الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
—
Université
Yahia FARES de MEDEA

Faculté des Sciences

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
———
جامعة يحي فارس بالمدية

كليــة العلــوم

POLYCOPIE DE COURS

Ecotoxicologie et analyse des résidus

Auteur :

Fatma Zohra TCHAKER

Destiné aux étudiants de

Discipline : Science Agronomie

Spécialité : Phytopathologie…,

Niveau : 1éme année Master,

Année : 2020/2021
Approuvé par le Conseil Scientifique de la Faculté en date du:28-03-2021

Intitulé de l'UE : Unité méthodologique

Intitulé de la matière: Ecotoxicologie et analyse des résidus

Crédits: 5

Coefficients: 3

Objectifs de l'enseignement

Ce module permet d'étudier et d'évaluer les risques environnementaux et de leurs effets sur les organismes vivants.

Pré-requis:

Pour pouvoir tirer le maximum de ce cours, il faut avoir des connaissances sur:

- Toxicologie;
- pharmacologie;
- biochimie.

L'éco-toxicologie se définit de façon concise comme étant la science qui traite de l'impact des composés chimiques sur les écosystèmes. Cette science, qui intègre la chimie, la toxicologie et l'écologie, ce défini comme une branche de la toxicologie concernée par l'étude des effets toxiques causés par les polluants sur la structure et le fonctionnement des communautés et des écosystèmes. L'écotoxicologie évalue les effets des perturbations physiques et chimiques sur les êtres vivants, les voies de transfert des contaminants et leur action sur l'environnement. Elle regroupe des études physico-chimiques, permettant de décrire le milieu étudié et de définir son niveau de contamination, ainsi que des études biologiques afin de déterminer la qualité du milieu. L'éco-toxicologie peut intervenir à différents niveaux d'organisation biologique : moléculaire, sub-cellulaire et cellulaire, tissulaire, de l'organisme, de la population et de l'écosystème. La branche de l'écotoxicologie traite tout particulièrement des mécanismes fondamentaux de la défense cellulaire face aux stress du milieu et de l'application de la biochimie et de la biologie moléculaire aux problématiques environnementales complexes auxquelles la société est quotidiennement confrontée. De nombreux auteurs ont fait apparaître la nécessité et l'intérêt de considérer les impacts des polluants d'un point de vue écologique et non plus seulement toxicologique : l'éco-toxicologie devenant en ce sens une écologie du stress, les polluants étant considérés comme des stresseurs environnementaux au même titre que les autres contraintes écologiques.

Cette formation s'adresse aux étudiants en Master phytopathologie ou toutes personnes désirant acquérir des connaissances de base sur l'écotoxicologie.

Table des matières

Chapitre I. Les sources de la toxicité et les méthodes d'évaluation 08

I.1. Notion de la toxicité et de Toxicologie …….. 08

I.1.1. Définition du toxique ou du poison……. 08

I.1.2. Définition de la toxicité …… 08

I.1.3. Intoxication…… 09

I.1.4. Définition de la toxicologie…… 09

I.2. Les sources de la toxicité……. 09

I.2.1. Dioxines…….. 09

I.2.1.1. Définition …….. 09

I.2.1.2. Effet toxique de PCDD/F……. 11

I.2.1.2.1. Chez les végétaux …….. 11

I.2.1.2.2. Chez les animaux ……. 12

I.2.2. Polychlorobiphényles (PCB) ……. 13

I.2.2.1. Définition …….. 13

I.2.2.2. Effet toxique de PBC……. 14

I.2.2.2.1. Chez les végétaux……. 14

I.2.2.2.2. Chez les animaux ……. 15

I.2.3. Hydrocarbures aromatiques polycycliques……. 16

I.2.3.1. Définition……..……. 16

I.2.3.2. Effet toxique d'HAP……. 18

I.2.3.2.1. Chez les végétaux …… 18

I.2.3.2.2. Chez les animaux …… 18

1.2.4. Acrylamide……. 19

1.2.4.1. Définition……. 19

1.2.4.2. Effet toxique d'Acrylamide……. 20

1.2.5. Pollution de l'environnement……. 20

1.2.5.1. Pollution atmosphérique……... 20

1.2.5.1.1. Définition et source de la pollution atmosphérique…… 21

1.2.5.1.2. Type de la pollution atmosphérique……. 23

1.2.5.1.3. Problèmes environnementaux liés à la pollution atmosphériques …….. 23

1.2.5.2. Pollution de sol…….. 24

1.2.5.2.1. Définition de la pollution de sol……... 24

1.2.5.2.2. Type de la pollution de sol…… 25

1.2.5.2.3. Impacts de pollution du sol…….. 25

1.2.5.3. Pollution de l'eau…….. 26

1.2.5.3.1. Définition et origine de la pollution de l'eau 26

1.2.5.3.2. Type de pollution de l'eau …… 26

1.2.5.3.3. Effet de la pollution de l'eau …… 27

1.2.6. Produits phytosanitaire…….. 27

1.2.7. Déchets industriels……. 27

I.3. Méthodes d'évaluations de la toxicité……. 28
I.3.1. Toxicité aigue (à court termes) ……..….. 28
I.3.2. Toxicité subaigüe (à moyen termes) ……..……..…. 29
I.3.3. La toxicité chronique (à Long termes) …….……..….. 29
I.4. Mode de pénétration des substances toxiques…….. 30
I.5. Sort des molécules dans l'organisme…… 31
I.5.1. Différentes phases d'action d'une substance toxique……..…… 31
I.5.1.1. Phase d'exposition…… 31
I.5.1.2. Phase toxicocinétique……..…… 32
I.5.1.2.1. Absorption…….……... 33
I.5.1.2.2. Distribution…….…. 33
I.5.1.2.3. Biotransformation ……..…..…… 34
I.5.1.2.4. Excrétion…….…. 37
I.5.1.3. Phase toxicodynamique…….……... 38
I.5.2. Toxicités particulières des polluants…….…… 38
I.5.2.1. Immunotoxicité ……..…… 38
I.5.2.2. Hépato-toxicité …… 39
I.5.2.3. Neurotoxicité…… 39
I.5.2.4. Néphrotoxicité……. 39
I.5.2.5. Tératogénicité …… 40
I.5.2.6. Cancérogénicité…….. 40
I.5.2.7. Mutagénécité et génotoxicité……. 41
I.5.3. Facteur influençant la toxicité …….…. 41
I.5.3.1. Facteurs liés aux produits……..…. 41
I.5.3.2. Les facteurs liés à l'organisme …… 42
I.5.3.2.1. Facteurs liés aux sexes et à l'âge……... 42
I.5.3.2.2. Facteurs liés aux poids…….….. 42
I.5.3.2.3. Facteurs liés à l'état nutritionnel……... 42
I.5.3.3. Facteurs liés à l'environnement…… 43
I.5.4. Toxicovigilance et centre antipoison ……..… 43
I.5.4.1. Toxicovigilance…… 43
I.5.4.2. Pharmacovigilance …… 44
I.5.4.3. Centre antipoison ……. 44
I.5.5. Evolution du concept de la surveillance environnementale……..….. 45
I.5.5.1. Evaluation du risque environnemental……. 45
I.5.5.2. Surveillance chimique……..…… 47
I.5.5.3. Surveillance biologique ou biosurveillance…….…….. 47
I.5.5.3.1. Bio-indicateurs ……..……... 48
I.5.5.3.2. Bio-intégrateur……..…… 48
I.5.5.3.3. Bio-accumulateur……..…… 49
I.5.5.3.4. Biomarqueur ……..…….. 49
I.5.5.3.4.1. Définition …… 49
I.5.5.3.4.2. Classification des biomarqueurs ……. 50

Chapitre II. Aspect toxicologique des Aliments …… 51
II.1. Les substances naturelles nocives des aliments…… 52
II.2.1. Mycotoxine…….. 52
II.2.2. Toxine naturelle végétale……. 52
II.2.3. Toxines présentes dans les mollusques et les poissons…….. 53
II.2. Les substances naturelles anti-nutriments des aliments ……..… 54
II. 2.1. Inhibiteurs protéasiques……..…… 54
II. 2.2. Les substances anti-vitamines……..…….. 54
II. 2.3. Substances anti-méralisantes……..…… 55
Chapitre III. La pollution bactérienne ……... 56
III.1. Endotoxines …… 56
III.1.1. Étymologie et découverte des endotoxines…….. 56
III.1.2. Présentation des endotoxines …… 56
III.1.3. Structure chimique des endotoxines ……..…… 58
III.2. Exotoxine …… 61
III.2.1. Présentation des endotoxines……... 61
III.2.2. Nature chimique et conséquences……..……. 62
III.2.3. Classes d'Exotoxines…… 63
III.2.3.1. Neurotoxine…… 63
III.2.3.2. Entérotoxine…….. 63
III.2.3.3. Cytotoxines…… 63
III.3. Comparaison endotoxine et exotoxine …… 64
III.4. Anatoxines …… 64
III.5. Exemples de bactéries…… 65
III.5.1. Salmonelles…… 65
III.5.2. Campylobacter ……..…….. 66
Chapitre VI. Les mycotoxines ……. 68
VI.1. Définition des mycotoxine ……. 68
VI.2. Exemples de mycotoxine…… 72
VI.2.1. Aflatoxine…… 72
VI.2.2. Ochratoxines…… 76
Chapitre V. Les additifs alimentaires et auxiliaires de technologies……... 79
V.1. Définition et classification des additifs alimentaires……. 79
V.1.1. Chez l'être humain ……. 79
V.1.1.1. Définition …… 79
V.1.1.2. Dénomination ……. 80
V.1.1.3. Classement des additifs…… 80
V.1.1.3.1. Selon leur fonction…….. 80
V.1.1.3.2. Selon leur intérêt…….. 80
V.1.1.3.3. Selon leur origine……. 82
V.2. Chez les animaux …… 83
V.2.1. Définition……. 83
V.2.2. Classification ……. 84
V.2.2.1. Additifs technologiques…….. 84

V.2.2.2. Additifs sensoriels …… 85
V.2.2.3. Additifs nutritionnels…….. 85
V.2.2.4. Additifs zootechniques……... 85
V.2.2.5. Coccidiostatiques et histomonostatiques…….…… 86
V.3. Auxiliaires technologiques…….…… 86
V.4. Arômes et colorants alimentaires…….. 86
V.4.1. Colorants……. 86
V.4.1.1. Définition …… 86
V.4.1.2. Classification …….. 87
V.4.1.2.1. Colorants naturels …….…. 87
V.4.1.2.2. Colorants de synthèse……..……. 89
V.4.2. Arômes alimentaires ……..…. 89
V.4.2.1. Définition …… 89
V.4.2.2. Classification …….…. 89
V.5. Effets des additifs alimentaires ……..… 90
Chapitre VI. Les métaux lourds ……..…… 93
VI.1. Définition…… 93
VI.2. Origines des métaux lourds……. 94
VI.3. Exemples toxicités liées aux métaux lourds……... 95
VI.3.1. Cadmium …… 95
VI.3.2. Arsenic (As) …….. 96
VI.3.3. Plomb…….. 98
VI.3.4. Mercure…….. 99
VI.3.5. Zinc …….. 101
Chapitre VII. Les pesticides …… 103
VII.1. Définition…… 103
VII.2. Composition…… 103
VII.3. Classification…… 104
VII.3.1. Classification chimique…… 104
VII.3.2. Classification biologique ……..…….. 104
VII.3.3. Classification selon l'usage……. 105
IIV.3.4. Classification d'après le mode d'action……..… 105
VII.4. Dynamique des pesticides dans les écosystèmes……..……..….. 105
VII.5. Toxicologie des pesticides……..…. 106
VII.5.1. Toxicité pour l'homme……..……..…. 107
VII.5.2. Écotoxicité…….…. 107
VII.6. Action des pesticides sur l'organisme…….….. 108
VII.6.1. Action sur la respiration cellulaire…… 108
VII.6.2. Action sur le système nerveux……..…….. 109
VII.6.3. Perturbations de mues et de croissance…….……. 109
VII.6.4. Action sur la biosynthèse des protéines et des acides nucléiques…….. 110
VII.6.5. Action sur les voies métaboliques…… 111
VII.7. Risques des pesticides …… 111
VII.7.1. Effet négatif sur le ravageur…….. 111

VII.7.1.1. Résistance…….. 111
VII.7.1.2. Résurgence…… 113
VII.7.2. Effet négatif sur la plante …… 114
VII.7.3. Effet sur la biodiversité …… 114
VII.8. Résidus de pesticides…… 115
Références bibliographiques……. 117

Chapitre I. Les sources de la toxicité et les méthodes d'évaluation

I.1. Notion de la toxicité et de Toxicologie

I.1.1. Définition du toxique ou du poison

Une substance est dite toxique lorsque mise en contact avec un organisme vivant, elle peut entraîner chez lui une réaction spécifique ou un stress compromettant la réalisation de ses fonctions physiologiques au point d'avoir des effets néfastes sur lui-même et sur sa progéniture. Selon Gilles (2004), il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse. Il peut être de source naturelle (ex. : poussières, pollen) ou artificielle (ex. : uréeformaldéhyde), ou de nature chimique (ex. : acétone) ou biologique (ex. : aflatoxines, anthrax).

D'après Viau et Tardif (2003), le toxique dans l'environnement, est généralement de trois types; il peut causer la mort (toxicité létale), altérer le comportement et la productivité biologique (toxicité sub-létale) ou troubler les fonctions génétiques d'un organisme (toxicité chronique). Un toxique est capable de donner, plus ou moins rapidement, une incapacité plus ou moins poussée, une maladie ou la mort. La Figure I.1., montre le mode d'intoxication aiguë dont les effets sont rapides et aussi chronique dont les effets apparaissent après une exposition prolongée à la substance, mais sont imperceptibles sur une courte durée.

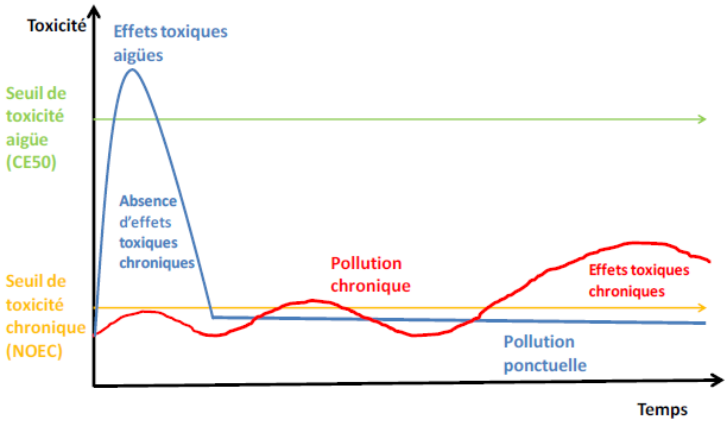


Figure I.1. Comparaison entre la toxicité aigüe et la toxicité chronique.

I.1.2. Définition de la toxicité

La toxicité constitue la mesure des effets nocifs d'une substance chez un organisme exposé pendant une période de temps à cette dernière. D'après Lemière et *al*. (2001), la toxicité est la propriété d'une substance introduite dans un organisme, d'engendrer, temporellement ou non, des troubles de certaines fonctions vitales de façon passagère ou durable. La toxicité peut être la conséquence de divers phénomènes, par cumul de doses liées à des composés stables et durables (métaux lourds, pesticides…); par sommation des effets liés à des produits métabolisés par l'organisme ou toxicité liée à la stabilité propre au sujet, sans qu'il y ait une relation entre la dose et l'effet. L'étude des effets toxiques causés par les

substances étrangères «xénobiotiques» sur la structure et le fonctionnement des communautés et des écosystèmes, se fait par la toxicologie.

I.1.3.Intoxication

Un cas d'intoxication est défini par la survenue de tout effet toxique pour l'homme, faisant suite à une exposition unique ou répétée à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présente dans l'environnement.

I.1.4. Définition de la toxicologie

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Truhaut(1974) définissait la toxicologie comme «la discipline qui étudie les substances toxiques ou poisson, c'est-à-dire les substances qui provoquent des altérations ou des perturbations des fonctions de l'organisme conduisant à des effets nocifs dont le plus grave, de toute évidence, est la mort de l'organisme en question». Selon Gilles (2004), la toxicologie étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine : l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, les milieux de travail, etc.

I.2. Les sources de la toxicité

I.2.1. Dioxines

I.2.1.1. Définition

Le terme « dioxines » désigne deux grandes familles, les dioxines (polychlorodibenzodioxines ou PCDD) et les furanes (polychlorodibenzofuranes ou PCDF). Ce sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC) polysubstitués regroupant une série de congénères. Chacun de ces congénères est défini par la position et le nombre de chlores qui sont associés à leurs cycles aromatiques (Figure I.2). Les PCDD regroupent 75 molécules différentes dont la 2, 3, 7, 8-Tétra-Chloro-Dibenzo para-Dioxine (TCDD) qui est particulièrement connue, à la fois par l'accident de Seveso en 1976 et parce qu'elle est la plus toxique des HAP chlorés. Les PCDF sont au nombre de 135.

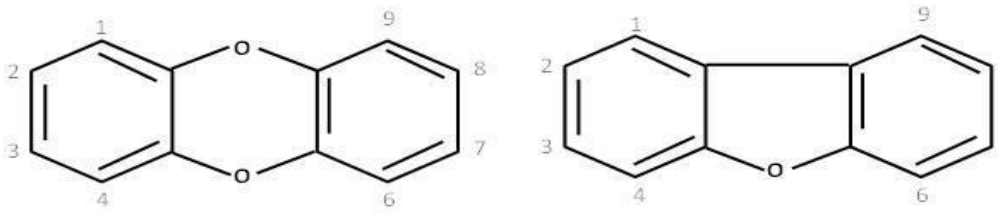


Figure I.2. Schéma d'une Molécule de Dioxine (PCDD) a Gauche et de Furane (PCDF) a Droite

Les Chiffres Correspondent Aux Positions Possibles Des Atomes De Chlore

Ces molécules sont très proches et leur similitude de structure est à l'origine de certaines caractéristiques toxicologiques voisines. Elles présentent une grande stabilité thermique, elles sont insolubles dans l'eau mais très solubles dans les graisses. Elles sont peu biodégradables et du fait de leur forte affinité pour les graisses, elles vont s'accumuler dans les tissus graisseux, essentiellement d'origine animale, où elles peuvent persister très longtemps. Leur rémanence forte les classe dans la catégorie des Polluants Organiques Persistants (POP).

Ces produits apparaissent au cours de processus thermiques, accidentels (incendies) ou non (incinération des déchets industriels ou domestiques) et au cours des processus chimiques (traitement de la pâte à papier d'origine végétale, impuretés dans certains herbicides et PCB) (tableau I.1.). Ils sont émis dans l'environnement et vont contaminer les écosystèmes terrestres et aquatiques. Par cette voie, ils entrent dans les chaînes trophiques. Compte tenu du caractère liposoluble des dioxines, on les retrouve particulièrement dans les graisses animales, tout autrement ces composés ont une faible capacité de transfert vers les tissus végétaux, les graisses végétales sont nettement moins contaminées.

Tableau I.1. Sources d'émission des PCDD/F

Source	Remarques
Industrie chimique et notamment production de dérivés halogénés	Synthèse chlorophénols, chlorobenzènes, Polychlorobiphényles: Production sévèrement réglementée mais quantités importantes encore en service, Pesticides halogénés, composés aliphatiques chlorés, chlorures de polyvinyle, encres, pigments, colorants ignifugeants polybromés, Industrie textile.
Incinération	Nouvelles technologies pour réduction des dioxines très efficaces mais très coûteuses.
Production d'énergie	Charbon, fuel, bois, gaz, combustibles de substitution pouvant produire ou contenir des taux de dioxines non négligeables.
Procédés industriels à hautes températures	Fours de cimenteries et équivalents (brique, tuile, chaux, poterie, céramique, verre), raffineries de pétrole.
Métallurgie et raffinerie de métaux	Agglomération de minerais, cokeries, aciéries, fonderies et raffineries de métaux non ferreux (cuivre, magnésium, nickel, aluminium)
Recyclage des métaux non ferreux	Refonte de matériaux contaminés par des polluants organiques (peintures, plastiques, solvants)
Réactivation du charbon actif	Chauffage à haute température qui conduit à la désorption/destruction de molécules organiques précurseurs de PCDD et de PCDF
Transport routiers	Gaz d'échappement, huiles de moteurs
Industrie de la pâte à papier	Associée au processus de blanchiment utilisant le dichlore
Traitement bois traités au pentachlorophénol	
Traitement des effluents industriels et domestiques	Boues de STEP
Source accidentelles	Incendies, mauvaises conditions de combustion
Processus naturels	Eruption volcanique, processus biologiques, réactions photochimiques naturelles.
Sources naturelles	Kaolin, sédiments
Activités domestiques	Chauffage, cheminées, barbecue, tabac
Mauvaises pratiques	Incinération sauvage

Parmi les nombreux congénères de dioxines et furanes, seuls les congénères considérés comme les plus toxiques et les plus présents dans l'environnement sont régulièrement dosés : 7 PCDD et 10 PCDF (tableau I.2.).

Tableau I.2. Facteurs d'équivalence de toxicité (TEF) des PCDD, PCDF et PCB assimilés aux dioxines de 1989 (OTAN) et 1998 (OMS) pour les mammifères.

Congénères	I-TEF (1989)	OMS-TEF (1998)
Liste des 7 PCDD	OTAN	humains/mammifères
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	0,5	1*
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01
OCDD	0,001	0,0001*
Liste des 10 PCDF		
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	0,05
2,3,4,7,8,-PeCDF	0,5	0,5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8,-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01
OCDF	0,001	0,0001*
Liste des 12 PCB assimilés aux dioxines		
3,3',4,4'-TCB	-	0,0001
3,4,4',5-TCB	-	0,0001
3,3',4,4',5-PeCB	-	0,1
3,3',4,4',5,5'-HxCB	-	0,01
2,3,3',4,4'-PeCB	-	0,0001
2,3,4,4',5-PeCB	-	0,0005
2,3',4,4',5-PeCB	-	0,0001
2',3,4,4',5-PeCB	-	0,0001
2,3,3',4,4',5-HxCB	-	0,0005
2,3,3',4,4',5'-HxCB	-	0,0005
2,3',4,4',5,5'-HxCB	-	0,00001
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	-	0,0001

OTAN : ***Organisation du traité de l'Atlantique nord ; OMS: Organisation mondiale de la santé ; TEF : Facteurs d'équivalence de toxicité.***

I.2.1.2. Effet toxique de PCDD/F

L'air transporte les émissions primaires et secondaires des dioxines vers le sol, récepteur principal. Ces mêmes dioxines peuvent le cas échéant être transférées vers l'homme, principalement selon la chaîne: **Air - dépôt - culture/ paturâge/sol - animaux de pâture - viande/produits laitiers - régime alimentaire.**

Les dioxines peuvent contaminer également les végétaux (céréales, fruits, légumes), les poissons, les œufs et certaines matières grasses (huiles, graisses).

I.2.1.2.1. Chez les végétaux

Les PCDD/F sont fortement adsorbés sur les particules du sol et notamment sur la matière organique, ce qui limite largement le transfert des racines vers les pousses. La

principale voie de contamination des végétaux est le dépôt atmosphérique sur les parties aériennes des végétaux. Ces dioxines seront a priori largement éliminées lors du lavage des parties comestibles mais peuvent être ingérées par les animaux.

I.2.1.2.2. Chez les animaux

La toxicité des PCDD et des PCDF a été démontrée expérimentalement sur de nombreuses espèces animales, mais la plupart des études de toxicologie ont été réalisées avec la 2, 3, 7, 8-TCDD.

Selon Bodénan et Garrido (2004), chez les animaux, de nombreuses analyses de PCDD/F ont porté sur les poissons, les mollusques, les crustacés ainsi que les oiseaux consommant du poisson. Par ailleurs, les teneurs dans les animaux terrestres ont été suivis par l'analyse du lait de vache.

Les effets toxiques des PCDD/F chez les animaux supérieurs varient fortement non seulement en fonction de l'espèce et de la souche, mais aussi du sexe, de l'âge et de la voie d'administration.

Les effets immunotoxiques de la 2, 3, 7, 8-TCDD ont été étudiés dans de nombreuses espèces animales: souris, rat, cobaye, lapin, singe. Une hypoplasie ou une atrophie du thymus est l'un des effets les plus marquants chez les rongeurs. L'intensité de la dépression de l'immunité humorale et cellulaire varie en fonction de l'espèce.

