

# Problèmes actuels de l'écotoxicologie

Autor(en): **Truhaut, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **69 (1978)**

Heft 2

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983325>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Problèmes actuels de l'écotoxicologie\*

*R. Truhaut*

Centre de recherches toxicologiques de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université René Descartes, Paris

### Introduction

Depuis la fin du siècle dernier, l'humanité est entrée dans une nouvelle ère, que nous avons qualifiée d'*ère chimique*, caractérisée par le développement prodigieux de la grande industrie, tout au moins dans les pays développés, et la diffusion croissante des emplois des produits chimiques dans les domaines les plus divers qui en est la conséquence.

Il faut bien souligner que les progrès spectaculaires des sciences chimiques comportent d'immenses bénéfices, sur le plan économique et social, et ont ainsi permis une amélioration indiscutable du bien être des populations. Cette remarque justifie le slogan: «*Chemistry, key to better living*» (La chimie, clef pour de meilleures conditions de vie) figurant sur l'emblème commémoratif de la célébration du 75<sup>e</sup> anniversaire de la Société chimique américaine qui eut lieu à New York, en septembre 1951, à l'occasion de la 13<sup>e</sup> Conférence et du 13<sup>e</sup> Congrès de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC).

Mais, comme toujours, il y a le revers de la médaille et il convient de ne pas oublier les risques de nocivité qui peuvent résulter de l'exposition de l'homme, dans les conditions de la vie moderne, à un nombre considérable et sans cesse croissant de produits chimiques, dont certains comportent des dangers pour sa santé et posent, de ce fait, aux toxicologues, aux hygiénistes, aux médecins, aux ingénieurs et aux technologues, des problèmes d'une grande importance en ce qui concerne les mesures à mettre en œuvre pour la protection des populations contre ces dangers.

C'est là le domaine de la toxicologie traditionnelle, dont les objectifs sont centrés sur la révélation des risques toxiques pour l'homme, ce qui constitue la condition indispensable à leur prévention, puisque, manifestement, on ne peut éventuellement prévenir que les risques que l'on connaît. La connaissance des toxiques ou poisons est fort ancienne. Si les premières intoxications humaines ont eu pour origine, à l'époque de l'économie de cueillette, la consommation, par ignorance ou

\* Conférence faite à l'occasion du 2<sup>ème</sup> anniversaire de l'Institut de toxicologie de l'Ecole polytechnique fédérale et de l'Université de Zurich le 15 avril 1977.

par méprise, de végétaux vénéneux, il semble bien que les premiers toxiques utilisés aient servi à empoisonner les flèches destinées à la chasse ou à la guerre. Le terme toxique dérive d'ailleurs du mot grec «toxon» qui signifie arc et cette étymologie rappelle que l'humanité s'est, hélas, toujours fort préoccupée de trouver des moyens de tuer. C'est bien là la raison pour laquelle la toxicologie ou science des poisons s'est d'abord développée sur le plan médicolégal. Elle s'est, dans une deuxième étape, intéressée aux agents chimiques utilisés en thérapeutique, puisque, comme l'a bien souligné, entre autres, Claude Bernard dans ses immortelles leçons au Collège de France, un même agent chimique peut exercer, selon la dose, soit une action médicamenteuse bénéfique, soit une action toxique.

Mais, avec le développement de l'ère chimique auquel nous avons fait allusion, le champ de la toxicologie s'est considérablement étendu, car il s'est imposé d'étudier la toxicologie des multiples agents chimiques auxquels les ouvriers, industriels ou agricoles, peuvent être professionnellement exposés, celle des agents de pollution de l'air ou des eaux provenant, entre autres, du rejet de déchets industriels ou des gaz d'échappement des véhicules automobiles, celle des agents, dits pesticides, utilisés dans la lutte contre les parasites et les ravageurs des cultures, celle des produits incorporés, intentionnellement ou non, à nos aliments (additifs et contaminants), celle de multiples agents ou matériaux chimiques utilisés à l'échelle ménagère (produits d'entretien, cosmétiques, matériaux d'emballage etc.).

Cette énumération, non exhaustive, fait immédiatement entrevoir l'impact sur l'environnement de l'homme, puisque l'air qu'il respire, les aliments qu'il ingère et l'eau qu'il utilise comme boisson ou comme véhicule de cuisson des aliments peuvent être contaminés par des agents chimiques potentiellement toxiques. On comprend, dans ces conditions, l'importance qui s'attache, pour les spécialistes de la toxicologie humaine, aux progrès de la science des pollutions, *la molysmologie*, comme l'a excellemment dénommée *M. Fontaine*\*.

Mais, quelle que soit son importance, l'homme n'est pas seul dans l'univers. Il est inséré dans des *écosystèmes*, c'est-à-dire, dans des biotopes habités par certaines communautés d'êtres vivants, microorganismes, plantes et animaux, en équilibre dynamique avec leur milieu. Nous pensons opportun de souligner que, bien qu'ils aient chacun leur autonomie, les écosystèmes, qu'ils soient terrestres, aériens ou aquatiques, entretiennent des relations réciproques et s'articulent harmonieusement de manière à former un ensemble cohérent à la surface du globe: *la biosphère*.

Dans ce contexte des équilibres biologiques, l'étude des effets nocifs des pollutions chimiques de l'environnement, dont l'homme est, pour la plus grande part, responsable, sur les divers constituants des écosystèmes, revêt une énorme importance.

C'est là l'objectif fondamental de la branche nouvelle de la toxicologie pour laquelle nous avons personnellement proposé, en juin 1969, lors d'une réunion d'un Comité ad hoc de l'ICSU (International Council of Scientific Unions), à Stockholm, la dénomination *d'écotoxicologie*.

\* *Fontaine, M.*: A new science — marine molysmology; Proceedings of the 2nd international Ocean Development Conference. Tokyo 1972 Special lectures, p. 1—10.

Après la création subséquente du Comité scientifique de l'ICSU sur les problèmes d'environnement (SCOPE), nous avons été chargé d'organiser et de présider un groupe de travail sur l'écotoxicologie et, à l'occasion d'une réunion de ce groupe, en octobre 1973 à Kiel, nous avons donné la définition suivante, que nous avons reproduite ensuite dans divers articles généraux (cf. notamment réf. 11, 13 et 14):

«L'écotoxicologie est la branche de la toxicologie qui étudie les effets toxiques provoqués, aussi bien par les agents physiques que par les substances naturelles ou les polluants d'origine synthétique, sur les constituants vivants des écosystèmes, animaux comprenant l'homme, végétaux et micro-organismes, dans un contexte intégré».

Mais il est toujours difficile de donner une définition concise couvrant de façon complète la signification à donner à un terme. Nous nous sommes aperçus très vite qu'une définition plus élaborée de l'écotoxicologie s'imposait pour bien différencier cette branche spécialisée de la discipline mère que constitue la toxicologie classique.

Lors de la réunion à Londres, en août 1975, d'un comité de SCOPE chargé, sous la présidence du Docteur Gordon Butler (Canada), de promouvoir l'écotoxicologie dans le cadre de l'un des projets de SCOPE, en évitant des chevauchements avec les programmes d'étude de l'Organisation mondiale de la santé, il a été souligné, dans un rapport interne que, alors que la toxicologie classique étudie les effets des toxiques sur les organismes individuels, l'écotoxicologie étudie leur impact sur les populations d'organismes vivants, en équilibre avec leur milieu, constituant les écosystèmes, depuis l'homme jusqu'aux micro-organismes.

La définition de l'écotoxicologie a été discutée à nouveau lors d'une deuxième réunion du même comité à Bruxelles fin juillet 1976 et, lorsqu'elle aura été définitivement adoptée, elle figurera dans l'Introduction d'une monographie de SCOPE dont la publication est envisagée pour 1977.

Les études écotoxicologiques comportent les 3 séquences principales suivantes qui, d'ailleurs, sont, particulièrement les séquences 1 et 2, le plus souvent imbriquées:

1. Emission et entrée des polluants dans l'environnement physique avec étude de leur distribution et de leur devenir, avec étude également de leurs interactions avec l'environnement physique et chimique.
2. Entrée et devenir des polluants dans l'environnement biologique, avec le très important problème de la *contamination des chaînes biologiques* et, en premier lieu, des chaînes alimentaires.
3. Etude, qualitative et quantitative, des effets toxiques des polluants chimiques, à tel ou tel niveau des écosystèmes, avec examen des impacts sur l'homme.

Dans le temps qui nous est imparti, il est manifestement impossible de s'étendre sur chacun de ces points, non plus que sur les perspectives et les prospectives de l'écotoxicologie que nous tenterons de faire apparaître pour terminer. Aussi, nous bornerons-nous à des *messages très généraux*, des sortes de «*flashes*», en tentant de présenter des exemples spectaculaires.

## Sources de pollution — entrée, distribution et devenir des polluants dans l'environnement physique

Ne pouvant entrer dans les détails en ce qui concerne les diverses sources de pollution, nous nous bornerons à mentionner les principales :

1. Foyers domestiques et industriels générateurs, entre autres produits de combustion, de gaz carbonique, d'anhydride sulfureux et d'imbrûlés lourds, dont les particules de *suies* vectrices d'hydrocarbures aromatiques polycycliques.

2. Effluents industriels, rejetés soit dans l'air, soit dans les eaux, dont la nature dépend des fabrications réalisées dans les usines à l'origine des émissions de *fumées* ou d'*eaux résiduaires*.

3. Véhicules divers (automobiles, avions, navires) utilisant comme carburant des essences de pétrole ou des huiles minérales et rejetant, entre autres, outre du gaz carbonique et de l'oxyde de carbone, des oxydes de l'azote, des produits de «cracking» et, éventuellement, des imbrûlés lourds, ainsi que des résidus de combustion d'additifs aux carburants, notamment des poussières de plomb minéral produites à partir de plomb tétraéthyle ou de plomb tétraméthyle.

4. Emploi, pour toute une série d'usages, de produits industriels, tels que, pour ne citer que quelques exemples, l'amiante, les polychlorobiphényles, les polychloronaphtalènes, les produits divers utilisés pour la préservation des bois, les solvants divers, sans oublier les combustibles nucléaires. Notre alimentation elle-même n'a pas échappé au courant général et de nombreux agents chimiques, dits additifs, y sont, en nombre croissant, incorporés intentionnellement dans des buts divers (conservation, amélioration des qualités organoleptiques et de la présentation, coloration).

5. Emploi de produits chimiques en agriculture, notamment des agents dits pesticides déjà mentionnés, auxquels s'ajoutent les médicaments vétérinaires, les additifs à l'alimentation animale et les engrais, en particulier ceux à base de nitrates ou de phosphates.

6. Emploi, en nombre sans cesse croissant, de produits à l'échelle ménagère et domestique, comprenant, entre autres, des produits d'entretien (solvants, détergents, peintures, vernis), des produits de lavage du linge et de la vaisselle, des insecticides, des médicaments, des cosmétiques, des emballages plastiques, etc. et avec leurs multiples adjuvants.

Ces diverses sources de pollution sont à l'origine du rejet de polluants les plus divers dans l'environnement.

Selon un rapport présenté à un récent Symposium international\*, chaque année, quelques 25 000 nouveaux composés chimiques, parmi lesquels environ 500 sont commercialisés, s'ajouteraient aux quelques 2 000 000 déjà connus, dont, à l'heure actuelle, d'après les évaluations du «Stanford Research Institute de Palo Alto en Californie, environ 27 000 sont commercialement utilisés.

