des processus d'adaptations de l'organisme face à de nombreuses situations d'agression (biologique, chimique, physique).

IV.1.3. Paramètres influençant l'effet toxique

Nombreux paramètres entrent en jeu dans la manifestation de l'effet toxique [3]. Nous pouvons citer :

- ✓ La dose
- ✓ La voie d'absorption
- ✓ Le type et la gravité des lésions

- ✓ Le temps nécessaire à l'apparition d'une lésion : Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années)
- ✓ La voie de pénétration
- ✓ L'exposition à plusieurs toxiques (addition, synergie, antagonisme)
- ✓ Les expositions antérieures à la même substance (tolérance ou sensibilisation).

IV.1.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner divers effets chez un organisme vivant résumés dans le Tableau 5 :

Tableau 5 : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques [3].

Tissus et système	Effets toxiques
Œil	Irritation, Corrosion
Peau	Irritation, Corrosion, Dermatose
Système digestif	Irritation, Corrosion
Système cardiovasculaire	Anomalie du rythme cardiaque
Système nerveux central	Dépression (nausées, vomissement, étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (Perte de sensation, trouble de la coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobémie
Système urinaire	Urines foncées, Sang dans les urines

IV.1.5. Les diverses manifestations de la toxicité

Les êtres vivants peuvent présenter des troubles physiologiques variés selon les quantités absorbées et la durée de l'exposition pour une même substance [11].

IV.1.5.1. La toxicité aiguë

Elle représente la manifestation la plus spectaculaire de la toxicité. Chez les vertébrés, certains poisons neurotoxiques peuvent provoquer à fortes doses une mortalité quasi immédiate (en quelques minutes) dans les cas extrêmes (c'est bien entendu le cas de certaines armes chimiques dénommées vulgairement « gaz innervants »).

Ce fait, qui conduit à considérer comme vénéneuse toute substance qui tue violemment, se traduit par une mort rapide de l'individu ou de la population exposée.

La toxicité aiguë peut donc se définir comme celle qui provoque la mort ou de très graves troubles physiologiques après un court délai suivant l'absorption par voie tégumentaire, respiratoire ou trophique - en une seule exposition ou à plusieurs reprises - d'une dose importante d'une substance nocive.

Ainsi, l'inhalation par un vertébré terrestre d'oxyde de carbone, l'absorption d'un insecticide organophosphoré, le parathion, ou de cyanure à de très faibles concentrations en valeur absolue (une dizaine de ppm), ou encore l'exposition d'une plante à quelques fractions de ppm d'ozone, illustrent bien l'aspect spectaculaire de cette forme de toxicité.

IV.1.5.2. La toxicité subaiguë

Elle diffère de la précédente par le fait qu'une proportion significative de la population voire la totalité peut survivre à l'intoxication, bien que tous les individus aient présenté des signes cliniques découlant de l'exposition au toxique. Elle correspond pour une substance donnée à une contamination par des concentrations plus faibles que celles qui induisent une intoxication aiguë tout en étant suffisantes pour provoquer éventuellement la mort de certains des individus exposés.

IV.1.5.3. La toxicité à long terme

En règle générale, les êtres vivants ne sont pas exposés dans les biotopes qui leur sont propres à des concentrations en polluants toxiques provoquant des intoxications aiguës ou subaiguës. En effet, les risques toxicologiques qui résultent de l'exposition de populations humaines à des substances toxiques dans leur cadre de vie, voire en milieu professionnel, sont essentiellement une conséquence de leur exposition permanente - via la contamination de l'atmosphère, des eaux et/ou des sols - à de très faibles concentrations de polluants.

Ces dernières sont parfois même si infimes qu'elles ont trop longtemps été considérées hélas à tort, comme dépourvues de conséquences pour l'hygiène publique, et a fortiori d'effets écotoxicologiques.

Remarque : une confusion de termes s'observe souvent entre toxicité à long terme et toxicité chronique. Cette dernière ne désigne pas les conséquences toxicologiques de l'exposition permanente d'un organisme à un toxique mais correspond aux séquelles permanentes d'une intoxication aiguë qui perdurent longtemps après l'exposition à la substance considérée. Ainsi, les victimes d'un grave empoisonnement au parathion, peuvent souffrir d'une myasthénie qui peut

perdurer des années après l'ingestion ou l'inhalation accidentelle d'une forte dose cette substance ayant entraîné une intoxication aiguë.

IV.2. Problèmes de manifestation de la toxicité particuliers à l'écotoxicologie

Il est assez évident que les recherches sur les effets des intoxications aiguës, malgré tout leur intérêt physio-toxicologique, ne sont pas en règle générale d'un intérêt majeur en écotoxicologie, où l'on est conduit à examiner la plupart du temps les conséquences de l'exposition permanente des êtres vivants inféodés à tel ou tel habitat à de très faibles concentrations d'agents polluants présents dans l'environnement [11].

En réalité, le domaine d'investigation propre à l'écotoxicologie, à la différence de celui de la toxicologie « traditionnelle », **concerne** en définitive plus particulièrement les effets toxiques produits non pas par une exposition brève à de fortes concentrations d'un polluant, mais ceux d'une absorption permanente de faibles doses.

Il concerne aussi de façon plus spécifique l'étude des substances polluantes présentes à l'état de traces dans l'air, les eaux et/ou les sols, dont la répétition d'effets cumulatifs finit par générer des troubles insidieux conduisant à un accroissement de la mortalité et/ou à une diminution de la natalité dans les populations contaminées.

Une difficulté supplémentaire aux plans méthodologique et expérimental tient du fait que la plupart des écosystèmes et l'environnement de l'homme en milieu urbain sont aujourd'hui contaminés de façon croissante par une multitude de micropolluants appartenant à des groupes chimiques très variés. Dans des circonstances certes très exceptionnelles, des populations peuvent même subir simultanément une exposition à des substances chimiques nocives et des rayonnements ionisants. On peut citer ici le cas bien documenté des mineurs d'uranium américains, fumeurs, combinant exposition pulmonaire aux toxiques de la fumée de tabac et aux rayons consécutive à l'inhalation de radon dans les galeries ou les cavités des mines à ciel ouvert.

Ces conditions s'écartent beaucoup de celles du laboratoire où le toxicologue travaille en règle générale sur des substances pures prises isolément, bien que la toxicologie classique soit loin de méconnaître les problèmes de manifestation de la toxicité associée à la prise accidentelle ou à l'administration simultanée de deux substances médicamenteuses susceptibles d'interagir dans l'organisme.

Au contraire, le domaine le plus spécifique de l'écotoxicologie se rapporte à l'étude des conséquences biologiques et des risques pour les populations, les peuplements et les communautés qui subissent une exposition simultanée à des micro-doses de plusieurs voire d'un grand nombre de polluants toxiques qui contaminent en permanence l'environnement. L'exposition simultanée à deux ou plusieurs substances toxiques peut modifier l'expression de leur toxicité par suite de l'existence de deux phénomènes opposés : l'antagonisme et la potentiation [11].

IV.2.1. Antagonisme

On constate que la prise simultanée de deux substances toxiques peut conduire à une atténuation, voire une quasi-disparition de leur toxicité. Ce phénomène est connu de longue date des toxicologues [11]. Ainsi, il fut observé que l'absorption simultanée par des rats d'un insecticide organochloré, le chlordane, et d'un barbiturique, l'hexobarbital, provoquait la disparition de l'effet somnifère de ce dernier, une dose causant normalement huit heures de sommeil continu chez les rats n'ayant plus aucune action chez ces derniers.

IV.2.2. Potentiation

À l'opposé de l'antagonisme, la potentiation correspond à un phénomène d'exaltation de la toxicité par deux toxiques administrés simultanément à des êtres vivants [11]. Ici, la manifestation de la toxicité est amplifiée par l'exposition simultanée à deux substances nocives.

Remarque: la potentiation est très souvent dénommée improprement synergisme. Le synergisme, à sa différence, est le phénomène de simple addition des toxicités lorsqu'un être vivant est simultanément exposé à des quantités déterminées de deux substances.