Les effets de la 2, 3, 7, 8-TCDD sur la reproduction et le développement ont été étudiés dans de nombreux modèles animaux. Les résultats obtenus chez les rongeurs ainsi que chez d'autres espèces montrent que la sensibilité est très variable d'une espèce à l'autre, à l'intérieur d'une même espèce et même entre les différentes souches. Des effets sur la production de gamètes et la fécondation ont été mis en évidence. La 2, 3, 7, 8-TCDD a une influence négative sur la taille des organes reproducteurs, sur le nombre de spermatozoïdes et sur la quantité d'ovules disponibles par maturation folliculaire. La diminution de fertilité observée est cependant modérée. La fertilité est surtout réduite dans le cas d'exposition des femelles à la 2, 3, 7, 8-TCDD, et ceci d'autant plus qu'elles ont été exposées durant la période d'organogenèse. L'axe hypothalamo-hypohysaire semble être le siège principal des dysfonctionnements. La diminution de la fécondité est aussi liée à la baisse de l'activité sexuelle chez les rongeurs.

Les effets tératogènes documentés concernent des problèmes de différenciation sexuelle, de fentes palatines, d'hydronéphrose, de troubles de l'organogenèse dentaire chez le rat et la souris, de formation du système nerveux central (poulet), d'atteinte auditive (rat), et d'atteinte du thymus dans tous les modèles animaux. Le mécanisme d'action de la 2, 3, 7, 8-TCDD implique un trouble dans l'apparition séquentielle des facteurs de croissance au sein de l'embryon, indispensable à une organogenèse réussie.

Les études de l'organogenèse dentaire des rongeurs ont mis en évidence la perturbation par la 2, 3, 7, 8-TCDD de l'expression de différents facteurs de croissance impliqués dans l'élaboration de la dent, le tissu le plus sensible étant l'émail dentaire. Au moment de l'organogenèse, il existe une grande différence de sensibilité entre les espèces et dans une même espèce entre les différentes souches.

Dans la famille des dioxines, c'est la 2, 3, 7, 8-TCDD qui a été la plus étudiée sur le plan de la cancérogenèse. Sept études de cancérogenèse expérimentale à long terme ont été faites chez le rongeur. Chez le rat et la souris, le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 % et fait apparaître une susceptibilité très marquée selon le sexe.

I.2.2. Polychlorobiphényles (PCB)

I.2.2.1. Définition

Les Polychlorobiphényles sont des substances chimiques définies comme hydrocarbures halogénés dont la forme générale est C12H10-nCln. Ces substances sont formées d'un noyau biphényle (C12H10) sur lequel un ou plusieurs hydrogènes sont substitués par un atome de chlore. Les différents congénères de BPC peuvent ainsi comprendre de un à dix atomes de chlore (Figure I.3.).

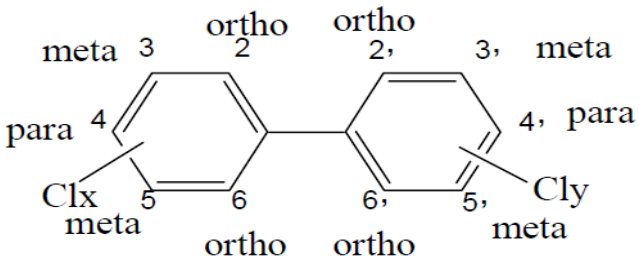


Figure I.3. Représentation d'une molécule de Polychlorobiphényle (PCB)

Au total, il existe 209 congénères qui peuvent être regroupés en dix séries d'homologues. Une série d'homologue est composée d'isomères. Ces derniers sont des congénères qui possèdent le même nombre d'atomes de chlore mais dont la position change. La nomenclature de ces séries tient compte à la fois de la présence dans ces molécules d'un noyau biphényle et du nombre d'atomes de chlore. Dans une même série, un congénère est identifié par la position des atomes de chlore sur chacun de ses deux noyaux phényliques. La nomenclature des différentes séries a été répertoriée au Tableau I.3. Parmi les nombreux congénères de Polychlorobiphényle, seuls les congénères considérés comme les plus toxiques et les plus présents dans l'environnement sont 12 BCP présentés dans le tableau I.2.

La présence des PCB dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique. Ce sont des polluants organiques persistants (POP) des écosystèmes terrestres et aquatiques,

c'est-à-dire des substances chimiques qui sont rémanentes et qui s'accumulent dans les tissus biologiques des organismes vivants. Les propriétés physico-chimiques des dépendent du degré de substitution par le chlore mais aussi du positionnement sur le diphényle. Ces propriétés influencent leurs activités sur les plans environnemental, biologique et expliquent leur toxicité chez les organismes. En effet, ils ont en commun une grande stabilité chimique et physique, une faible solubilité dans l'eau, une grande lipophilie ainsi qu'une faible biodégradabilité qui expliquent qu'ils s'accumulent dans les organismes vivants, qui se succèdent dans les chaînes alimentaires au bout desquelles se trouve l'espèce humain.

Tableau I.3. Nomenclature, nombre de congénères, masses moléculaires et taux de chlore des différents isomères de PCB.

Nom de la série d'isomères	Formule structurale	Degré de chloration	Nbr de congénères	Numéro IUPAC* des congénères	Masse moléculaire (g.mol-1)	% massique de Chlore
Monochlorobiphényles	C12H9Cl	1	3(3)	1-3	188,65	18,79
dichlorobiphényles	C12H8Cl2	2	12(12)	4-15	233,10	31,77
trichlorobiphényles	C12H7Cl3	3	24(23)	16-39	257,54	41,30
Tétrachlorobiphényles	C12H6Cl4	4	42(41)	40-81	291,99	48,56
Pentachlorobiphényles	C12H5Cl5	5	46(39)	82-127	326,43	54,30
Hexachlorobiphényles	C12H4Cl6	6	42(31)	128-169	360,88	58,93
Heptachlorobiphényles	C12H3Cl7	7	24(18)	170-193	395,32	62,77
Octachlorobiphényles	C12H2Cl8	8	12(11)	194-205	429,77	65,98
Nonachlorobiphényles	C12HCl9	9	3(3)	206-208	464,21	68,73
Décachlorobiphényles	C12Cl10	10	1(1)	209	498,66	71,10

Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de congénères réellement synthétisables.

Les PCB peuvent se classer en deux grands groupes en matière de toxicologie. Il y a les PCB dits dioxine-like (DLPCB) ayant les mêmes effets que les dioxines, et les non dioxines-like (NDL-PCB).

I.2.2.2. Effet toxique de PBC

La présence des PCB dans l'air, l'eau, les sédiments et les sols, notamment leur capacité à circuler facilement entre ces trois milieux, permettent d'expliquer leur dispersion et leur effet à large échelle dans l'environnement.

I.2.2.2.1. Chez les végétaux

Concernant les plantes, plusieurs mécanismes de transfert existent. Le prélèvement depuis les sols par les racines est limité du fait de la faible mobilité des PCB dans les sols. Cependant, sur certains légumes (notamment les carottes), l'adsorption de ces composés au niveau de l'épiderme peut être importante. Ainsi, en 1974, une étude a montré que 97% des PCB contenus dans une carotte se situaient dans la pelure. La voie de transfert la plus significative est le transfert suite à un dépôt humide. Ainsi, les végétaux possédant une grande surface d'échange aérienne (notamment les laitues) accumulent le plus de PCB (ATSDR).

Néanmoins, la concentration en PCB dans les légumes est toujours inférieure à la concentration dans les sols (facteur de bioaccumulation inférieur à 1).

I.2.2.2.2. Chez les animaux

La nature lipophile des PCB explique leur bioaccumulation dans l'environnement, plus spécialement dans le milieu aquatique. Par bioaccumulation, on entend le procédé sélectif par lequel un produit chimique est amené à être retrouvé en concentration plus importante dans un organisme que dans le milieu qui l'entoure. On considère que les PCB peuvent pénétrer dans les organismes aquatiques par les phénomènes de filtration, de respiration, de diffusion cutanée, et par l'ingestion de proie elle-même contaminée. Une fois cette porte d'entrée franchie, les PCB ne seront que peu métabolisés et excrétés par les organismes et se trouveront accumulés dans les tissus adipeux.

Les concentrations en PCB dans les tissus adipeux des animaux augmentent avec le niveau qu'occupe un animal considéré dans la chaîne trophique. Ce phénomène est appelé la bioamplification et explique le fait que les concentrations en PCB les plus grandes soient trouvées chez les animaux situés en bout de chaîne trophique. A titre d'exemple, les concentrations en PCB trouvées chez les mammifères marins sont souvent de l'ordre de 1 000 fois supérieures aux concentrations trouvées dans l'eau dans laquelle ils évoluent.

Les poissons pouvant entrer dans la composition des farines animales utilisées pour nourrir le bétail, on constate également une contamination des animaux d'élevage. Comme nous l'avons dit, les PCB ne sont que très peu métabolisés par les organismes, cependant, il est à noter que les congénères les plus chlorés sont ceux qui sont le plus lentement métabolisés dans l'organisme. D'autres facteurs influent sur la résistance au métabolisme, comme par exemple les substitutions en position ortho, para ou méta, qui rendent un composé relativement plus résistant au métabolisme que ses isomères.

Les effets de PCB sur la reproduction des mammifères sont bien documentés. Plusieurs études indiquent que chez des **rattes** un allongement de la période d'œstrus ou une augmentation du poids de l'utérus, chez le **rat** une réduction significative de la fertilité et de la qualité du sperme ainsi chez les **singes** une augmentation des fausses couches, des avortements spontanés ainsi qu'une diminution du taux de conception, une réduction significative de la fertilité et de la qualité du sperme.

Les PCB ont fait partie des premiers composés classés parmi les perturbateurs endocriniens. Ils sont donc capables d'agir sur la synthèse, la sécrétion, le transport, l'excrétion des hormones ou encore sur leur fixation aux récepteurs correspondants. Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent se traduire par des troubles de la reproduction, de la réponse immunitaire, du comportement, du fonctionnement d'une fonction endocrine.

Les études ont clairement montré l'effet des PCB sur le système neurologique. Les *Etudes in vivo chez l'animal* montrent que l'exposition à des mélanges de PCB produit des

altérations du système messager secondaire. De plus, les PCB s'accumulent préférentiellement dans certaines régions du cerveau à des concentrations qui provoquent des altérations dans les messagers secondaires intracellulaires.

Il existe de nombreux travaux expérimentaux démontrant l'immunotoxicité des PCB chez l'animal. Les principaux effets concernent les niveaux de lymphocytes T et leurs dérivés, ainsi qu'une réduction de la réponse antigène-anticorps, en particulier celle touchant les hématies de mouton. A doses plus élevées les effets se traduisent par des atteintes morphologiques (réduction pondérale du thymus et de la rate) et fonctionnelles (sensibilité accrue aux attaques virales ou microbiennes, augmentation de la réponse lymphocytaire à un stimulus mitogène) du système immunitaire.

I.2.3. Hydrocarbures aromatiques polycycliques

I.2.3.1. Définition

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des molécules organiques de la famille des hydrocarbures aromatiques formées sur une base d'unités benzéniques fusionnées (au moins deux unités fusionnées). Ils sont divisés en deux catégories : les composés à faible masse moléculaire formée de moins de quatre unités ou annaux et les composés à masse moléculaire élevée, à quatre anneaux ou plus. La diversité des HAP totalise plus d'un millier de molécules différentes appelées congénères. Ces molécules sont très étudiées depuis un certain nombre d'années et font partie de la liste des polluants prioritaires de l'agence pour la protection de l'environnement des États-Unis depuis 1976 (EPA : Environmental Protection Agency).

Seize d'entre eux (Figure I.4) sont considérés ou suspectés comme étant carcinogènes par l'EPA et reconnus par l'Union Européenne comme polluant organique persistant (POP) (United Nations - Economic Commission for Europe, 1998). Cette toxicité provient du fait qu'une fois absorbée par les organismes, des produits de transformations métaboliques, les époxydes, vont attaquer l'ADN et l'ARN et entraîner des mutations du code génétique, de même que des troubles du développement ou des troubles du cycle cellulaire.

Les HAP purs sont des solides habituellement colorés, cristallins à la température ambiante. Les propriétés physico-chimiques et biologiques de principaux HAP sont présentées dans le tableau I.4.

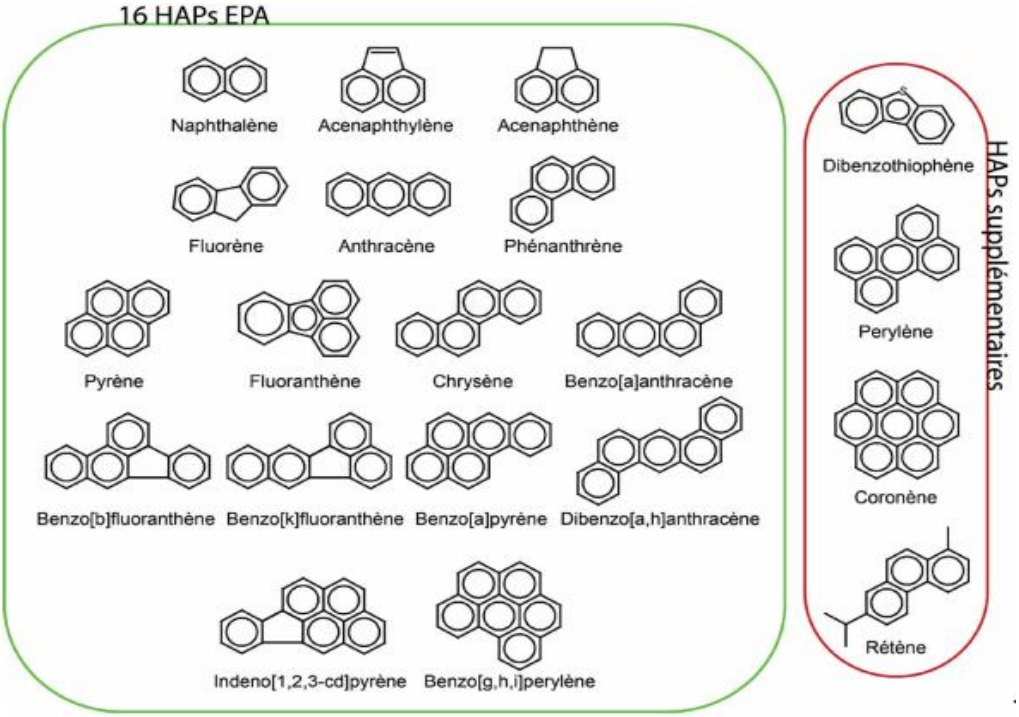


Figure I.4. 16 HAP EPA et HAP supplémentaires étudiés

Tableau I.4. Propriétés physico-chimiques et biologiques des principaux HAP

HAP	Abréviation	Classe IARC [a]	M ($g.mol^{-1}$)	Solubilité/eau ($mg.l^{-1}$)	Log K_{ow} [b]	Pvs (Pa) [c]	$C_{aér}/C_{gaz}$ [d]
Naphtalène	NAP	3	128,19	31	3,37	10,4	-
Acénaphthène	ACE	-	154,21	3,8	3,90	$3,0.10^{-1}$	-
Acénaphthylène	AC	-	152,20	16,1	4,00	$9,0.10^{-1}$	-
Fluorène	FLUO	-	166,22	1,9	4,18	$9,0.10^{-2}$	-
Phénanthrène	PHE	3	178,23	1,1	4,57	$2,0.10^{-2}$	0,0031
Anthracène	ANT	3	178,23	0,045	4,54	$1,0.10^{-3}$	0,0033
Fluoranthène	FLA	3	202,26	0,26	5,22	$1,2.10^{-3}$	0,0036
Pyrène	PYR	3	202,26	0,132	5,18	$6,0.10^{-4}$	0,056
Chrysène	CHR	3	228,29	0,002	5,75	$5,7.10^{-7}$	1,3
Benz[a]anthracène	B[a]A	2A	228,29	0.014	6,04	$2,8.10^{-5}$	1,2
Benzo[b]fluoranthène	B[b]F	2B	252,31	0,0015	5,80	-	16
Benzo[k]fluoranthène	B[k]F	2B	252,31	0,0008	6,00	$5,2.10^{-8}$	17
Benzo[a]pyrène	B[a]P	2A	252,31	0,0038	6,04	$7,0.10^{-7}$	27
Benzo[e]pyrène	B[e]P	-	252,31	0,004	-	$7,4.10^{-7}$	-
Benzo[g,h,i]périylène	B[ghi]P	3	276,34	0,00026	6,50	-	-
Indéno[1,2,3-c,d]pyrène	IND	2B	276,34	-	7,66	-	-
Dibenz[a,h]anthracène	D[a,h]A	2A	278,35	0,0006	6,75	$3,7.10^{-10}$	-
Coronène	COR	3	300,36	0,00014	6,75	$2,0.10^{-10}$	-

Le Log Kow aussi appelé Log P, est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants.

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) sont générés pendant la pyrolyse ou la combustion incomplète de matières organiques. Ces procédés comprennent

l'incinération des déchets agricoles, la combustion du bois, du charbon ou des ordures ménagères mais également le fonctionnement des moteurs à essence ou des moteurs diesels. Selon les études réalisées, la combustion de cigarette contribue à l'augmentation des HAPs présents dans le milieu intérieur. Les HAPs sont rarement présents à très fortes concentrations dans l'environnement et leur particularité est surtout d'être présente sous forme de mélanges plus ou moins complexes. Les HAPs sont biodégradés dans les couches superficielles du sol et la majorité des HAPs présents dans les eaux de surface sont issus des dépôts atmosphériques. Dans les eaux, la plupart des HAPs sont adsorbés sur les sédiments.

I.2.3.2. Effet toxique d'HAP

I.2.3.2.1. Chez les végétaux

La croissance de la flore terrestre peut être stimulée ou inhibée par les HAP, selon la concentration à laquelle les plantes sont exposées. Le BaP, par exemple, stimule la croissance du maïs, du soja et du blé à des concentrations dans le sol pouvant atteindre 50 mg/kg (p. s.), mais il en inhibe la croissance à des concentrations supérieures. Les HAP sont faiblement toxiques pour les plantes terrestres, car les plantes peuvent dégrader les HAP, et synthétisent même certains HAP (**Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation, 1994)**.

I.2.3.2.2. Chez les animaux

La plupart des études écotoxicologiques sur les HAP ont porté sur des organismes aquatiques plutôt que sur des organismes terrestres. Plusieurs effets ont été observés sur la survie, la croissance, la reproduction et le déclenchement de néoplasmes après une exposition aux HAP.

Les recherches sur les effets biologiques des HAP ont surtout porté sur la cancérogénicité; une quantité limitée d'information indique que les effets non néoplasiques de ces composés sur des animaux de laboratoire sont surtout restreints à la prolifération de tissus, comme la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, les gonades et l'épithélium intestinal. Parmi les effets observés, des cas marqués d'hémosidérose, de réduction de la taille de la rate avec un appauvrissement cellulaire, d'altération de l'activité enzymatique de la muqueuse intestinale causant une production accrue d'intermédiaires réactifs et de lésions tissulaires, d'anémie et de myélose aplasiques ainsi que de décroissance de la fertilité. La cytotoxicité est probablement une conséquence d'une interaction avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) au cours de la phase S de la prolifération des cellules. De nombreuses études effectuées sur des animaux de laboratoire ont révélé que divers HAP sont à l'origine de tumeurs, principalement par suite d'exposition dermique.

Les effets létaux et sub-létaux des HAP ont été étudiés en laboratoire chez différentes espèces d'invertébrés aquatiques. À titre d'exemple, les concentrations létales moyennes (CL50)-96 h chez la puce d'eau (*Daphnia pulex*) étaient de 5 µg/L pour le BaP et de 1 000

µg/L pour le naphtalène; la concentration inhibitrice moyenne (C150)-2 j du fluorène chez *Daphnia magna* était de 430 µg/L; et la concentration minimale avec effet observé (CMEO)-30 j du fluorène en ce qui a trait à l'émergence du moucheron *Chironomus riparius* était de 600 µg/L. En général, plus le coefficient de partage octanol/eau *"***log Koe***"* (*Log Kow*, est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants) du HAP est élevé, plus sa toxicité létale et sub-létale à terme court est élevée.

Chez les vertébrés aquatiques, une exposition à court terme ou à long terme à des HAP peut entraîner la mort. **Par exemple**, dans le cas du naphtalène le seuil de toxicité se traduit par une CL50-72 h supérieure à 240 µg/L pour les embryons de l'achigan à grande bouche *(Micropterus salmoides)*, une CL50-23 j de 120 µg/L pour les embryons de truite arc-en-ciel *(Oncorhynchus mykiss)* et une CL50-96 h de 7 900 µg/L pour la tête-de-boule *(Pimephales promelas)*.

L'exposition des poissons aux HAP a été associée à divers effets tératogènes. Des difformités tératogènes chez 6 % des embryons d'achigan à grande bouche *(Micropterus salmoides)* sont observées après 7 jours exposition à une concentration de naphtalène de 239 µg/L. Également des difformités chez 43 % des truites arc-en-ciel *(Oncorhynchus mykiss)* exposées pendant 27 jours à du phénanthrène ont été observées à une concentration de 85 µg/L. En outre, une étude a signalé des effets clastogènes provenant d'une détérioration de l'ADN chez des poissons. L'étude à montre, la formation de nombreux micronucléus secondaires dans les globules rouges des embryons de truite arc-en-ciel exposés pendant 36 jours à 0,1 µg/L de BaP.

La toxicité d'un mélange artificiel de 18 HAP a été vérifiée chez les embryons de quatre espèces d'oiseaux : la poule domestique *(Gallus domesticus)*, le dindon sauvage *(Meleagris gallopavo)*, le canard colvert *(Anas platyrhynchos)* et l'eider à duvet *(Somateria mollissima)*. Les doses injectées dans le sac vitellin étaient de 2,0 et 0,2 mg/kg d'œuf. Le nombre de décès était significativement augmenté chez les quatre espèces à la dose la plus élevée et, chez les canards colverts, à la dose la plus faible. Parmi les 18 composés essayés individuellement, seul le benzo[*k*]fluoranthène, le BaP et l'indéno [*1, 2,3-cd*] pyrène ont causé une augmentation significative du nombre de décès chez les embryons de la poule domestique à une dose de 2,0 mg/kg d'œuf. Le BkF a également causé une augmentation significative du nombre de décès chez les trois autres espèces à la concentration de 0,2 mg/kg d'œuf. Il semble donc que la toxicité des divers HAP pour les embryons d'oiseaux diffère de façon substantielle (**Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation, 1994)**.

1.2.4. Acrylamide

1.2.4.1. Définition

L'Acrylamide ou *2-propénamide* (C3H5NO) (Figure I.5.), est un intermédiaire réactionnel (monomère) produit commercialement pour la fabrication et la synthèse du polyacrylamide. Ce monomère se présente sous une forme cristalline fluante blanche et en

solution aqueuse, il est soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol, l'oxyde de méthyle et l'acétone. Il polymérise facilement en atteignant le point de fusion ou à l'exposition à la lumière UV. L'Acrylamide solide est stable à la température ambiante, mais peut polymériser violemment lorsqu'il est mélangé ou exposé à des agents oxydants. La polymérisation de l'Acrylamide est utilisée *in situ* dans la formulation d'agents de mastiquage, utilisés pour la construction et la réparation d'égouts et de tunnels ainsi que dans la préparation de gels de polyacrylamide utilisés en laboratoires. Les polymères d'Acrylamide ont différentes utilisations, y compris le traitement de l'eau, le traitement des sols; ils peuvent aussi être utilisés dans la préparation de pesticides et de la fabrication de cosmétiques. L'Acrylamide est aussi un composant de la fumée du tabac.

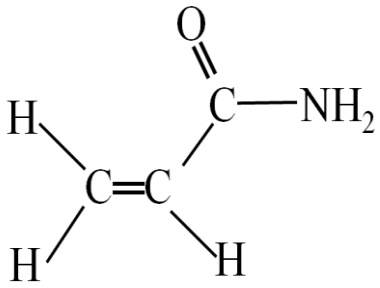


Figure I.5. Schéma d'une Molécule d'Acrylamide

L'Acrylamide a été détecté dans plusieurs types d'aliments cuits, incluant les aliments de base. Il peut se former dans les aliments d'origine végétale, en particulier les aliments riches en glucides et faibles en protéines, lors des processus de cuisson tels que la friture, la cuisson au four ou au gril et le rôtissage à des températures égales ou supérieures à 120 °C.

1.2.4.2. Effet toxique d'Acrylamide

Des études ont montré que l'Acrylamide perturbe la reproduction et le développement comme il induit des mutations génétiques, des anomalies chromosomiques et des tumeurs chez les animaux. Les études à long terme chez les rats ont révélé une augmentation en rapport avec la dose des tumeurs de la glande mammaire, de la thyroïde, de la cavité orale et de l'appareil reproducteur avec certains signes de tumeurs dans le cerveau.

1.2.5. Pollution de l'environnement

1.2.5.1. Pollution atmosphérique

Les organismes présents dans les écosystèmes sont en contact quotidiennement avec un amalgame de polluants atmosphériques qui menace leur intégrité. Le risque potentiel d'apparition d'effets néfastes sur les récepteurs biologiques dans un milieu donné est parfois difficile à établir en raison, notamment de l'étendue de la contamination et de la présence d'espèces peu documentées dans la littérature au niveau de l'écotoxicologie. Ceci, complique la gestion des problématiques associées aux émissions atmosphériques pour les autorités.