\* Evaluation of genetic risks of environmental chemicals. Rapport présenté à un symposium international tenu en mars 1972 à Skokloster — Suède —; Ambio Special Report-Royal Academy of Sciences; Universitetsforlaget 3, 327, 1973.

7. En plus des polluants artificiellement créés par l'homme, il ne faut pas manquer de mentionner ceux existant à l'état naturel, parmi lesquels, pour ne citer que quelques exemples spectaculaires, figurent les *mycotoxines* élaborées par certaines moisissures, notamment les redoutables *aflatoxines*, et les *biotoxines* conférant à certains aliments d'origine marine (*mollusques, crustacés et poissons*) des potentialités toxiques et dont l'origine, d'ailleurs, est, de plus en plus, attribuée à des pollutions du *plancton marin*.

En ce qui concerne les voies d'entrée des polluants dans l'environnement physique (air, sols, eaux), le rejet dans *l'air* est prépondérant, non seulement pour les gaz et les vapeurs, mais encore pour les particules, surtout celles de taille suffisamment fine pour être dispersées sous forme d'aérosols transportables à grandes distances. Ces particules, en dehors de leurs potentialités toxiques propres, peuvent jouer un rôle très important, soit comme vecteurs («carriers») de gaz et vapeurs, soit comme supports de transformations catalytiques éventuellement génératrices de composés nocifs. Les polluants atmosphériques sont, au moins dans le cas des polluants particulaires, aptes à fournir des retombées qui viennent alors polluer la couche superficielle des *sols*, ainsi que les végétaux qui y croissent. Il en est ainsi, par exemple, pour de nombreux pesticides à usage agricole, pour les dérivés minéraux du fluor et pour les dérivés minéraux du plomb formés dans la combustion des composés organiques du plomb présents dans les supercarburants.

L'éventualité d'effets sur la microflore et la microfaune des sols est, en outre, à considérer.

Il faut mentionner ici la possibilité qu'ont certains composés à faible tension de vapeur, tels que les insecticides organochlorés, de passer de la surface du sol dans l'atmosphère, par codistillation avec l'eau des sols et des feuillages. Ils peuvent ensuite se condenser sur les particules colloïdales en suspension dans l'air et former des aérosols susceptibles d'être transportés à des distances considérables. C'est là un facteur susceptible de contribuer à la pollution générale par de tels composés et à expliquer, du fait d'éventuelles concentrations subséquentes, les taux relativement très élevés trouvés dans certains organismes vivants, soit terrestres (comme les oiseaux de la classe des *rapaces* ou certains animaux polaires), soit marins.

Dans certains cas, ce sont des polluants de l'air qui peuvent venir contaminer les eaux de surface le plus souvent par l'intermédiaire des eaux de pluie. C'est ainsi qu'a été incriminée, dans la raréfaction des populations piscicoles des lacs suédois, l'acidification résultant de leur contamination par l'anhydride sulfureux provenant d'émissions par des complexes industriels aussi éloignés que ceux de la région allemande de la Ruhr.

Le rejet dans les eaux de surface (ruisseaux, rivières et lacs) constitue également un mode d'entrée important des polluants dans l'environnement physique, qu'il s'agisse du rejet inconsidéré d'eaux résiduelles des usines ou, dans le cas des herbicides par exemple, de la dissolution ou de la mise en suspension des dépôts sur les sols par les eaux de ruissellement. Il peut en résulter des effets nocifs pour les écosystèmes aquatiques et même pour l'homme, du fait, par exemple, de

l'utilisation croissante des eaux de lacs, de rivières pour la fabrication des eaux destinées à l'alimentation humaine avec la mise en œuvre de traitements mécaniques, physiques ou chimiques, insuffisamment efficaces pour éliminer tous les polluants organiques.

Diverses investigations ont révélé la présence dans l'eau des grands fleuves traversant des régions industrialisées d'un nombre considérable de polluants chimiques.

Après avoir été émis dans l'environnement physique, les polluants sont soumis à toute une série de facteurs susceptibles d'influencer leur distribution. Divers facteurs météorologiques, tels que le vent, la pluie, le brouillard ou les inversions de température, jouent, à cet égard, un rôle trop classique pour que nous insistions. Il nous paraît en revanche opportun de rappeler que, sous l'influence de certains facteurs, les polluants peuvent subir des transformations donnant naissance à de nouveaux composés. Un exemple spectaculaire est celui de la formation, à partir des constituants des gaz d'échappement des véhicules automobiles et des réacteurs d'avion (imbrûlés organiques en présence d'oxydes d'azote), par réactions photochimiques sous l'influence des radiations solaires, de nitrates de peracyle irritants et phytotoxiques. Ils sont notamment présents dans le «*smog oxydant*» de la région de Los Angeles.

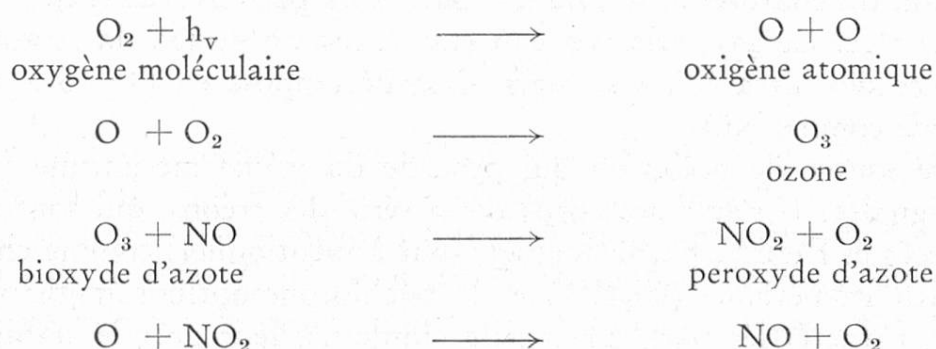
Un autre exemple est l'oxydation, sous l'influence combinée des radiations et de certaines particules minérales à action catalytique, de l'anhydride sulfureux en anhydride sulfurique, avec formation subséquente des aérosols d'acide sulfurique qui caractérisent le «*smog acide*» de villes telles que Londres, Milan, Pittsburgh ou Santiago du Chili.

Dans les sols et dans les eaux interviennent des microorganismes fongiques ou bactériens, dont nous reparlerons plus en détail en considérant l'environnement biologique, provoquant parfois des biodégradations bénéfiques, telles que, par exemple, la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques dont le représentant le plus connu est le *benzo-a-pyrène* (Shabad et coll.\*). Dans d'autres cas, les microorganismes peuvent être à l'origine de la formation de composés plus toxiques que les molécules originelles. L'exemple de la méthylation du mercure par certaines espèces bactériennes présentes dans les boues marines ou lacustres, avec contamination ultérieure des poissons qui, de ce fait, acquièrent une neurotoxicité, d'autant plus redoutable pour les consommateurs humains que les *dérivés du méthylmercure* traversent le placenta et sont même en quelque sorte pompés vers le système nerveux du fœtus, illustre bien une telle possibilité. Telle est l'origine de la fameuse maladie de la baie japonaise de Minamata, identifiée vers 1952, et résultant d'une pollution, par les eaux résiduaires d'une usine chimique faisant appel à des catalyseurs à base de mercure pour ses fabrications, d'une rivière déversant ensuite ses eaux ainsi polluées dans la baie.

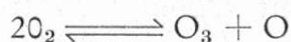
\* Circulation of carcinogens in the environment. Edit. «Medizin» Russ., 367 pp. (1973).

Un autre aspect à prendre en considération est l'éventualité de réactions entre divers agents chimiques présents simultanément dans un milieu donné. Dans le cas des eaux, par exemple, la mise en œuvre de certains traitements chimiques dans un but d'assainissement ne peut-il pas entraîner des modifications chimiques dont les conséquences ne soient pas forcément bénéfiques? Le traitement au chlore d'eau contenant des *micropolluants organiques* ne serait-il pas ainsi susceptible d'être à l'origine de la formation de dérivés organiques chlorés persistants possédant des potentialités toxiques? A cet égard, nous savons bien que, sous l'influence d'un tel traitement, les eaux contenant des traces de composés phénoliques non perceptibles au goût peuvent acquérir, par suite de la formation de chlorophénols, des saveurs particulièrement désagréables. Dans ce cas, les molécules formées sont marquées par leurs caractères organoleptiques, mais il n'est pas interdit de penser, que des molécules toxiques dépourvues d'un tel marquage constituant un signe d'alarme puissent également se former par de telles réactions de chloration. Certaines observations conduisent à porter également attention à l'éventualité de formation de composés potentiellement toxiques lors du traitement par l'ozone d'eaux contenant des micropolluants organiques.

Un dernier aspect à considérer, en ce qui concerne le devenir des polluants dans l'environnement physique, est leur éventuelle influence sur les facteurs physiques qui ont un rôle important sur le développement des organismes vivants. Tel est le cas, notamment, du rayonnement ultra-violet solaire. Celui qui parvient au sol est limité du côté des courtes longueurs d'ondes vers 3000 Å. Cette limitation est due à une absorption sélective par l'ozone atmosphérique. Le rayonnement UV solaire de très courtes longueurs d'ondes ( $\lambda < 2500 \text{ \AA}$ ), lorsqu'il atteint les couches supérieures de l'atmosphère terrestre, réagit sur l'oxygène et produit de l'ozone. Inversement, les métabolismes des êtres vivants, et notamment des bactéries de la mer et des sols, dégagent des composés oxygénés de l'azote très stables, qui diffusent jusqu'à la stratosphère et réagissent sur l'ozone pour redonner de l'oxygène. L'ensemble de ces réactions peut être schématisé comme suit:



Ainsi s'établit un équilibre



autour d'une valeur moyenne relativement stable correspondant à une couche unique de 3 mm d'épaisseur à la pression de 76 cm de mercure et à la température de 0°C. La majeure partie de cet ozone se trouve dans la stratosphère entre 16 et 28 km d'altitude.



L'ozone absorbe très efficacement les radiations UV au dessous de 3100 Å. C'est pourquoi, le rayonnement au sol se trouve coupé vers 3000 Å, ce qui permet à la vie terrestre de se manifester à l'abri des radiations abiotiques. Les activités biologiques du rayonnement ultra-violet solaire qui résultent de l'absorption par les macromolécules nucléiques (effets mutagènes et cancérigènes notamment) dépendent étroitement des radiations de longueurs d'onde les plus courtes qui parviennent à la surface de la terre. Ces activités dépendent donc de la quantité d'ozone et de ses variations. Si cette quantité diminue, ces effets augmentent rapidement et inversement. C'est ainsi que les effets solaires augmentent beaucoup en altitude et que les cancers de la peau, provoqués chez l'homme par l'exposition aux ultra-violets solaires, se produisent, de préférence, chez les individus soumis à de fortes insulations (cancers cutanés des gens de mer décrits par Unna à la fin du siècle dernier).

Le problème a connu un regain d'intérêt en 1972, par suite du développement prévu pour les vols supersoniques. Les avions du type Concorde volent dans la stratosphère à des altitudes où la quantité d'ozone est importante. Les réacteurs dégagent des grandes quantités d'oxydes d'azote  $\text{NO}_x$  qui contribuent, comme on vient de le voir, à transformer l'ozone en oxygène, donc à augmenter l'activité du rayonnement solaire au sol.

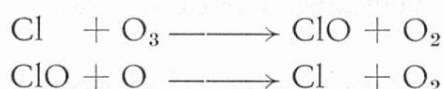
Dans un exposé présenté en octobre 1975 lors d'un colloque tenu sous l'égide conjoint du Centre international de recherche sur le cancer et de l'INSERM, notre confrère R. Latarjet a indiqué que si la quantité d'ozone diminue de  $n$  pour 100, l'activité cancérigène augmente de  $2n$  pour 100. Par exemple, si la quantité d'ozone diminue de 5%, il y aura 10% de cancers cutanés en plus, soit environ 1800 par an, en France, et 8500 par an aux Etats-Unis.