Il est par exemple bien connu, de longue date, que l'action insecticide des pyréthroïdes peut être accrue d'un facteur dix pour une dose donnée si elle est dopée par une dose équivalente de pipéronyl butoxyde, substances dont le pouvoir insecticide est lui-même très faible quand elle est prise isolément.

Malheureusement, les phénomènes de potentiation se manifestent aussi par interaction d'une substance naturelle, ou d'un micro-polluant présent dans l'air, l'eau ou les aliments d'un composé toxique. Un accident spectaculaire survenu dans les années 1970 en matière de toxicologie humaine peut être à cet égard cité pour illustrer ces phénomènes de potentiation. On avait alors constaté l'apparition de graves lésions vasculaires cérébrales chez des individus ayant absorbé simultanément une substance médicamenteuse psychotonique (antidépresseur), la

transylcypromine, et des fromages fermentés, riches en tyramine. L'antidépresseur bloque la dégradation de la tyramine, une amine de forte toxicité ainsi ingérée car c'est un puissant inhibiteur de la mono-amine oxydase.

Quoique mal évalués, les effets potentiateurs présomptifs des mélanges de polluants dans l'environnement peuvent être considérés a priori comme beaucoup plus fréquents que les exemples actuellement bien démontrés ne le laisseraient présager.

IV.3. Principaux effets physio-toxicologiques induits par l'exposition à des polluants

L'action des substances toxiques sur les êtres vivants peut se traduire par une grande diversité de conséquences physio-toxicologiques (Tableau 4).

Les modalités d'action des substances toxiques sur les êtres vivants, quel que soit le règne auquel ils appartiennent, peuvent se répartir en deux groupes :

- ✓ les **effets somatiques** constituent un premier groupe et désignent ceux qui affectent une ou plusieurs fonctions de la vie végétative ou de la relation (chez les animaux), qu'ils ressortent de la toxicologie aiguë, chronique ou à long terme.

En effet, l'exposition à des polluants toxiques peut provoquer des perturbations et des lésions cellulaires qui au niveau somatique peuvent être soit communes à la totalité des organismes, soit spécifiques selon le cas et limitera leur action aux organismes autotrophes (absorption des nutriments minéraux, effets sur le système photosynthétique) ou aux animaux (effets neurotoxiques sur le système nerveux central ou l'appareil neuromusculaire, a fortiori perturbations éco-éthologiques).

- ✓ les **effets germinaux** concernent toute perturbation des fonctions reproductrices des individus intoxiqués ou toute action affectant l'intégrité physique de la descendance au travers d'effets mutagènes ou tératogènes.

Tableau 6: Principaux types d'effets démoécologiques des polluants à doses sublétales

Processus démoécologique	Effets critiques du polluant
Production de gamètes	Dommages génétiques, développement anormal des gamètes, fécondité réduite dans les deux sexes
Fécondation	Entrave au mouvement des spermatozoïdes et à leur capacité de fertiliser l'ovule
Développement embryonnaire	Altérations chromosomiques, interférence avec le métabolisme de l'œuf, anomalie de l'organogenèse
Éclosion	Anomalies tératogéniques induisant des échecs d'éclosion, forte mortalité néonatale
Croissance	Dommages écophysiologiques ralentissant la croissance, échecs de la métamorphose
Comportement	Destruction des sites de parade et de fraie, parade et accouplement défectueux, comportement rendant l'accouplement inefficace, altérations du comportement entravant l'alimentation et la fuite devant les prédateurs

Source : [11]

IV.4. Evaluation de la toxicité : les tests d'écotoxicité

V.4.1. But :

Il s'agit d'évaluer le degré de sensibilité (ou de résistance) à un toxique chez les diverses espèces animales ou végétales, via les différentes formes d'intoxication (inhalation ou ingestion), et avec évaluation quantitative des principaux effets létaux ou sublétaux [11]. La principale mesure consiste à déterminer le taux de mortalité et le taux de natalité d'une population donnée.

IV.4.2. Précautions préliminaires :

- ✓ Utilisation d'échantillon spécifique aussi homogène que possible, par sélection d'individus du même sexe, du même âge et de même poids ;
- ✓ Utilisation d'une technique d'exposition au polluant assurant une normalisation des conditions expérimentales durant toute la durée du test ;
- ✓ Utilisation de données numériques et traitement statistique approprié, notion de dose : Paramètres écotoxicologiques et leur détermination

IV.4.3. Méthodologie pratique de détermination

- La dose létale moyenne (DL 50) : relation mortalité-dose déterminant la dose du toxique à laquelle 50% des individus d'une population meurent (utilisation de concentration létale moyenne CL 50 dans le cas de composés volatiles) ;
- La concentration d'immobilisation moyenne (IC 50) : concentration qui inhibe la motricité dans 50 % de la population testée (paramètre très souvent utilisé dans les tests d'invertébrés aquatiques comme les cladocères) ;
- Le knock-down (k.d. 50) : concentration qui provoque une incoordination motrice avec incapacité de vol chez les insectes intoxiqués (ataxie motrice) ;
- DL 10 : test de mortalité-dose permettant de définir la limite entre toxicité aiguë et sub-aiguë (mortalité < 10%) ;
- DL 90 : test de mortalité-dose entraînant 90% de mortalité chez les individus exposés, généralement utilisé dans le screening des pesticides
- La concentration efficace moyenne (CE 50) : concentration à laquelle un critère de détermination de l'effet toxique, autre que la mort des individus, est observé chez 50% des individus exposés après un temps d'exposition normalisé (par ex. 24h)
- La concentration sans effet observé (CSEO ou NOEC : no observed effect concentration) : concentration maximale sans effet atteinte par un polluant dans l'environnement (généralement déterminée pour une espèce donnée de l'écosystème)
- La plus basse concentration efficace (LOEC : lowest observed effect concentration) : concentration minimale d'un polluant provoquant un effet cliniquement décelable chez les organismes exposés
- Durée d'exposition (pour calcul de DL 50 et CL 50) : 24 h ou 48 h dans les tests de toxicité aiguë, 96 h dans les tests d'écotoxicologie aquatique
- Le temps léthal moyen (TL 50) : temps théorique après lequel doivent périr 50 % des individus exposés à une dose (ou à une concentration) déterminée et maintenue constante.

IV.4.4. La relation dose réponse en écotoxicologie.

Les relations dose-réponse constituent la base de l'évaluation des dangers et des risques associés aux substances chimiques présentes dans l'environnement [11]. Ce concept fondamental, bien que

simple, soulève immédiatement des questions quant à la définition même de ce qu'est un poison, car tout dépend de la dose (Figure 7).



Figure 6: Tests de toxicité sur la végétation aquatique ou les invertébrés souvent réalisés à l'aide de petits bécards ; source : [9]

Une substance peut devenir toxique à partir d'une certaine dose, éventuellement, des effets bénéfiques peuvent être observés à très faible dose [11]. La transformation du probit est une transformation mathématique des données numériques permettant de transformer une fonction logistique en régression linéaire. Dans une population assez grande et homogène, la fréquence des doses létales minimales individuelles (càd la plus faible dose capable de tuer chaque individu pris isolément) est répartie sur une courbe de densité de variable normale (courbe en cloche de Gauss)

Relation linéaire entre la dose de toxique et la proportion de morts, après transformation probit, avec des valeurs de probit variant entre $-(0\%)$ et $+(100\%)$, le probit de 5 correspondants à une valeur de 50%.