1.2.5.1.1. Définition et source de la pollution atmosphérique

L'atmosphère est la mince couche gazeuse qui entoure la croûte terrestre. Elle se définit en différentes strates qui couvrent plus de 1000 kilomètres d'épaisseur depuis la Terre. Les problématiques atmosphériques locales et régionales touchent principalement les 12 premiers kilomètres à partir de la Terre, soit la troposphère comme le démontre la figure I.6.

Les polluants atmosphériques désignent les substances physiques, chimiques ou biologiques présentes dans l'atmosphère qui causent des effets néfastes à la diversité biologique et environnementale. Le risque associé à ces substances varie en fonction de leur composition chimique, leur réactivité, leur source d'émission, leur persistance dans l'environnement, leur capacité à voyager sur de longues distances et leur toxicité. En outre, la pollution atmosphérique signifie donc la présence indésirable d'impuretés ou l'élévation "anormale" de la proportion de certains constituants de l'atmosphère.

Bien que les activités anthropiques (activités industrielles et agricoles, transports routiers,…) soient principalement responsables de la pollution atmosphérique, certains phénomènes naturels tels que les feux de forêt et les éruptions volcaniques y contribuent.

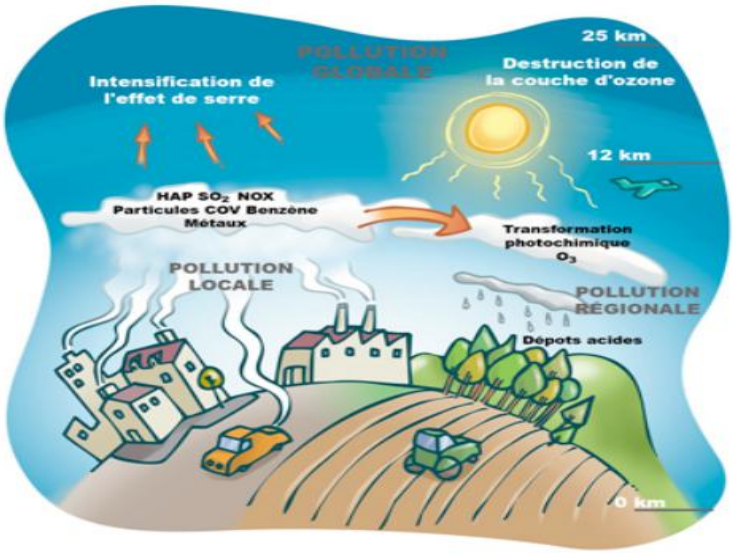


Figure I.6. Cycle de la pollution atmosphérique

La littérature utilise différentes terminologies et classe les polluants selon divers critères tels que leur origine ou leur abondance. Les polluants primaires proviennent directement de la source d'émission et conservent leur intégrité physique et chimique une fois dans l'air. Les polluants secondaires, eux, sont formés à la suite de réactions chimiques qui transforment les polluants primaires dans l'atmosphère (Figure I.7).

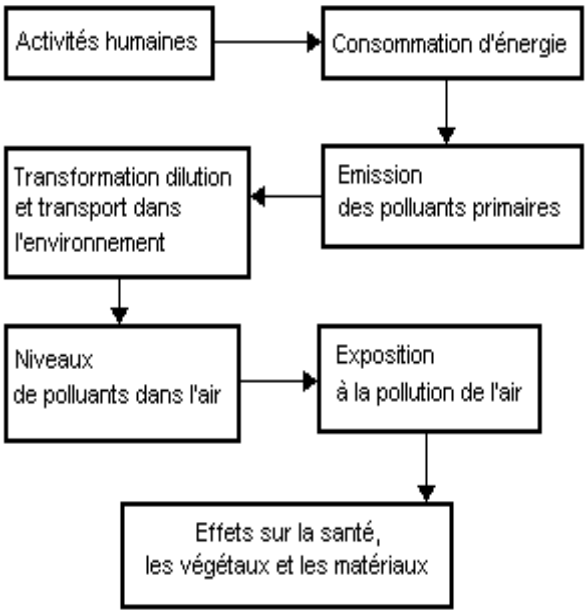


Figure I.7. Schéma récapitulatif de pollution atmosphérique

Parmi la large gamme des polluants, les polluants dits « **conventionnels** » font référence à des substances présentes en grande concentration dans l'atmosphère. Ces derniers regroupent les particules en suspension totale (PT), le dioxyde de soufre SO2, le dioxyde d'azote (NO2), l'ozone O3 et le monoxyde de carbone CO. Leur concentration dans l'atmosphère sert d'indicateur de la qualité de l'air et est utilisée au sein de programmes de suivis. Les polluants dits « **toxiques** » sont présents en plus faibles concentrations, tout en représentant un risque important pour l'environnement de par leur caractère persistant et nocif. Ils regroupent, entre autres, les métaux, les composés organiques volatils **COV** et les composés organiques semi-volatils.

Les sources de pollution atmosphérique sont nombreuses. Il est possible de constater que le SOx provient en majorité de la combustion de combustibles fossiles tels que le charbon et le mazout. La circulation routière est la source principale de NOx ainsi que le CO, tandis que les émissions de COV résultent de l'exploitation de l'industrie pétrolière et gazière. Les principales sources de PT sont le chauffage au bois et les procédés industriels. La taille des particules joue un rôle important en toxicologie environnementale. Les particules en suspension $PM_{2,5}$ d'un diamètre inférieur à 2,5 microns sont problématiques, car elles traversent les barrières biologiques et sont absorbées plus facilement par les récepteurs, ce qui représente un risque d'apparition d'effets néfastes chez les organismes biologiques. De plus, comme ces dernières sont composées d'éléments produits par la combustion et par des procédés industriels, les $PM_{2,5}$ servent de véhicule à d'autres polluants, tels que les métaux ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Elles peuvent donc voyager sur de longues distances et ainsi, se déposer loin de la source d'émission (Figure I.8). Par ailleurs, la diversité des secteurs de l'industrie génère d'autres types de contaminants tels que les dioxines et furanes (PCDD et PCDF), les biphényles polychlorés (BPC), les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et plusieurs métaux, notamment l'aluminium, le fer, le cuivre, le zinc et le plomb.

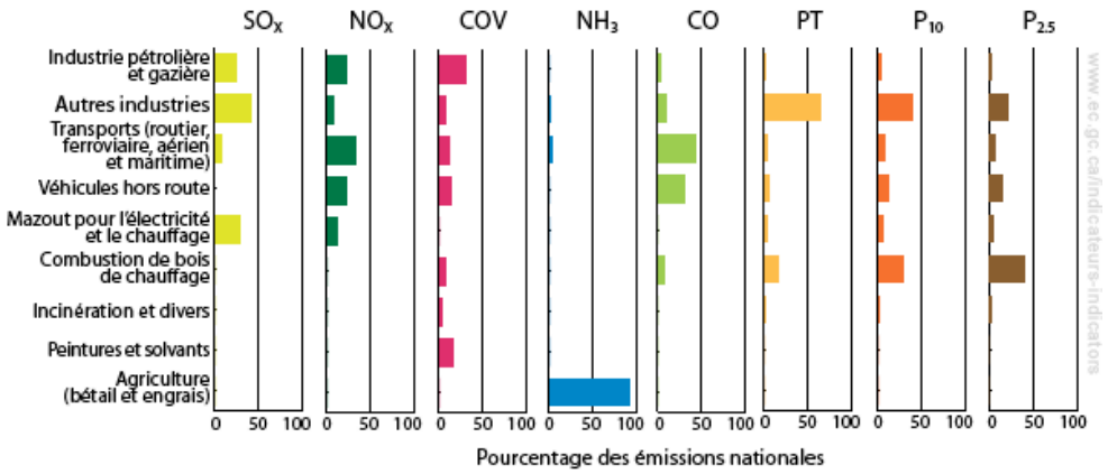


Figure I.8. Répartition des émissions de polluants atmosphériques par source

1.2.5.1.2. Type de la pollution atmosphérique

Les polluants de l'atmosphère agissent à différentes échelles: certains composés gazeux sont sans effet localement mais peuvent perturber l'équilibre climatique planétaire, tandis que d'autres sont particulièrement virulents au niveau local et régional mais ont une influence très limitée sur l'atmosphère dans son ensemble. La pollution atmosphérique se divise en trois catégories:

- **Pollution de proximité et à l'échelle locale :** elle concerne les sources d'émission de gaz ou d'autres substances indésirables produits en milieu urbain (industries, chauffage, trafic...). Elle affecte en premier lieu la santé des populations par son action directe à court terme mais exerce aussi une toxicité à plus long terme pour certaines pathologies : cancer, maladie cardiovasculaire;

- **Pollution à l'échelle régionale:** elle concerne les zones situées à quelques dizaines de kilomètres des sources d'émission de pollution. Elle regroupe souvent sous ce terme le phénomène de pollution les pluies acides;

- **Pollution planétaire**: qui concerne les deux problèmes identifiés : - la diminution (« trou ») de la couche d'ozone stratosphérique due essentiellement à l'action des composés halogénés (chlore, brome, iode) libérés par les activités humaines. L'augmentation de l'effet de serre liée à la production excessive de certains gaz (CO, CO_2, COV) entraînera de graves changements climatiques.

1.2.5.1.3. Problèmes environnementaux liés à la pollution atmosphériques

- **Effet de serre :** l'effet de serre naturel permet à la planète d'être habitable est accru par certains gaz émis par les activités humaines, dits gaz à effet de serre (CO2, CH4, N2O). La conséquence directe de l'augmentation de l'effet de serre est une augmentation de la chaleur sur Terre. Le réchauffement climatique pourrait avoir plusieurs effets tels que:

- Disparition d'espèces animales;
- Disparition d'espèces végétales;
- Diminution de l'eau potable disponible;
- Augmentation de la taille des déserts;
- Catastrophes climatiques plus fréquentes et plus violentes : sécheresse, tempêtes, fortes pluies, cyclones,…;
- Fonte des neiges éternelles, des glaciers, de la banquise aux pôles, …;
- Augmentation du niveau des mers et océans.

- **Destruction de la couche d'ozone:** La couche d'ozone est constituée d'un gaz appelé ozone. Environ 90 % de l'ozone atmosphérique est contenu dans la stratosphère, une couche de l'atmosphère située entre 12 et 50 km d'altitude. L'ozone stratosphérique joue un rôle bénéfique en absorbant le rayonnement ultraviolet (UV) qui est responsable de certains cancers. Il limite ainsi la propagation des radiations UV-B et UV-C jusqu'à la surface de la Terre et préserve la biosphère de la frange la plus énergétique de ce rayonnement nocif. Certains des gaz émis par les activités humaines rejoignent la haute atmosphère. Là, par des réactions chimiques ils détruisent la couche d'ozone. Les divers aéropolluants rejetés par l 'Homme dans l'atmosphère tels les chlorofluorocarbones (CFC) et autres halons et les oxydes d'azote, dégradent l'ozone stratosphérique.

- **Pluies acides:** Les pluies acides proviennent principalement des grandes industries polluantes comme les raffineries de pétrole, les centrales thermiques et les fonderies. Avec les gaz d'échappement provenant de la combustion d'essence, automobiles et camions participent aussi au problème des pluies acides. Ces polluants parcourent des milliers de kilomètres, transportés par les vents. Au cours de ce voyage, elles subissent des transformations chimiques et deviennent des acides encore plus nocifs que les produits d'origine. Finalement, ces acides se mêlent à la pluie et à la neige et retombent sur la terre. C'est ce qu'on appelle les précipitations acides, plus familièrement appelées pluies acides.

1.2.5.2. Pollution de sol

1.2.5.2.1. Définition de la pollution de sol

La notion de pollution du sol désigne toutes les formes de pollution touchant n'importe quel type de sol (agricole, forestier, urbain, etc.). La pollution du sol peut être due à l'accumulation sur le sol des substances non biodégradables, ou à l'accumulation des substances biodégradables mais dont la vitesse de biodégradabilité excède le taux d'accumulation. Alors ces substances peuvent être stockées sur le sol ou être lessivées par les eaux de ruissèlement vers les cours d'eau voisins ou vers la nappe phréatique; ou encore s'évaporer vers l'atmosphère. Donc un sol pollué devient à son tour une source possible de diffusion directe ou indirecte de polluants dans l'environnement.

Les effets de la pollution des sols dépendent de leur structure et de leur texture. Certains sols ont la capacité de filtrer, d'absorber et de recycler des quantités importantes de

déchets; dans d'autres sols, certains constituants toxiques ne sont pas retenus et se retrouvent dans les fleuves et dans les nappes phréatiques. Les sols sableux sont favorables au lessivage, alors que les sols argileux épais retiennent mieux les déchets. Ainsi toutes les activités humaines sur les sols doivent tenir compte des propriétés des sols et de la position de la nappe et des cours d'eau du milieu.

Les familles de produits susceptibles de se retrouver dans le sol sont généralement les métaux lourds (arsenic, chrome, cuivre, cadmium, mercure, nickel, plomb, zinc...), les hydrocarbures (essences, fioul, huiles...), les solvants chlorés ou aromatiques, les produits phytosanitaires (pesticides, herbicides), les organiques pathogènes et les radionucléides.

Les hydrocarbures sont les substances le plus fréquemment retrouvées dans les sols, viennent ensuite le plomb (20%), les hydrocarbures (20%), les solvants (15 %), le chrome (15%) et le zinc (15%).

1.2.5.2.2. Type de la pollution de sol

La pollution de sol se divise en deux catégories:

- **Pollutions diffuses :** se développant sur de grandes surfaces de sols, elles proviennent généralement d'épandages de produits solides ou liquides (emploi d'engrais ou de pesticides en agriculture) ou de retombées atmosphériques. La dispersion puis l'accumulation de substances dangereuses sur ces sols donne ainsi des « sites uniformément contaminés.

- **Pollutions ponctuelles:** à l'inverse des pollutions diffuses, elles se distinguent par la présence ponctuelle dans les sols et sous-sols de substances dangereuses provenant généralement de déversements, de fuites ou de dépôt de déchets. Non confinées et en fortes concentrations, ces substances donnent naissance à des « sites localement contaminés »

1.2.5.2.3. Impacts de pollution du sol

Dans la plupart du temps les activités humaines qui sont à l'origine des pollutions des sols (Figure I.9.). Les sols pollués peuvent être une grave menace pour les individus, animaux et végétation qui entrent en contact avec le sol directement ou par des cultures diverses. Comme elle peut aussi infecter l'eau lors de la lixiviation des sols pollués dans les eaux souterraines, comme dans les puits et autres sources d'eau potable.

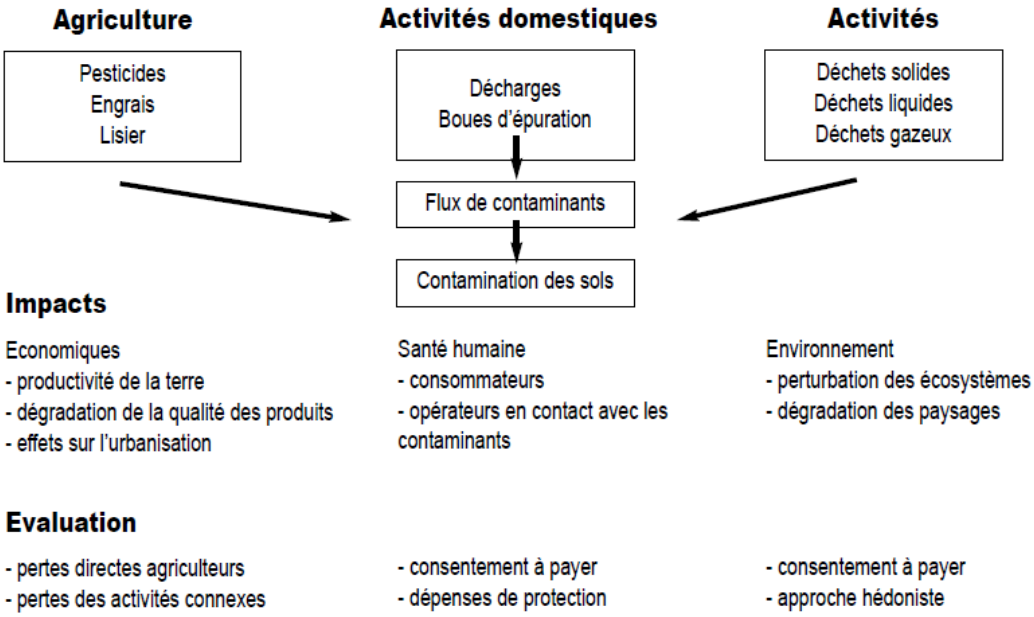


Figure I.9. Les diverses formes de contamination des sols et leurs conséquences.

1.2.5.3. Pollution de l'eau

1.2.5.3.1. Définition et origine de la pollution de l'eau

C'est l'introduction, directe ou indirecte, par l'activité humaine, de substances ou de chaleur dans l'eau, susceptibles de contribuer ou de causer : un danger pour la santé de l'homme, des détériorations aux ressources biologiques, aux écosystèmes ou aux biens matériels, une entrave à un usage de l'eau.

Autrement, la pollution de l'eau est toute modification de la composition de l'eau ayant un caractère gênant ou nuisible pour les usages humains, la faune ou la flore.

La pollution de l'eau peut être de différente origine:

- **Agricole** : les produits en cause sont les nitrates et les pesticides;
- **Industrielle** : les produits en cause sont les produits chimiques et les hydrocarbures;
- **Urbaine** : les produits en cause sont les huiles, carburants et eaux usées;
- **Accidentelle**: les produits en cause sont les produits chimiques et produits organiques.

1.2.5.3.2. Type de pollution de l'eau

Deux grandes formes de pollution :

- **Les pollutions ponctuelles**, souvent relativement immédiates, qui proviennent de sources bien identifiées (rejets domestiques ou industriels, effluents d'élevage...). Elle est caractérisée par:

- Pollution ponctuelle;
- Concentrations très élevées;
- Surfaces affectées faibles;
- Origine bien définie;
- Risque à court terme;

- **Les pollutions diffuses**, comme celles dues aux épandages de pesticides et d'engrais sur les terres agricoles. Elle est caractérisée par:

- Concentrations faibles;
- Surfaces élevées;
- Origine mal définie;
- Risque à court et long terme…

1.2.5.3.3. Effet de la pollution de l'eau

Les conséquences de la pollution de l'eau sur le plan écologique sont multiples:

- Eutrophisation des lacs;
- Destruction des forets par les pluies acides;
- Perturbation de la vie piscicole et disparition de certaines espèces aquatique végétales et animales.

1.2.6. Produits phytosanitaire

Voire chapitre 7

1.2.7. Déchets industriels

La pollution et les déchets industriels comprennent toute la gamme de substances indésirables et de pertes que génèrent les activités industrielles : émissions dans l'air ou rejet dans les eaux de surface, et substances envoyées aux usines de traitement des eaux usées, déposées dans des sites d'enfouissement, rejetées ou épandues sur les sols, incinérées, injectées sous terre, contrôlées par voie d'entreposage, recyclées ou brûlées aux fins de récupération de l'énergie. Cette pollution et ces déchets, qui affectent de manière plus ou moins importante le fonctionnement de l'écosystème, peuvent être classés en six catégories : substances chimiques toxiques, polluants atmosphériques courants, gaz à effet de serre, déchets dangereux, déchets non dangereux et déchets radioactifs. S'il est indéniable que les activités industrielles sont essentielles pour l'économie, le bien être des citoyens et le maintien de l'emploi, il n'en demeure pas moins que les données des différentes agences de l'environnement indiquent un état de l'environnement en continuelle dégradation. Malgré des avancées remarquables, ces dernières décennies, dans pratiquement tous les secteurs industriels, en termes d'efficacité écologique des procédés de production, il reste énormément à faire avant d'arriver à une situation soutenable. Il s'agit de réduire fortement les émissions

atmosphériques, notamment celles qui contribuent au changement climatique ainsi que la pollution aquatique, la consommation de l'eau, d'énergie et de substances toxiques, la quantité des déchets non recyclable, etc.

I.3. Méthodes d'évaluations de la toxicité

Dans l'environnement, le caractère d'un toxique est généralement de trois types; il peut causer la mort **toxicité létale**, altérer le comportement et la productivité biologique **toxicité sub-létale** ou troubler les fonctions génétiques d'un organisme **toxicité chronique ou insidieuse**.

I.3.1. Toxicité aigue (à court termes)

La toxicité aigue peut se définir comme celle qui provoque la mort ou de très grave trouble physiologique après un très court délai suivant l'absorption par les différentes voies, en une seule exposition ou a plusieurs reprises d'une dose importante d'une substance active.

La caractérisation de la toxicité d'une substance consiste à déterminer sa dose létale 50 (DL50), DL 10, DL 90 ou C.L. 50 (concentration létale 50 par inhalation). Cette dose permet d'identifier les symptômes du toxique et de comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique.

- **Méthode de détermination de la D.L. 50**

La DL50 correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises (Figure I.10). On administre généralement le produit à des organismes vivants, répartis en plusieurs groupes, et ce, à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 %.

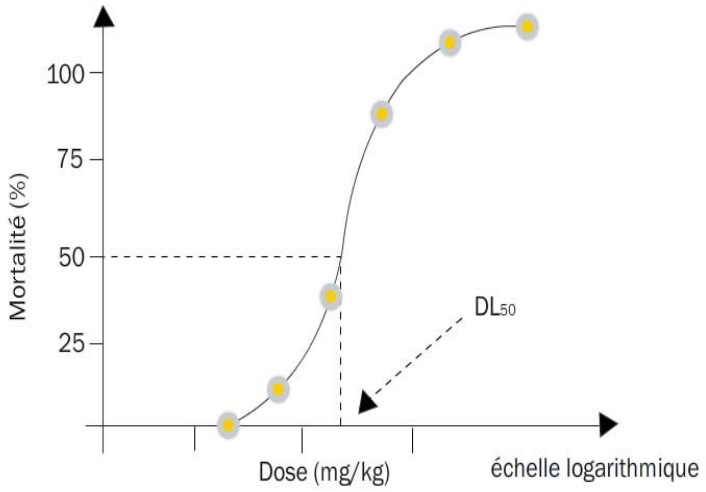


Figure I. 10. Détermination de la DL 50

Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des organismes.

Dans le cas ou il n'y a pas de mortalité, mais un effet néfaste, on parle de C.E. 50= Concentration Efficace provoquant un effet physiologique, biochimique, anatomique ou morphologique. La DE_{50} (dose efficace) est la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.

L'indice DL50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le toxique, le mode d'application, les conditions d'application.

I.3.2. Toxicité subaigüe (à moyen termes)

Elle diffère de la toxicité aiguë par le fait que une proportion significative de la population voire la totalité peut survivre à l'intoxication, bien que tous les individus aient présenté des signes clinique découlant de l'exposition au toxique. Elle correspond à des expositions fréquentes et répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines pour que les symptômes d'intoxication apparaissent. La toxicité subaigüe permet donc d'identifier et de prévoir les organes cibles (analyses afin de déterminer les altérations tissulaires, biochimiques, physiologiques ou génétiques provoquées) sur lesquels un produit exercera également une action en cas d'intoxication chronique.

I.3.3. La toxicité chronique (à Long termes)

La toxicité chronique fait suite à une exposition, généralement à de faibles concentrations, mais sur une longue durée. Elle se traduit souvent par des effets tels que des perturbations de la reproduction, des malformations lors du développement, des retards de croissance, des cancers, une baisse de l'immunité....

Ces effets de toxicité par accumulation (bioaccumulation) s'obtiennent tout au long d'une chaîne alimentaire: L'apparition des effets toxiques se fait au niveau des éléments terminaux de la chaîne trophique.

Un insecticide répandu à des doses de 0,02 ppm (0.000002%) peut se retrouvé concentré à 2500 ppm (0,25%) dans les graisses des consommateurs supérieurs 'prédateurs) (rapaces) dont il peut provoquer la quasi-disparition (**1 ppm =1 mg/kg (partie par million) ou 1 ppm=0.001 ml/l; 1ppm =0,0001%)** (Figure I.11).

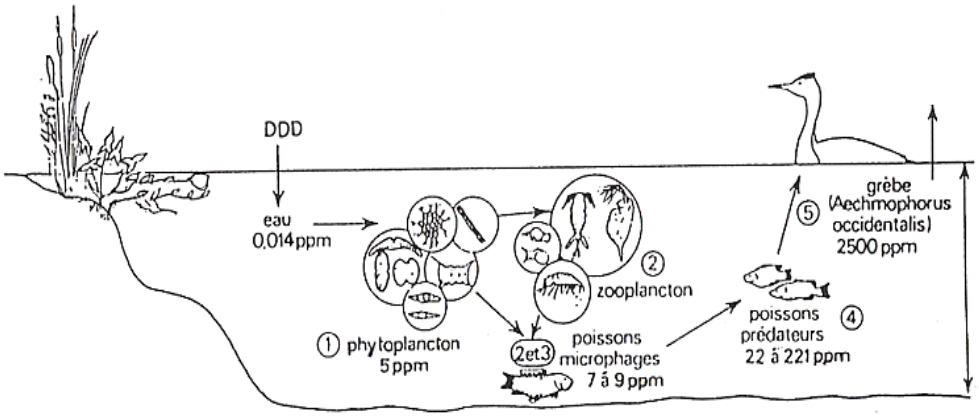


Figure I.11. Exemple de transfert d'un agent polluant dans une chaîne alimentaire.