Le problème des vols supersoniques n'est pas le seul qui soulève la question de la pollution due à l'ultraviolet solaire par l'intermédiaire de l'ozone. En effet, la décomposition de ce gaz n'est pas le privilège des seuls oxydes de l'azote. Elle peut se produire également sous l'influence de l'anhydride sulfureux  $\text{SO}_2$ , produit formé par combustion du charbon et des huiles lourdes de pétrole (fuels) qui contiennent toujours du soufre. Ce gaz, relativement stable, monte jusqu'à la stratosphère où, sous l'influence des ultraviolets solaires, il se décompose en  $\text{O} + \text{SO}$ . Ce dernier agit sur l'ozone comme  $\text{NO}$ .

Une autre source de pollution qui procède du même mécanisme vient d'être récemment signalée. Il s'agit des corps de la série des fréons, qui sont des hydrocarbures chlorés et fluorés, parmi lesquels sont à mentionner, comme chefs de file, le dichlorodifluorométhane ( $\text{Cl}_2\text{CF}_2$ ) et le trichloromonofluorométhane ( $\text{Cl}_3\text{CF}$ ). Ces produits, caractérisés par leur inertie chimique, leur grande stabilité et leur absence pratique de toxicité directe sont, en raison de leur grande chaleur latente de vaporisation et de leur point d'ébullition très bas, utilisés comme fluides réfrigérateurs dans les appareils producteurs de froid. Ils connaissent, en outre, des applications sur une large échelle comme extincteurs d'incendie et surtout comme propulseurs de toute une série de produits dans les bombes aérosols très employées sur le plan ménager. On peut admettre que, actuellement, près d'un million de tonnes sont rejetés annuellement dans l'atmosphère. Très stables, très diffusables et

insolubles dans l'eau, ils peuvent gagner la stratosphère où, à une altitude d'environ 30 km, ils subissent l'action des rayonnements ultraviolets de courte longueur d'onde (1750 à 2200 Å) qui les décomposent en libérant du chlore.

Se produisent alors les réactions suivantes\*:



On se trouve donc en présence d'un phénomène de décomposition catalytique comparable à celui provoqué par les oxydes de l'azote.

Pour en terminer avec ce chapitre, nous tenons à souligner combien grandes sont les lacunes de nos connaissances en ce qui concerne le devenir de nombreux polluants chimiques de l'environnement. Pour ne citer que quelques exemples, que devient l'oxyde de carbone présent, entre autres, dans les gaz d'échappement des véhicules automobiles? que deviennent les tonnes de trichloréthylène rejetés à la suite de l'utilisation de ce solvant pour le nettoyage à sec des textiles ou le dégraissage des pièces métalliques dans l'industrie? que deviennent les contraceptifs (ou leurs métabolites) excrétés par les millions de femmes qui utilisent actuellement ces médicaments?

### Entrée et devenir des polluants dans l'environnement biologique

Nous abordons ici ce qu'on peut appeler la *chimiobiocinétique* des polluants dans les écosystèmes considérés comme des *organismes supraspécifiques*. Les recherches dans cette importante direction porteront donc, comme en toxicologie classique, des études relatives à l'absorption, à la distribution et au sort dans les chaînes biologiques avec possibilité d'accumulation dans tel ou tel de leurs maillons, de transformations métaboliques et de réactions sur les constituants chimiques des organismes vivants qui les constituent.

#### *Absorption*

Les modalités d'absorption dépendent à la fois de la nature des organismes vivants et de celle des substrats sur lesquels ils se développent.

Nous ne pouvons nous étendre, mais nous tenons à mentionner l'existence, chez un nombre relativement élevé de produits chimiques, de propriétés dites *systémiques* leur permettant de pénétrer dans les organismes vivants. Les agronomes le savent bien, en ce qui concerne le passage des produits chimiques du sol dans les plantes, ce qui conditionne l'efficacité des engrais. Il en est de même d'ailleurs des toxicologues, en ce qui concerne certains éléments toxiques comme le sélénium ou le fluor ou encore certains pesticides aptes à pénétrer jusque dans la sève des vé-

\* Clyde, M. A.: Nature **249**, 796 (1974).

Molina, M. J. et Rowland, F. S.: Nature **249**, 810 (1974).

gétaux après absorption par les racines ou par les feuilles. Ce problème revêt une grande importance dans le cas particulier des insecticides pour le traitement des sols. Certains des composés qui ont été proposés, la dieldrine par exemple, ont une telle persistance que, plusieurs années après leur application, ils sont encore susceptibles de pénétrer dans les végétaux (carottes, par exemple) cultivés sur les sols traités.

Dans cette direction, une grande attention doit être accordée, en ce qui concerne les éléments minéraux, à leurs proportions relatives, dans les sols d'abord, dans les végétaux ensuite et enfin dans les animaux. Des anomalies dans l'équilibre des divers éléments conduisent, en effet, très souvent, à des effets antagonistes, parmi lesquels peuvent être cités, entre autres, ceux existant entre le zinc et le cadmium, entre le molybdène et le cuivre et entre le sélénium et le mercure, avec des conséquences tantôt néfastes, tantôt bénéfiques\*.

### Concentrations

De nombreux exemples peuvent être cités, notamment la concentration des métaux lourds et des organochlorés aromatiques dans la flore et surtout la faune marines. Les conséquences de ce pouvoir de concentration sont évidentes, si l'on songe au rôle du plancton pour la nutrition des animaux marins (*mollusques, crustacés, poissons*), dont certains, servant à l'alimentation de l'homme, peuvent acquérir, de ce fait, des potentialités toxiques. On conçoit ainsi l'importance qui s'attache à l'étude de la contamination des chaînes biologiques et singulièrement des mouvements des polluants dans les chaînes alimentaires.

Comme autres exemples de concentrations pouvant être à l'origine d'effets nocifs, il nous paraît opportun de faire au moins une allusion à celles qui conditionnent l'existence, chez certains êtres vivants, de dispositifs filtrants pour assurer leur respiration ou même leur nutrition. Il en est ainsi, par exemple, des branchies des poissons et du manteau des huitres. De tels dispositifs anatomiques, comme d'ailleurs le poumon des *mammifères* dans le cas des poussières atmosphériques, sont aptes à concentrer en quelque sorte mécaniquement les polluants particulaires présents dans les eaux où vivent ces animaux.

Anticipant sur les développements que nous consacrerons à l'étude des effets nocifs, nous pensons utile d'indiquer, d'ores et déjà, qu'il n'est pas étonnant que les nombreuses particules présentes dans les estuaires ou les zones côtières très polluées puissent, à la longue, provoquer des effets nocifs. Cette éventualité est illustrée par la révélation d'une fréquence particulière d'épithéliomas du manteau des huitres de certaines côtes polluées d'Australie et des Etats-Unis, ainsi que de la haute incidence de cancers des branchies chez les poissons vivant dans des zones aquatiques très polluées comme la baie de Vancouver au Canada et certains points des côtes californiennes aux Etats-Unis.

\* cf. entre autres, à cet égard: Les oligo-éléments dans l'alimentation humaine. Organisation mondiale de la santé, série des rapports techniques no 532, 1973.

Notre collègue canadien le Professeur Stich a présenté, tout récemment (juin 1975), un exposé sur ce préoccupant problème qui a conduit à la constitution d'un Comité international d'étude des maladies néoplasiques des espèces aquatiques.

Un autre exemple, maintenant classique dans ce domaine, est celui des épidémies d'hépatomes causées dans les élevages de truites arc en ciel par la distribution d'une nourriture polluée par les aflatoxines.

A côté des concentrations dans les organismes «in toto», un grand intérêt s'attache à l'étude des accumulations sélectives, au sein d'une espèce déterminée, dans certains organes ou tissus. On peut citer, à cet égard, l'accumulation des organohalogénés aromatiques au niveau des gonades des crustacés et des poissons, celle des métaux lourds, le cadmium et le mercure par exemple, au niveau du rein des mammifères ou de l'hépatopancréas des mollusques (genre *Pecten*, par exemple), celle du fluor et des éléments radioactifs de la famille des alcalino-terreux ( $^{90}\text{Sr}$  par exemple) au niveau des tissus calcifiés, avec aussi, dans le cas de ces derniers, une concentration dans le lait des mammifères.

L'établissement des «concentrations critiques» et l'étude du rythme de défixation revêtent, de toute évidence, une grande importance et tous les efforts doivent être faits pour tenter d'établir la demi-vie biologique des polluants à caractère persistant.

Il convient de noter pour terminer que le pouvoir de concentration que manifestent certains organismes vivants vis-à-vis des polluants chimiques de l'environnement peut être utilisé pour caractériser la présence de ceux-ci. C'est ainsi que Van Esch et ses collaborateurs\* ont montré que de petits crustacés, les daphnies, pouvaient, après immersion dans les eaux du Rhin, accumuler très rapidement un nombre considérable de polluants qu'il est ainsi possible d'identifier et même de quantifier, au moins dans une certaine mesure.

### *Transformations métaboliques*

Les polluants, une fois qu'ils ont pénétré dans les organismes vivants, se trouvent au contact de systèmes enzymatiques qui peuvent leur faire subir des transformations métaboliques. Ces dernières qui font appel à une série de processus biochimiques, peuvent être classées en deux catégories:

1. Les transformations qui donnent naissance à des produits moins toxiques que les molécules dont ils dérivent et réalisent ainsi une détoxification des ces dernières. De telles transformations peuvent aller jusqu'à la destruction complète des composés xénobiotiques qui sont dits alors complètement biodégradables. A côté des systèmes enzymatiques présents dans les organismes animaux ou végétaux, interviennent ici très souvent des microorganismes fongiques et surtout bactériens qui se rencontrent, par exemple, dans le tube digestif des mammifères ou, d'une façon plus générale, dans les sols et les eaux. La découverte et la mise en œuvre de tels microorganismes sont d'un grand intérêt pour la lutte contre les pollutions, la tendance actuelle étant, fort légitimement, de retenir, pour les applications di-

\* Van Esch: Communication personnelle, mars 1976.

verses, des *composés biodégradables* (au moins 80 à 90%) dans l'environnement comme le sont les excréta humains ou animaux ou l'humus végétal, qui, sous l'influence des grands cycles géochimiques, fournissent des produits qui retournent à la vie. Les microbiologistes ont, dans cette direction, un rôle considérable à jouer.

2. Les transformations qui donnent naissance à des composés plus toxiques que les molécules dont il dérivent et conditionnent ainsi la manifestation, qualitative et quantitative, de la toxicité.

Nous avons déjà donné un exemple de telles transformations toxifiantes en mentionnant, à propos du devenir dans l'environnement physique, la méthylation du mercure minéral par certaines espèces bactériennes conduisant à la formation de dérivés du méthylmercure, très stables, qui manifestent une neurotoxicité marquée pour les mammifères supérieurs et surtout pour leurs embryons, en raison de leur aptitude à traverser le placenta. Un autre exemple très classique est la formation de nitrites à partir des nitrates formés dans le cycle de l'azote ou utilisés comme engrais sous l'influence des bactéries dénitrifiantes. Non seulement les nitrites sont beaucoup plus toxiques que les nitrates, mais encore ils peuvent être à l'origine par réaction sur certaines amines, de la formation de nitrosamines qui, comme nous le verrons plus loin, sont des composés très dangereux.