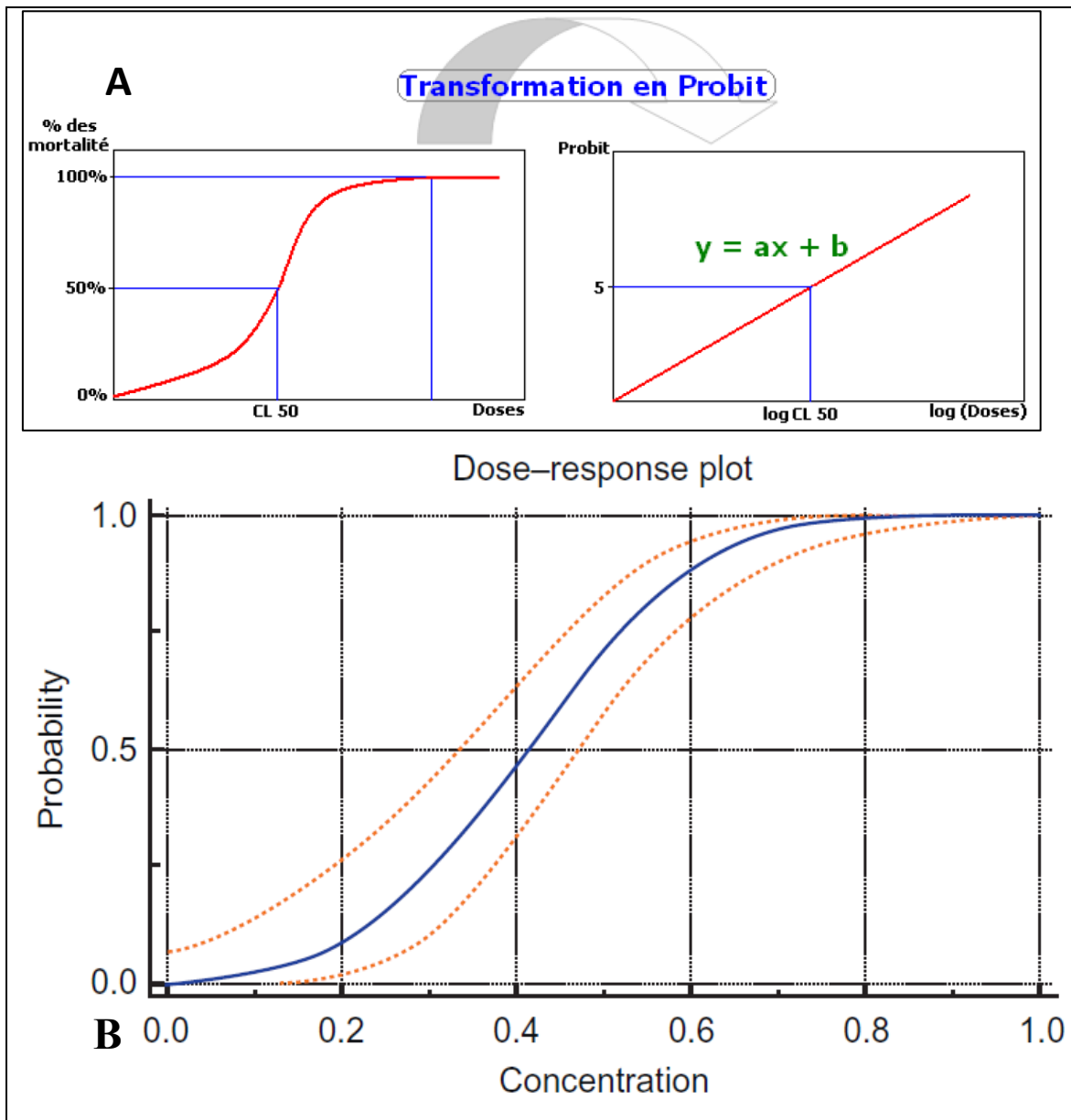


Figure 7: Transformation en Probit (A); représentation idéalisée d'une courbe sigmoïdale concentration-réponse où la probabilité de survie est représentée en fonction de la concentration d'exposition (B) ; Source :[9]

- Courbe de distribution des sensibilités à un toxique donné : fraction de la population atteinte pour chaque concentration.
- Droite de probit : transformation linéaire de la courbe de distribution, avec souvent transformation logarithmique de x : Log concentration (ou temps) et probit des proportions de morts

Souvent on obtient des courbes en S (sigmoïdes), c'est-à-dire que

- ✓ à dose faible les effets sont peu perceptibles ;
- ✓ à dose très élevées, la gravité des conséquences est telle qu'il est difficile de les échelonner en fonction de la dose reçue ;
- ✓ à dose intermédiaire, on observe une relation quasi linéaire entre la cause et l'effet.

Ces sigmoïdes semblent bien reproduire les effets produits par les substances organiques synthétisées et par les radiations

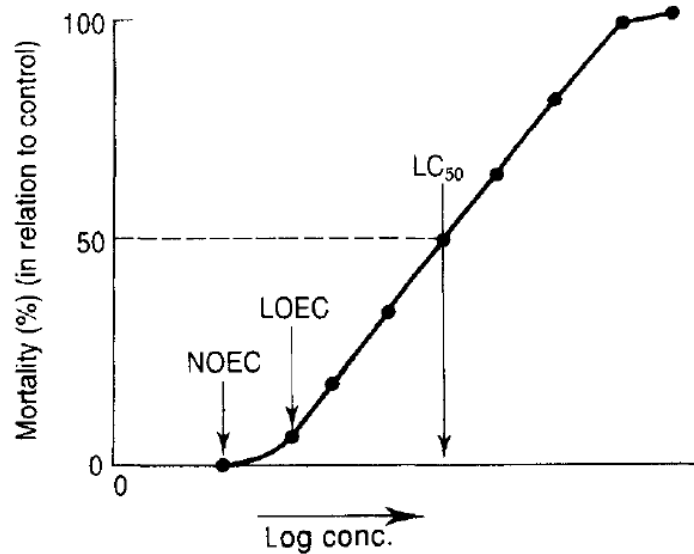


Figure 8 : Toxicité après une exposition de 96 heures dans un test de toxicité aquatique

; Source : [11].

Dans la figure 7, NOEC représente la concentration sans effet observé ; LOEC, la plus faible concentration avec effet observé ; LC₅₀ la concentration létale médiane à 96 heures. Il convient de noter que la concentration sans effet observé (NOEC) ne peut être déterminée que si la plus faible concentration avec effet observé (LOEC) est connue-autrement, il n'y aurait aucune indication d'une concentration pouvant être toxique.

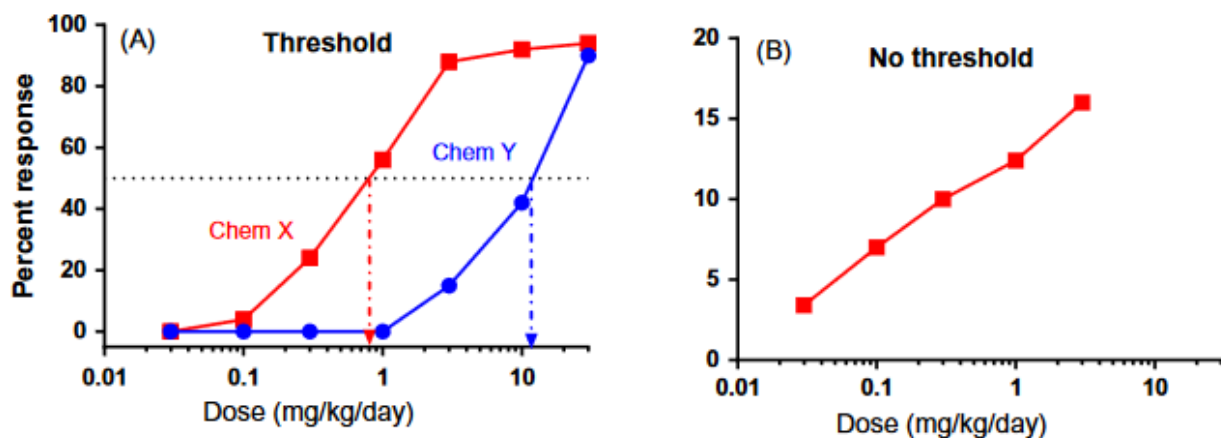


Figure 9 : Illustration de la relation dose-réponse avec seuil (A) et sans seuil (B) ; source : [11].

La relation dose-réponse avec seuil constitue le fondement de la réglementation des substances non cancérogènes, tandis que la relation sans seuil est généralement prise en compte dans l'estimation du risque lié aux cancérogènes génotoxiques [14].