Une des conséquences du processus de bioaccumulation est la biomagnification et la bioconcentration de substances le long de la chaîne trophique (Figure I.12), qui peut conduire à de graves déséquilibres écologiques tels que la disparition des communautés les plus élevées de la chaîne alimentaire.

Bioaccumulation = bioconcentration + biomagnification.

- **Bioconcentration**: Est l'accumulation du polluant à partir du milieu ambiant
- **Biomagnification**: Est l'accumulation du polluant dans un prédateur à partir de sa proie

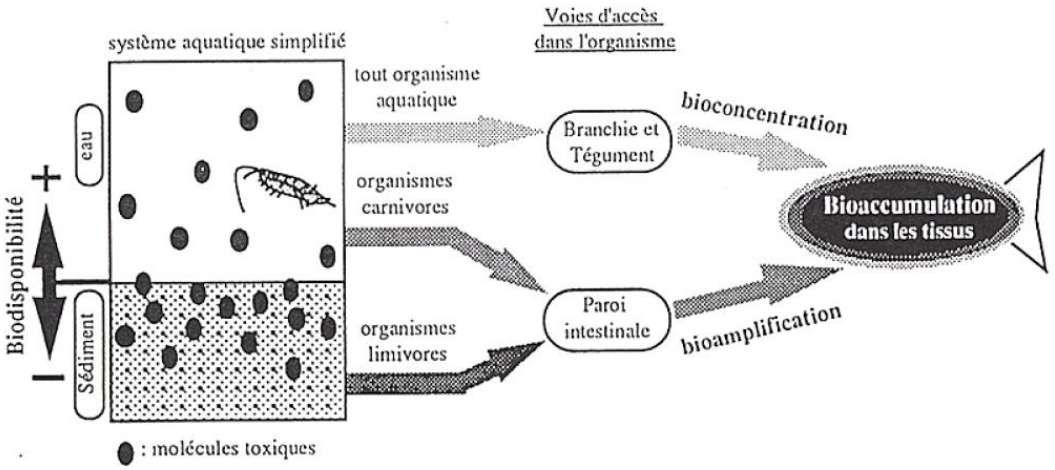


Figure I. 12. Schéma présentant les phénomènes de biodisponibilité et de bioaccumulation ainsi que les voies d'accès des toxiques dans les organismes aquatiques

I.4. Mode de pénétration des substances toxiques

Pour causer des effets toxiques, un produit chimique quelque soit sa nature doit tout d'abord entrer en contact avec l'organisme. Il existe différentes voies de pénétration des toxiques dans l'organisme.

- **Inhalation**: le toxique agit sous la forme gazeuse quelque soit son mode d'application. Il pénètre par les conduits trachéens respiratoires pour atteindre et agir sur les processus physiologiques des différents organes de **l'organisme**. C'est la principale voie de pénétration des toxiques dans l'organisme et souvent la plus sensible en raison de la fonction respiratoire qui amène à filtrer plusieurs de litres d'air par jour. La quantité de produit inhalé est fonction des caractéristiques physicochimiques des composés telles que la vitesse d'évaporation et la tension de vapeur.

- **Contact:** Certains produits chimiques réussissent à s'infiltrer dans l'organisme par la cuticule, au niveau des zones d'articulations, des membranes d'articulation, des pores glandulaires et par diffusion à travers les différentes couches cuticulaires.

- **Ingestion:** le toxique pénètre dans l'organisme par la voie buccale quelque soit son application.

- **Systémie:** le toxique pénètre dans l'organisme par la sève ou par consommation d'un aliment dont la sève est contaminée.

I.5. Sort des molécules dans l'organisme

I.5.1. Différentes phases d'action d'une substance toxique

I.5.1.1. Phase d'exposition

La phase d'exposition comprend tous les processus se produisant entre les divers toxiques ou les facteurs environnementaux (biotiques et abiotiques) ayant une influence sur eux comme (lumière, température, humidité, les organismes vivants). Des transformations chimiques peuvent se produire, de même qu'une dégradation, une biodégradation (par les micro-organismes) ou une destruction des toxiques. L'exposition des organismes vivants à des produits chimiques et aux polymères peut se produire par des moyens ou voies directs ou indirects.

- **Exposition directe**

L'exposition directe a été définie comme découlant du contact direct de la cible végétale ou animale avec le produit chimique durant toute la durée de son cycle de vie. L'exposition directe des êtres vivants à des produits chimiques se produit principalement par inhalation ou par contact cutané. Plusieurs facteurs sont pris en compte dans l'évaluation de l'exposition directe à une substance. Ils comprennent:

- l'état physique (solide, liquide, gaz) de la substance;
- la forme physique (poussière, granulé, fumée, brouillard,);
- la disponibilité du produit chimique s'il est présent en association avec d'autres substances;

- la tension de vapeur du produit chimique;
- la stabilité;
- la distribution en fonction de la taille des particules;
- La quantité, la durée et la fréquence de l'exposition;
- La solubilité dans les lipides et l'eau.

- **Exposition indirecte**

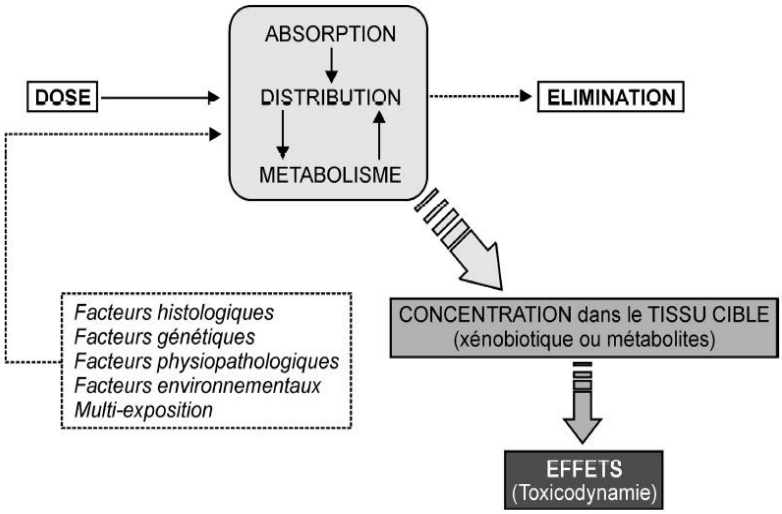
Les substances peuvent entrer dans l'environnement général par des flux de toxiques de diverses origines, par des émissions dans l'atmosphère, par les eaux et le sol ou des organismes vivants intermédiaires. L'exposition indirecte se produit par des contaminants présents dans les aliments, l'eau, l'air, la poussière; le sol et les organismes vivants. Une estimation de l'exposition indirecte devrait tenir compte de son taux de rejet, de sa capacité à la dispersion et de sa transformation dans l'environnement.

I.5.1.2. Phase toxicocinétique

Toute substance étrangère à l'organisme (xénobiotique), qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un contaminant, suivent le même cheminement dès qu'ils ont pénétré, et ce sont les mêmes phénomènes physico-chimiques, biochimiques ou biologiques qui vont présider à leur devenir.

La toxicocinétique est l'étude des mouvements dynamiques ou de la cinétique des xénobiotiques durant leur passage dans le corps. En outre, la toxicocinétique renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme agit sur une substance par l'intermédiaire des phénomènes d'**absorption**, de **distribution**, de **biotransformation**(Métabolisme) et **d'excrétion ou d'élimination** (ADME) (Figure I.13). La toxicocinétique a pour principal objectif de déterminer la quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (composé initial ou métabolites) elle y parvient.

Toxicocinétique = étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme. Equivaut à la pharmacocinétique, dans le cas des substances médicamenteuses.



FigureI. 13. Principales étapes Toxicocinétique

I.5.1.2.1. Absorption

L'absorption est le processus par lequel une substance pénètre dans l'organisme, la pénétration peut se faire par diverses façons telles que la diffusion passive par liposolubilité transmembranaire, le transport actif, la diffusion à travers des pores aqueux, la pinocytose et la phagocytose.

Deux éléments de ce processus sont importants à prendre en compte dans l'absorption:

- La quantité absorbée
- La vitesse d'absorption.

Ce phénomène dépend donc en premier lieu des propriétés **physico-chimiques de la substance** elle-même, c'est-à-dire sa **masse moléculaire**, son **degré d'ionisation**, sa **réactivité** et sa **solubilité**.

Les agents chimiques lipophiles sont mieux à même de traverser une membrane dont les constituants sont pour l'essentiel des lipides. En revanche, les molécules ionisées ont très peu de chances de franchir cet obstacle sous cette forme, sauf pour les très petites molécules qui peuvent dans certains cas diffuser au niveau des pores membranaires. Il existe généralement une bonne corrélation entre le caractère lipophile d'un xénobiotique et son degré d'absorption.

I.5.1.2.2. Distribution

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus. Les toxiques peuvent être distribués dans différents tissus de manière active ou passive.

La distribution ou le transport dépend de:

- La relation entre la dose externe et la dose interne qui dépend essentiellement du niveau d'absorption;

- Le niveau d'absorption est lui-même affecté par le caractère lipophile de la substance ou encore de l'efficacité des systèmes de biotransformation et de séquestration du toxique;

- La nature de la barrière à franchir: structure de la cuticule (tégumentaire, digestive et respiratoire), des cellules épidermiques, de membrane péritrophique intestinale du mésentéron et de membrane neurale axonale et synaptique;

- La taille des molécules, les petites molécules pouvant franchir une ou plusieurs membranes de manière passive;

- Les substances lipophiles peuvent plus facilement traverser une barrière cuticulaire;

- La membrane des cellules constitue ainsi une barrière efficace protégeant les cellules contre des insecticides hydrosolubles. À l'inverse, les insecticides hydrophobes (qui ne sont pas absorbés par la phase aqueuse, l'eau) peuvent s'accumuler et atteindre un seuil de toxicité.

I.5.1.2.3. Biotransformation

Suite à leur absorption et à leur distribution, la plupart des toxines sont bio-transformées par l'organisme en métabolites. Ceux-ci sont en général moins toxiques que les composés d'origine; toutefois, dans certains cas, leur toxicité est parfois amplifiée suite à leur bio-transformation.

N.B. Que l'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée la **biotransformation**, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites.

Au cours de l'évolution, les organismes vivants ont perfectionné des outils visant à favoriser l'élimination des xénobiotiques, ce qui constitue, en quelque sorte, un moyen de défense contre l'action néfaste de certains d'entre eux.

Lorsqu'un xénobiotique pénètre dans une cellule, il est rapidement pris en charge par des transporteurs membranaires, des pompes d'efflux qui vont l'exporter directement a l'extérieur de la cellule, ou par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX). Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) vont quant à elles généralement modifier le composé de façon à le rendre moins actif et exportable hors de la cellule.

Ces enzymes représentent un système complexe essentiel à la protection de l'organisme. Possédant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination des composés potentiellement toxiques, toute altération de leur régulation, expression et/ou de leur activité peut engendrer des conséquences néfastes à l'échelle de l'organisme.

Le processus de détoxication ou de biotransformation se déroule en trois phases regroupant différentes enzymes de biotransformation afin d'éliminer les groupements hydrophobes et de neutraliser les groupements réactifs des xénobiotiques (phases I et II) et des transporteurs actifs permettant d'éliminer les substances exogènes de l'organisme (phase III) (Figure. I.14.).

i. Phase I

Les **réactions de phase I** ou **réactions de fonctionnalisation** permettent la formation d'une nouvelle fonction chimique (-OH, -NH2, -COOH) rendant la molécule plus polaire, se qui favorise ainsi l'action des enzymes de phase II. Ces réactions sont le plus souvent des réactions d'oxydations catalysées par les P450s, mais il peut également s'agir de réductions, d'hydrolyses (Tableau I.5.).

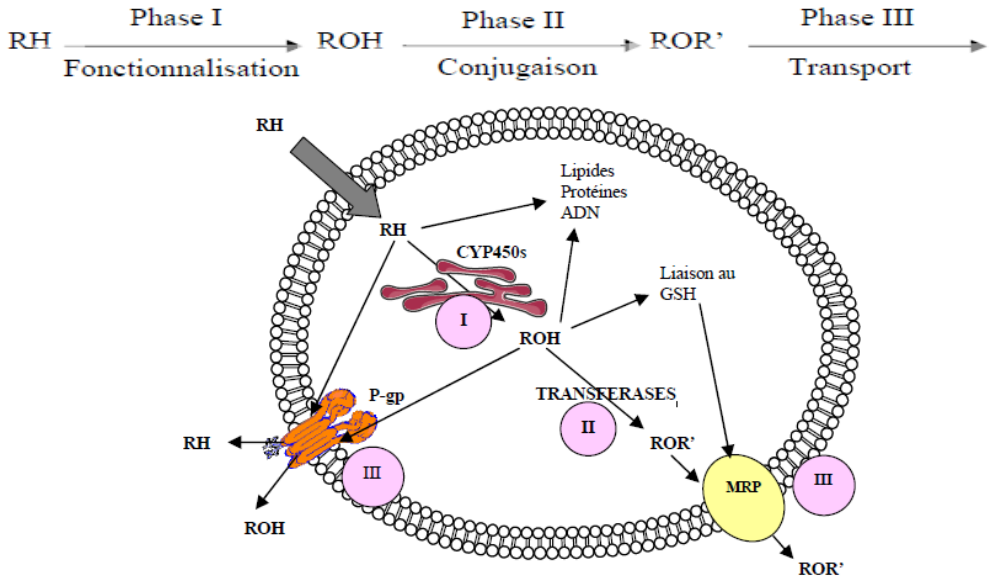


Figure I.14. Métabolisme des xénobiotiques.

I, II, III : phases du métabolisme - R' : sucre, sulfate, acétate, méthyl ; P-gp : P-glycoprotéine, cytochromes P450.

Tableau I. 5.Réaction de phase I

Réaction	**Enzymes**	**Exemples de réaction**	
Oxydation	Oxydase	Hydroxylation aliphatique	$R\text{-}CH_3 \rightarrow R\text{-}CH_2\mathbf{OH}$
Réduction	Réductase	Nitroréduction	$R\text{-}NO_2 \rightarrow R\text{-}N\mathbf{H_2}$
Hydrolyse	Hydrolase	Hydrolyse d'amide	$R\text{-}CONH_2 \rightarrow R\text{-}\mathbf{COOH} + NH_3$

Cependant, les métabolites formés par action des enzymes de phase I ne sont pas toujours dénués de toxicité et sont parfois plus toxiques que la molécule mère; de telles réactions sont qualifiées de « bio-activations ». Les principales enzymes de phase I sont **les monooxygénases à cytochromes P450** (CYP) mais il existe également les monooxygénases à flavines, des déshydrogénases, des époxydes hydrolases, des réductases, des oxydases et des carboxylestérases.

Chez les insectes, les CYP sont principalement connus pour leur rôle dans le métabolisme des xénobiotiques et dans la résistance aux insecticides. Toutefois, ils interviennent également dans des processus physiologiques essentiels à l'insecte allant du développement à la reproduction. Chez les insectes, la taille des familles de CYPs varie en fonction des espèces. Chez la majorité des insectes, le génome compte une centaine de CYPs. Les CYPs peuvent être impliqués dans le métabolisme de **molécules de signalisation endogènes,** notamment des hormones. Ces hormones stéroïdes contrôlent les mues larvaires ainsi que la transition de la larve en nymphe puis en adulte. Contrairement aux CYPs impliqués uniquement dans la détoxication des xénobiotiques, ces enzymes sont vitales puisque une inactivation de ces gènes entraîne de graves perturbations du développement, en particulier lors des transitions de stade larvaire, nymphal et adulte. Ces CYPs sont en général fortement conservés au cours de l'évolution.

D'autres CYPs sont impliqués dans le métabolisme de nombreux **composés exogènes** potentiellement toxiques pour l'organisme. Ces CYPs (enzymes de détoxication) à large spécificité de substrats ont une évolution rapide. Leur rôle dans la défense des insectes contre les composés allélochimiques de plantes est bien documenté. Les CYPs impliqués dans la détoxication sont le sujet de nombreuses études pour leur rôle dans la r**ésistance des insectes aux insecticides**. Nombreuses sont les études qui ont montré des niveaux plus élevés de CYPs corrélés à la résistance des insectes aux insecticides. Ces niveaux plus élevés peuvent être liés à l'amplification de gènes ou bien à une modification de la régulation de leur expression. Cependant, seules quelques études ont pu démontrer la capacité de certains CYPs à métaboliser des insecticides par des approches fonctionnelles.

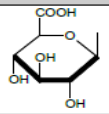
Donc chez les insectes les processus biochimiques mises en œuvre pour métaboliser les substances toxiques peuvent donner **un produit moins toxique (détoxification) chez les insectes résistants** ou plus toxique (activation), ou l'accumulation et l'élimination du produit et de ses métabolites.

ii. Phase II

Les **réactions de phase II** ou **réactions de conjugaison** permettent l'ajout d'un groupement hydrophile ou polaire soit sur le xénobiotique inchangé, soit sur le ou les métabolite(s) fonctionnalisé(s) produit(s) lors de la phase I. Les réactions de phase II sont principalement catalysées par 3 familles d'enzymes: **les UDP-glycosyltransférases (UGT), les glutathion-S-transférases (GST) et les sulfotransférases**, dont les UGT sont les enzymes majeurs de la classe II (Tableau I.6.).

Ces réactions de conjugaison augmentent l'hydrophilie de la molécule facilitant ainsi sa prise en charge par des protéines d'efflux conduisant à son transport et son élimination.
Cependant, les **conjugaisons ne conduisent pas toujours à l'élimination du composé et peuvent au contraire être source de toxicité**. Les réactions de phase II confèrent également un caractère hydrosoluble aux molécules et facilitent d'autant leur excrétion, sauf pour les réactions d'acétylation et de méthylation.

Tableau I. 6. Réaction de phase II

ROH + R'H → ROR'			
Réactions	**Enzymes**	**R'**	
Glucuronoconjugaison	UDP-glucuronosyl transférase	Acide glucuronique	
Conjugaison au glutathion	Glutathion-S-transférase	Glutathion	Acide γ-glutamique -S-Cystéine Glycine
Sulfoconjugaison	Sulfotransférase	Sulfate	$-SO_3H$
Méthylation	O-, N-, S-méthyl transférase	Méthyl	$-CH_3$
Acétylation	N-acétyltransférase	Acétyl	$-CO-CH_3$

iii. Phase III

Les **protéines de phase III** permettent l'élimination active des xénobiotiques inchangés polaires et/ou de leurs métabolites conjugués hydrophiles. Ces transporteurs membranaires peuvent se situer sur la face apicale ou basolatérale de la cellule et ainsi éliminer les composés dans le sang, la lumière intestinale, la bile, l'urine. Cette excrétion permet ainsi une élimination rénale, fécale ou un cycle entéro-hépatique, responsable d'un temps d'élimination des médicaments anormalement élevé.

Ces transporteurs de phase III sont des systèmes de transport actifs, utilisant l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP pour transporter les substrats à travers les membranes biologiques.

Le métabolisme des xénobiotiques chez les végétaux peut, comme pour les animaux être divisé en trois phases. Pour ces organismes, les réactions de fonctionnalisation (Phase I) et de conjugaison (Phase II) sont couplées à un procédé de stockage (Phase III). Les plantes, à l'inverse des animaux, ne possèdent pas de système excréteur à l'exclusion d'une exsudation racinaire très limitée. Les conjugués solubles sont donc stockés dans les vacuoles alors que les composés insolubles sont incorporés dans les parois cellulaires. Toutefois, par leurs aptitudes à métaboliser un grand nombre de xénobiotiques, les plantes ressemblent à de nombreux égards aux animaux. Cette ressemblance se retrouve aussi bien au niveau des systèmes métaboliques visant à éliminer les polluants qu'au niveau des systèmes antioxydant

I.5.1.2.4. Excrétion

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. Les mécanismes de transfert trans-membranaires impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques et de leur(s) métabolite(s) sont ceux décrits plus haut: diffusion passive, filtration et transport actif.

I.5.1.3. Phase toxicodynamique

La Toxicodynamie se préoccupe de l'interaction du xénobiotique avec sa cible et de l'effet toxique que cela produit. Les interactions entre ces deux domaines déterminent la toxicité d'une substance. De façon générale, plus la forme toxique d'un xénobiotique est capable d'atteindre la cible et plus cette dernière est sensible à l'agent exogène et plus l'effet toxique sera important. Tous les effets toxiques découlent de l'interaction entre un xénobiotique (produit d'origine ou métabolite) et un constituant de l'organisme (membrane biologique, enzyme, ADN). L'analyse toxicodynamique s'intéresse spécifiquement à décrire et à comprendre la relation qui existe entre la dose d'un xénobiotique et la réponse toxique. Elle vise également à expliquer les mécanismes d'action impliqués dans la production des effets toxiques qui se manifestent dans diverses cibles biologiques (récepteur, cellule, organisme, population). La toxicodynamie s'intéresse donc à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

Les modèles toxicocinétique-toxicodynamique sont des concepts qui simulent les processus traitant la toxicité au niveau des organisations au fil du temps, ils fournissent également un cadre conceptuel pour mieux comprendre les causes de la variabilité de sensibilité des différentes espèces au même composé (Figure I.15).

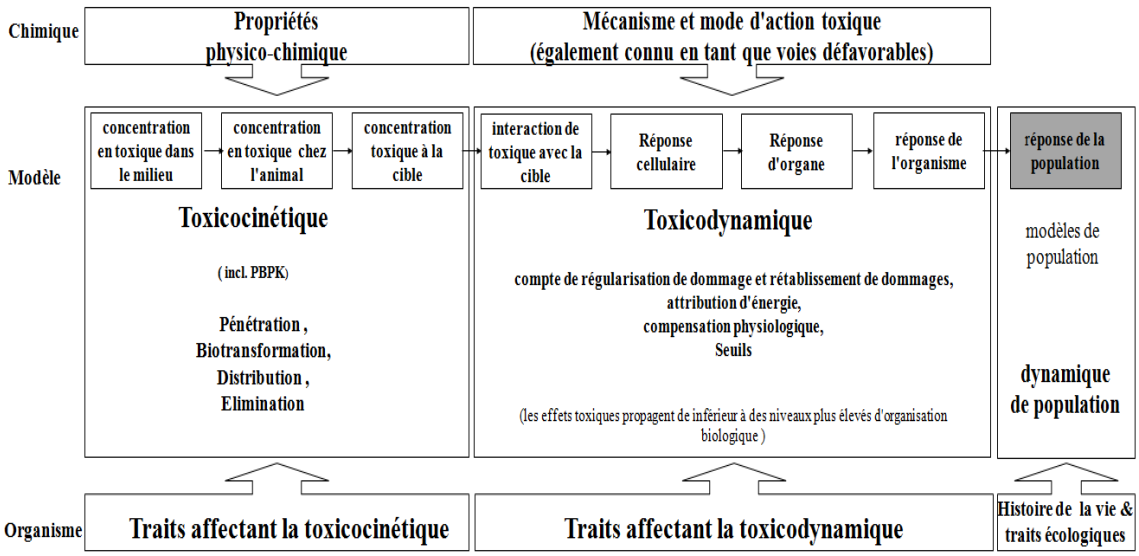


Figure I. 15. modèle de mécanisme d'effet pour l'écotoxicologie.

I.5.2. Toxicités particulières des polluants

I.5.2.1. Immunotoxicité

Le système immunitaire est la cible de xénobiotiques d'origines très diverses : médicaments, métaux, produits phytosanitaires, polluants de l'air, cosmétiques, additifs alimentaires, etc. L'immunotoxicité peut être définie donc comme l'ensemble des effets délétères provoqués par un xénobiotique ou par tout autre constituant biologique ou physique de l'environnement sur le système immunitaire, à la suite d'une exposition professionnelle,

environnementale ou thérapeutique. Divers types d'effets immuno-toxiques sont envisageables incluant **l'immuno-suppression** qui peut favoriser les infections et les tumeurs et **l'immuno-stimulation** qui se manifeste par le développement d'une maladie auto-immune ou par un syndrome allergique hypersensibilité.

Un même agent immuno-toxiques peut agir à la fois comme antigène ou haptène pour induire une hypersensibilité spécifique, et comme immuno-modulateur pour modifier la réponse immunitaire à un ensemble d'antigènes de l'environnement.