De nombreux cancérogènes et mutagènes nécessitent, pour l'acquisition de leur activité, des transformations métaboliques qui transforment les molécules initiales, d'abord en cancérogènes ou mutagènes proximaux, puis en *cancérogènes ou mutagènes ultimes*. Il en est ainsi, par exemple, des amines aromatiques, qui, après avoir subi une hydroxylation au niveau du groupe amine, donnent naissance à des esters sulfuriques représentant les formes actives. De même, les nitrosamines, dont les chefs de file sont la diméthyl et la diéthylnitrosamine, doivent, pour manifester leurs activités mutagène et cancérogène, être transformées en diazoalkanes qui conduisent à la production d'ions carboniums alcoylants. Les exemples pourraient être multipliés.

Quel que soit le type de transformations subies, un grand intérêt s'attache à la connaissance des facteurs d'environnement, notamment des facteurs chimiques, susceptibles, soit de les inhiber, soit de les stimuler. Nous touchons là à l'immense domaine des *inhibitions et des inductions enzymatiques* dont la considération revêt, du fait de la multiplicité et de la complexité des pollutions de l'environnement, une très grande importance dans l'étude du devenir des polluants dans la biosphère.

Certaines molécules ne subissent pratiquement pas de transformations métaboliques; si elles sont peu solubles dans l'eau et très solubles dans les lipides, elles ont alors tendance à s'accumuler dans les organismes vivants. Tel est le cas, par exemple, des organo-chlorés aromatiques (insecticides du type DDT, polychlorobiphényles), dont les taux, dans certains organismes aquatiques, peuvent atteindre des valeurs 10 000 fois supérieures à celles trouvées dans l'eau dans laquelle ils vivent\*.

\* cf. entre autres, à cet égard: — Agricultural Research Council (1970). Third report of the Research Committee on toxic chemicals, Londres IMSO.

Comme exemples de tels composés stables et persistants et, par suite, aptes à s'accumuler dans l'environnement, aussi bien physique que biologique, il est opportun de mentionner des composés pouvant être présents comme impuretés dans les molécules donnant lieu à des applications. Il en est ainsi, par exemple, des *polychloroparabenzodioxines* et notamment de la tétrachloro-2,3,7,8-parabenzodioxine qui peut se former dans des conditions mal contrôlées de fabrication de l'acide trichloro-2,4,5-phénoxyacétique (2,4,5-T), composé utilisé, sur une large échelle, comme herbicide et débroussaillant en agriculture. Anticipant sur la partie de cet exposé qui sera consacrée à la présentation de généralités sur les effets nocifs des polluants, il convient d'indiquer, à cet instant, qu'il s'agit là d'un composé possédant à la fois une toxicité aiguë très élevée, une très haute activité tératogène et une toxicité cumulative redoutable. Sa découverte a permis d'expliquer, entre autres, la nature, restée jusque là mystérieuse, du «chick edema factor» qui avait donné lieu, dans le domaine de l'élevage des volailles, à de graves préoccupations. Cette remarque nous permet d'attirer l'attention sur l'importance qui s'attache à la considération de la présence d'impuretés dans les produits techniques livrés au commerce.

#### *Réactions avec les constituants chimiques des organismes*

Beaucoup d'exemples d'une telle éventualité peuvent être fournis. Dans certains cas, il en résulte une véritable détoxification. C'est ainsi que les crustacés concentrent l'arsenic minéral de l'eau de mer jusqu'à des taux (25 à 30 mg/kg) qui seraient toxiques si le métalloïde n'était pas incorporé dans des combinaisons très probablement de nature protéique, où il perd la plus grande partie de sa toxicité\*.

Mais il peut également se produire des réactions génératrices d'effets toxiques. Beaucoup de cancérogènes et de mutagènes, notamment ceux appartenant à la classe des agents alcoylants, doivent ainsi leur activité à des réactions, au niveau moléculaire, avec certains sites des macromolécules nucléiques. L'éventualité de telles réactions génératrices de lésions biochimiques causales ou formatrices de composés toxiques est à prendre en grande considération en ce qui concerne les constituants des chaînes biologiques pouvant servir à l'alimentation de l'homme. Sans entrer dans les détails, nous mentionnerons, parmi beaucoup d'autres exemples:

- la formation de nitrosamines cancérogènes et mutagènes par réaction des nitrites, à pH acide, sur les amines secondaires et même les amines tertiaires présentes naturellement ou incorporées accidentellement dans les fractions comestibles des animaux ou des végétaux, par suite, par exemple, de l'utilisation de certains pesticides renfermant des fonctions amino dans leur molécule (le carbaryle, par exemple). Les effets favorisants de certaines substances, telles que le formaldéhyde ou les thiocyanates sur le développement de telles réactions sont importants à connaître; il en est de même, en sens inverse, des

\* Coulson, E. J., Remington, R. R. et Lynck, K. M.: J. Nutr. **10**, 255—270 (1935).

effets inhibiteurs de composés naturels tels que le tanin et surtout l'acide ascorbique\*.

- la formation des dichlorovinylcystéines, à potentialités toxiques vis-à-vis du rein ou de la moelle osseuse, par réaction du trichloréthylène sur les restes de cystéine présents dans les protéines.
- la formation de chlorhydrines toxiques, par réaction de l'oxyde d'éthylène sur les chlorures minéraux, dont la présence est pratiquement ubiquitaire dans les chaînes alimentaires.

### **Généralités sur les effets nocifs des polluants chimiques sur les constituants des écosystèmes comprenant l'homme**

Il s'impose, pour la compréhension des problèmes, de présenter, à ce point de notre exposé, quelques notions générales actuellement bien établies en toxicologie humaine et dont l'application au domaine spécifique de l'écotoxicologie nous semble représenter une approche féconde. Ces notions concernent:

Les diverses formes de toxicité pouvant s'exercer directement sur tel ou tel organisme vivant.

Les nocivités pouvant indirectement résulter pour l'homme d'effets biologiques (éventuellement toxiques) directs sur d'autres organismes vivants au sein de la biosphère.

L'influence de divers facteurs sur les manifestations de la toxicité.

L'importance qui s'attache à l'établissement de relations, qualitatives et surtout quantitatives, entre les doses et les effets, de manière à pouvoir établir des *seuils de toxicité* et, en conséquence, *des limites admissibles*.

Nous les développerons sommairement en faisant, chaque fois que cela nous paraîtra opportun, référence à des problèmes plus spécialement écotoxicologiques.

#### *Les diverses formes de toxicité*

##### *Toxicité aiguë ou subaiguë*

La première forme de toxicité à considérer est *la toxicité aiguë ou subaiguë*, c'est-à-dire celle résultant, dans l'immédiat ou après un court délai, de l'absorption, en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées, d'une dose suffisamment importante de l'argent chimique considéré. Il en est ainsi, par exemple chez

\* Voir en particulier, à cet égard, la monographie *N-nitroso Compounds Analysis and Formation, Proceedings of a working Conference held at the «Deutsches Krebsforschungszentrum»*; Heidelberg, Federal Republic of Germany, 13—15 octobre 1971. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication no 3, Lyon 1972. Il nous paraît utile d'indiquer, en supplément, qu'un rapport d'un groupe d'experts de l'OMS sur nitrates, nitrites et nitrosamines, faisant suite à une réunion tenue à Lyon en mars 1976 que nous avons eu l'honneur de présider, est actuellement sous presse et que les lecteurs pourront y trouver les références des nombreux travaux relatifs à la formation des nitrosamines.

l'homme, à la suite de l'ingestion de nombreux produits, pour certains d'entre eux, à la suite de leur pénétration à travers la peau et, dans le cas des gaz ou vapeurs, tels que l'oxyde de carbone, le chlore ou l'acide cyanhydrique, à la suite de leur inhalation. Les manifestations de cette forme de toxicité sont spectaculaires, puisqu'elles peuvent même se traduire par une mort rapide. C'est la raison pour laquelle une opinion très répandue tend à considérer *les poisons comme des substances qui tuent violemment*. Sur le plan expérimental d'ailleurs, l'estimation de la toxicité aiguë d'une substance donnée s'effectue couramment au laboratoire en déterminant les *doses léthales* et notamment la dose léthale 50, c'est-à-dire celle entraînant la mort de 50% des animaux soumis à l'administration de la substance. Cette dose peut varier dans de très larges limites en fonction de l'espèce animale expérimentée, ainsi que de divers facteurs, notamment de la voie d'administration. Dans le cas des gaz et vapeurs, on détermine les *concentrations léthales* en précisant le temps d'exposition.

#### *Toxicité à plus ou moins long terme par absorption répétée de petites doses*

On ne saurait trop souligner que les effets toxiques ne résultent pas seulement de l'absorption, en un court espace de temps, de doses relativement fortes, mais aussi très souvent de l'absorption de doses même très minimes, en tout cas beaucoup trop faibles pour entraîner des effets de toxicité aiguë, mais dont la répétition finit par provoquer des intoxications beaucoup plus insidieuses, parce qu'apparaissant en général sans aucun signe d'alarme. Il s'agit là de *toxicité à long terme* résultant de phénomènes de cumulation de doses ou de cumulation d'effets.

1. *Cumulation de doses*. Tel est le cas, en particulier, des *poisons dits cumulatifs*, parmi lesquels nous mentionnerons, entre autres, les dérivés minéraux de l'arsenic et du fluor, les métaux lourds (plomb, mercure, cadmium . . .) et les composés aromatiques halogénés, tels que les polychlorobiphényles ou les insecticides du type DDT. Ces poisons sont retenus dans les organismes vivants à la faveur d'affinités de nature physique (solubilité dans les lipides beaucoup plus élevée que dans les liquides aqueux; adsorption . . .) ou chimiques (fixation sur tel ou tel constituant cellulaire), ou encore par suite de leur action nocive sur les émonctoires qui entrave leur élimination (métaux lourds).

L'absorption de petites doses de tels produits cumulatifs qui, si elles s'éliminaient normalement, serait sans conséquences discernables, provoque, au bout d'un certain temps permettant d'atteindre les *seuils de concentration toxique* au niveau des récepteurs, des troubles dont la symptomatologie est très variée.

2. *Cumulation d'effets*. Les substances douées d'action cancérogène apparaissent encore plus dangereuses. D'après les résultats obtenus chez le rat avec le paradiméthylaminoazobenzène (jaune de beure), colorant azoïque producteur d'hépatomes, Druckrey et Kupfmüller (1949) ont admis cette notion, a priori paradoxale, que les effets de chaque dose isolée s'ajoutent, pendant toute la vie des animaux d'expérience, quel que soit le jeu des éliminations et des dégradations métaboliques. Il y aurait non plus seulement cumulation de doses, mais *sommation totale d'effets absolument irréversibles*.



Les substances cancérigènes occuperaient ainsi une place à part parmi les agents de toxicité à long terme, car, dans leur cas, on ne pourrait fixer de doses-seuils, puisque, du fait de la persistance de l'effet, après élimination du produit, aucune dose, si minime soit-elle, ne serait sans danger, si elle est répétée et si un temps suffisamment long s'écoule pour lui permettre de manifester son activité. Diverses considérations ont cependant conduit ces derniers temps à se demander si le concept d'irréversibilité absolue des effets ne présentait pas un caractère exagéré. Certaines observations, dans le domaine de la biologie moléculaire, font, par exemple, admettre la possibilité d'une réparation des lésions au niveau des macromolécules nucléïques, lésions qui conditionnent le développement de la prolifération maligne. Il s'agit là de problèmes très importants donnant lieu actuellement à des discussions d'un grand intérêt à l'échelle internationale et à des recherches activement poursuivies sur les relations entre les doses et les effets dans le cas des agents cancérigènes, qu'ils soient physiques, comme les rayons X ou les radiations émises par les éléments radioactifs, ou chimiques\*.