IV.5. Quelques manifestations toxicologiques particulières

IV.1.1. Irritation et la corrosion

L'irritation et la corrosion de la peau sont des effets toxiques aigus causés par des produits chimiques qui endommagent le système tégumentaire. Les irritants provoquent des dommages réversibles, tandis que les corrosifs produisent une nécrose irréversible [9]. Les caractéristiques structurales associées à ces effets comprennent les acides et bases organiques, les aldéhydes, les esters halogénés et les groupes réactifs, l'activité étant influencée par l'encombrement stérique et les interactions électroniques. Des relations quantitatives structure-activité (QSAR) ont été développées pour prédire l'irritation de la peau et le potentiel de corrosion sur la base des propriétés physicochimiques et des alertes structurales [11]. Ces modèles, ainsi que les méthodes *in vitro*, remplacent les essais sur les animaux pour l'évaluation de l'irritation et de la corrosion cutanées et oculaires. Le Skin Irritation Corrosion Rules Estimation Tool (SICRET) est une application conviviale de ces QSAR, qui permet à des non-spécialistes d'identifier des substances potentiellement dangereuses.

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits. Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- ✓ La peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation) ;
- ✓ Les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite) ;
- ✓ Les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer) ; et
- ✓ Les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois, comme le montrent les figures suivantes.

- Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.
- Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer une brûlure qui se manifeste par un larmoiement, une conjonctivité et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.

Par exemple, les symptômes d'une intoxication aiguë au plomb sont des maux de tête, de l'irritabilité, des douleurs abdominales, ainsi que divers troubles liés au système nerveux. Les atteintes plus graves sont généralement d'ordre neurologique et incluent une encéphalopathie (maladie du cerveau) caractérisée par de l'insomnie et de l'agitation, un déficit d'attention pouvant conduire à la psychose, à la confusion, voire à une perte de conscience. Les enfants peuvent présenter des troubles du comportement, des difficultés d'apprentissage et de concentration. Une exposition chronique peut entraîner une détérioration de la mémoire, un allongement du temps de réaction et une diminution des capacités de compréhension. D'autres troubles neurologiques affectent les nerfs périphériques, avec une réduction de la vitesse de conduction nerveuse et une diminution de la sensibilité cutanée. Les cas graves peuvent être irréversibles. Le tableau clinique classique comprend une ligne bleu foncé de sulfure de plomb visible au niveau de la gencive dans la bouche



Figure 10 : L'intoxication au plomb identifiable par une ligne bleue caractéristique à la jonction entre les dents et les gencives ; Source :[9]

IV.5.2. Effet cancérigène

Les dioxines sont des substances chimiques hautement toxiques qui sont associées ou connues pour provoquer une gamme d'effets chez l'humain et d'autres espèces, notamment le cancer, la perturbation endocrinienne, les troubles neurologiques, la toxicité hépatique, les troubles cardiovasculaires, la génotoxicité, ainsi que plusieurs autres conditions pathologiques [9]. La dioxine la plus toxique est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, ou 2,3,7,8-TCDD (abrégée TCDD). Lorsqu'on parle de dioxines, il s'agit souvent de ce congénère particulier. Les animaux sont généralement exposés par la chaîne alimentaire, et la consommation de ces animaux en fait la principale voie d'exposition des humains. Il est également préoccupant que les dioxines et autres contaminants halogénés puissent être transmis aux jeunes mammifères et aux enfants par la mère, via le placenta ou le lait [9].

La relation entre la toxicité chimique et la cancérogénicité a fait l'objet d'études approfondies, dont les résultats sont mitigés. Les produits chimiques peuvent provoquer une toxicité organique sans cancer, un cancer spécifique à un site sans toxicité, ou à la fois une toxicité et un cancer dans le même organe [3]. Cependant, la majorité des cas n'ont pas permis d'établir une corrélation directe entre la toxicité induite par les produits chimiques et la cancérogénicité. En effet, 99 produits chimiques ont été examinés et il a été constaté que seul un petit nombre de substances cancérogènes

pouvaient être identifiées, uniquement grâce à des études sur les rongeurs, comme des inducteurs potentiels de tumeurs par le biais de mécanismes indirects.

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme [3]. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne. On appelle tumeur bénigne la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes. On appelle tumeur maligne celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérigène. Une tumeur maligne qui se répand (dissémination) forme ce que l'on appelle des métastases (Figure 14).

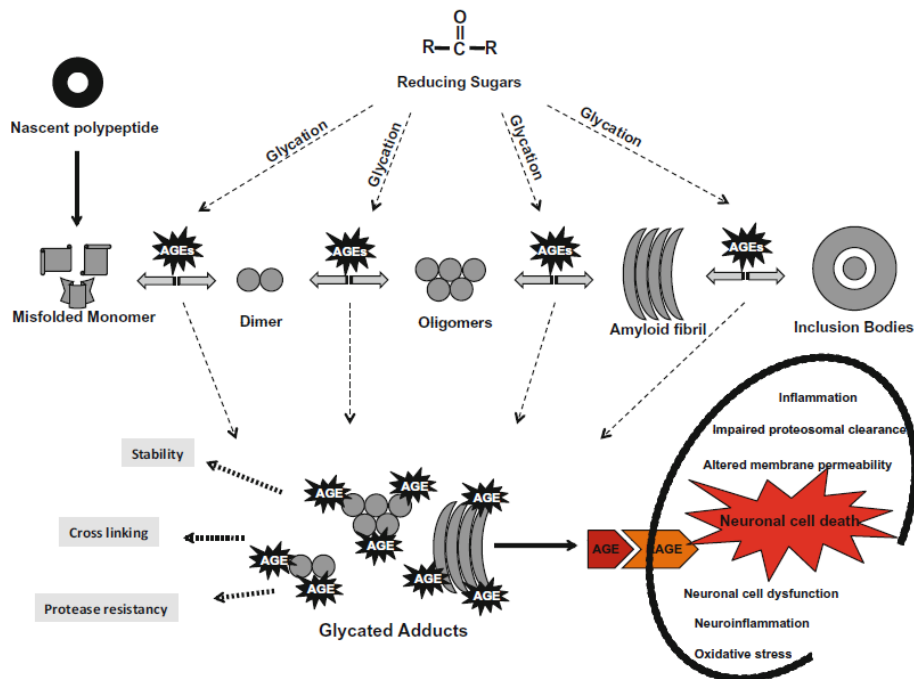


Figure 11 : La cancérogénicité ; source : [3]

En effet, après la synthèse, les protéines peuvent adopter différentes conformations mal pliées et peuvent former des dimères, des oligomères, et, à des stades plus avancés, des fibrilles amyloïdes, qui peuvent être séquestrées dans des corps d'inclusion (comme les corps de Lewy dans le cas de l'alpha-synu dans la maladie de Parkinson). Les sucres réducteurs, dont la concentration augmente en cas d'hyperglycémie, peuvent affecter la biologie des protéines à des stades précoces ou avancés du processus d'agrégation (glycant les monomères, dimères, oligomères et fibrilles amyloïdes). Les produits de glycation avancée (AGEs) peuvent provoquer des dommages cellulaires en interagissant avec le RAGE, induisant un stress oxydatif et des réponses inflammatoires des cellules, ce qui constitue une réponse causale dans la toxicité neuronale. Les produits de glycation avancée (AGEs) sont des composés formés par une réaction chimique entre les sucres et les protéines, lipides ou acides nucléiques. Ils sont souvent associés au vieillissement, à l'inflammation chronique et à diverses maladies métaboliques comme le diabète. Concernant leur lien avec le cancer, la recherche indique que les AGEs peuvent jouer un rôle dans le processus carcinogénique de plusieurs manières :

- Stress oxydatif et inflammation : les AGEs peuvent induire du stress oxydatif et une réponse inflammatoire chronique, qui sont des facteurs favorisant la mutation cellulaire et la progression tumorale.
- Interaction avec les récepteurs RAGE : les AGEs se lient au récepteur RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), ce qui peut activer des voies de signalisation pro-inflammatoires et de croissance cellulaire, contribuant potentiellement à la carcinogenèse.
- Dommages aux biomolécules : la glycation peut altérer la structure et la fonction des protéines, y compris celles impliquées dans la régulation cellulaire, ce qui pourrait favoriser un environnement propice au développement du cancer.