L'immuno-toxicologie étudie ces différents effets. Elle couvre l'étude des altérations immunologiques et elle utilise une combinaison d'approches multiples incluant:

- La mise au point et l'utilisation de tests in vitro et in vivo pour prédire un effet immuno-toxique;

- L'évaluation clinique et l'enregistrement des accidents immunotoxiques, ainsi que l'établissement de la relation causale entre la maladie observée et l'exposition à un agent;

- L'étude épidémiologique des modifications immunologiques survenant dans les populations exposées;

- l'étude des mécanismes d'action immuno-toxique aux niveaux cellulaire et moléculaire.

I.5.2.2. Hépato-toxicité

L'hépato-toxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères.

I.5.2.3. Neurotoxicité

La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux central, les nerfs périphériques ou les organes sensoriels. Elle se manifeste généralement par des symptômes et des effets. Comme pour l'ensemble des substances toxiques, ces effets dépendent des caractéristiques propres des substances (structure chimique et physique, présence d'impuretés), des conditions d'exposition (dose, durée, fréquence et voie d'exposition), des facteurs inhérents à l'individu (bagage génétique, âge, sexe et système immunitaire) et de facteurs environnementaux (température, humidité et lumière). Une substance chimique est reconnue comme neurotoxique si elle est capable d'induire un état de dysfonction nerveuse temporaire ou persistant ou, encore, une altération de la structure chimique ou physique du système nerveux. L'exposition aiguë, ou à faible dose, à un neurotoxique peut donner lieu à des symptômes subjectifs tels les céphalées, la nausée, les étourdissements, mais l'effet est souvent réversible.

Chez les adultes, la neurotoxicité touche plus facilement le système nerveux périphérique car le système nerveux central est protégé d'une série d'agents chimiques par la barrière hémato-méningée. Cependant, certaines substances très petites ou lipophiles sont susceptibles de passer cette barrière et d'atteindre le système nerveux central.

I.5.2.4. Néphrotoxicité

La Néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration.

I.5.2.5. Tératogénicité

C'est la propriété d'une substance de provoquer des anomalies structurales ou fonctionnelles permanentes au cours de la période de développement embryonnaire ; elle fournit des informations sur le risque potentiel pour le fœtus résultant d'une exposition de la mère durant la gestation.

L'embryotoxicité est maximale pendant la phase de segmentation de l'œuf par division des blastomères (cellules résultant de la division de l'œuf fécondé), mais ces derniers peuvent réparer les lésions limitant ainsi les risques tératogènes. Les risques sont par contre très importants au cours de l'embryogenèse, phase pendant laquelle les feuillets externes et internes différenciés forment les différents organes et présentent une grande sensibilité aux agents chimiques. La déviation de la morphogenèse s'effectue au cours de cette période qui est variable selon la nature des organes ($7^{ème}$ au $9^{ème}$ jour de gestation pour le système nerveux, $11^{ème}$ au $13^{ème}$ jour pour les membres chez la ratte). Il est aussi très important de souligner que les substances tératogènes peuvent exercer leurs effets à des doses très faibles qui n'entraînent pas de troubles physiologiques chez la mère.

Selon Guy et *al*., (2003), les anomalies du développement sont le résultat de facteurs génétiques ou environnementaux, voire des deux. Si environ 25 % des anomalies congénitales sont génétiques, les médicaments sont à l'origine de 2 à 3% des malformations à la naissance

I.5.2.6. Cancérogénicité

Par « cancérogène », on entend une substance ou un mélange de substances chimiques qui induisent des cancers (tumeurs bénignes et malignes) ou en augmentent l'incidence. Le terme médical cancérogénicité désigne toute substance ou tout agent extérieur à l'organisme qui a la capacité, à petite ou à forte dose, sur une durée variable, de provoquer un cancer chez l'être vivant. Elle est caractérisée par des troubles de la prolifération cellulaire de certains tissus donnant naissance à des tumeurs hyperplasiques bénignes ou malignes, métastasiques ou non. Dans le cas des substances cancérogènes, le danger d'accumulation serait plus grand

que dans celui des produits cumulatifs ordinaires, il résulterait non plus de l'accumulation du toxique lui-même, mais de ses effets qui, même à petites doses, seraient irréversibles.

Plusieurs pesticides se sont révélés posséder une actions cancérogène à certaines doses, chez certains animaux et par certaines voies d'administration : la thiourée utilisée dans certains pays contre la pourriture grise des oranges (cancer du foie chez le rat), l'herbicide aminotriazole (cancer de la thyroïde chez le rat), l'aramite (acaricide) et l'acétylaminofluorène (insecticide jamais autorisé) ont provoqué des cancers chez divers animaux, par différentes voies d'introduction.

I.5.2.7. Mutagénécité et génotoxicité

La Mutagénécité est la tendance naturelle d'une substance, à provoquer des mutations génétiques. Par « mutation », on entend un changement permanent affectant la quantité ou la structure du matériel génétique d'une cellule. Le terme « mutagène » désigne à la fois les changements génétiques héréditaires qui peuvent se manifester au niveau phénotypique et les modifications sous-jacentes de l'ADN lorsque celles-ci sont connues (y compris un changement portant sur une paire de bases déterminée ou des translocations chromosomiques). Le terme « mutagène » désigne les agents qui augmentent la fréquence des mutations dans des populations des cellules et/ ou d'organisme.

Autrement, la mutagenèse se traduit par des changements dans le patrimoine génétique (mutations) des cellules somatiques ou germinales avec alors possibilité de transmission à la descendance, résultant de modifications des bases azotées d'un gène ou de réarrangements de segments de chromosomes.

Les termes plus généraux « génotoxiques » et « génotoxicité » se réfèrent aux agents ou processus qui modifient la structure, le contenu informationnel ou la séparation de l'ADN, et notamment ceux qui endommagent l'ADN en interférant avec le processus normal de réplication ou qui altèrent sa réplication de façon non physiologique.

I.5.3.Facteur influençant la toxicité

Différents facteurs peuvent influencer l'effet toxique d'une substance étrangère et donc affecter la capacité de cette dernière à perturber le fonctionnement de l'organisme. Parmi ces facteurs, ceux liés au produit, à l'organisme et à l'environnement …

I.5.3.1. Facteurs liés aux produits

La forme physico-chimique sous laquelle une substance entre en contact avec l'organisme, peut jouer un rôle déterminant dans la réponse au toxique. Les polluants n'ont pas tous le même degré de toxicité. Ainsi, une forte exposition à un produit de très faible toxicité n'aura généralement que peu de conséquences nocives pour l'organisme. Par contre, une faible exposition à une substance très toxique pourra provoquer des effets nocifs

importants pour la cible. Chevallier et Pairain (1968), montrent que l'action toxique est d'autant plus rapide que la concentration est plus forte. Certaines caractéristiques physicochimiques, comme la grosseur des particules, la volatilité et la solubilité dans l'eau, peuvent influencer la réponse toxique.

I.5.3.2. Les facteurs liés à l'organisme

Tous les organismes ne répondent pas de la même façon à une dose toxique de pesticides. Certains organismes peuvent effectivement être plus sensibles que d'autres lors de l'exposition à un produit toxique. Par ailleurs, une même cible peut réagir différemment d'une exposition à l'autre.

I.5.3.2.1. Facteurs liés aux sexes et à l'âge

Chez l'animal, on connait de nombreux exemples de différences radicales entre les sexes dans les effets toxiques engendrés par l'exposition à certains xénobiotiques. Cette différence entre mâles et femelles est non seulement liée à l'existence de disparités physiologiques, mais elle est due aussi à des disparités dans les activités enzymatiques, les mécanismes de réparation génétique, les facteurs hormonaux, ou encore à la présence chez les femelles de réserves lipidiques plus importantes, réserves responsables d'une plus grande accumulation de toxiques lipophiles. Aussi même la sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les jeunes et les adultes. Autrement dit, la réponse d'une population à l'impact d'un polluant est aussi très dépendante de la condition physiologique et de la pyramide des âges au moment de l'exposition.

I.5.3.2.2. Facteurs liés aux poids

La toxicité d'une substance est différente selon le poids et la taille de sujet. Un gros animal a besoin d'une grande quantité de toxique pour extérioriser une réponse. La DL50 est inversement proportionnelle au poids, car le métabolisme et l'élimination d'un toxique sont d'autant plus important que le rapport entre la surface corporelle et le poids est grand (S/P plus élevé / individu petit).

I.5.3.2.3. Facteurs liés à l'état nutritionnel

Selon Viau et Tardif (2003), la présence des fibres dans les aliments peut contribuer à réduire l'absorption de certains xénobiotiques par suite de l'accélération du transit intestinal ou absorption des toxiques. Par contre une alimentation riche en matières grasses peut favoriser l'absorption de substances lipophiles. Une carence en fer et en calcium favorise l'absorption intestinale de cadmium. Un régime amaigrissant entrainant une perte trop rapide de lipide sur la remise en circulation de toxiques stockés dans les graisses de l'organisme. Une carence protéinique, réduira l'activité des mono-oxygénases les principaux enzymes de la biotransformation des toxiques. Cette diminution a différents effets sur la toxicité des produits chimiques (Toxification / Détoxification).

I.5.3.3. Facteurs liés à l'environnement

Certains facteurs environnementaux peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique (Lapointe, 2004). La température régit tous les processus biologiques (croissance, activité enzymatique, etc…). L'augmentation de la température, que ce soit du point de vue chimique ou physiologique, a pour effet d'intensifier l'action des substances toxiques, en facilitant le contact entre les organismes et les substances toxiques d'une part, et d'autre part en stimulant l'activité métabolique. Les organismes vont absorber ainsi, dans l'unité de temps, une plus forte quantité de substance toxique. Selon Mackauer et Kambhampati (1986), la lumière accroît aussi la sensibilité de nombreux déprédateurs par accroissement de leurs activités. L'activité des parasites est affectée par la luminosité. Lorsque la durée de l'action du toxique entre en jeu certains composés ont le temps d'être éliminés si l'absorption est lente avant que la dose totale nécessaire atteigne le site sensible.

I.5.4.Toxicovigilance et centre antipoison

I.5.4.1. Toxicovigilance

La toxicovigilance et la pharmacovigilance, développées autour de problématiques toxiques, s'appuient sur des logiques de cas, avec un diagnostic étiologique le plus souvent probabiliste et donc une notion d'imputabilité a caractériser (pathologie non spécifique de tel ou tel agent, existence d'autres facteurs de risque, multi-expositions, etc…).

La toxicovigilance est la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information.

La toxicovigilance est un processus actif de recherche, de détection, d'identification, de validation et de suivi d'effets néfastes encourus par une exposition à une substance toxique. Elle permet d'aider à identifier les cas sentinelles en relation avec une certaine exposition, et de déclencher des signaux sur des risques toxiques non identifiés auparavant. La toxicovigilance est basée sur l'évaluation médicale en profondeur des intoxications aiguës ou chroniques, et ce, même sur une base individuelle.

Selon l'OMS, la toxicovigilance est un processus actif d'identification et d'évaluation des risques toxiques existant dans une communauté et d'évaluation des mesures prises pour les réduire ou les éliminer. Son rôle est de déterminer si des empoisonnements ont été causés par des agents ou circonstances spécifiques, ou si certaines populations démontrent une incidence plus élevée d'empoisonnements. Elle peut aussi révéler s'il existe un problème toxicologique résultant, par exemple, de la reformulation d'un produit ou d'un changement de son emballage ou d'étiquetage, de la disponibilité d'une nouvelle substance d'abus ou d'une contamination de l'environnement. Son but ultime est donc de réduire l'incidence des empoisonnements en identifiant de nouveaux risques toxicologiques.

Comme toutes les vigilances, la toxicovigilance surveille des effets connus ou identifie des effets inconnus; elle ne se limite pas à apporter une réponse aux sollicitations relatives aux risques toxiques, mais s'attaque aussi en amont à la détection des signaux d'alerte toxique. Les différentes fonctions de la toxicovigilance sont:

- L'analyse des conséquences des expositions humaines aux xénobiotiques;
- La détection de situations à risque (connues ou inconnues);
- L'estimation et la documentation de l'impact sanitaire.

La toxicovigilance comporte :

a) le signalement par les professionnels de santé (…) de toute information relative aux cas d'intoxications aiguës ou chroniques et aux effets toxiques potentiels ou avérés résultant de produits ou de substances naturels ou de synthèse ou de situations de pollution, à l'exception de celles relevant du système national de pharmacovigilance.

b) L'expertise, l'enregistrement et l'exploitation de ces informations scientifiques et statistiques (…)

c) La réalisation et le suivi d'études ou de travaux dans le domaine de la toxicité pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution

I.5.4.2. Pharmacovigilance

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. Les objectifs de la pharmacovigilance sont d'améliorer les soins aux patients et la sécurité des patients dans le cadre de l'utilisation des médicaments et de soutenir les programmes de santé publique en fournissant une information objective fiable pour l'évaluation efficace du profil risque/bénéfice des médicaments.

I.5.4.3. Centre antipoison

L'organisation de la Toxicovigilance est basée sur le réseau national des centres antipoison (CAP) et des centres de Toxicovigilance (TV).

Un centre antipoison est un organisme spécialisé qui apporte des conseils et participe à la prévention, au diagnostic et à la prise en charge des intoxications. Les centres antipoison n'ont pas la même structure et les mêmes fonctions dans tous les pays mais ils assurent toujours un service d'information. Certains centres antipoison sont dotés d'un laboratoire de toxicologie et/ou d'une unité de prise en charge clinique.

Les centres antipoison (CAP) sont essentiellement des centres de réponse téléphonique dont les services sont offerts tant aux professionnels de la santé qu'au public. Les CAP constituent avant tout un système de recours aux soins, et non de notification comme la pharmacovigilance. Ce système est destine a répondre, notamment en cas d'urgence « à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil

concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement». **Ils participent à la Toxicovigilance.**

Les demandeurs peuvent recevoir de l'aide sur l'évaluation d'une situation potentiellement toxique afin de déterminer les risques pour la personne exposée ou sur la conduite à tenir face à cette situation. L'expérience doit permettre d'évaluer le risque en fonction de l'âge et du poids de la victime, de la nature du produit, de l'estimation de la quantité, du délai entre l'événement et l'appel, de la présence et de la nature des symptômes, du caractère intentionnel ou non, etc.

Le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance, a pour mission d'améliorer la santé de la population par la diminution de la morbidité et de la mortalité liées aux intoxications, aux événements indésirables et aux incidents liés à tout produit de santé, aux produits de consommation ou aux agents d'exposition environnementaux. Il a une fonction de vigilance et d'alerte sanitaire.

I.5.5. Evolution du concept de la surveillance environnementale

Pour évaluer l'état de sante des écosystèmes, plusieurs méthodologies ont été développées et testées ces dernières années. Ces méthodologies sont regroupes en deux approches interactives et parfaitement complémentaires:

i) l'**approche chimique** qui vise principalement à estimer qualitativement et quantitativement le comportement et le devenir des polluants de l'environnent dans les différentes matrices de l'écosystème (sédiments, eau et organismes vivants),

ii) l'**approche biologique** qui se base principalement sur l'étude de la réponse des organismes (à différents niveaux d'organisation biologiques) face a des agressions de l'environnement (e.g. pollution chimique, changements climatiques).

I.5.5.1. Evaluation du risque environnemental

Face à la grande diversité de la nature et de l'origine des polluants chimiques, des stratégies d'évaluation des risques des xénobiotiques ont été développées. L'évaluation du risque environnemental (ERA) est définie comme étant la mise en place d'une procédure permettant l'évaluation des effets des polluants et des activités anthropogéniques sur les écosystèmes en appliquant des méthodologies déjà maitrisées et validées a l'échelle expérimentale. La notion d'évaluation du risque environnemental comprend deux composantes:

i) l'évaluation des risques environnementaux : qui s'intéresse particulièrement a l'identification, la caractérisation et l'évaluation des éventuels effets des risques environnementaux.

ii) La gestion des risques environnementaux: il s'agit d'une étape complémentaire a l'évaluation des risques environnementaux, qui résume les démarches mises en œuvre pour trouver des solutions pratiques afin de gérer au mieux les risques d'exposition a de telles situations particulières de l'environnement. Elle peut être également une étape prédictive pour prévenir les comportements et les démarches nécessaires dans ce genre de cas.

Dans cette démarche, l'évaluation du risque environnemental peut être résumée en huit étapes:

- L'identification du risque : identification des effets et du risque des xénobiotiques pour l'environnement.

- L'évaluation de l'effet : c'est l'estimation des relations doses-effets ou degré d'exposition-effets des xénobiotiques. Cette étape permet de déterminer des niveaux seuils par rapport à l'exposition à un polluant chimique.

- L'évaluation de l'exposition : c'est l'estimation des doses et/ou des concentrations de polluants auxquelles sont exposés les différents compartiments de l'environnement ou les populations cibles directement.

- La caractérisation du risque : il s'agit de l'intégration des étapes d'identification, d'évaluation des effets et des risques pour déterminer les éventuelles perturbations qui peuvent avoir lieu.

- La classification du risque : il s'agit de classer les risques identifiés et évalués afin de décider de la nature de la démarche à suivre.

- La balance analyse du risque-avantage : cette étape dresse une comparaison entre les risques analysés et la rentabilité de la démarche proposée.

- La réduction du risque : cette étape intègre les différentes mesures préventives/curatives qui tendent à protéger l'environnement et les populations à risque. Elle peut conduire à des standards de sécurité environnementale.

- La surveillance : elle correspond à l'observation spatio-temporelle répétitive des éventuelles perturbations causées par les xénobiotiques dans l'environnement.

I.5.5.2. Surveillance chimique

Les premiers outils de la surveillance de la qualité environnementale ont reposé principalement sur le contrôle analytique des paramètres physico-chimiques et la détection/quantification des principales classes de polluants disperse dans l'environnement.

L'analyse qualitative et quantitative des xénobiotiques est réalisée au niveau de différentes matrices physiques (eau, sédiment/sols, air) et biologiques (organismes, fluides internes). Au fur et à mesure du développement croissant des industries chimiques, les recherches se sont orientées vers la détection et la quantification de nouvelles molécules synthétisées. Toutefois, malgré l'évolution des techniques des méthodes analytiques, la détection et la quantification de ces contaminants demeurent parfois difficile.

I.5.5.3. Surveillance biologique ou biosurveillance

Malgré que la surveillance chimique fournisse des informations sur la pollution des milieux par les xénobiotiques, elle ne permet d'étudier les effets biologiques et les conséquences écologiques qui en découlent. Dans la majorité des cas les techniques analytiques chimiques sont, incapables de détecter et quantifier les xénobiotiques présents dans les écosystèmes. L'approche biologique a été développée dans le but de pallier les insuffisances des analyses chimiques et pour déterminer l'effet des polluants chimiques sur le milieu. En complémentarité avec la surveillance chimique, la biosurveillance (biomonitoring) a été proposé et développé dans le but de permettre une meilleure évaluation de l'état de santé des écosystèmes naturels (Figure II.6.).

La biosurveillance est définie comme «l'utilisation des réponses à tous les niveaux d'organisation biologique (moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique, tissulaire, morphologique, écologique) d'un organisme ou d'un ensemble d'organismes pour prévoir et/ou révéler une altération de l'environnement et pour en suivre l'évolution». La biosurveillance se base sur l'étude de la réponse biologique des xénobiotiques qui peut être assimilée à des indicateurs biologiques. Elle contient quatre concepts : bio-indicateur, bio-intégrateur, bio-accumulateur et biomarqueurs (Figure I.16).

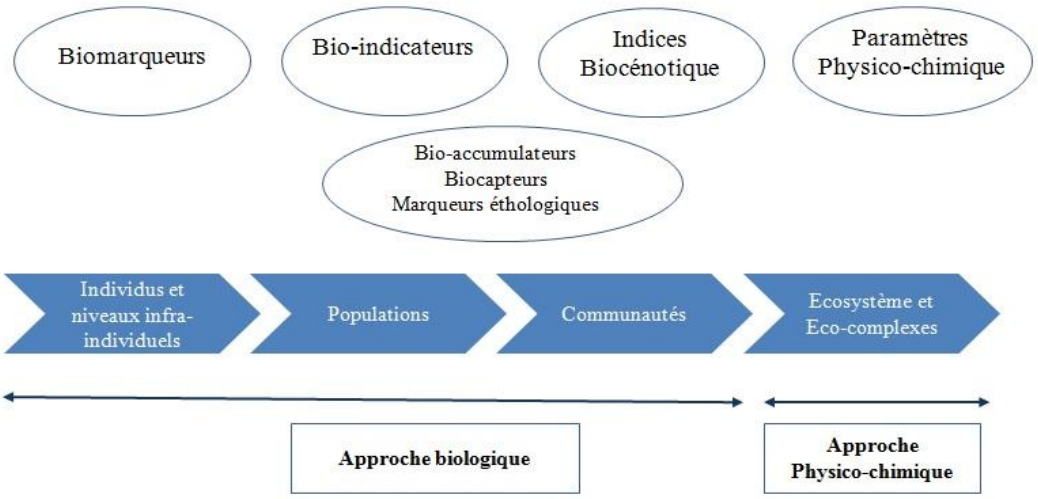


Figure I. 16. Représentation schématique des différents paramètres mesurables à différents niveaux d'organisation biologique pour évaluer l'état de santé des écosystèmes.

I.5.5.3.1. Bio-indicateurs

Un indicateur biologique est un organisme ou un ensemble d'organismes qui permet de façon pratique et sûre de caractériser l'état d'un écosystème ou d'un éco-complexe et de mettre en évidence aussi précocement que possible leurs modifications, naturelles ou provoquées. Plus précisément, les bio-indicateurs sont des organismes vivants utilisés de façon complémentaire aux mesures physico-chimiques pour indiquer la présence de polluants et/ou en mesurer leurs effets dans l'environnement.

Le bio-indicateur est défini comme un simple relais ne faisant référence qu'à des effets observables au niveau de l'individu se traduisant par des altérations morphologiques, tissulaires ou physiologiques. Les bio-indicateurs sont des organismes qui peuvent être utilisés afin d'obtenir des informations sur les variations spatiales et temporelles des concentrations de polluants bio-disponibles. Les principaux avantages associés à leur utilisation sont les coûts d'investissement et de suivi qui sont relativement faibles ainsi que la possibilité de mesurer un effet relativement rapide. Cependant, l'utilisation de bio-indicateurs présente certaines limites telles que la disponibilité non permanente de certaines espèces ou encore la possibilité d'interférence avec d'autres sources de stress et donc la difficulté d'interprétation des résultats.

I.5.5.3.2. Bio-intégrateur

Le bio-intégrateur se situe au niveau populationnel et/ou communautaire, en appréciant la variation densitaire et/ou spécifique dans des populations ou des écosystèmes (disparition ou apparition d'espèces, variation de la densité). Il prend toute sa valeur et sa fonction dans des études diachroniques ou synchroniques. Autour de certaines sources de pollution, il est parfois difficile de mettre en évidence des polluants à partir de leurs seuls effets morphologiques ou tissulaires, voire même de leur accumulation. D'autre part, les modifications biologiques provoquées par des polluants peu concentrés se distinguent

difficilement des fluctuations naturelles. Il est donc important de mesurer les effets au niveau des communautés, de manière à infirmer ou à confirmer les observations faites au niveau infra-individuel et individuel.

I.5.5.3.3. Bio-accumulateur

Le concept de bio-accumulateur se distingue totalement des autres (Biomarqueurs, bio-intégrateurs et bio-indicateurs) en ce sens, il n'est pas considéré comme un indicateur de réaction. Dans ce cas, l'organisme utilisé sert principalement de matrice pour le dosage de différents polluants suite à des mécanismes de transfert et d'accumulation. C'est une méthode qui permet d'étudier l'imprégnation de l'environnement par les polluants et de suivre l'évolution (spatiale et temporelle) de cette imprégnation. Contrairement aux concepts précédents pour lesquels il est indispensable de choisir les espèces « sensibles », en bio-accumulation on aura recours aux organismes les plus résistants possible afin de ne pas perturber les phénomènes d'accumulation.

I.5.5.3.4. Biomarqueur

Les biomarqueurs, sont utilisables pour étudier la biodisponibilité des contaminants. Ils indiquent que l'individu est soumis à un stress mais celui-ci est moins facilement extrapolable à l'ensemble des individus d'une communauté. Les biomarqueurs ont été proposés par plusieurs auteurs comme un outil fiable dans les études de biosurveillance qualitative et quantitative de l'exposition a différents agents agresseurs de l'environnement.

I.5.5.3.4.1. Définition

Koeman et *al*. (1993), parlent de biomarqueurs en tant que « modifications d'une réponse biologique pouvant être mise en relation avec une exposition et/ou un effet toxique d'un polluant». Selon Weeks (1995), un «biomarqueur» est une réponse biologique à un produit chimique qui induit un stress et peut donner une estimation de l'exposition ou une mesure des effets toxiques potentiels. Un biomarqueur peut être défini comme «un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental qui peut être mesuré dans des tissus ou des fluides corporels ou au niveau de l'organisme entier, et qui met en évidence l'exposition à un ou plusieurs polluants chimiques » (Figure. I.17.). Ce changement peut alors être associé à l'exposition en elle-même, aux effets toxiques ou à la sensibilité vis-à-vis du contaminant environnemental.