#### *Effets à plus ou moins long terme résultant de l'absorption d'une seule dose*

Il faut bien souligner, qu'en dehors des effets de toxicité aiguë ou subaiguë dans l'immédiat et des effets de toxicité à plus ou moins long terme pouvant résulter de l'absorption répétée de petites doses, il existe des effets, également à plus ou moins long terme, pouvant résulter de l'absorption d'une dose unique, ou en d'autres termes d'une seule exposition.

Dans ces dernières années, divers exemples de produits susceptibles de faire apparaître, dans ces conditions, chez l'homme ou les animaux de laboratoire, des effets graves après une phase de latence plus ou moins prolongée et alors qu'ils ont disparu de l'organisme, ont été fournis. Il en est ainsi, par exemple, de l'herbicide *paraquat*, dérivé du bipyridinium, qui, plusieurs semaines après l'ingestion d'une certaine dose n'ayant entraîné que des troubles gastro-intestinaux mineurs, provoque une prolifération des fibroblastes au niveau de l'épithélium pulmonaire pouvant entraîner la mort par inhibition de la diffusion de l'oxygène. Il en est ainsi également de *certaines dérivés organophosphorés* doués d'une action neurotoxique retardée, se traduisant par des phénomènes de dégénérescence des axones des neurones du système nerveux central avec démyélinisation conduisant à des paralysies. Ce sont là, comme les a si bien dénommés John Barnes, *des poisons qui frappent et s'en vont* («poisons which hit and run»). Des recherches sont actuellement poursuivies pour essayer d'en découvrir les lésions biochimiques causales.

Dans certains cas, les effets d'une dose unique peuvent se manifester à très long terme. Il en est ainsi, comme l'ont montré des expérimentations sur animaux de laboratoire, avec des cancérigènes comme les nitrosamines et substances apparentées (nitrosamides). C'est ainsi que l'administration à une ratte gravide, au

\* Evaluation de la cancérigénicité et la mutagénicité des produits chimiques. Organisation mondiale de la santé, série des rapports techniques no 546, 1974.

milieu de la période de gestation, de N-nitroso-N-méthyl urée, à une dose qui ne provoque aucun phénomène de toxicité apparent chez cet animal, provoque, chez les descendants, lorsqu'ils ont atteint l'âge adulte, des cancers du cerveau (cancérogénèse transplacentaire)\*.

### *Formes spéciales de toxicité. Effets tératogènes. Effets mutagènes*

L'allusion qui vient d'être faite à une agression «in utero» montre l'intérêt qui s'attache à l'étude des effets sur les fonctions de reproduction et notamment des *effets embryotoxiques*. Nous en reparlerons en considérant ultérieurement l'influence du stade d'évolution vitale sur la toxicité, ce qui nous amènera à examiner, entre autres effets embryotoxiques, les *effets tératogènes* qui en constituent un type particulier.

Il faut également mentionner les *effets mutagènes*, c'est-à-dire la production de mutations, que peuvent provoquer certaines substances à propriétés génotoxiques. Leur révélation, au moins chez les mammifères supérieurs, est délicate et des travaux sont actuellement poursuivis, de façon très active, dans les laboratoires spécialisés, pour tenter d'établir une méthodologie expérimentale adéquate.

D'autres effets très spéciaux doivent retenir l'attention, par exemple les *effets immunosuppresseurs*, les *effets sur le comportement*, les *effets sensibilisants* et beaucoup d'autres, parfois subtils, sur lesquels nous ne pouvons nous étendre.

Mais nous pensons que la simple mention de ces diverses catégories d'effets permet d'attirer l'attention sur la *multiplicité* et la *pluridisciplinarité* des approches méthodologiques à mettre en œuvre pour évaluer les potentialités toxiques des polluants de l'environnement.

### *Nocivités pouvant indirectement résulter pour l'homme d'effets biologiques directs sur d'autres organismes vivants au sein de la biosphère*

Les effets biologiques provoqués par les pollutions chimiques sur les constituants des écosystèmes autres que l'homme ont, le plus souvent, de façon indirecte un impact sur ce dernier.

Nous mentionnerons quelques exemples, parmi beaucoup d'autres, d'une telle éventualité en concentrant notre attention sur des conséquences néfastes.

1. La diminution des ressources alimentaires pouvant être causée par des épisodes de pollution:

— hécatombes de poissons sous l'influence du rejet dans les lacs, les rivières ou les estuaires, d'eaux résiduaires chargées de polluants toxiques;

— conditions biologiques défavorables pour des espèces aquatiques comestibles créées par la raréfaction de l'oxygène résultant d'une *eutrophisation excessive* en

\* Voir en particulier, à cet égard, la monographie Transplacental carcinogenesis. Proceedings of a meeting held at the Medizinische Hochschule, Hannover, Federal Republic of Germany, 6—7 octobre 1971. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication no 4, Lyon 1973.

ce qui concerne les espèces végétales (algues notamment) consécutive à l'apport, en trop grandes quantités, de sels minéraux tels que les phosphates;

— dégâts causés aux cultures vivrières et même aux élevages par des polluants atmosphériques tels que les fumées fluorés des usines de fabrication de l'aluminium ou des superphosphates, ou les constituants phytotoxiques du «smog» photochimique oxydant dont nous avons parlé.

2. Les effets indirects sur la productivité agricole par suite d'agressions toxiques vis-à-vis d'organismes vivants exerçant des effets bénéfiques en ce qui concerne cette dernière, tel que les abeilles vectrices du pollen ou les vers de terre et autres représentants de la pédofaune assurant l'aération des sol.

3. La toxicité conférée à certains constituants des chaînes alimentaires par certains polluants ou leurs produits de transformation.

— contamination des poissons, aussi bien des eaux douces que des eaux marines, par les dérivés du méthylmercure;

— passage, dans le lait des mammifères, de résidus divers, notamment de résidus de pesticides organochlorés liposolubles ou de métabolites des aflatoxines ou, si des précautions n'étaient pas prises de produits radioactifs de fission de la famille du calcium ( $^{90}\text{Sr}$  par exemple) . . . ;

la présence de micropolluants organiques toxiques dans les eaux d'alimentation préparées à partir d'eaux de rivières polluées pourrait, ainsi que nous l'avons déjà souligné, poser des problèmes du même ordre.

4. La production chez des espèces bactériennes pathogènes de phénomènes de résistance par des antibiotiques pouvant être utilisés en thérapeutique humaine ou en thérapeutique vétérinaire.

Il en résulte une absence d'efficacité contre les infections habituellement jugulées par la mise en œuvre de tels traitements. La résonance sur le plan écotoxicologique est apparue lorsque les études des microbiologistes relatives aux antibiotiques employés comme additifs à l'alimentation animale pour stimuler la croissance et, par suite, augmenter la productivité des élevages, ont révélé que la résistance des bactéries animales (entérobactéries, pseudomonas) aux agents antimicrobiens pouvait être transférée aux bactéries humaines par l'intermédiaire d'éléments extrachromosomiques ou plasmides qui gouvernent la résistance à plusieurs groupes d'antibiotiques: Bétalactamines, aminosides, chloramphénicol, tétracyclines, sulfamides. Ces plasmides sont transférables entre les bactéries «in vitro». Leur transfert «in vivo» dans des conditions expérimentales a été réalisé. La réalité des transferts dans des conditions naturelles est généralement acceptée, mais leur fréquence est encore discutée\*. Quoi qu'il en soit, la résistance transférable constitue le principal risque que pourraient faire courir à la santé humaine les bactéries animales devenues résistantes à la suite de l'usage des antibiotiques comme additifs à l'alimentation animale. Il est facile de comprendre qu'il s'agit là

\* cf. *Chabbert* et coll.: Eléments d'une épidémiologie des facteurs de résistance. *Cah. Méd. vét.* **38**, 253—261 (1969).

*Chabbert* et col.: Medical aspects of transférable drug resistance. Bactériol episomes and plasmids. Ciba Found., Churchill, London 1969.

d'un problème préoccupant. Jusqu'à une date récente, le grand souci des toxicologues, en ce qui concerne l'emploi de tels produits, était la résorption dans le tube digestif des animaux et la persistance sous forme de résidus dans les produits qu'ils fournissent pour l'alimentation de l'homme (viande, lait et produits laitiers, œufs). Maintenant même lorsqu'ils ne sont pas résorbés, leur rejet dans l'environnement avec les excréta est considéré comme un risque potentiel qu'il ne faut pas négliger.

A cet égard, il faut avoir présent à l'esprit l'éventualité de manifestations d'effets autres que le transfert de résistance. C'est ainsi que des observations ont révélé que la plavomycine rejetée avec les excréta de porcs traités par cet antibiotique, inhibait la prolifération des bactéries assurant l'efficacité des stations d'épuration des déchets. C'est ainsi également que des produits utilisés, soit comme additifs à l'alimentation animale, soit comme pesticides pour le traitement des sols (le chlorobromopropane par exemple), ont été montrés posséder des propriétés mutagènes dont la manifestation vis-à-vis des divers constituants des écosystèmes pourrait créer des problèmes. Il y a là un domaine qui reste presque totalement à explorer.

5. La diminution de la production des sources de matières premières telles que les plantes textiles ou les cultures forestières, sans parler, dans le cas de ces dernières, des perturbations climatiques graves et des phénomènes d'érosion que peuvent entraîner des destructions sur une large échelle dues à des pollutions toxiques.

6. Les perturbations des équilibres biologiques dans la nature avec leurs conséquences néfastes sur les possibilités récréationnelles pour l'homme et, par suite, la qualité de la vie dans son ensemble.

A cette catégorie se rattachent des effets tels que ceux sur les oiseaux, mis en avant par Rachel Carson dans son livre «Printemps silencieux»\* qui, en dépit d'outrances que nous avons nous-même soulignées, a eu le mérite de lancer un cri d'alarme pour la protection de la nature. S'y rattachent également les effets sur les espaces verts dont la préservation à l'échelle urbaine présente de plus une grande importance en raison de leur rôle de *ballons d'oxygène*. S'y rattachent enfin les effets, sur les oiseaux des zones côtières et sur le paysage dans son ensemble, de la pollution par les produits pétroliers (marées noires).

Il convient de rappeler à cet égard que, dans la Charte de l'Organisation mondiale de la santé, cette dernière est définie non seulement comme un absence d'infirmité ou de maladie, mais encore comme un état complet de bien-être physique, mental et social.

### *Influence de divers facteurs sur les manifestations de toxicité ou de nocivité*

De nombreux facteurs exercent une influence sur les manifestations, qualitatives et quantitatives, de la toxicité. Sans pouvoir nous étendre, nous examinerons sommairement trois d'entre eux choisis parmi les plus importants:

\* Carson, Rachel: Printemps silencieux. Ed. Plon, Paris 1963.

- type d'espèce vivante;
- stade d'évolution vitale;
- association des polluants entre eux et avec d'autres facteurs.