La métastase est une cellule cancéreuse qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus avoisinants, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérigène. Généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements

biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre. Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus et certains produits chimiques. Parmi ces derniers, mentionnons : le benzène (cancer du sang), le chlorure de vinyle (cancer du foie) et la bêta-naphtylamine (cancer de la vessie).

Les cellules cancéreuses ont des propriétés suivantes [9].

1. Elles peuvent croître de manière autonome
2. Elles ne répondent pas aux signaux inhibiteurs de croissance
3. Elles échappent à la mort cellulaire programmée (apoptose)
4. Elles continuent de se répliquer et ne vieillissent pas
5. Elles peuvent se nourrir elles-mêmes (angiogenèse)
6. Elles peuvent envahir les tissus environnants et se propager
7. Elles ont un métabolisme anormal
8. Elles échappent à la détection et à la destruction par le système immunitaire
9. Elles favorisent l'inflammation qui promeut la tumeur
10. Elles présentent une instabilité génomique et des mutations

IV.5.3. Effet mutagène

Les effets mutagènes ont constitué un axe important de la recherche en toxicologie. Alors que de nombreux effets toxiques présentent des seuils dépendant de la dose, la plupart des composés mutagènes ne présentent pas de tels seuils, avec des relations dose-effet linéaires observées dans divers organismes [3]. Cette distinction est cruciale pour l'évaluation des dangers potentiels des produits chimiques. Les tests de toxicologie génétique, en particulier les méthodes de dépistage à court terme utilisant des micro-organismes, sont devenus essentiels pour identifier les risques mutagènes et cancérogènes parmi le grand nombre de produits chimiques commerciaux utilisés.

Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est-à-dire l'ADN [9]. Il s'agit des altérations permanentes des séquences d'ADN qui peuvent entraîner diverses maladies humaines et sont considérées comme un problème de santé publique. L'ADN se

trouve à l'intérieur du noyau de la cellule et constitue le support matériel de l'hérédité. Son rôle est essentiel pour la transmission de l'information génétique d'une cellule à la génération suivante. Les conséquences des modifications dépendront du type de cellules modifiées.

Il existe deux types de cellules susceptibles d'être affectées : la cellule somatique et la cellule germinale. Les cellules somatiques comprennent toutes les cellules du corps (ex. : cellules hépatiques, neurones), sauf les cellules germinales. Les cellules germinales sont les spermatozoïdes et les ovules. Un agent mutagène est celui qui va induire une mutation. Si la mutation se produit dans une cellule somatique, il pourra en résulter la mort de la cellule, un cancer ou d'autres effets néfastes. Si la mutation se produit dans une cellule germinale, elle pourra avoir des conséquences sur la descendance. Toutefois, si une cellule est transformée par un mutagène, il n'en résultera pas nécessairement une conséquence néfaste, car tous les mutagènes ne causent pas nécessairement d'effet biologique décelable.

IV.5.4. Allergie

L'allergie chimique est une branche importante de la toxicologie, qui englobe la sensibilisation de la peau et des voies respiratoires [9]. La réponse du système immunitaire aux produits chimiques peut avoir des effets néfastes sur la santé en raison de l'immunosuppression ou des réactions allergiques. L'allergie peut avoir évolué comme un mécanisme de défense contre les toxines environnementales, les réponses allergiques provoquant généralement des symptômes qui aident à expulser les substances toxiques de l'organisme.

L'organisme humain possède divers systèmes de défense qui lui permettent de reconnaître les substances favorables à son bon fonctionnement. Lorsque l'organisme répond d'une façon excessive ou exagérée à des produits chimiques étrangers qui ne provoquent habituellement pas de réaction immunologique, on parle d'allergie [9].

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène.

L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps. Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives. Pour qu'il y ait allergie, il faut :

- ✓ Un contact entre l'allergène et l'organisme ; et
- ✓ Une faculté particulière à se sensibiliser, qui peut être héréditaire ou qui peut se développer par suite de l'action de nombreux facteurs.

Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle sensibilisation. Le terme sensibilisant qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction.

L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.

Les allergènes peuvent emprunter plusieurs voies : la voie aérienne, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection. Les deux premières sont les plus fréquentes en milieu de travail et créent également beaucoup de problèmes dans la vie courante :

- ✓ Les allergènes aériens (moisissures, poils d'animaux, pollen de l'herbe à poux) peuvent causer de l'écoulement nasal, des éternuements, de la congestion, du larmolement, du picotement et le gonflement des yeux. Si ces symptômes nous apparaissent surtout comme incommodants, n'oublions pas qu'ils peuvent s'aggraver et conduire à des complications médicales ; de plus, l'inhalation d'allergènes (tels que les isocyanates qu'on trouve dans certaines peintures) peut être dangereuse et causer de l'asthme.
- ✓ Les allergènes de contact (herbe à puce, nickel) peuvent causer des éruptions et des démangeaisons.
- ✓ Les allergènes injectés (morsures, piqûres d'insectes) peuvent causer des éruptions, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des crampes d'estomac.
- ✓ Les allergènes ingérés (aliments et leurs constituants, tels que les œufs et les arachides) peuvent être la cause d'éruptions et d'une manifestation allergique violente (telle qu'un choc anaphylactique).

IV.5.5. Effets sur la reproduction et le développement

Le développement anormal des structures et des organes du corps peut survenir chez les embryons de tous les animaux, bien que la préoccupation principale concerne les vertébrés [9]. Chez les mammifères, les oiseaux et les reptiles, ce développement anormal est généralement observé à la naissance ou à l'éclosion. Chez les amphibiens et les poissons, qui ont également une étape larvaire, ces malformations peuvent survenir soit lors de l'embryogenèse, soit durant la période larvaire. Le terme « tératogenèse » est spécifique au développement anormal qui survient pendant le développement embryonnaire ; le développement anormal qui se produit durant la période larvaire est appelé malformation. Certaines formes de tératogenèse sont diagnostiques de types spécifiques de contaminants [9].

Ainsi, de nombreuses personnes s'interrogent sur la possibilité que des produits chimiques, présents dans leur milieu de travail, puissent avoir des répercussions sur leur capacité à concevoir et avoir des enfants en bonne santé [9]. La toxicologie de la reproduction s'intéresse aux troubles de la reproduction, aux effets non héréditaires sur l'embryon et le fœtus, ainsi qu'à ceux pouvant affecter l'enfant de la naissance à la puberté. La gamme des effets observés peut être sommairement regroupée comme suit :

- ✓ Les effets sur la fertilité ;
- ✓ Les effets sur le développement (prénatal et postnatal); et
- ✓ Les effets durant la lactation.

Les effets toxiques peuvent affecter la fertilité, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovulaire (oogenèse) ou de la capacité de fécondation sont parmi les effets néfastes possibles qui peuvent se manifester (ex. : les anomalies spermatiques causées par l'exposition au dibromo-1,2 chloro-3 propane ou DBCP).

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes, une fois soumis continuellement aux doses dépassant les valeurs admissibles (Tableau 7). Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus

visibles. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes in utero, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus.

Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'embryologique ou foeto-toxique et d'effet postnatal en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale). Par exemple, l'exposition au monoxyde de carbone, présent dans les gaz d'échappement des moteurs à combustion interne et dans les gaz d'émission s'il y a combustion incomplète des matières combustibles, peut produire des effets embryotoxiques ou foetotoxiques ainsi que de la toxicité postnatale [9].

La lactation est une étape importante durant la période postnatale. En effet, l'allaitement maternel présente un avantage nutritionnel important pour le bébé, puisque le lait maternel est un aliment naturel qui contient les nutriments essentiels à son développement (acides gras, vitamines, minéraux, etc.). Il est donc important que ce soit un aliment sain. Bien qu'il existe plusieurs données relativement aux effets des médicaments sur le lait et l'allaitement, il y a cependant peu d'études relatives à la contamination du lait maternel par des substances chimiques présentes en milieu de travail.