Les biomarqueurs correspondent donc à des paramètres biologiques (caractéristiques génétiques, protéines, métabolites…) qui permettent de caractériser un état physiologique, un état pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement. Un biomarqueur mesuré au niveau individuel ne trouve sa signification écotoxicologiques que lorsqu'il permet de décrire, d'expliquer, voire même de prédire, les effets des polluants sur les populations et communautés évoluant dans leur environnement naturel.

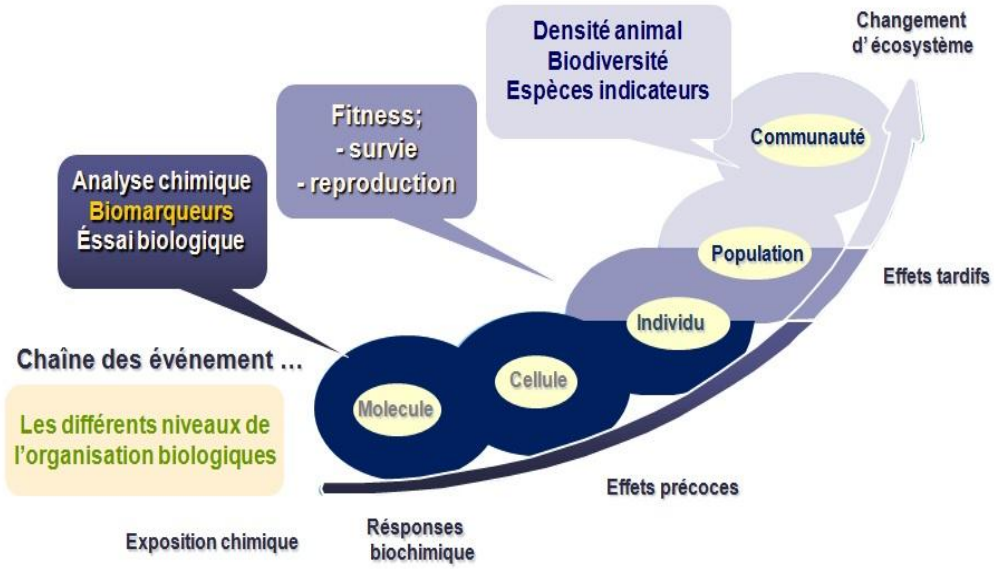


Figure I.17. Evolution de l'effet des xénobiotiques de l'organisme à la communauté

I.5.5.3.4.2. Classification des biomarqueurs

Delpedge et *al*., (1994), propose la classification suivante des biomarqueurs (Figure. I.18.):

- **Les Biomarqueurs d'exposition** : ils reflètent l'exposition d'un organisme, d'une population, d'une communauté a un contaminant ou un groupe de contaminants.

- **Les Biomarqueurs d'effet** : ils traduisent l'altération d'un organisme, d'une population, d'une communauté a un contaminant ou un groupe de contaminants. Ce qui ne permet pas de fournir des indications selon la nature de la contamination.

- **Les Biomarqueurs mixtes d'effet et d'exposition** : ils établissent une relation de causalité entre exposition et effet.

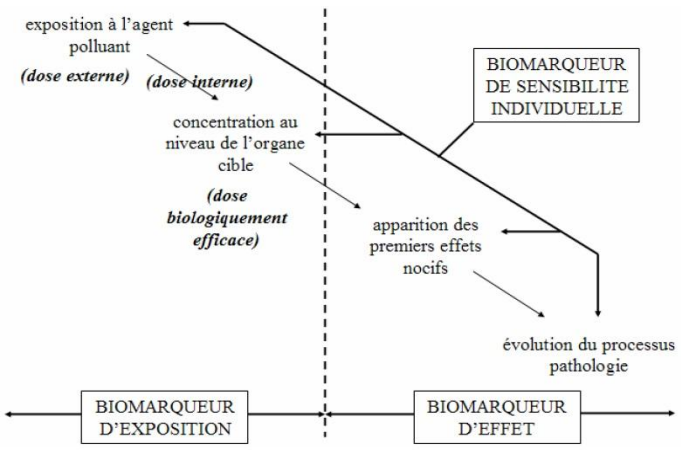


Figure I. 18. Classification des biomarqueurs de toxicité

Chapitre II. Aspect toxicologique des Aliments

Les aliments constituent probablement la partie de l'environnement humain la plus complexe au point de vue chimique et la plus susceptible d'être contaminée par des substances d'origine naturelle ou par des produits organiques et inorganiques, d'origine tant environnementale qu'industrielle. Cette contamination de l'alimentation peut se faire de façon accidentelle ou, s'il s'agit de produits liés à une technologie alimentaire particulière, de façon volontaire et, en principe, sécuritaire. Divers contaminants peuvent donc être captés par la chaîne alimentaire et ainsi être transférés à l'être humain par voie digestive.

La contamination environnementale de l'alimentation peut se faire sous deux formes: une contamination à long terme, à faible dose, résultant d'une diffusion graduelle de produits chimiques rémanents dans l'environnement et une contamination à court terme et à plus forte concentration, résultant d'une application directe, d'une libération accidentelle ou d'une contamination reliée au traitement des déchets. Les principaux contaminants chimiques des aliments qui sont:

- Les substances toxiques naturellement présentes dans les aliments (alcaloïdes, substances anti-nutritives, phytoestrogènes, etc.) ;

- Les substances toxiques d'origines environnementale naturelle (métaux lourds, nitrates, nitrites, radionucléides) ou anthropique (métaux lourds, NO3/NO2, dioxines, PCB, radionucléides) ;

- Les substances volontairement introduites dans les aliments ou au contact des aliments (NO3/NO2, additifs, arômes, auxiliaires technologiques, fumée déposée lors du fumage) ou fortuitement (résidus des produits phytosanitaires, de biocides, de médicaments vétérinaires - et pas seulement d'antibiotiques -, d'engrais azotés, de produits d'entretien et de maintenance, etc.).

- Les substances néoformées au cours des procédés de fabrication (acrylamide, triglycérides oxydés, acroléine, etc.).

- Les substances indésirables susceptibles de migrer à partir de matériaux en contact avec les aliments (matériels et matériaux d'emballage).

- les produits appliqués sur les cultures et sur les aliments entreposés ou directement additionnés aux aliments (pesticides, additifs alimentaires);

- les produits dont l'utilisation permet une accumulation dans les aliments (médicaments vétérinaires et résidus médicamenteux);

II.1. Substances naturelles nocives des aliments

Les contaminants alimentaires sont des substances de nature très variée qui sont présentes dans l'alimentation du fait soit d'une contamination naturelle par un organisme (ex.: mycotoxines), soit d'une contamination anthropique liée à la production de composants de l'aliment (ex. : pesticides), de procédés de modification de l'aliment (cuisson et fumage avec l'exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques) ou des processus de transfert entre le contenant et le contenu (ex. :bisphénols dans les bouteilles d'eau et les boîtes de conserve).

Parmi les contaminants alimentaires existant nous nous somme intéressée aux toxines naturelles. Les toxines naturelles sont des substances chimiques naturellement produites par des organismes vivants tels que des végétaux, des champignons (mycotoxines) ou bien des organismes marins. Ces toxines ne sont pas nocives pour les organismes qui les produisent, mais peuvent être toxiques pour d'autres êtres vivants. Généralement présentes dans des aliments d'origine animale et végétale, ces toxines peuvent être dangereuses si elles sont ingérées en quantités suffisantes. Afin de protéger la santé des consommateurs, il est essentiel de limiter au maximum l'exposition aux denrées alimentaires et aux aliments pour animaux contaminés.

II.2.1. Mycotoxine

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires sécrétés par des moisissures. Elles peuvent contaminer un aliment à chaque étape de production (récolte, manipulation, stockage, distribution…). En raison de la diversité de leurs effets toxiques et de leurs propriétés synergiques, les mycotoxines présentent un risque pour le consommateur d'aliments contaminés. Les mycotoxines peuvent provoquer de nombreuses pathologies parmi lesquelles le cancer mais aussi des désordres développementaux, des maladies du système immunitaire ou rénal (Voir chapitre III).

II.2.2. Toxine naturelle végétale

Les toxines végétales sont des métabolites secondaires, non indispensables à la vie de la plante. Elles ont un rôle de protection pour les plantes en éloignant d'elles les prédateurs et en les protégeant des maladies bactériennes et fongiques.

Inoffensives pour les organismes qui les produisent, ces toxines peuvent être toxiques pour les êtres vivants qui les consomment. Les plantes les plus toxiques sont celles dont la quantité ou la puissance de la toxine sont fortes. Elles ont été progressivement éliminées du répertoire des aliments consommés par l'homme mais peuvent néanmoins être responsables d'accidents comme, par exemple, des intoxications au cyanure avec des haricots de Java.

Les toxines végétales sont souvent synthétisées dans un organe spécifique, comme les feuilles, les racines, la fleur ou les fruits, puis peuvent circuler dans toute la plante. Elles ont ensuite tendance à s'accumuler dans les fleurs, les fruits et les graines des plantes annuelles, et

dans les racines, rhizomes, bulbes ou les écorces des plantes vivaces. Elles ont des structures moléculaires très variables et sont parfois présentes dans les plantes à des concentrations élevées.

Les fruits et légumes frais font partie d'un régime alimentaire équilibré. Toutefois, plusieurs fruits et légumes consommés contiennent de petites quantités de toxines naturelles. Ces dernières contribuent à la protection des végétaux et créent une résistance à des maladies et à certains types d'insectes. En outre, la population doit être sensibilisée à la présence de toxines naturelles dans ces fruits et légumes.

Les amandes contenues dans les noyaux de certains fruits (abricots, les cerises, les pêches, les prunes et les prunes à pruneaux) renferment une toxine naturelle appelée glycoside cyanogène. Toutefois, lorsque l'on mâche les amandes contenues dans le noyau de ces fruits, le glycoside cyanogène peut se transformer en acide cyanhydrique, qui est toxique pour les humains. La dose létale de cyanure varie entre 0,5 et 3,0 mg par kilogramme de poids corporel. C'est pour cette raison que l'on ne recommande pas de manger les amandes qui se trouvent à l'intérieur des noyaux de ces fruits.

Plusieurs types de glycoalcaloïdes sont produits naturellement par les pommes de terre, les plus courants étant la solanine et la chaconine. De faibles teneurs en glycoalcaloïdes produisent une saveur désirable chez les pommes de terre. Toutefois, l'ingestion de teneurs élevées de ce composé peut causer un goût amer ou une sensation de brûlure dans la bouche, ce qui est considéré comme un signe de toxicité. La plus grande partie de cette toxine naturelle est présente dans la pelure ou juste sous cette dernière dans les pommes de terre. Le verdissement des pommes de terre peut être un signe indicateur de la présence de la toxine. Il faut noter que, les glycoalcaloïdes ne sont pas détruits par la cuisson.

II.2.3. Toxines présentes dans les mollusques et les poissons

Les poissons, crustacés et mollusques peuvent élaborer des toxines ou concentrer dans leurs tissus des toxines élaborées par les organismes marins dont ils se nourrissent. Les produits marins étant très périssables, ils étaient auparavant consommés près des lieux de pêche. Avec les technologies modernes de conservation et de transport, on retrouve sur nos tables des poissons venant de partout dans le monde. Aussi, une bonne connaissance des risques potentiels de contamination est-elle nécessaire pour éviter des problèmes de santé autrefois inconnus sous nos latitudes.

À titre d'exemple, le ciguatera est un empoisonnement très fréquent causé par la ciguatoxine présente dans certains poissons tropicaux. Celle-ci est produite par une algue dynoflagellée commune dans les régions tropicales et sous-tropicales. Les symptômes, d'ordre gastro-intestinal et neurologique, apparaissent quelques heures après la consommation du poisson toxique: engourdissements et picotements autour de la bouche et aux extrémités, nausées, vomissements, diarrhée. Les signes neurologiques s'intensifient par la suite (faiblesse musculaire…), et des troubles cardiaques apparaissent à la longue (hypotension…). Les

symptômes sont réversibles si la consommation de poisson est arrêtée. Toutefois, certains effets peuvent devenir chroniques durant des semaines ou des mois. Les poissons le plus souvent impliqués dans ce type d'intoxication sont les poissons des mers chaudes du Pacifique et des Caraïbes, particulièrement le vivaneau, le mérou et le barracuda. **Ces espèces sont de plus en plus disponibles sur les marchés des pays tempérés.** Plus le spécimen est gros, plus importante est la concentration de toxine.

Certains poissons de la famille des scombroidés (thon, maquereau, albacore) contiennent un pourcentage élevé d'histidine. À défaut d'une réfrigération rapide, l'histidine se transforme en histamine sous l'action des bactéries. L'ingestion de poisson provoque alors des symptômes qui persistent pendant plusieurs heures: nausées, crampes abdominales, céphalées, baisse de la pression, rougeurs aux parties supérieures du corps et démangeaisons cutanées. L'histamine n'est pas détruite par la congélation, la cuisson, le fumage ou la mise en conserve. Le dosage de l'histamine permet de surveiller la qualité des produits.

II.2. Substances naturelles anti-nutriments des aliments

Les anti-nutriments agissent généralement sur l'assimilation ou l'utilisation des protéines, des minéraux et/ou des vitamines. Dont l'effet toxique est de rendre moins disponibles les nutriments, ou d'entraîner des pertes supplémentaires. Il en résulte un déséquilibre de la couverture des besoins, qui, non compensé, conduit à un état de carence pathologique.

II. 2.1. Inhibiteurs protéasiques

Les inhibiteurs protéasiques ou inhibiteurs d'enzymes (de trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidases, entérokinases) forment des complexes avec les enzymes et empêchent leur activité dans l'intestin (sensibilité différente selon les espèces de poissons).

Ils ont extrêmement répandus, interfèrent sur les protéases et les carbohydrases. Beaucoup d'anti-protéases dans les aliments d'origine animale, mais l'apport principal en alimentation humaine vient des graines de légumineuses et des céréales.

II. 2.2. Les substances anti-vitamines

Les anti-vitamines sont des substances capables de détruire des vitamines au sein d'un aliment et même dans le bol alimentaire, à l'intérieur du système digestif. Autrement dit, sont des substances capables de s'opposer à l'action d'une vitamine. Ces substances peuvent diminue ou annule ou inhibe l'action chimique d'une vitamine dans le corps.

↳ **Exemple**

- **Anti-thiamines ou thiaminases**

La thiaminase est une enzyme qui dégrade la thiamine donc la vitamine B1 on l'appel parfois « antivitamine B1 ». Certains poissons, mollusques, bactéries, plantes et arthropodes contiennent des taux importants de thiaminase. Il est donc évident qu'une alimentation trop riche en thiaminase entraine une carence en vitamine B1. Particulièrement dans le cas d'une alimentation peut variée avec un faible apport en thiamine, c'est principalement le cas d'une alimentation à base de poisson.

Un déficit en thiamine entraine des signes généraux, cardiaques et neurologiques. Amaigrissement, anorexie, insuffisances cardiaques, atrophie musculaire, troubles de la locomotion, troubles neurologiques, la paralysie des membres jusqu'à la mort.

II. 2.3. Substances anti-méralisantes

Les anti-minéralisants troublent l'absorption de métaux. Elles gênent l'utilisation digestive et métabolique des minéraux.

- **Effets antithyroïdiens les plus connus** : perturbation des mécanismes d'absorption d'iode, conduisant à un dysfontionnement de la thyroïde;

- **Effets plus généraux sur les cations métalliques divalents** : Ca^{2+}, mais aussi Fe^{2+}, avec des conséquences variées.

↳ **Exemple**

- **L'acide oxalique (dans la betterave, les épinards, la rhubarbe, le cacao ...)** peut se fixer sur le calcium, le fer, le zinc etc. et en diminuer la disponibilité.

- **L'acide phytique**, présent dans l'enveloppe des céréales, c'est-à-dire le son, **peut précipiter le calcium et d'autres minéraux** qui ont alors une forme insoluble. Mais certaines enzymes appelées phytases peuvent heureusement détruire l'acide phytique, par exemple **grâce aux microbes de la flore intestinale**, ou au cours de la f**ermentation du pain complet ou bis sur levain naturel**, ou encore au cours de l**a germination.**

Chapitre III. La pollution bactérienne

Les bactéries sont des *procaryotes,* êtres unicellulaires ne possédant ni noyau doté de membranes ni organelles, ce qui les distingue des *eucaryotes.* Il importe de noter que la classification dichotomique eucaryotes-procaryotes a été récemment remplacée par une division du monde vivant en trois super-règnes: les eubactéries, les archéobactéries et les eucaryotes. Tous les pathogènes humains connus faisant partie de l'ancien groupe des procaryotes appartiennent au super-règne des **eubactéries** ou bactéries.

Un certain nombre de bactéries libèrent des substances toxiques pour les êtres vivants qui les ingèrent ou qui entrent à leur contact. La production de substances extracellulaires est, après l'aptitude à envahir les tissus, la seconde stratégie globale utilisée par les bactéries pour infecter un hôte. Ces substances extracellulaires sont elles-mêmes regroupées en deux grandes classes: les lipopolysaccharides (LPS) associés à la paroi des bactéries Gram-, également appelés endotoxines, et les protéines extracellulaires appelées exotoxines.

III.1. Endotoxines

III.1.1.Étymologie et découverte des endotoxines

Le terme endotoxine tient son origine de la racine étymologique grecque scindant ce mot en deux parties distinctes : endon (signifiant à l'intérieur) et toxicon (le poison).

La découverte des endotoxines est apparue quelque peu après les postulats de Koch, à la fin du XIXe siècle suite à l'étude du choléra (*Vibrio cholerae*), par le célèbre chercheur Richard Pfeiffer. En effet, dans ces travaux, il a été remarqué qu'il existe une substance pyrogène qui est libérée lors de la lyse du vibrion provenant de la membrane externe de la bactérie.

III.1.2. Présentation des endotoxines

Les endotoxines sont des substances toxiques extracellulaires associées de manière constitutive à la membrane externe des bactéries Gram négatif (Figure III.1.). *Pseudomonas sp., Enterobacter agglomerans, Haemophilus influenzae, Klebsiella sp., Salmonella sp., Escherichia coli sp*., sont les genres les plus fréquemment retrouvés.

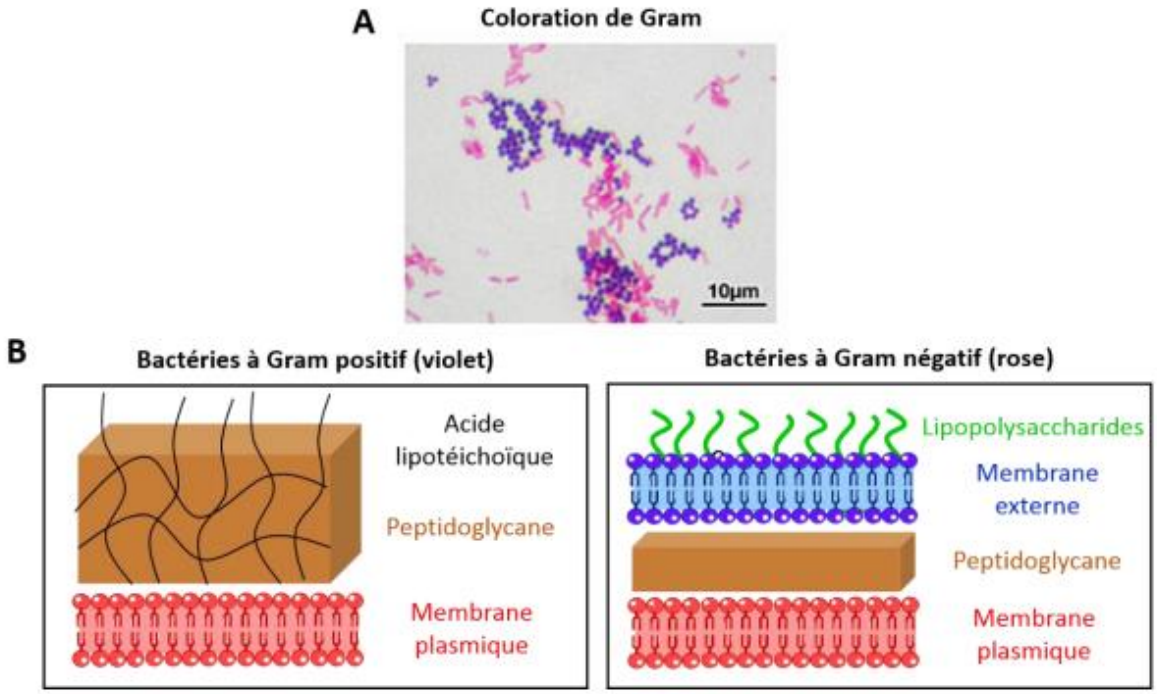


Figure III.1. Distinctions entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif

A. Observation microscopique de bactéries colorées avec la technique de la coloration de Gram, les bactéries à Gram positif apparaissent en violet et les bactéries à Gram négatif apparaissent en rose. B. Représentation schématique des constituants de la paroi bactérienne de ces deux types de bactéries, à gauche les bactéries à Gram positif et à droite les bactéries à Gram négatif.

Les endotoxines jouent un rôle important à la fois dans l'intégrité de la cellule et les relations que cette dernière entretien avec le milieu extracellulaire. Elles sont des molécules complexes, de poids moléculaire important et constituées à la fois d'une partie polysaccharidique et d'une partie lipidique. La partie lipidique, appelée « le lipide A », est responsable des activités toxiques du LPS et la partie polysaccharidique est responsable de ses activités antigéniques. Communément, l'appellation « LPS » désigne la forme purifiée tandis que le terme « endotoxines » désigne la forme LPS attachée à d'autres éléments de la membrane bactérienne.

Autrement, les endotoxines ce sont des lipopolysaccharides (LPS) constitués d'un lipide A enfoui dans la membrane externe de la bactérie et d'une partie polysaccharidique (chaîne O) émergeant à l'extérieur de la bactérie (Figure III.2.). Chaque genre et chaque espèce de bactérie produit un LPS spécifique.

C'est principalement lors de la lyse ou de la multiplication des bactéries que ces toxines sont libérées et produisent leur effet toxique. Ce dernier est provoqué par la fraction lipidique (lipide A: responsable de la toxicité de la bactérie), fraction la plus constante du LPS. Les endotoxines ont des propriétés differentes selon les espèces et le stade de développement des bactéries.

Le LPS est résistant à de nombreux agents physiques ou chimiques. Sa thermorésistante est très élevée (if faut un traitement thermique de 7 heures à 126°C ou de 30 minutes à 145°C en chaleur humide pour la détruire).

Les endotoxines produisent toutes les mêmes effets biologiques: toux, dyspnée, asthme, fièvre, leucocytose, coagulation intra-vasculaire disséminée, hypotension, état de choc et, à dose suffisante, le décès; tous les animaux sont susceptibles à des degrés divers aux effets toxiques de ces composantes bactériennes.

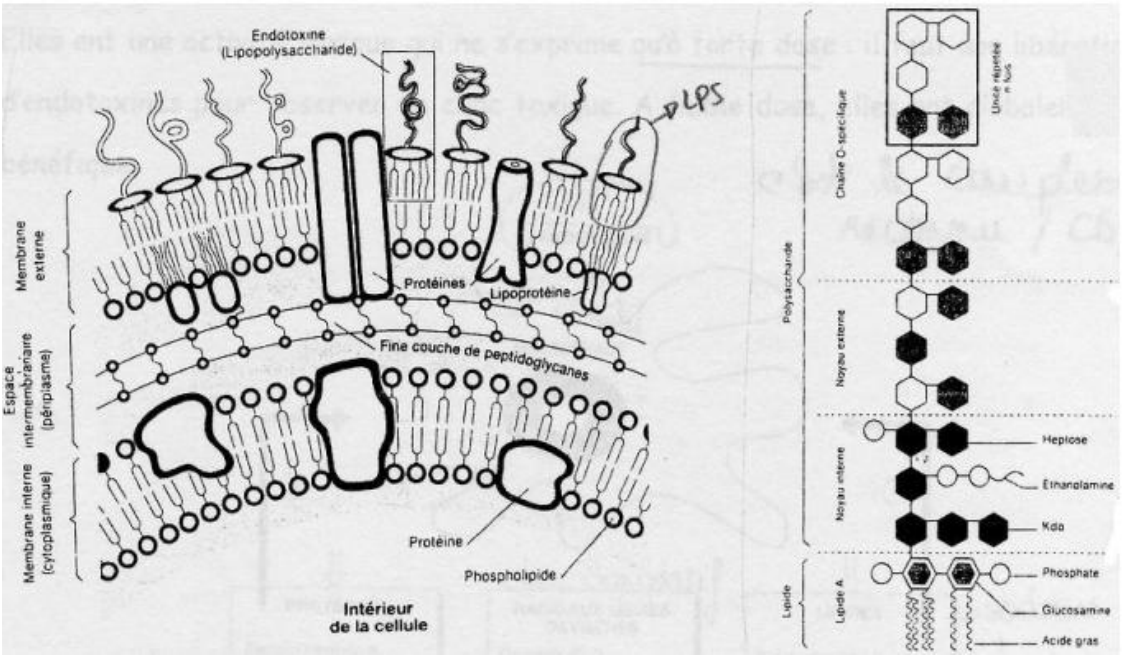


Figure III.2. Structure de la membrane des bactéries Gram négatif avec agrandissement de la partie de l'endotoxine

III.1.3. Structure chimique des endotoxines

Les endotoxines sont des LPS qui sont constitués de trois parties distinctes : ***i)*** le lipide A hydrophobe, ancré dans la membrane externe des bactéries, il constitue la partie proximale des LPS (environ 2,4 nm), ***ii)*** l'antigène O (pour « Ohne Kapsel » en allemand voulant dire « sans capsule ») de nature saccharidique, hydrophile et présent à la partie distale des LPS en contact avec le milieu extérieur (fréquemment entre 5 et 10 nm) et enfin ***iii)*** le noyau faisant le lien entre le lipide A et l'antigène O (environ 2 nm), avec une partie plutôt hydrophobe, le noyau interne, et une partie plutôt hydrophile, le noyau externe (Figure III.3).