### *Influence du type de l'espèce vivante*

Il est bien connu que, pour la majorité des agents chimiques, il existe de grandes variations de réceptivité à leurs effets toxiques en fonction de l'espèce vivante considérée. C'est là d'ailleurs une des grandes difficultés de l'évaluation des potentialités toxiques en toxicologie humaine, car l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus dans l'expérimentation sur animaux de laboratoire comporte beaucoup d'incertitudes. C'est pour cette raison qu'une telle importance s'attache à compléter les résultats obtenus en toxicologie expérimentale par des observations sur des groupes humains exposés au cours notamment d'enquêtes épidémiologiques qui demandent, pour leur programmation, la mise en œuvre de critères objectifs pour l'étude des effets, tant cliniques que biologiques. De très nombreux exemples peuvent être cités montrant l'influence de l'espèce animale choisie, aussi bien sur l'orientation qualitative de la toxicité que sur son degré de sévérité.

Dans le cas de la toxicité aiguë, un exemple spectaculaire est celui de la pénicilline dont, par exemple, la  $DL_{50}$  est, chez le cobaye, de l'ordre de 6 mg/kg de poids corporel, alors qu'elle atteint une valeur de l'ordre de 1800 mg/kg de poids corporel chez la souris, soit une toxicité environ 300 fois moindre. Un autre exemple est la résistance considérable d'un rongeur comme le hamster au DDT, à tel point qu'il est presque impossible de tuer cet animal par administration de l'insecticide.

Dans le cas de la toxicité à court terme, le phosphate de triorthocrésol qui provoque, chez la poule comme chez l'homme, des phénomènes de paralysie, est inactif à cet égard chez le singe rhésus, le rat et le lapin. De même, le talidomide est tératogène chez le lapin et la souris, alors qu'il est dépourvu d'une telle activité chez les souches de rats couramment utilisées dans les expérimentations de laboratoire, ce qui explique d'ailleurs que ce produit ait pu être commercialisé comme hypnotique et provoquer, à la suite de son utilisation chez la femme enceinte, à une certaine époque dans certains pays, les accidents tragiques que l'on sait.

Dans le cas de la toxicité à long terme, l'absorption répétée de la  $\beta$ -naphthylamine provoque l'apparition de cancers de la vessie chez le chien, chez le singe, chez le hamster et chez l'homme, alors que cette amine aromatique est inactive à cet égard chez des espèces telles que rat et le lapin. La souris, peu ou pas sensible à l'action cancérogène hépatique des aflatoxines, est, en revanche, très sensible à la production d'hépatomes par administration répétée de dérivés aromatiques chlorés, tels que le DDT ou la dieldrine. De telles différences de réceptivité s'expliquent souvent par des différences dans les processus de transformation métabolique, en raison du rôle causal joué par certains métabolites dans la production des effets toxiques, mais ce n'est pas toujours vrai. C'est ainsi que, comme nous l'avons vu, le rat n'est pas réceptif à la production de phénomènes de paralysie par le phos-

phate de triorthocrésol, alors qu'il métabolise ce composé selon un processus analogue à celui observé chez la poule, qui, elle, est réceptive.

Dans le domaine de l'écotoxicologie, l'influence de l'espèce a une importance considérable et se traduit par des phénomènes de *toxicité sélective* sur tel ou tel constituant des écosystèmes.

Nous citerons parmi de nombreux exemples, la sensibilité du chat et des poissons aux dérivés aromatiques chlorés, celle des algues et des étoiles de mer au cuivre, celle des helminthes de la classe des *cestodes* à l'étain, celle de la truite à la production d'hépatomes sous l'influence des aflatoxines, celle de certaines plantes ornementales comme le glaïeul ou de certaines espèces de conifères aux dérivés minéraux du fluor vis-à-vis desquels ils constituent des *indicateurs de pollution*. En sens contraire, peuvent être mentionnées la résistance d'espèces comme les limaces et les escargots, aux composés toxiques présents dans l'amanite phalloïde, ainsi que celle de la caille aux effets toxiques de la cicutine, l'alcaloïde de la ciguë qui permet à cette espèce avicole de consommer sans dommage les fruits de cette ombellifère, cependant que sa chair acquiert une toxicité pour les consommateurs humains, toxicité qu'ont matérialisée, au cours des âges, divers épisodes dits de «cailles empoisonnées»\*.

L'utilisation de produits manifestant une toxicité sélective peut se révéler très bénéfique. Il en est ainsi de l'emploi bien contrôlé des produits dits pesticides (insecticides, acaricides, fongicides, herbicides...) employés pour lutter contre les parasites et les ravageurs des cultures. Si on laissait proliférer ces derniers, ils réduiraient de façon considérable nos ressources et notamment nos ressources alimentaires, ce qui comporterait des conséquences tragiques à l'époque où l'augmentation démographique galopante à l'échelle mondiale, qui constitue d'ailleurs une redoutable forme de déséquilibre, pose le problème de la lutte contre la faim dans le monde. La mise en œuvre de composés toxiques vis-à-vis des déprédateurs à détruire, sans manifester d'effets nocifs vis-à-vis d'autres catégories d'êtres vivants et notamment vis-à-vis des animaux d'élevage et de l'homme lui-même, doit donc être recherchée.

Malheureusement, sauf dans quelques cas particuliers, tels que celui de la silice pulvérulente agissant par obturation des trachées qui servent aux insectes à respirer ou celui des pyréthrinés auxquels les animaux à sang chaud sont pratiquement insensibles, cet *idéal* n'est qu'exceptionnellement atteint pour le moment et les efforts conjugués des diverses catégories de spécialistes intéressés par des problèmes agronomiques, ainsi que des chimistes et des toxicologues, doivent tendre à remplacer les composés très toxiques par des composés moins toxiques pour l'homme tout en conservant une haute toxicité pour les parasites à détruire. Parmi les insecticides organophosphorés à action anticholinestérasique, l'exemple du malathion, 150 à 200 fois moins toxique pour les mammifères que le parathion tout en étant pratiquement aussi toxique pour la plupart des insectes, illustre spectaculairement cette conception.

\* *Sergent, E.*: Arch. Inst. Pasteur Algérie **19**, 161—167 (1941).

Il reste beaucoup à faire dans cette direction et notamment à révéler les mécanismes biochimiques qui conditionnent la réceptivité ou la résistance de tel ou tel constituant des écosystèmes terrestres ou aquatiques à tel ou tel effet toxique. Rares sont, dans l'état actuel de nos connaissances, les cas où le pourquoi des faits observés a pu être révélé. Il en est ainsi, par exemple, dans le cas de la résistance aux effets toxiques de l'oxyde de carbone, des espèces animales à hémocyanine, telles que l'escargot, résistance qu'ont expliquée des études physico-chimiques ayant mis en évidence la faible affinité du gaz pour les pigments cuivriques s'opposant à sa forte affinité pour les pigments sanguins du type hémoglobine. La compréhension de telles différences de sensibilité à une importance pratique considérable, étant données les conséquences qu'elles peuvent avoir en ce qui concerne la perturbation, sous l'influence des polluants chimiques de l'environnement, des équilibres biologiques dans la nature. Nous citerons, à cet égard, l'influence nocive qu'exerce le DDT, très probablement par son produit de transformation métabolique, le DDE, sur la calcification des coquilles d'œufs d'oiseaux qui deviennent alors minces et fragiles. Ont été incriminées, dans la production d'un tel effet, les inductions enzymatiques modificatrices de certains stéroïdes hormonaux essentiels et l'action inhibitrice sur une enzyme l'anhydrase carbonique, mais beaucoup de recherches restent à faire pour être en mesure d'établir des conclusions sûres.

#### *Influence du stade de l'évolution vitale*

Il s'agit là d'un facteur très important, à propos duquel de longs développements seraient nécessaires. Nous nous bornerons à attirer l'attention sur la fréquence des hypersensibilités chez les formes embryonnaires et au cours des premiers stades de la vie.

1. *Sensibilité des embryons à certains effets toxiques.* En toxicologie humaine, c'est maintenant une notion classique que le foetus est particulièrement sensible à certaines agressions toxiques. L'histoire du *talidomide* est, à cet égard, spectaculaire. Lorsque cet hypnotique à propriétés légèrement tranquillisantes fut lancé sur le marché en 1957, il était considéré, sur la base des résultats des expérimentations toxicologiques effectués selon les normes classiques, comme le moins toxique de tous les hypnotiques connus. Et, cependant, absorbé par la femme enceinte, à la période de la gravidité où se forment les ébauches embryonnaires, c'est-à-dire au cours des premières semaines qui suivent la conception (23<sup>o</sup> au 40<sup>o</sup> jour), il provoque, chez le foetus, des malformations anatomiques, avec, comme conséquence, la naissance de bébés anormaux pouvant même avoir l'apparence de véritables monstres. L'étude de ces effets, dits *tératogènes*, a été, en conséquence, incluse dans le protocole d'expérimentation toxicologique de toute substance médicamenteuse. Il faut bien souligner que les effets tératogènes ne constituent qu'un exemple d'effets embryotoxiques, dont certains peuvent se manifester à long terme et même à très long terme. Nous avons déjà mentionné, à cet égard, la production, à l'âge adulte, de cancers du cerveau chez des rats issus de mères soumises, pendant leur gravidité, à une seule injection de N-nitroso-N-méthylurée à très faible dose.

L'importance de la *toxicologie prénatale* dépasse de loin le domaine spécifique de la thérapeutique. Elle doit être prise, par exemple, en grande considération en ce qui concerne le domaine des expositions professionnelles, industrielles ou agricoles, où l'exclusion de la femme enceinte de certains travaux doit être recommandée. En écotoxicologie, cette importance n'est pas moindre, aussi bien pour l'homme du fait des pollutions chimiques des chaînes alimentaires que, à une échelle beaucoup plus large, pour les divers constituants du monde animal.

2. *Sensibilité des jeunes.* En toxicologie humaine à nouveau, il est bien connu que les nourrissons et les enfants en bas âge sont particulièrement sensibles à beaucoup de potentialités toxiques des agents chimiques. Cette hypersensibilité tient à divers facteurs, parmi lesquels il faut mentionner, en premier lieu, l'immaturité métabolique et notamment les déficiences en enzymes de détoxification, en particulier au niveau des microsomes hépatiques, sans oublier que d'autres facteurs, tels que la sensibilité du système nerveux central et le manque de certaines fractions protéiques plasmatiques peuvent jouer également un rôle important.

En écotoxicologie, l'éventualité d'agressions toxiques sur les premiers stades de la vie, notamment les formes larvaires, tels que l'alevin des poissons et les embryons des oiseaux, présente, de toute évidence, une très grande importance pour la propagation des espèces. Elle impose en conséquence, sur le plan de l'évaluation toxicologique, des épreuves spécifiquement orientées.

*Influence de l'association des polluants entre eux ou avec divers facteurs:*

*Les interactions*

Il importe, à cet égard, de se souvenir que, dans les conditions de vie qui caractérisent actuellement la biosphère, les constituants des écosystèmes, y compris l'homme, ne sont pas exposés à un seul polluant, mais à toute une série de polluants constituant une véritable soupe. Il peut, certes, en résulter des manifestations d'antagonisme, comme c'est le cas des divers dérivés soufrés organiques vis-à-vis des effets de toxicité aiguë de l'ozone ou des vapeurs nitreuses chez les mammifères supérieurs, mais aussi des phénomènes de potentialisation ou *synergie*, dont les exemples sont nombreux. Il en est ainsi, par exemple, chez l'homme et les mammifères supérieurs:

- de l'association de certains pesticides entre eux, le malathion et l'EPN, par exemple;
- de l'association de dérivés minéraux du fluor avec les oxydes ou les sels de béryllium;
- de l'association de l'oxyde de carbone aux vapeurs nitreuses ou à l'hydrogène sulfuré;
- de l'exposition simultanée à l'anhydride sulfureux ou à la fumée de tabac, d'une part, à l'amiante, d'autre part;
- de l'association, au moins chez l'animal, des hydrocarbures aromatiques polycycliques à potentialité cancérogène avec certains solvants, tels que le n-dodécane;



— de l'association des pesticides à divers solvants ou à des agents dits surfactifs dans les formulations liquides employées en pulvérisations . . .