Plusieurs substances sont excrétées dans le lait (ex. : aldrine, perchloroéthylène, plomb, toluène), mais les conséquences sur le bébé allaité et sur l'allaitement sont encore très peu documentées. Pour éviter l'exposition à des substances toxiques et préserver la santé humaine, des valeurs limites sont souvent fixées par des organes de régulation. Voici les valeurs limites d'exposition (8 h ou 10 h) à différentes substances chimiques selon diverses agences (Tableau 7).

Tableau 7: Limites admissibles de certains contaminants industriels selon les organismes de réglementation ; source : [9].

Substance chimique	OSHA fédéral (8 h)	OSHA Californie (8 h)	NIOSH (10 h)	ACGIH (8 h)
Aldrine	0,25 µg/m ³	0,25 µg/m ³	0,25 µg/m ³	0,05 µg/m ³
Carbaryl	5 µg/m ³	5 µg/m ³	5 µg/m ³	0,5 µg/m ³
Chlore	1 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm
DDT	1 µg/m ³	1 µg/m ³	1 µg/m ³	1 µg/m ³
Dieldrine	0,25 µg/m ³	0,25 µg/m ³	0,25 µg/m ³	0,1 µg/m ³
Lindane	0,5 µg/m ³	0,5 µg/m ³	0,5 µg/m ³	0,5 µg/m ³
Pyrèthre	5 µg/m ³	5 µg/m ³	5 µg/m ³	5 µg/m ³
Acide sulfurique	1 µg/m ³	0,1 µg/m ³	1 µg/m ³	1 µg/m ³
Chlorure de zinc	1 µg/m ³	1 µg/m ³	1 µg/m ³	1 µg/m ³

IV.6. Travail dirigé

Dans un groupe de 4 à 5 étudiants, en complément du contenu de ce chapitre, effectuez une revue bibliographique pour dresser un rapport écrit (qui fera objet d'un exposé également), en répondant aux questions suivantes :

1. Quels sont les principaux facteurs influençant la manifestation d'un effet toxique ?
2. Montrer la différence entre toxicité aiguë, subaiguë et à long terme ?
3. En quoi consiste l'antagonisme en toxicologie ? Donnez un exemple.
4. Quelle est la différence entre potentiation et synergisme ?
5. Quels sont les principaux types d'effets toxicologiques ?
6. Pourquoi la relation dose-réponse est-elle importante en écotoxicologie ?
7. Quels sont les mécanismes par lesquels une cellule cancéreuse se distingue d'une cellule normale ?
8. Pourquoi dit-on qu'il n'existe pas toujours de seuil pour les substances mutagènes ?
9. Quels sont les principaux effets des substances toxiques sur la reproduction et le développement ?
10. En considérant le cas de la baie de Minamata, quelles sont les conséquences écotoxicologiques de l'exposition à la contamination de ladite baie et leur incidence sur la santé humaine.

CHAPITRE V. QUELQUES MÉCANISMES DE DÉTOXICATION

Objectifs d'enseignement-apprentissage du chapitre

A la fin de ce chapitre, les étudiants doivent être capables d'expliquer les différents mécanismes de détoxication, permettant la prise en charge de cas d'effet toxique.

V.1. En quoi consiste la détoxication ?

La détoxication, aussi appelée décontamination, consiste à éliminer ou réduire la présence de substances nuisibles, telles que agents chimiques, biologiques ou radiologiques, présentes sur ou dans le corps. Elle vise à empêcher l'absorption de ces agents, à limiter leur impact toxique, et à protéger aussi bien la victime que le personnel soignant [2]. Dans de nombreuses intoxications aucun traitement antidotique ne peut être mis en œuvre ; cependant diverses interventions réalisées rapidement permettent d'améliorer l'état de l'animal et de le sauver. En cas d'accident impliquant des matières dangereuses ou de libération de substances chimiques, biologiques ou radiologiques (CBR), des procédures et protocoles sont mis en œuvre par les équipes HAZMAT locales ou régionales intervenant sur les lieux. La plupart des procédures et protocoles de décontamination préhospitalière sur le terrain (par les services médicaux d'urgence ou les équipes HAZMAT) sont calqués sur le modèle militaire, qui se compose de zones : zone chaude, zone tiède et zone froide [2].

Il est important que les professionnels des soins intensifs comprennent parfaitement les principes, les modalités d'exécution ainsi que les limites de la décontamination, pour plusieurs raisons :

- Les professionnels des soins intensifs peuvent être amenés à prendre en charge des patients ayant déjà été décontaminés en phase préhospitalière ou au service des urgences.
- En cas de catastrophe majeure, ils peuvent devoir soigner des patients au service des urgences ou à proximité de la zone de décontamination.
- Ils doivent parfois s'assurer que les patients dont ils assurent la prise en charge sont entièrement décontaminés avant leur transfert en unité de soins intensifs.
- Dans certaines situations rares, ils peuvent avoir à traiter, en unité de soins intensifs, des patients encore contaminés, nécessitant une décontamination supplémentaire de la peau, des poumons ou du tube digestif.

V.2. Décontamination de la peau : méthodes et efficacité

La décontamination cutanée est l'intervention primaire la plus importante dans la majorité des expositions aux substances chimiques, biologiques ou radiologiques (CBR). Les patients exposés à des liquides, aérosols ou solides nécessitent très probablement une décontamination cutanée [2]. En revanche, une exposition à des gaz ou vapeurs ne nécessite généralement pas de décontamination, le retrait de la victime de la zone contaminée étant suffisant. Cependant, les vêtements doivent être retirés si la vapeur a pu s'y condenser, afin de protéger le personnel soignant.

Dans un contexte hospitalier aigu, il est souvent difficile d'identifier la nature précise de l'agent (gaz, liquide, aérosol, etc.). Par précaution, en l'absence de surcharge des ressources, il est recommandé de procéder à la décontamination de tout patient suspect de contamination. Si les moyens sont limités, les patients peuvent temporairement échanger leurs vêtements contaminés contre des vêtements propres (blouse, tenue de soin) en attendant une évaluation ou une décontamination plus complète.

V.2.1. Retrait des vêtements

Le processus de décontamination commence par le retrait des vêtements. Comme pour toute évaluation médicale nécessitant la dénudation du patient, le respect de la pudeur, de la vie privée et la protection contre l'hypothermie sont primordiaux. Il convient d'utiliser des dispositifs de protection de l'intimité ainsi que de l'eau tiède. Le retrait des vêtements représente souvent l'étape la plus déterminante de la décontamination, permettant une réduction estimée entre 75 % et 90 % de la charge contaminante, selon la quantité de vêtements portés au moment de l'exposition.

Les vêtements doivent être coupés plutôt que tirés, car le fait de tirer les vêtements peut étendre la zone de contamination et augmenter l'exposition, tant pour le patient que pour les soignants. Déchirer ou arracher les vêtements peut également générer un aérosol contenant l'agent, renforçant le risque d'exposition. De plus, couper les vêtements permet d'éviter le contact des muqueuses faciales (nez, bouche, yeux) avec les agents présents sur la partie supérieure du vêtement (ex. : t-shirt ou chemise). Le retrait des vêtements est considéré comme le minimum requis et l'étape la plus importante de la décontamination dans tous les cas d'incidents chimiques ou radiologiques.

V.2.2. Gestion des vêtements contaminés

Une fois retirés, les vêtements doivent être étiquetés avec l'identifiant du patient, scellés dans des sacs plastiques et conservés en lieu sûr. Cette procédure permet d'éviter l'évaporation ou l'aérosolisation de l'agent dans l'environnement hospitalier. L'étiquetage facilite la restitution d'objets personnels (portefeuille, pièces d'identité) et autorise, si nécessaire, des analyses dans le cadre d'une enquête criminelle. Ces informations peuvent aussi contribuer à l'évaluation épidémiologique de l'événement en reliant l'agent identifié sur les vêtements au lieu d'exposition du patient.