Malgré cette structure biochimique commune, chaque espèce de bactérie exprime un LPS différent, c'est un peu la signature bactérienne : les éléments constitutifs de ces différentes parties peuvent varier d'une espèce bactérienne à une autre et certaines espèces peuvent disposer d'un LPS dépourvu d'antigène O et de noyau externe.

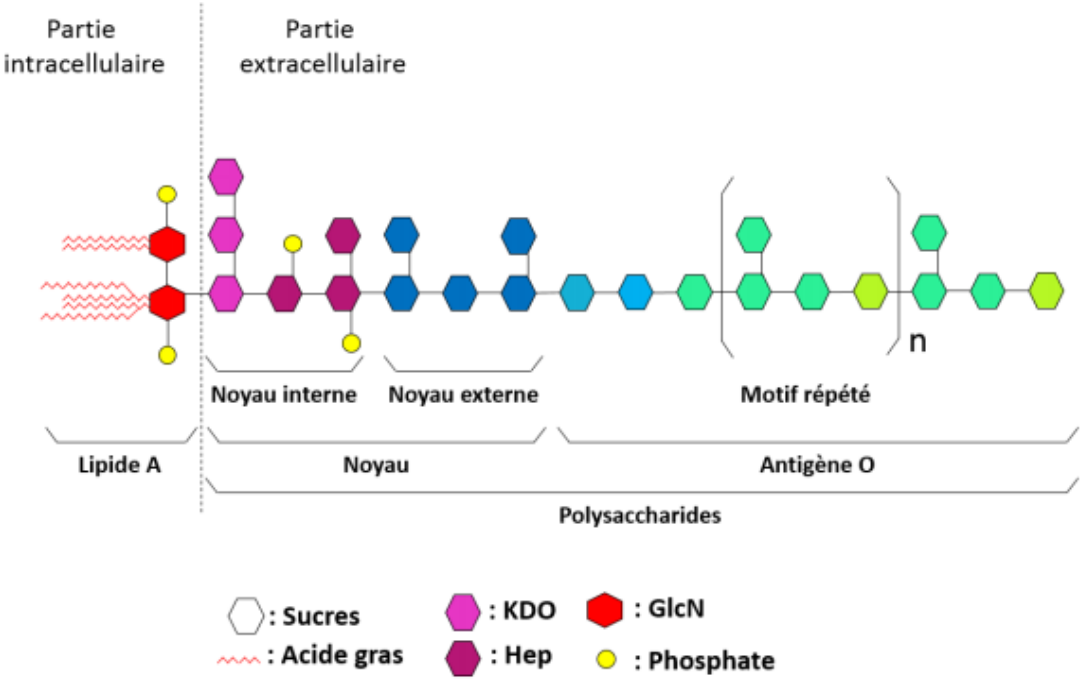


Figure III.3. Représentation schématique de la structure d'une molécule de LPS.

Représentation schématique de la structure d'une molécule de LPS Chaque molécule de LPS est composée d'une partie lipidique intracellulaire et d'une partie polysaccharidique extracellulaire. La partie lipidique est constituée du lipide A inséré dans la membrane bactérienne. La partie polysaccharidique située en surface de la bactérie comprend le noyau et l'antigène O.

KDO – acide 3 déoxy-D-manno-octulosonique ou kéto-déoxyoctanate ; Hep – heptose ; GlcN – glucosamine.

■ Lipide A

La structure du lipide A est fortement conservée parmi l'ensemble des bactéries à Gram négatif, elle est même quasiment identique au sein des bactéries d'une même famille. En s'insérant entre les phospholipides membranaires, il constitue le point d'ancrage des LPS dans la paroi bactérienne. Le lipide A le plus régulièrement décrit est celui d'*E. coli* (Figure III.4.) : il est constitué d'un disaccharide de glucosamines reliées en β-1,6 et phosphorylées par deux groupes phosphates. Le disaccharide est acylé par quatre acides gras (groupements β- hydroxymyristoyl) sur lesquels viennent se greffer deux autres chaînes d'acides gras (résidus laurate et myristate). Les seules variations de structure du lipide A résident dans la nature des sucres animés et dans la nature et le nombre d'acides gras. Le lipide A est responsable de la plupart des activités biologiques des LPS. La région du lipide A a pour fonction de fixer le LPS dans la partie externe de la membrane des bactéries. Elle est également responsable de la toxicité et de l'activité pro-inflammatoire. Les lipides A, sont alors reconnus par le système immunitaire et associé au TLR 4 (Toll-like receptor 4: est un récepteur membranaire). Et ceci, par l'activation du complément induisant un composé le C3b responsable du processus d'opsonisation.

«L'opsonisation est un processus biochimique par lequel une molécule (alors qualifiée d'opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (une bactérie ou une cellule du corps infectée par un agent pathogène) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines».

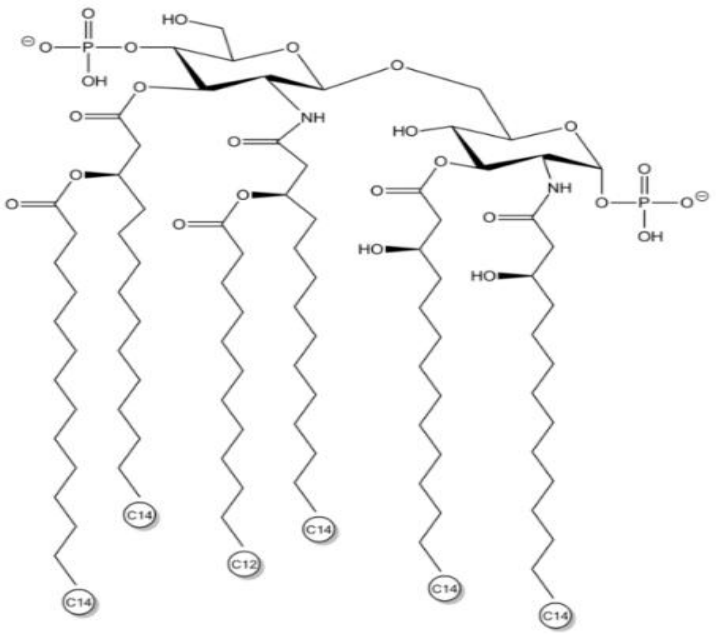


Figure III.4. Schématisation du lipide A des bactéries de l'espèce *Escherichia coli*
C12 – acide gras à 12 carbones ; C14 – acide gras à 14 carbones.

- **Noyau ou « core »**

Le noyau est composé d'hydrates de carbone et de dérivés d'hydrates de carbone. Il est divisé en deux parties distinctes : le noyau interne et le noyau externe. La partie interne, fortement conservée, est liée de façon covalente au lipide A par l'intermédiaire de l'acide 3 déoxy-D-manno-octulosonique ou kéto-déoxyoctanate (KDO). La présence de ce résidu KDO sur les molécules de LPS apparaît nécessaire pour la viabilité de la bactérie porteuse mais le nombre de résidus KDO par LPS peut être variable selon les espèces bactériennes. En plus de cette chaîne de KDO, le noyau interne est également composé d'une autre chaîne glucidique comprenant en général trois heptoses dont la conformation peut être modifiée par l'ajout de différents groupements : phosphates, pyrophosphates ou diphosphoéthanolamines. Le noyau externe est beaucoup plus variable. Relié au noyau interne dans la partie proximale et à l'antigène O dans la partie distale, il est généralement composé d'un nombre variable d'hexoses ordinaires comme le D-glucose, le D-galactose ou la Dglucosamine.

- **Antigène O**

L'antigène ou antigène somatique (soma = corps : antigène somatique = antigène du corps de la bactérie) est le composant spécifique d'un smooth LPS. L'antigène O est la partie externe non capsulaire des molécules de LPS, l'interface entre la bactérie et le milieu extérieur. Il s'agit de la partie la plus variable des LPS qui caractérise sérologiquement l'espèce bactérienne, d'où le nom « antigène ». D'un point de vue structural, l'antigène O est formé de la répétition (pouvant aller jusqu'à 50 fois) de plusieurs polysaccharides appelés « chaînes O ». Chacune de ces chaînes O est le produit d'assemblage de 1 à 8 monosaccharides dont plus d'une centaine ont été répertoriés jusqu'à présent (homopolymère ou hétéropolymère). La composition en sucres des chaînes O est de ce fait extrêmement variable.

Il est également possible de retrouver des sous-unités non glucidiques à la place des monosaccharides tels que des groupements O-acétyle, des acides lactiques ou glycériques… Ainsi, les antigènes O peuvent différer par leur composition en monosaccharides, leur nombre de chaînes O constitutives ainsi que par le mode de liaison de ces chaînes O les unes aux autres. Cette composition semble être corrélée à l'environnement de la bactérie. Quand il est présent l'antigène O agit comme un bouclier protecteur de la bactérie en tenant les potentielles molécules délétères à distance de la membrane (antibiotiques, agents antimicrobiens de l'hôte…). Cette fonction protectrice de l'antigène O explique pourquoi les bactéries qui en sont dépourvues sont moins viables. En effet, certaines bactéries peuvent être porteuses de molécules de LPS dépourvues d'antigène O. La chaine O (« Ohne Kapsel ») sont donc responsables de l'immunogénicité des pathogènes.

III.2. Exotoxine

III.2.1. Présentation des endotoxines

Les bactéries pathogènes produisent de nombreuses substances qui sont directement ou indirectement toxiques pour les cellules hôtes. Les protéines bactériennes sécrétées, habituellement des enzymes, qui tuent les cellules hôtes à de très faibles concentrations sont désignées exotoxines. Les exotoxines sont des protéines solubles, thermolabiles, à fort pouvoir toxique, antigénique et vaccinant et qui sont libérées en dehors de la cellule bactérienne, essentiellement par des bacilles Gram positif (il existe toutefois certaines bactéries à GRAM (-) qui peuvent synthétiser ces exotoxines).Ces toxines produites pendant la phase exponentielle de la croissance bactérienne. Elles sont fabriquées en quasi permanence, constituent un facteur supplémentaire de virulence. Elles jouent souvent un rôle central dans la pathogenèse d'une maladie bactérienne. Ces exotoxines bactériennes sont hautement spécifiques et s'attachent uniquement à certains récepteurs cellulaires (Figure III.5), alors que d'autres le sont beaucoup moins et provoquent, par exemple, une fuite du contenu intracellulaire grâce à leur activité sur la membrane cellulaire. Certaines de ces toxines bactériennes sont parmi les poisons les plus mortels qui soient connus: 1 μg de toxine botulinique est suffisant pour tuer un humain.

Selon Joly (2003), la plupart de ces toxines protéiques sont fortement antigéniques et peuvent être dénaturées, tout en conservant leur caractère immunogène. Cette caractéristique a permis la production de vaccins hautement efficaces et sécuritaires (vaccin antitétanique, antidiphtérique). Plusieurs de ces exotoxines sont codées par des éléments d'ADN extra-chromosomiques qui ne sont pas essentiels à la survie de la bactérie, ce qui explique l'existence de souches virulentes (toxigènes) et d'autres non virulentes.

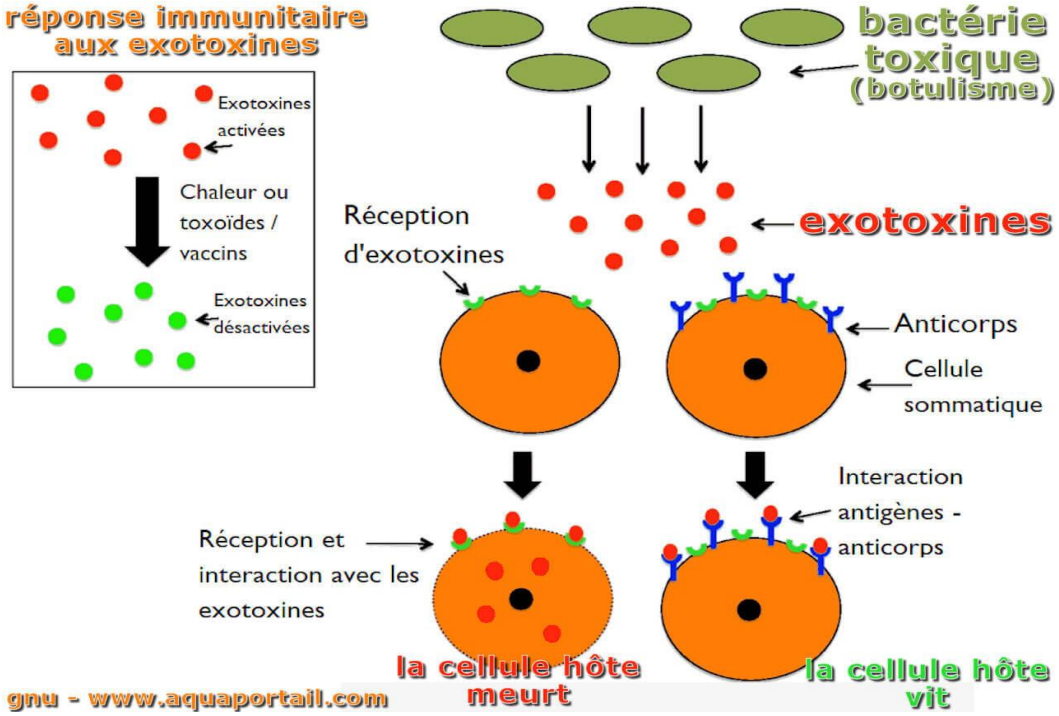


Figure III. 5. La réponse du système immunitaire aux exotoxines

III.2.2. Nature chimique et conséquences

Les exotoxines sont de nature protéique, ceci a plusieurs conséquences sur leur fonctionnement. Elles sont codées par des gènes et donc transmissibles si les gènes sont portés par des plasmides ou des phages.

Tableau III. 1. Nature génétique de quelques toxines

Toxine	**Micro-organisme**	**Support génétique**
Toxine tétanique	*Clostridium tetani*	Plasmide
Toxine botulique	*Clostridium botulinum*	Phage
Toxine diphtérique	*Corynebacterium diphtheriae*	Phage
Toxine de Shiga	*Shigella dysenteriae*	Chromosome
Vérotoxine	*Shigella spp* *Escherichia coli*	Phage
Toxine cholérique	*Vibro cholera*	Chromosome

Elles sont thermosensibles: elles sont facilement dénaturées par la chaleur et perdent ainsi leur activité toxique. Elles sont très immunogènes: leur présence dans l'organisme provoque la synthèse d'anticorps antitoxines, capables de bloquer leur activité toxique.

Ces deux propriétés sont exploitées en vaccination: il est possible de produire des toxines inactives (= anatoxines) par traitement thermique (40°C, pendant 2 semaines) ou chimique (formol ou glutaraldéhyde).

Les anatoxines ne présentent plus de pouvoir toxique, mais elles restent immunogènes et sont donc capables d'induire une réponse immunitaire protectrice (production d'antitoxines).

III.2.3. Classes d'Exotoxines

III.2.3. 1.Neurotoxine

Une neurotoxine est une toxine agissant sur le système nerveux, en bloquant ou modifiant l'activité de protéines membranaires présentes sur les cellules neuronales (neurones) telles que les canaux ioniques. Parmi les neurotoxines on peut citer les types suivant:

La toxine botulique (*Clostridium botulinum),* est un agent paralytique neuromusculaire. Elle bloque l'action des nerfs responsables de l'activité des muscles et elle aide à détendre les muscles qui sont en contraction constante (spasme).

- **La toxine tétanique** (*Clostridium tetani*) agit essentiellement sur le système nerveux central (moelle épinière), aux jonctions synaptiques entre les inter-neurones spécifiques des voies inhibitrices et le neurone moteur.

- **La tétanospasmine**, exotoxine produite par *Clostridium tetani*, la bactérie responsable du tétanos.

III.2.3. 2. Entérotoxine

Les entérotoxines sont des macro-protéines, produites par des bactéries pathogènes, et agissantes dans l'intestin de l'homme ou des animaux. Elles sont le plus souvent responsables de diarrhées (associées ou non à des dommages tissulaires). Ces molécules diffèrent sensiblement au niveau de leur structure et de leur mode d'action. Certaines d'entres elles (**toxine cholérique**, LT de *Escherichia coli*), agissent en activant un système cyclasique (adénylate ou guanylate cyclase) dans l'entérocyte, et provoquent un flux d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale. D'autres, par contre (**entérotoxine** de *Clostridium perfringens*, toxines A et B de Clostridium difficile, vérotoxine) provoquent par des mécanismes qui perturbent certaines fonctions cellulaires (synthèse protéique, perméabilité aux petites molécules), des dommages tissulaires dans l'intestin, associés à une réponse inflammatoire. La plupart de ces entérotoxines agissent par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire, qu'elles reconnaissent spécifiquement à la surface de l'entérocyte.

III.2.3. 3.Cytotoxines

Une cytotoxine est une toxine bactérienne, un anticorps ou un venin qui tue la cellule hôte, ou altère le fonctionnement; elle a des propriétés cytotoxiques. Les cytotoxines sont des substances ayant un effet toxique spécifique sur certaines cellules. Elles sont définies par leur cytotoxicité.

Un exemple de cytotoxine est la **toxine diphtérique**, est une protéine responsable des principaux symptômes de la diphtérie. Cette maladie, souvent mortelle chez les enfants, est liée une infection de la gorge par des souches productrices de toxine de la *Corynebacterium diphtheriae*.

III.3. Comparaison endotoxine et exotoxine

Les deux types de toxine apparaissent très différents. Sur le plan physiologique, l'effet toxique de l'endotoxine nécessite une multiplication importante de la bactérie, alors que l'exotoxine, active à très faible dose, agit même si cette multiplication n'a pas eu lieu.

Tableau III.2. Comparaison entre l'endotoxine et l'exotoxine

	Endotoxine	**Exotoxine**
Bactéries responsables	Uniquement Gram négatif	Gram positif et négatif
Localisation	Membrane externe de la bactérie	Extracellulaire (plutôt Gram +), Intracellulaire (plutôt Gram -)
Nature biochimique	Lipidique et polysaccharidique	Peptidique ou protéïque
Dose pour être active	Forte	Faible
Effets toxiques	Non spécifiques, choc toxique	Spécifiques, très variés selon les germes
Propriétés immunologiques	Faiblement immunogène, réaction non spécifique et spécifique	Fortement immunogène, réaction spécifique
Utilisation comme vaccin	Très peu	Depuis longtemps nombreuses applications
Traitement par sérothérapie	Non, peut-être dans l'avenir	Oui
Multiplication cellulaire nécessaire	Oui	Non
Instabilité (thermique, sensibilité aux solvants...)	Non	Oui

III.4. Anatoxines

Les toxines bactériennes peuvent être facilement dénaturées. Cette dénaturation conduit à la formation d'anatoxines, dépourvues de toxicité, mais gardant leur pouvoir antigénique.

Une anatoxine est, par définition, « une substance préparée à partir de la toxine d'un micro-organisme qui a perdu son pouvoir toxique mais conservé son pouvoir immunisant, et utilisée comme vaccin ». Une anatoxine correspond donc à une toxine bactérienne protéique détoxifiée, encore appelée « toxoïde ».

Ces anatoxines servent à la préparation des vaccins (anti-diphtérique, anti-tétanique, etc.) ou de sérums thérapeutiques (anti-botulique, anti-tétaniques, etc.).

III.5. Exemples de bactéries

III.5.1. Salmonelles

Les salmonelles forment un genre de protéobactéries appartenant à la famille des entérobactéries. Ce genre est caractérisé par des bacilles à coloration Gram-négative, non sporulants, la plupart du temps doués d'une mobilité propre grâce à des flagelles péritriches (à l'exception de *Salmonella Gallinarum*). La taille des bâtonnets varie entre 2 et 5 µm de longueur avec un flagelle sur 0,7 à 1,5 µm de largeur.

Comme toutes les bactéries à coloration Gram-négative, l'enveloppe des salmonelles est constituée de 3 éléments : la membrane cytoplasmique et la membrane externe étant séparées par un espace périplasmique constitué de peptidoglycanes. Cette dernière structure confère à la bactérie sa forme et sa rigidité et lui permet de résister à une pression osmotique relativement élevée dans l'environnement. Suite à l'analyse comparative des gènes codant pour les ARN ribosomiaux et grâce à des techniques d'hybridation ADN-ADN, il fut proposé que le genre Salmonella soit divisé en deux espèces distinctes : *S. enterica* et *S. bongori*. La première espèce est elle-même subdivisée en 6 sous-espèces : enterica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae et indica sur la base de critères phénotypiques.

En plus de cette subdivision en espèces et en sous-espèces, à l'heure actuelle, 2.541 sérotypes sont reconnus officiellement. Ceux-ci résultent des multiples combinaisons des antigènes somatiques O, de nature polysaccharidique, des antigènes flagellaires H, de nature protéique et, enfin, capsulaires (Vi). Les déterminants génétiques de ces facteurs sont suffisamment stables pour réaliser des enquêtes épidémiologiques fiables. Le type de classement en fonction des antigènes O et H porte le nom de schéma de Kauffmann-White.

Divers sérotypes de salmonelles peuvent provoquer des salmonelloses cliniques alors que d'autres sont responsables d'un état de portage sain chez différentes espèces animales. Les salmonelloses sont la seconde cause de toxi-infection alimentaire en Europe. Les infections sont dues principalement à quelques sérovars dont *Salmonella Enteritidis* et *Salmonella Typhimurium.* Les œufs et les produits à base d'œufs sont les principaux responsables des salmonelloses d'origine alimentaire. Les produits laitiers ne représentent qu'un faible pourcentage (Fromages : 1,9 %, Lait : 0,4%, Autres produits laitiers : 1,5%).

Le sérotype, sérogroupe ou serovar est l'ensemble des caractéristiques antigéniques de certains micro-organismes (bactéries, virus, champignons), permettant de différencier des souches appartenant à une même espèce.

Salmonella est une bactérie mésophile : son optimum de croissance est proche de la température corporelle des animaux à sang chaud (35-43°C). La limite de croissance inférieure se situe aux environs de 5 °C ; il est toutefois généralement admis que la plupart des sérotypes ne croissent qu'à partir de 7°C. Ceci indique qu'un contrôle efficient de la chaîne du froid en entreprises agroalimentaires est un des éléments essentiels afin d'éviter une

croissance de *Salmonella* dans les aliments. En dehors de la température, les deux autres facteurs pouvant substantiellement influencer la multiplication de *Salmonella*, sont le pH et l'a_w (activité de l'eau). L'optimum de croissance pour ces deux paramètres est 7,2 et 0,99, respectivement. La croissance est stoppée à des pH extrêmes (< 3,8 ou > 9,5) et à une valeur d'a_w inférieure à 0,94. Le degré d'acidité d'un produit peut donc constituer un facteur de protection au niveau de sa sécurité. L'ionisation des denrées alimentaires est un autre traitement qui peut avoir une influence sur la survie des salmonelles dans un aliment. Cette technique est très souvent utilisée aux Etats-Unis pour différentes applications, dont le contrôle des micro-organismes pathogènes dans les aliments.

Tous les sérotypes de salmonelles peuvent, causer une infection systémique chez les êtres vivants au statut immunitaire diminué, alors que la plupart engendreront une diarrhée, des vomissements et des douleurs abdominales. La gravité de la salmonellose est variable et nécessite parfois une hospitalisation et une réhydratation. L'évolution est généralement favorable en quelques jours chez l'adulte. Chez les personnes sensibles (système immunitaire affaibli par exemple), cette infection peut évoluer vers une forme septicémique ou localisée.