Il y aurait, à cet égard, beaucoup à dire sur le rôle promoteur de divers composés vis-à-vis de l'activité d'agents chimiques à potentialité cancérogène. Nous ne pouvons y songer, dans le temps qui nous est imparti, mais nous voudrions souligner que des synergies peuvent résulter non seulement de l'association entre eux de polluants véritables, mais encore de l'association de certains polluants avec certains composés présents normalement dans l'environnement, par exemple dans les aliments. Un exemple vraiment spectaculaire à cet égard est celui de l'apparition d'accidents d'hypertension et même d'hémorragies cérébrales chez les consommateurs de fromages riches en tyramine qui avaient absorbé, au préalable, un médicament à effet psychotonique, la *tranlycypromine*, dont l'action inhibitrice sur la monoaminoxydase empêchait la destruction de l'amine sympathomimétique.

Certaines synergies toxiques peuvent être et sont déjà utilisées dans la pratique. Il en est ainsi par exemple, de l'emploi du pipéronylbutoxyde comme synergiste des insecticides de la classe des pyréthrine. Il faut également savoir que non seulement des facteurs chimiques, mais aussi des facteurs physiques peuvent être à l'origine de potentialisation de la toxicité des agents chimiques. Il en est ainsi des radiations, tels que les ultraviolets, les rayons X, ou les rayonnements des corps radioactifs. Il en est ainsi également, d'après des résultats récents, du bruit.

Comme dans beaucoup d'autres domaines, la toxicologie doit alors faire appel aux méthodes et aux données des autres sciences biologiques et en premier lieu aux données de la biochimie, sans lesquelles, les mécanismes intimes de l'action des poisons, ces *scapels chimiques*, comme les appelait Claude Bernard, ne pourraient être compris.

Dans ce type de recherches, les études sur les inductions et les inhibitions enzymatiques auxquelles nous avons déjà fait allusion, présentent un intérêt considérable.

### *Importance de l'établissement de relations entre les doses et les effets*

«Sola dosis fecit venenum», «c'est seulement la dose qui fait le poison» a écrit, il y a près de cinq siècles, le célèbre médecin Paracelse. De cette vérité découle la règle d'or que constitue, en pharmacologie et en toxicologie, l'établissement des relations doses-effets\*, ainsi que le principe fondamental de prévention des nocivités et des intoxications, aussi bien en toxicologie humaine qu'en écotoxicologie: diminuer les doses susceptibles d'être absorbées par les êtres vivants

\* En ce qui concerne ce problème fondamental des relations doses-effets et doses-réponses, on pourra se reporter avec fruit à l'ouvrage édité par Nordberg G. F.: Effects and dose-response relationships of toxic metals, qui constitue en fait le compte-rendu d'une réunion du Comité scientifique sur la toxicologie des métaux, rattaché à la Commission permanente de l'Association internationale de médecine du travail, tenu à Tokyo en novembre 1974 et à laquelle nous avons eu l'honneur de participer. Ed. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, New York 1976.

exposés jusqu'à des valeurs situées au-dessous de celles représentant les *seuils de toxicité*. Dans certains cas d'ailleurs, les valeurs situées en dessous des seuils de toxicité peuvent représenter des concentrations génératrices d'effets bénéfiques. Il en est ainsi pour certains oligo-éléments, tels que, par exemple, le sélénium dont la carence se traduit, chez des espèces comme les bovidés ou les volailles, par des phénomènes pathologiques, ou l'ion fluor, qui, à doses très minimes, s'avère essentiel à la constitution des tissus calcifiés (os et dents) auxquels il communique la solidité indispensable.

Les études sur les effets toxiques doivent donc, aussi bien en écotoxicologie qu'en toxicologie spécifiquement humaine, être non seulement qualitatives, mais encore quantitatives, de manière à être en mesure de recommander des *limites admissibles ou tolérables*.

Bien qu'il reste énormément à faire, cette approche quantitative s'est révélée particulièrement féconde en toxicologie humaine, qu'il s'agisse des polluants de l'air ou des substances étrangères pouvant se rencontrer dans les aliments. Elle doit être appliquée aux recherches d'écotoxicologie\*, qui, jusqu'à maintenant, ont, dans leur grande majorité, été presque uniquement de caractère qualitatif. Sa mise en œuvre doit satisfaire, comme d'ailleurs toute méthodologie, à certains critères bien définis, parmi lesquels figure la détermination quantitative, avec une spécificité et une précision suffisantes, des doses de polluants auxquels sont exposés les constituants des écosystèmes soumis aux investigations. Aucune conclusion valable ne saurait en effet être obtenue en ce qui concerne les relations doses-effets si le paramètre fondamental que constitue le degré d'exposition, c'est-à-dire l'un des deux termes de la relation que l'on cherche à établir, ne pouvait être mesuré avec exactitude. La conséquence en est la nécessité de disposer, dans les investigations écotoxicologiques, de méthodes adéquates pour les prélèvements et les analyses. Cet impératif impose une étroite collaboration entre les toxicologues et les écologistes d'une part, les spécialistes des sciences de l'analyse chimique d'autre part.

### **Perspectives et prospectives en écotoxicologie**

Comme en toxicologie spécifiquement humaine, l'objectif ultime des recherches en écotoxicologie doit être l'établissement de mesures de protection contre les effets nocifs des polluants de l'environnement sur les divers constituants des écosystèmes. Dans ce but, il s'impose tout d'abord de révéler les risques.

A cet égard, il ne saurait trop être souligné que nos informations, qualitatives et surtout quantitatives, sont extraordinairement limitées en ce qui concerne les effets des polluants de l'environnement sur la plupart des constituants des éco-

\* Tout récemment, lors de la réunion de la «Society of Toxicology» à Atlanta (USA), mars 1976, Dacre, J. C., Rosenblatt, D. H., Woodard, G. et Gogley, D. R., ont proposé l'établissement de limites tolérables pour les polluants du sol («Soil pollutants limit values: S. P. L. V.»), en examinant un certain nombre d'exemples, parmi lesquels figurent divers insecticides organochlorés (aldrine, dieldrine, endrine, chlordane), ainsi que les chlorates et les dérivés du mercure et de l'arsenic.

systèmes. Celles disponibles concernent, en effet, seulement un certain nombre d'espèces et elles se bornent, pour leur grande majorité, à des résultats d'études de toxicité aiguë ou subaiguë. La multiplicité des problèmes à étudier impose une *coordination des recherches à l'échelle mondiale*, dans un contexte de *coopération pluridisciplinaire* impliquant la participation de spécialistes de toute une série de disciplines, notamment des diverses branches de l'écologie et de la toxicologie qui, jusqu'à maintenant, ont poursuivi leurs travaux sans procéder à des échanges de méthodes et de résultats cependant indispensables à une fécondation mutuelle.

Il est également indispensable, nous tenons à le répéter, que soient activement associés à ces travaux des spécialistes des sciences de l'analyse. Comment, en effet, établir des relations entre les doses et les effets, sans disposer de méthodes adéquates, par leur sensibilité et leur spécificité, pour mesurer les doses d'expositions? Comment étudier le devenir d'un polluant dans l'environnement physique, son mouvement et celui de ses produits éventuels de dégradation à travers les écosystèmes, sans avoir à sa disposition des techniques fines d'identification et de dosage dans les milieux biologiques complexes que constituent les chaînes biologiques où les polluants et les produits de leurs éventuelles transformations métaboliques se trouvent, en général, considérablement dilués? Comment établir les rythmes de défixation et les demi-vies biologiques de tel ou tel polluant? Comment, en un mot, établir la *chimiobiocinétique* des polluants dans la biosphère sans disposer d'outils analytiques suffisamment précis?

A notre avis, si l'on veut éviter que la situation alarmante découlant des pollutions chimiques de l'environnement ne se dégrade encore davantage, il est temps que les diverses catégories de spécialistes que nous avons mentionnés unissent leurs efforts pour programmer les recherches à effectuer en vue de lutter efficacement contre ces pollutions et de prévenir leurs effets sur la biosphère.

1. Il faut tout d'abord, procéder à un inventaire des polluants susceptibles de pénétrer dans l'environnement, en rassemblant, autant que faire se peut, des données objectives sur les taux de production des divers composés chimiques dans les différents pays, sur la nature et les modalités de leurs emplois, sur les quantités susceptibles de se rencontrer dans les différentes parties de l'environnement: air, sols, eaux douces et marines, organismes végétaux ou animaux, terrestres ou aquatiques, notamment ceux qui constituent les chaînes alimentaires.

2. Il faut ensuite procéder à un inventaire de nos connaissances sur les effets biologiques et notamment sur les effets nocifs des polluants sur les divers organismes vivants, animaux (comprenant l'homme), végétaux microorganismes, de manière à pouvoir élaborer des *critères d'écotoxicité* restant constamment ouverts à une révision fécondante à la lumière des connaissances nouvelles.

A cet égard, la constitution de banques de données déjà entreprise à divers niveaux, nationaux et internationaux, doit être fortement encouragée. De tels efforts doivent, pour être vraiment rentables, déboucher sur l'interprétation des données, interprétation permettant d'établir des *fiches adéquates d'évaluation écotoxicologique* et de proposer, au moins à titre provisoire, des *limites admissibles*.

Dans la situation actuelle, l'accent doit être mis sur les *lacunes de nos connaissances*, notamment en ce qui concerne:

a) le devenir dans l'environnement physique et dans la biosphère, avec une attention particulière à accorder au degré de persistance et à d'éventuelles accumulations à certains niveaux;

b) les éventuelles manifestations de toxicité sélective;

c) les relations doses-effets, dont l'établissement est indispensable pour fixer des seuils de toxicité et, par suite, des limites admissibles dans les diverses parties de l'environnement et notamment dans l'air, les eaux et les aliments, ainsi que dans les organismes vivants. Dans le cas de ces derniers, les possibilités offertes en ce qui concerne la fixation de taux critiques de concentration dans les divers constituants, animaux ou végétaux, des écosystèmes, sont beaucoup plus favorables que dans le cas de l'homme, pour lequel, sauf dans les enquêtes «post mortem», il est seulement possible de fixer des limites de concentrations dans les matières biologiques pouvant être prélevées, c'est-à-dire le sang, l'urine, l'air expiré, les réserves adipeuses et éventuellement les échantillons de tissus calcifiés (dents, os).