V.2.3. Nettoyage de la peau

L'étape suivante consiste à nettoyer la peau, principalement par élimination physique de l'agent contaminant. Les substances solides doivent être retirées à l'aide d'un pinceau doux ou d'une serviette, puis la peau doit être lavée abondamment avec de l'eau tiède et du savon. Un rinçage rapide et généreux permet de diluer et d'éliminer l'agent de manière significative. Cette méthode est efficace même contre des agents très volatils et puissants. Par exemple, une étude a démontré que le rinçage immédiat à l'eau après contamination par le sarin (GD) nécessitait une dose létale 10,6 fois plus élevée pour entraîner la mort, comparé à l'absence de décontamination. Une décontamination à l'eau et au savon de seulement deux minutes, réalisée 15 minutes après l'exposition, a réduit l'absorption du pesticide azodrine de 14 % à 2 %.

Solutions de décontamination :

- L'eau et le savon sont les moyens les plus sûrs et accessibles.
- Quelques substances (ex. lithium, sodium, potassium, césium, rubidium) peuvent réagir violemment avec l'eau, mais il est préférable de rincer rapidement plutôt que de retarder l'élimination physique.
- L'identification exacte de l'agent n'est pas indispensable avant de commencer la décontamination, car l'élimination physique est efficace quel que soit l'agent.

Eau + savon : avantages

- Certains savons peuvent légèrement favoriser l'hydrolyse chimique.
- Le savon rappelle aussi au patient de nettoyer toutes les zones du corps, notamment celles souvent négligées (aisselles, cheveux, aine, pieds).

V.2.4. Décontamination oculaire

En cas d'exposition des yeux à un agent chimique, radiologique ou biologique, une décontamination immédiate est impérative [2]:

- Retirer les lentilles de contact si cela peut être fait sans causer de traumatisme.
- Irriguer les yeux avec de l'eau ou du sérum physiologique pendant environ 20 minutes, en inclinant la tête, en maintenant les paupières ouvertes et en versant l'eau lentement.
- L'irrigation peut aussi être effectuée à l'aide de lentilles d'irrigation spéciales (par ex. Morgan lens).
- En cas de substance corrosive ou de symptômes visuels, mesurer le pH oculaire et poursuivre jusqu'à atteindre un pH de 7.
- Ne pas couvrir les yeux avec un pansement après l'irrigation.

V.2.5. Décontamination sèche : une alternative spécifique

La décontamination sèche consiste à appliquer localement un agent adsorbant solide (charbon actif, farine, terre de Fuller) pour lier l'agent contaminant, qui est ensuite retiré par brossage ou essuyage.

- Elle est efficace pour les agents neurotoxiques comme le soman (GD), le VX ou le gaz moutarde (HD).
- L'armée américaine utilise la résine M-291, combinaison de charbon et de résines échangeuses d'ions, pour des décontaminations localisées.
- Cette méthode est adaptée aux petites zones contaminées, mais non recommandée pour une décontamination corporelle complète en milieu hospitalier.

Elle peut être envisagée dans des conditions climatiques extrêmes (froid intense) ou en milieu préhospitalier. Une alternative plus réaliste en milieu hospitalier consiste à faire se déshabiller le patient à l'intérieur, juste avant la douche, afin de limiter l'exposition au froid.

V.3. Détoxification interne : méthodes et efficacité

La détoxification interne est définie comme le processus visant à éliminer les contaminants des systèmes pulmonaire et gastro-intestinal (GI) [2]. Son objectif principal est de réduire l'absorption de la substance ou de diminuer l'exposition des muqueuses à l'agent (par exemple, les radio-isotopes). La décontamination interne peut être nécessaire dans les cas où le patient a été exposé à

un agent par voie pulmonaire, et que cet agent provoque des dommages persistants sans pouvoir être rapidement éliminé des poumons. L'exemple typique est celui, rare, de l'inhalation d'un radio-isotope. Elle peut également être requise lorsque le tractus gastro-intestinal est exposé à un agent chimique, biologique ou radiologique par ingestion. Ce scénario peut se produire à la suite d'une contamination de la nourriture ou de l'eau, ou d'une exposition aérienne dissimulée à un agent contaminant.

V.3.1. Détoxification gastro-intestinale

La détoxification gastro-intestinale consiste à éliminer ou à réduire la quantité de substances toxiques ou contaminantes présentes dans le tractus digestif afin de diminuer leur absorption et leur potentiel toxique pour l'organisme [2]. Cette procédure est généralement utilisée en cas d'exposition à des agents chimiques, biologiques ou radiologiques ingérés lors d'incidents de contamination ou d'attentats.

Les principales méthodes de détoxification gastro-intestinale comprennent [2] :

- **Le lavage gastrique** : Il consiste à aspirer le contenu de l'estomac à l'aide d'un tube (gastrographie) pour réduire la quantité de toxines absorbables. Cependant, cette méthode est rarement utilisée en pratique clinique en raison des risques d'aspiration et du fait qu'elle doit être effectuée rapidement, idéalement dans l'heure suivant l'ingestion
- **L'administration d'adsorbants (charbon actif)** : Le charbon actif est une poudre noire qui, une fois administrée par voie orale ou via un tube nasogastrique, se lie aux agents toxiques dans l'intestin, empêchant leur absorption à travers la muqueuse digestive. Il peut réduire l'absorption de plusieurs toxines, notamment certains agents chimiques et agents biologiques
- **Le lavage intestinal par irrigation (Whole Bowel Irrigation, WBI)** : Cela consiste à administrer une solution électrolytique (par exemple, solution PEG-ES) par voie orale ou par tube pour « rincer » l'intestin, permettant l'expulsion des agents contaminés avant leur absorption. Cette méthode est utile pour éliminer les agents ayant une forte affinité pour le tractus gastro-intestinal, notamment les radioisotopes ou certains agents toxiques

L'objectif général de la détoxification gastro-intestinale est donc de diminuer la quantité de toxines présentes dans le tube digestif pour prévenir leur absorption systémique ou accélérer leur élimination, contribuant ainsi à limiter leur effet toxique ou radiologique

V.3.2. Détoxification pulmonaire

La détoxification pulmonaire vise à éliminer ou à réduire la présence de substances toxiques ou contaminants dans les voies respiratoires, notamment lorsqu'elles ont été inhalées lors d'incidents impliquant des agents chimiques, biologiques ou radiologiques [9]. Cette procédure est essentielle pour réduire la charge de toxines dans les poumons et limiter les dommages systémiques.

La principale technique de détoxification pulmonaire procède au lavage broncho-alvéolaire (**LBA**). Elle consiste à introduire un liquide de lavage dans les poumons via une bronchoscopie pour dissoudre et retirer les agents insolubles ou tenaces, tels que certains radioisotopes ou agents inhalés. Ce procédé est limité aux agents qui ne se dissolvent pas rapidement ou ne sont pas facilement éliminés par d'autres moyens

Il faut cependant noter l'importance des précautions de protection du personnel médical. En effet, la manipulation de patients contaminés ou inhalant des agents radiologiques nécessite l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) adaptés (gants, masque, équipement de protection facial et des vêtements de protection) pour minimiser l'exposition au personnel de santé lors des procédures de décontamination pulmonaire. La coordination avec le responsable de la sécurité radiologique de l'hôpital est essentielle pour assurer une gestion sûre [2].

Il est aussi important de souligner que les substances inhalées contaminant le poumon peuvent persister et continuer à causer des dommages, justifiant parfois l'utilisation de la BAL ou d'autres méthodes pour éliminer le radioisotope ou agent toxique présent dans la paroi pulmonaire ou les alvéoles.

V.3.3. Décontamination des plaies

La décontamination des plaies est une étape cruciale lorsqu'une blessure est contaminée par des agents chimiques, biologiques ou radiologiques [2]. Ce type de contamination est souvent difficile à éliminer, et peut persister même après une décontamination cutanée externe complète. La décontamination des plaies vise à éliminer ou réduire la présence de contaminants pour prévenir

leur absorption, leur diffusion systémique ou leur extension locale. Elle implique à la fois un lavage abondant à l'eau et, si nécessaire, une exérèse chirurgicale des substances contaminantes.

V.3.3.1. Étapes initiales

Les premières étapes consistent à irriguer abondamment la plaie avec de l'eau et du savon, tout en procédant à une exploration complète de celle-ci. Tous les membres de l'équipe de décontamination doivent porter un équipement de protection individuelle (EPI) approprié, tel que décrit précédemment pour la décontamination cutanée. En cas de doute, il convient d'appliquer un niveau de protection de type C, comprenant une protection complète contre les éclaboussures et un appareil de protection respiratoire à ventilation assistée (PAPR).