3. Les lacunes de nos connaissances ayant été dégagées, il faut établir les plans des recherches à effectuer en vue de les combler.

a) Le premier stade est l'établissement d'*approches méthodologiques adéquates*, qu'il s'agisse d'épreuves de routine (toxicité aiguë, subaiguë, à court terme et à long terme), ou d'épreuves *orientées en profondeur* pour l'exploration de tel ou tel système anatomique ou biochimique. Ces épreuves seront, comme en toxicologie humaine, typiquement pluridisciplinaires, car elles ne peuvent être vraiment fécondes qu'en faisant appel aux méthodes de toute une série de disciplines fondamentales: anatomie, histologie, physiologie, biochimie, immunochimie, biologie moléculaire, génétique, etc. Elles devront varier, non seulement, avec le type de toxicité à déceler, mais encore, avec la nature, l'habitat, le mode de vie et la physiologie des organismes vivants à examiner et avec les variations qui en résultent dans les conditions d'exposition. De toute évidence, les protocoles expérimentaux doivent être adaptés en tenant compte de toute une série de paramètres. A cet égard, sans une étroite liaison entre les toxicologues et les écologistes, aucun résultat vraiment valable sur le plan pratique ne peut, à notre avis, être obtenu. Unissant leurs efforts, écologistes et toxicologues ne doivent pas oublier de porter leur attention aux conséquences pouvant résulter, pour un écosystème dans son ensemble, des effets de tel ou tel polluant sur tel ou tel des constituants de cet écosystème. Dans ce but, des *modèles à valeur prédictive* doivent être établis\* et les études au laboratoire complétées, autant que faire se peut, par des études à une échelle beaucoup plus vaste dans la nature même, en tenant compte des données fournies par l'analyse chimique dans les enquêtes de *surveillance continue* de l'environnement «monitoring» adéquatement programmées.

b) Les approches méthodologiques ayant été fixées de manière à permettre des interprétations adéquates des résultats obtenus, il faudra ensuite s'attaquer à l'étude des effets des principaux polluants et, dans ce but, vu le nombre de ces

\* cf., entre autres, à cet égard *Metcalf, R. L.*: A laboratory model ecosystem to evaluate compounds producing biological magnification. *Essays Toxicol* 5, 17—38. Ed. W. J. Hayes Jr., Academic Press 1974.

derniers, établir des priorités reposant sur des critères sélectionnés sur des bases à la fois scientifiques et pragmatiques.

Parmi ces critères, figurent, selon nous :

1. les quantités émises dans l'environnement, dont la connaissance nécessite l'établissement, à l'échelle internationale, d'un inventaire suffisamment précis;

2. leur degré de persistance dans l'environnement, conditionnés par leur plus ou moins grande stabilité;

3. leur aptitude à s'accumuler, soit sous leur forme originelle, soit sous la forme de leurs produits de dégradation ou de métabolisme, dans tel ou tel constituant des écosystèmes et notamment à tel ou tel niveau des chaînes alimentaires, avec possibilité d'impact sur la santé et le bien-être de l'homme;

4. la nature et la sévérité de leurs potentialités toxiques, une attention toute particulière devant être, selon nous, accordée aux polluants à effets *génotoxiques* (tératogènes, cancérogènes, mutagènes), en raison du caractère irréversible de ces effets. L'application de ce dernier critère comporte comme conséquence la prise en considération de la structure chimique qui, très souvent, représente un élément primordial pour la prédiction des potentialités toxiques.

5. *le degré d'exposition* des populations d'êtres vivants et notamment dans le cas de l'homme, de certains groupes critiques, tels que les nourrissons et les enfants en bas âge ou les ouvriers soumis à des expositions professionnelles définies.

A la suite de l'énoncé de ces diverses remarques, il ne faut pas se dissimuler que la tâche à effectuer est immense.

La conclusion de cet exposé, forcément très incomplet, sera brève.

Il est clair que les multiples pollutions chimiques de l'environnement comportent, pour la santé de l'homme, des risques souvent insidieux et graves. Il est clair également que ces pollutions peuvent exercer des effets nocifs sur l'ensemble des êtres vivants autres que l'homme entrant dans la constitution des écosystèmes terrestres ou aquatiques. Nous espérons avoir fait entrevoir les conséquences néfastes qui peuvent, indirectement, en résulter pour la santé et le bien-être de l'homme.

Ceux qui savent et qui peuvent agir ont le devoir, vis-à-vis des générations futures, de tout mettre en œuvre pour conjurer ce fléau à l'échelle mondiale. Encore faut-il bien connaître les risques de manière à pouvoir les évaluer objectivement, *c'est-à-dire sans outrances*. C'est pourquoi nous pensons qu'il est temps, qu'il est même urgent de promouvoir des recherches actives dans le domaine de l'écotoxicologie.

La prise de conscience du problème à l'échelle internationale, matérialisée par la constitution, au sein du Comité scientifique international sur les problèmes d'environnement (SCOPE), d'un groupe d'études écotoxicologiques et la création toute récente (septembre 1975) d'une Société internationale d'écotoxicologie rattachée à l'Académie internationale de sécurité de l'environnement, nous laissent espérer que les autorités gouvernementales des différents pays auront, enfin, à cœur de capter le message.

## Résumé

L'auteur explique les objectifs, les principes, les approches méthodologiques et les perspectives de cette nouvelle branche de la toxicologie qui étudie les effets toxiques des polluants, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique, sur les populations d'êtres vivants, animaux, végétaux, microorganismes, en équilibre dynamique entre eux et avec leur milieu qui constituent les divers écosystèmes, terrestres, aquatiques ou aériens.

Sont examinés successivement: les multiples sources d'émission de polluants; leur entrée et leur devenir dans l'environnement physique ou abiotique (air, eaux douces, milieu marin, sols); leur entrée et leur devenir dans l'environnement biologique, avec le très important problème de la contamination des chaînes alimentaires et avec l'étude des impacts, directs ou indirects, sur la santé de l'homme.

L'auteur, après avoir défini les diverses formes de toxicité et, dans un sens plus large, de nocivité vis-à-vis de l'homme et de ses environnements, souligne l'immensité et la difficulté de la tâche à effectuer, l'universalité des problèmes et leurs répercussions sur les générations futures, tout en insistant sur la nécessité de les étudier objectivement et sans outrances, après avoir fixé des ordres de priorités.

## Zusammenfassung

Der Autor beschreibt die Ziele, die Prinzipien, den methodischen Zugang und die Perspektiven der Oekotoxikologie. In diesem neuen Zweig der Toxikologie werden die toxischen Wirkungen von Substanzen natürlichen oder synthetischen Ursprungs, die die Umwelt belasten, erforscht. Die Schadwirkungen manifestieren sich an Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen, die untereinander und mit ihrem Lebensraum in einem dynamischen Gleichgewicht stehen, und die Oekosysteme der Gewässer, des Landes und der Luft bilden.

Schritt für Schritt sollen die vielfältigen Quellen der Emission solcher Stoffe, deren Eintritt und Schicksal in der physikalischen oder abiotischen Umwelt (Luft, Süßwasser, marines Milieu, Böden) und in der biologischen Umwelt untersucht werden. Besondere Berücksichtigung erfordern die sehr wichtigen Probleme der Belastung von Nahrungsketten und die direkten oder indirekten Einwirkungen auf die Gesundheit des Menschen.

Nachdem die verschiedenen Formen der Giftigkeit und, im weitern Sinn, der Schädlichkeit gegenüber dem Menschen und seiner Umwelt definiert sind, betont der Autor die ungeheure Tragweite und Schwierigkeit der Aufgaben, die zu lösen sind, sowie die Universalität der Probleme und ihre Rückwirkung auf zukünftige Generationen. Es ist nötig, die Forschungsprojekte objektiv und ohne Uebertreibung anzupacken, nachdem die Prioritäten festgelegt sind.

## Summary

The author describes the objectives, the principles, the methodical approaches, and the perspectives of this new field of toxicological research. Scientists involved in ecotoxicology are going to investigate the impacts of naturel and synthetic pollutants on life — animals, plants and microorganisms — which are dwelling in mutual equilibria and in balance with their environments constituting terrestrial, aquatic and aerial ecosystems.

Successively, the multiple sources of emission of these pollutants, their entrance and fate in physical or abiotic environments (air, fresh-water, oceans, soils), their entrance and fate in biological environments, with particular stress on the important problems of contamination of foodchains and on the study of direct or indirect adverse effects on human health, are to be explored.

Having defined the different types of toxic effects and, in a more general manner, of noxiousness to man and his environments, the author emphasizes the immensity of the tasks to be solved, the universality of the problems, and their effects on future generations. They deserve to be tackled objectively without exaggeration, after priorities have been fixed.

### *Bibliographie*

Ne pouvant manifestement pas donner une bibliographie exhaustive sur un sujet aussi vaste, nous nous permettons de renvoyer les lecteurs à un certain nombre d'articles que nous avons publiés antérieurement. Ils y trouveront les références des très nombreux ayant trait aux concepts et aux faits toxicologiques auxquels il a été fait allusion dans le présent article.

1. *Truhaut, R.*: Transformations métaboliques des toxiques organiques. Intérêt de leur étude. *Ann. pharm. franç.* **11**, 46—78 (1953).
2. *Truhaut, R.*: Aperçus sur les substances cancérigènes et leurs dangers dans la vie moderne. *J. pharm. Belg.* 167—200 (1958).
3. *Truhaut, R.*: Leçon inaugurale de la Chaire de Toxicologie, prononcée le 8 février 1961 à la Faculté de pharmacie de Paris. *Ann. pharm. franç.* **19**, 283—302 (1961).
4. *Truhaut, R.*: Sur les risques pouvant résulter de la pollution de l'air des villes et sur les moyens de lutte à mettre en œuvre. *Revue A. P. P. A.* **4**, 3—19 et 148—186 (1962).
5. *Truhaut, R.*: Toxicité à long terme et pouvoir cancérogène. *Actualités pharmacologiques*, 15<sup>ème</sup> série, p. 257—306. Ed. Masson, 1963.
6. *Truhaut, R.*: Dangers de l'ère chimique. *J. Chim. pure Appl.* **18**, (1—2), 111—128 (1969).
7. *Truhaut, R.*: Survey of the chemical age. *Pure Appl. Chem.* **21**, 419—436 (1970).
8. *Truhaut, R.*: Ecologie humaine et cancérogénèse chimique, *Entretiens de Bichat 1972*. *Actualités cancérologiques*, 76—78. Ed. l'expansion scientifique française, 1972.
9. *Truhaut, R.*: Toxicologie. *Encycl. Universalis* **16**, 203—207 (1973).
10. *Truhaut, R.* et *Jouany, J.-M.*: Pollution and «ecological illness». *Compte rendu 2<sup>ème</sup> Colloque international «Automatisation and prospective biology»*, Pont-à-Mousson 1972, 320—327. Karger, Basel 1973. *Référence values in human chemistry*.
11. *Truhaut, R.*: La toxicologie — Aperçus sur ses buts, ses problèmes et ses méthodes. *Sciences* **5** (2), 35—49 (1974).
12. *Truhaut, R.*: Can permissible levels of carcinogenic compounds in the environment be established? *C. R. XI<sup>ème</sup> congrès inter. du cancer*, Florence, octobre 1974. *Excerpta Medical Inter. Congress Series*, no 35 **3**, Cancer epidemiology, environmental factors, 50—57 (1974).
13. *Truhaut, R.*: Ecotoxicology — A new branch of toxicology: A general survey of its aims, methods and prospects, *C. R. NATO Science Committee Conf. Mont-Gabriel (Canada) 1974* — *Environm. Sci. Res. Ser. 7, Ecological Toxicology Research*, 3—23, Plenum New York, 1975.

14. *Truhaut, R.*: Ecotoxicologie et protection de l'environnement. Colloque mondial «Biologie et devenir de l'homme». Sorbonne, Paris, septembre 1974. Actes du Colloque, 101—121, Universités de Paris, 1976, Edisciences, Mc Graw Hill. Paris 1974.
15. *Truhaut, R.*: An overview of the problem of thresholds for chemical carcinogens. Exposé à l'International Congress of Scientists on the Human Environment (HESC), Kyoto, novembre 1975.
16. *Truhaut, R.*: Toxicologie. *Ann. pharm. franç.* **34** (1976).

Prof. R. Truhaut  
Directeur du Centre de recherches  
toxicologiques de la Faculté des sciences  
pharmaceutiques et biologiques de  
l'Université René Descartes  
4, Avenue de l'observatoire  
F-75006 Paris