V.3.3.2. En cas de contamination chimique

L'objectif est d'éliminer tout risque d'exposition pour le personnel médical tout en réduisant l'exposition du patient. En général, l'irrigation directe et abondante de la plaie avec de l'eau et du savon suffit à éliminer les agents chimiques. En présence d'un corps étranger, la plaie doit être soigneusement irriguée, et l'objet retiré à l'aide d'instruments chirurgicaux (et non à mains nues).

Le principal risque pour le personnel soignant lors de la décontamination d'une plaie est l'exposition directe à un liquide ou à un corps étranger présent dans la plaie [27]. En revanche, le risque d'évaporation (ou « dégazage ») d'agents chimiques à partir de fragments ou de tissus contaminés présents dans les plaies est négligeable [20], et il n'existe aucun risque d'émission de vapeurs à partir de plaies contaminées ne contenant pas de corps étrangers.

V.3.3.3. En cas de contamination par un radio-isotope

L'irrigation abondante avec de l'eau directement dans la plaie est généralement suffisante pour réduire la charge radioactive locale. Il est impératif d'éviter toute manipulation directe de la plaie à mains nues ou d'y insérer les mains. Toute intervention dans la plaie doit être réalisée avec des instruments adaptés. Après le lavage, le responsable de la radioprotection ou tout personnel qualifié dans l'utilisation d'un détecteur de radioactivité doit procéder à une évaluation du site contaminé.

- Si aucun radio-isotope n'est détecté, la plaie peut être pansementée.

- En cas de détection persistante, il est recommandé de répéter l'irrigation.

Si le radio-isotope demeure présent, il faut envisager la présence d'un corps étranger radioactif. Si celui-ci est visible, il doit être retiré avec des instruments (jamais avec les doigts), puis éliminé conformément aux procédures, sous la supervision du responsable de la radioprotection. Enfin, l'exérèse chirurgicale peut être requise pour un retrait définitif du contaminant.

V.4. Travail dirigé

Dans un groupe de 4 à 5 étudiants, en complément du contenu de ce chapitre, effectuez une revue bibliographique pour dresser un rapport écrit (qui fera objet d'un exposé également), en répondant aux questions suivantes :

1. En quoi consiste la détoxification et quels sont ses objectifs ?
2. Pourquoi les professionnels des soins intensifs doivent-ils bien comprendre les principes de la décontamination ?
3. Dans quels cas la décontamination cutanée est-elle indispensable ?
4. Pourquoi le retrait des vêtements est-il considéré comme l'étape la plus critique de la décontamination ?
5. Comment les vêtements contaminés doivent-ils être gérés après retrait ?
6. Quelle est l'utilité du rinçage à l'eau et au savon dans la décontamination cutanée ?
7. Quelles sont les étapes principales de la décontamination oculaire ?
8. Dans quel contexte utilise-t-on la décontamination sèche, et quels sont ses avantages ?
9. Quelles sont les méthodes utilisées pour la détoxification gastro-intestinale ?
10. Quelle est la procédure à suivre en cas de plaie contaminée par un radio-isotope ?

V.5.Travaux de terrains d'étude lors d'excursions

Des sites qui sont choisis sur l'itinéraire des excursions sont visités pour faire l'objet de travaux de terrain (TT) sur les notions de Toxicologie et écotoxicologie. Lors de ces séances échelonnées sur 3 à 4 journées de descentes sur terrain, à chaque site, les étudiants sont invités à :

- Observer attentivement l'état du site ;
- Ecouter avec intérêt les explications fournis par les personnes ressources sur le site et les enseignants encadrateurs, et ainsi que les compléments pratiques en liaison avec le cours théorique ;

- Poser des questions éventuelles pour plus de compréhension.

Au retour de terrains les étudiants élaborent un rapport de visite de terrain de 5 à 6 pages au maximum. Voici les sites qui font souvent l'objet de visites :

- La station d'épuration de Buterere ;
- Les sites de traitement de l'eau potable de la REGIDESO ;
- Le site de destruction de déchets pharmaceutiques dans la forêt de Kibira ;
- Les écosystèmes naturels comme le parc National de la Rusizi, de la Ruvubu, les forêts de Kibira et de la Ruvubu ;
- Les dépotoirs de déchets solides municipaux ;
- Les cours d'eaux et les lacs constituant souvent la finalité des polluants d'origine atmosphériques et terrestre.

L'objectif des visites pour le cas de l'ECUE est d'étoffer les notions théoriques par l'investigation pratique de terrain, en analysant visiblement l'impact des polluants sur le milieu naturel, les effets de toxiques sur les êtres vivants qui y peuplent, l'ampleur de la dégradation y relative et l'exploration des perspectives de résilience.

CONCLUSION GENERALE

La toxicologie et l'écotoxicologie véhiculent des notions fondamentales pour comprendre, évaluer et gérer les risques liés à l'exposition aux substances chimiques, biologiques ou radiologiques dans notre environnement. Elles permettent d'analyser les mécanismes d'action des agents toxiques, d'établir des relations dose-effet, et de définir les seuils de sécurité afin de protéger la santé humaine et la biodiversité.

L'étude de la toxicité du point de vue individuel et environnemental révèle que même à faibles doses, certains agents peuvent induire des effets nocifs à long terme, notamment sur la reproduction, le développement et la stabilité des écosystèmes. La compréhension approfondie de ces mécanismes, associée à l'actualité des nouvelles méthodes d'évaluation telles que les tests in vitro et les modélisations prédictives, ouvre la voie à une gestion des substances plus prudente, efficace et responsable.

Face aux enjeux croissants liés à l'augmentation des substances chimiques et des polluants, il est crucial de poursuivre la recherche pour mieux anticiper leurs impacts, d'adopter une réglementation stricte et cohérente, et de sensibiliser les acteurs à la nécessité d'une utilisation raisonnée. En intégrant ces disciplines dans une approche préventive, on peut mieux préserver la santé humaine et préserver la richesse de la faune et de la flore.

En somme, les notions de la toxicologie et de l'écotoxicologie sont essentielles pour construire un avenir plus sûr, en harmonie avec l'environnement, en favorisant un développement durable qui tient compte des limites de notre planète face aux risques toxiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haumont, M. (2023). *Le grand bilan : Ecologie ou économie*. Paris, L'Harmattan, 308p.
2. Houston, M., & Hendrickson, R. G. (2005). Decontamination. *Critical care clinics*, 21(4), 653-672.
3. Kesari, K. K. (2017). *Perspectives in environmental toxicology*, 1st Edition. Cham, Springer, 214p.
4. Manirakiza, N., Ndikumana T., Niyungeko, C., & Jung, C.G. (2024). Phytoremediation Evaluation of Nickel-Contaminated Soil Using *Panicum Maximum* under Humid Tropical Climate. *International Journal of BioLife Sciences (IJBLS)*, 3(3), 285-295.
5. Ramade, F. (1992). *Precis of ecotoxicology*. Paris, Ed Masson, 300p.
6. Schulz, H., & Georgy, U. (2012). *From CA to CAS online: Databases in chemistry*, 2nd Edition. Berlin, Springer Science & Business Media, 311p.
7. Shaw, I., & Chadwick, J. (2018). *Principles of environmental toxicology*. London, CRC Press, 216p.
8. Sittig, M. (1981). *Handbook of toxic and hazardous chemicals*. New York, U.S. Department of Energy Office of Scientific and Technical Information, 729p.
9. Sparling, D. W. (2016). *Ecotoxicology essentials: Environmental contaminants and their biological effects on animals and plants*. Amsterdam and Boston, Elsevier - Academic Press, 490p.
10. Sparling, D. W. (2017). *Basics of ecotoxicology*. Boca Raton, CRC Press. 237p.
11. Walker, C. H., Sibly, R. M., & Peakall, D. B. (2005). *Principles of ecotoxicology*, 3rd Edition, CRC press. Boca Raton. Taylor and Francis. 344p.