III.5.2. Campylobacter

Les bactéries du genre Campylobacter appartiennent au règne des eubactéries, de la classe des protéobactéries, de l'ordre des campylobactérales. À l'intérieur de ce dernier se trouve la famille des Helicobacteraceae, des Hydrogenimonaceae et des ampylobacteraceae. La famille des Campylobacteraceae compte trois genres : Arcobacter, Campylobacter et Sulfurospirillum. Le genre Campylobacter compte, à l'heure actuelle, 34 espèces (48 en incluant les sous-espèces). Campylobacter (du grec « bakteria » : bâtonnet, et « kampulos » : courbé), est un bacille gram négatif fin, incurvé, spiralé en « ailes de mouettes » ou hélicoïdal dont la taille est de 0,2 à 0,8 µm de diamètre et de 0,5 à 5 µm de longueur.

Les bactéries du genre Campylobacter sont à l'origine de la très grande majorité des cas de campylobactérioses humaines. La campylobactériose est une infection intestinale (zoonose) dont le principal réservoir est le tube digestif des oiseaux sauvages ou domestiques notamment des volailles. Les Campylobacter sont peu pathogènes pour les animaux et peuvent donc faire partie de leur flore commensale normale. D'autres animaux peuvent contribuer à leur diffusion comme les ovins et bovins voire les animaux de compagnie (chiens, chats) ou bien encore les rongeurs qui peuvent contaminer 24 l'environnement via leurs déjections. Certaines espèces de Campylobacter ont des réservoirs préférentiels. Par exemple, *C. jejuni* est essentiellement retrouvé chez les oiseaux tandis que *C. coli* colonise plus spécifiquement le tube digestif du porc. Des espèces plus rares telles *C. lari* ou *C. upsaliensis* seront retrouvées respectivement chez la mouette ou le chien.

La zoonose se transmet de l'animal à l'Homme le plus souvent par voie alimentaire (principalement volailles, mais aussi bovins ou eau contaminés), mais également par contact avec des individus, des animaux ou encore des carcasses infectés. La campylobactériose consiste en une maladie aiguë qui se guérit souvent de façon spontanée en quelques jours

(dans 4 cas sur 5) et qui est caractérisée par de la diarrhée, des douleurs abdominales, des vomissements, un malaise général et de la fièvre. Il y a souvent présence microscopique ou macroscopique de sang et de mucus dans les selles liquides nauséabondes. Les infections asymptomatiques sont fréquentes. Complications Rarement, la campylobactériose entraîne une septicémie ou une méningite. Des complications d'ordre immunologique peuvent se produire durant la convalescence : arthrite réactive, érythème noueux, syndrome de Reiter, syndrome de Guillain-Barré. Les personnes les plus à risque de complications sont les enfants mal nourris, les personnes immuno-supprimées et les nouveau-nés.

Chapitre VI. Les mycotoxines

Les champignons filamenteux possèdent une capacité remarquable à se développer sur des substrats variés et relativement simple dont ils arrivent à utiliser les éléments constitutifs comme nutriments. Au cours de leur développement, ils produisent aussi des métabolites secondaires. Le métabolisme secondaire fongique est très complexe et produit de nombreux composés de natures très différentes. Ces molécules sont synthétisées en réponse à différents types de signaux environnementaux (abiotiques et biotiques) et peuvent conférer à leurs producteurs des avantages compétitifs. Les champignons sont des « micro-usines » biologiques qui peuvent être mises à profit pour la production de composés d'intérêt pharmaceutique (antibiotiques, suppresseurs de tumeurs et immunosuppresseurs) et industriel (antioxydants, pigments, acides organiques, etc). Cependant, ils peuvent aussi produire un certain nombre de métabolites toxiques, nommées mycotoxines, qui sont dangereux pour l'homme et l'animal. Leur présence dans les denrées alimentaires est réglementée et ces mycotoxines sont responsables de pertes économiques principalement liées au déclassement des lots identifiés contaminés.

VI.1. Définition des mycotoxine

Le terme « mycotoxine » vient de la combinaison entre le mot grec « mycos » qui signifie champignon, et le latin "toxicum" qui veut dire poison. Ce terme est apparu pour la première fois dans les années 1960 pour dénommer les toxines qui étaient à l'origine d'une crise vétérinaire inhabituelle en Angleterre, dans laquelle près de 100 000 dindons ont été décimés d'une nécrose hépatique sévère et d´une hyperplasie biliaire. La cause de cette maladie a été attribuée à l'aflatoxine, un métabolite secondaire produit par le champignon *Aspergillus flavus* ayant proliféré sur les arachides contenus dans la nourriture de ces volailles. A partir de cet évènement, une véritable « ruée vers l'or » des mycotoxines voit le jour et perdura durant une quinzaine d'années (1960-1975), pendant laquelle de nombreux scientifiques ont rejoint des programmes de recherche bien financés.

Définir les mycotoxines en quelques mots s'avère une tâche très difficile, **ce sont des métabolites secondaires bioactifs élaborés sous des conditions environnementales particulières par la structure mycélienne de certains champignons filamenteux microscopiques se développant dans de nombreuses matrices alimentaires**. En sus de leur production dans le mycélium des champignons toxinogènes, les mycotoxines peuvent également se trouver dans les spores de ces micro-organismes, c'est le cas de la **trypacidine**, une mycotoxine véhiculée par les spores d*'Aspergillus fumigatus*. Ces métabolites sont qualifiés de secondaires car ils sont normalement synthétisés par le champignon à la fin de sa phase exponentielle de croissance et ne jouent, à ce titre-là, aucun rôle physiologique distinct, contrairement à ceux désignés universellement de primaires pour leur implication dans la vie, tels que l'ADN, les protéines, les sucres et les composés engagés dans la glycolyse.

Le rôle des mycotoxines pour leurs champignons producteurs n'est pas encore totalement compris. De nombreux travaux ont suggéré l'implication de ces molécules dans les

processus de **pathogénicité et de virulence du champignon face à son substrat**. Des études menées sur les trichothécènes dont le déoxynivalénol (DON) et le Nivalénol (NIV), ont relaté que ces mycotoxines produites par des espèces du genre *Fusarium*, jouent un rôle dans l'agressivité et la virulence de certains isolats vis-à-vis des céréales infectées comme le blé et le maïs. Ces toxines ne sont pas alors un pré-requis à l'infection mais elles contribuent vraisemblablement à l'évolution de la maladie. Outre leur premier rôle en tant que facteurs de virulence ou de pathogénicité, les mycotoxines aussi agissent en **désactivant les réactions de défense de l'hôte.** En effet, plusieurs études s'accordent sur le fait que les mycotoxines servent de "force défensive chimique" pour les champignons producteurs contre d'autres organismes compétitifs, y compris, de manière non exhaustive, les nématodes, les protozoaires, les insectes antagonistes ou d'autres champignons. Ces métabolites secondaires sont généralement désignés d'antibiotiques.

Sur le plan chimique, il s'agit de composés peu volatils et généralement de faible poids moléculaire. Ce groupe forme un ensemble très hétérogène de substances chimiques caractérisées par une grande diversité de structures (Figure VI.1.) allant de molécules simples (C4) à des composés hautement polymérisés formés de 6 à 8 chaînes carbonées.

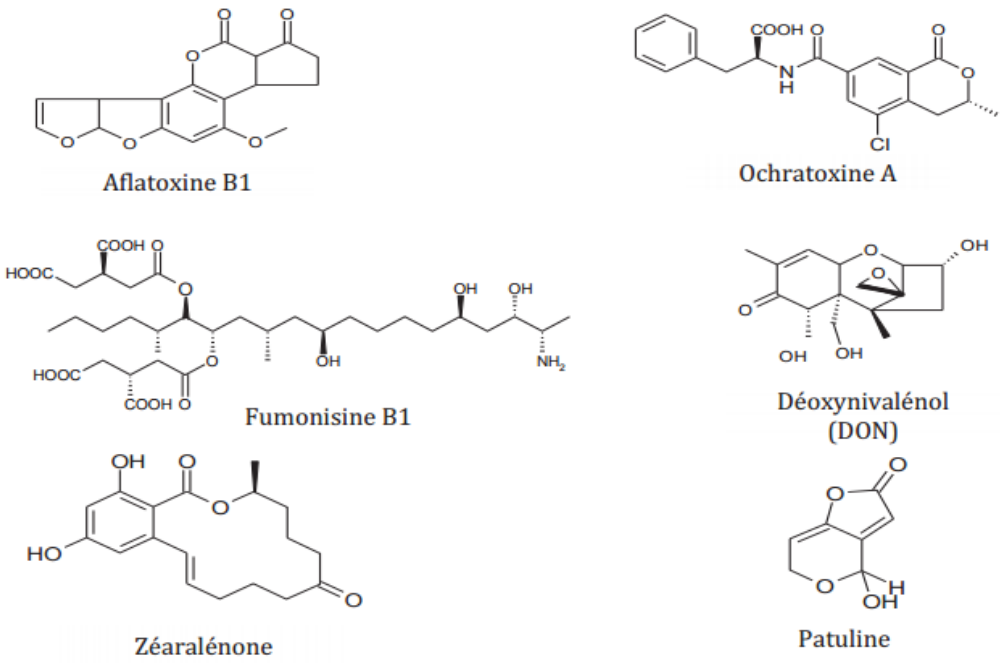


Figure VI.1. Les structures chimiques des mycotoxines majeures

Les mycotoxines sont donc des produits du métabolisme secondaire de moisissures pouvant se développer sur la plante au champ ou en cours de stockage et doués de potentialités toxiques à l'égard de l'homme et des animaux. Plus de 500 métabolites secondaires ont été identifiés mais seule une trentaine possède de réelles propriétés toxiques préoccupantes. Différentes voies métaboliques peuvent aboutir à la formation des mycotoxines. Ces dernières sont classées en 5 catégories selon leur structure et leur précurseur : les polycétides (PKS), les terpènes cycliques (TC), les peptides cycliques non-

ribosomiques (NRPS), les indoles alkaloïdes (DMATS) et les hybrides (PKS/NRPS) (Figure VI.2.) (El Khoury, 2016).

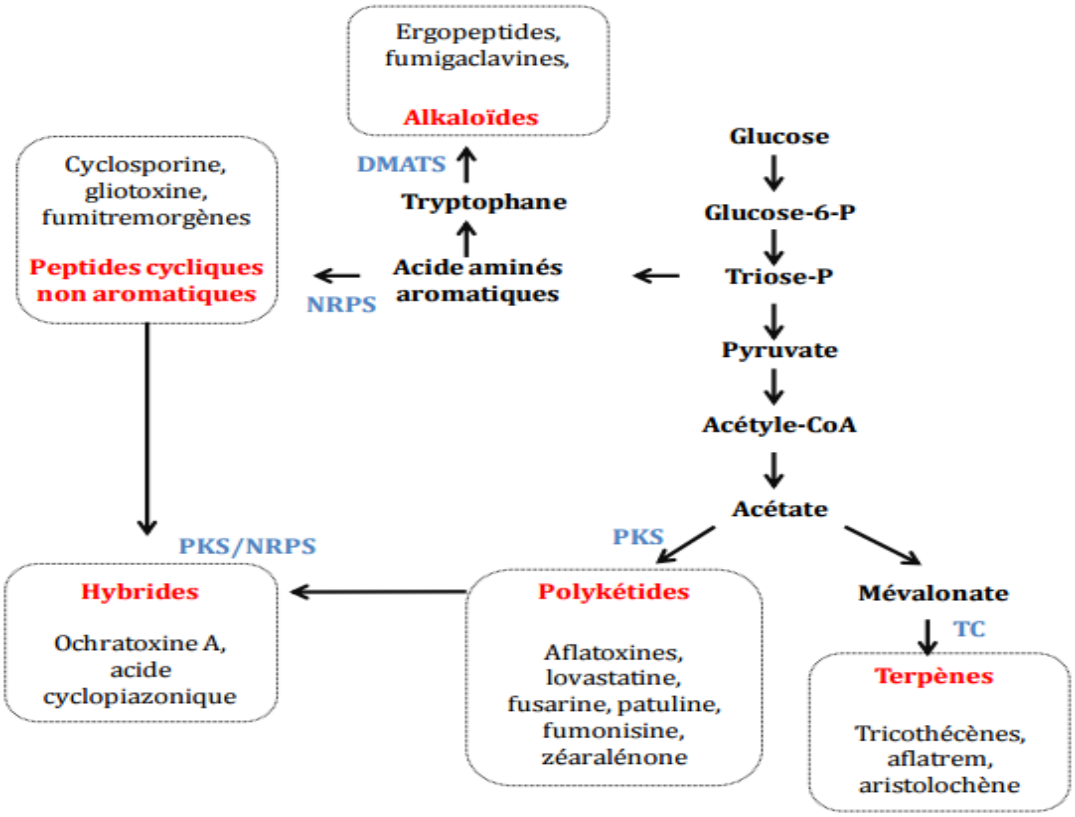


Figure VI.2. Les différentes voies métaboliques des mycotoxines

NRPS, non-ribosomal peptide synthétase ; PKS, polycétide synthase ; TC, terpènes cyclase ; DMAST, diméthyl allyl transférase.

Les mycotoxines sont secrétées par des moisissures appartenant notamment aux genres ***Aspergillus, Penicillium*** **et** ***Fusarium***. Deux groupes de champignons toxinogènes peuvent être distingués. Le premier type est constitué de champignons envahissant leur substrat et produisant la mycotoxine sur plantes sénescentes ou stressées : il est alors question de **toxines de champs**. L'autre groupe rassemble ceux qui produisent les **toxines après récolte**, on les qualifie **de toxines de stockage**. Les mycotoxines peuvent contaminer de nombreux produits alimentaires comme les céréales (maïs, blé, riz, orge, etc.), les graines oléagineuses (arachides, coton), les fruits secs (pistaches, noix, figues séchées, etc.), les épices, etc.

On distingue parmi les groupes de mycotoxines considérées comme importantes du point de vue agro-alimentaire et sanitaire, les aflatoxines, l'ochratoxine A, la patuline, les fumonisines, la zéaralénone, les trichothécènes et notamment le déoxynivalénol et la toxine T-2 5. Le Tableau VI .1, rassemble les mycotoxines majeures, leurs principaux champignons producteurs, les denrées alimentaires touchées, la palette des effets néfastes qu'elles engendrent ainsi que les valeurs toxicologiques de référence SCF/JECFA. Il convient de remarquer que dans un groupe structural de toxines, la toxicité peut varier très largement d'une toxine à une autre et que le danger ne vient pas toujours de la toxine elle même mais peut être dû à ses métabolites.

Tableau VI.1. Les principales mycotoxines : Moisissures productrices associées, denrées favorables effets toxiques majeurs et valeurs toxicologiques de référence.

Mycotoxines	Principales moisissures productrices	Denrées alimentaires favorables	Effets toxiques avérés ou suspectés	Dose journalière tolérable par Kg de poids corporel SCF/JECFA
Aflatoxines (B1, B2, G1, G2, M1, M2)	*Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*	Maïs et graines de coton (*A. flavus*), Graines d´arachide (*A .parasiticus*), fromages, Lait, œufs	Cancérogénicité Effets hématopoïétiques, Génotoxicité Hépatotoxicité Immunotoxicité Tératogénicité	La consommation doit être aussi faible que raisonnablement possible *
Ochratoxine A	*Aspergillus ochraceus*, *A. carbonarius*, *P. verrucosum*	Céréales, graines de cacao et de café, vin, jus de raisin, bière, épices et de viande	Hépatotoxicité Immunotoxicité Néphrotoxicité Neurotoxicité Tératogénicité	0,005/0,0143 µg/kg/jour
Fumonisines	*Fusarium verticillioides (F. moniliforme)*, *F. proliferatum*	Céréales (maïs, riz, sorgho)	Cancérogénicité Génotoxicité Hépatotoxicité Immunotoxicité Néphrotoxicité Reprotoxicité	2 µg/kg/jour
Trichothécènes (DON)	*Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, *F. sporotrichoides*, *F. langesthiae*, *F. tricinctum*, *F. poae*, *F. solani*, *F. equiseti*	Céréales (blé, maïs, orge, sarrasin, seigle, millet, riz, avoine), fruits (bananes)	Effets hématopoïétiques Génotoxicité Immunotoxicité Neurotoxicité Néphrotoxicité Reprotoxicité	1 µg/kg/jour
Zéaralénone	*Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, *F. crookwellense* , *F. equiseti*, *F. oxysporum*	Céréales (maïs, sorgho, orge, soja, blé, riz, avoine)	Immunotoxicité Reprotoxicité Tératogénicité	0,2/0,5 µg/kg/jour
Patuline	*Penicillium expansum*, *Aspergillus clavatus*, *Byssochlamys nivea*	Pomaceae (pommes, poires), jus de fruits	Cytotoxicité Génotoxicité Immunotoxicité Reprotoxicité Tératogénicité	0,4 µg/kg/jour

***Les aflatoxines exhibent des effets cancérogènes et génotoxiques sans seuil, l'unique approche réaliste est de diminuer l'exposition à un niveau aussi faible que possible sans détruire la matrice alimentaire, suivant le principe ALARA (As Low As Reasonnably Achievable).**

Vu leur omniprésence au niveau mondial, les intoxications alimentaires engendrées par ces molécules sont des événements tragiques survenant dans le monde entier. Les syndromes d'une intoxication alimentaire résultants de l´exposition aux mycotoxines sont dénommés « mycotoxicoses ». Quand ces métabolites sont ingérés, inhalés ou absorbés par la peau altèrent les capacités de réaction et provoquent des maladies ou la mort chez l'homme ou l'animal. Le contact avec les mycotoxines peut être à l'origine de toxicités aiguës et

chroniques allant de la mort à des effets délétères sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire, ainsi que sur l'appareil digestif.

Elles peuvent aussi avoir des effets carcinogènes, mutagènes, tératogènes et immunosuppresseurs. Le pouvoir qu'ont certaines d'altérer les réactions immunitaires et, ainsi, de réduire la résistance aux infections, est maintenant largement considéré comme leur effet le plus important, surtout dans les pays en développement.

Chez les animaux, la consommation d'aliments contaminés par des mycotoxines est susceptible de causer des pathologies telles qu'une perte de poids, une diminution de la productivité, des dommages subtiles mais chroniques des organes cibles, une suppression immunitaire conduisant à une sensibilité accrue à d'autres maladies bactériennes ou virales. De même, ces intoxications peuvent altérer les fonctions reproductives et le développement de l'embryon ou du fœtus.

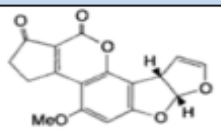
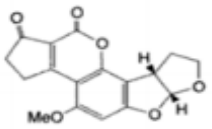
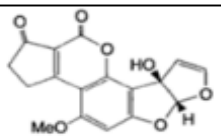
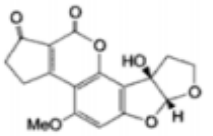
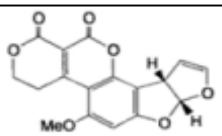
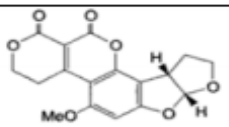
VI.2. Exemples de mycotoxine

VI.2.1.Aflatoxine

Le mot aflatoxine est formé à partir du genre Aspergillus pour la lettre « A », de l'espèce flavus pour les trois lettres « fla » et de toxine qui veut dire poison.

Les Aflatoxines forment un groupe de 18 composés structurellement proches, dont six constituent les formes les plus couramment rencontrées dans les aliments (l'aflatoxine B1 (AFB1), l'aflatoxine B2 (AFB2), l'aflatoxine G1 (AFG1), l'aflatoxine G2 (AFG2), l'aflatoxine M1 (AFM1) et l'aflatoxine M2 (AFM2)) (Tableau VI.2.). Elles sont des métabolites secondaires d'origine fongique produits par les champignons du genre Aspergillus : ***A. flavus, A. parasiticus*** et rarement par ***A. nomius*** (*A. flavus* produit essentiellement les Aflatoxines du groupe B tandis qu'*Aspergillus parasiticus* sécrète les quatre Aflatoxines principales appartenant aux groupes B et G). Ce groupe de toxines est issu de la voie des polycétoacides. Ces espèces sont fréquemment retrouvées dans les zones chaudes et humides. Elles ont été mises en évidence dans les denrées alimentaires telles que les noix (arachides, pistaches, noisettes…), les grains (maïs, millet, sorgho…), le coton, les épices ainsi que le lait.

Tableau VI.2. Les principales Aflatoxines

Dénomination	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Structure chimique
Aflatoxine B_1	$C_{17}H_{12}O_6$	312,3	
Aflatoxine B_2	$C_{17}H_{14}O_6$	314,3	
Aflatoxine M_1	$C_{17}H_{12}O_7$	328,3	
Aflatoxine M_2	$C_{17}H_{14}O_7$	330,3	
Aflatoxine G_1	$C_{17}H_{12}O_7$	328,3	
Aflatoxine G_2	$C_{17}H_{14}O_7$	330,3	

La structure générale des AF est constituée d'un cycle coumarinique et de deux furanes (Figure VI.3.), auxquels peuvent être accolés un cycle pentone (Aflatoxines B et M) ou un cycle lactone hexagonal (Aflatoxines G). Les structures diffèrent entre elles par la position de leurs radicaux sur le squelette de base.

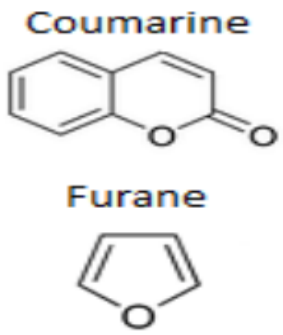


Figure VI.3. Structure générale des Aflatoxines

Les Aflatoxines sont des molécules de faibles poids moléculaires (312 à 330 g/mol). Elles sont très peu solubles dans l'eau (10 à 30 µg/ml), insolubles dans les solvants non polaires et très solubles dans les solvants polaires comme le chloroforme et le méthanol. Sous lumière UV, les Aflatoxines B émettent de manière intense une fluorescence bleue, tandis que

les Aflatoxines G émettent une fluorescence verte. Ces couleurs sont d'ailleurs à l'origine de leurs dénominations : « B » pour Blue et « G » pour Green. Le « M » provient quant à lui du nom de l'aliment à partir duquel les Aflatoxines M ont été extraites pour la première fois : « M » pour Milk.

Les pH extrêmes, supérieurs à 10 et inférieurs à 3, entraînent une instabilité de ces structures, également sensibles aux agents oxydants. La température minimale de décomposition s'élève à 237°C. Cette température peut atteindre 299°C pour les structures les plus thermostables telles que les **Aflatoxines M**. Cette propriété les rend particulièrement résistantes aux traitements thermiques comme la congélation, la pasteurisation ou encore la stérilisation.

La prolifération fongique et la production d'AF ont lieu au champ et au moment du stockage. La contamination par la moisissure et la toxinogenèse sont facilitées par les mauvaises conditions de stockage, de transport et d'hygiène. En effet, l'humidité excessive, la sécheresse, les températures élevées sont autant de facteurs facilitant la croissance fongique et la toxinogenèse. Les conditions optimales de croissance et de production d'AF nécessitent une activité en eau faible, de l'ordre de 0,84 à 0,86, ainsi qu'une température comprise entre 25 et 40°C. Par ailleurs, une contamination conjointe avec une autre mycotoxine peut avoir un effet amplificateur sur la production d'une des toxines.

L'AFB1 est le composé le plus abondant dans les aliments contaminés, mais aussi le plus toxique suivi par l'AFG1, l'AFB2 et l'AFG2 avec une toxicité décroissante. Cet ordre de toxicité s'explique par la structure de ces molécules. La présence d'une double liaison sur le cycle dihydrofurane de l'AFB1 et de l'AFG1 expliquerait la différence de toxicité avec leurs homologues AFB2 et AFG2.

Le métabolisme est une étape essentielle de l'activité toxique des substances exogènes en général et des aflatoxines en particulier. La biotransformation des groupements fonctionnels de l'AFB1 entraîne une réduction de la toxicité lors d'hydroxylations (Aflatoxine Q1 (AFQ1)) ou d'O-déméthylations (Aflatoxine P1 (AFP1)). Mais certains métabolites de l'AFB1, notamment l'AFM1, conservent une toxicité importante. Le métabolisme peut aussi conduire à leur bio-activation par la formation de structures intermédiaires hautement réactives. C'est le cas de l'AFB1 qui peut subir une oxydation sur sa double liaison 8,9 en formant l'AFB1- 8,9 epoxide. Ce composé, instable et électrophile, peut interagir avec des composés contenant des sites nucléophiles comme les acides nucléiques et les protéines en formant des adduits (Figure VI.4.). Cette action peut entrainer l'inhibition de la transcription et de la réplication des cellules, un stress oxydatif, l'altération du métabolisme lipidique ou une action cholestatique.

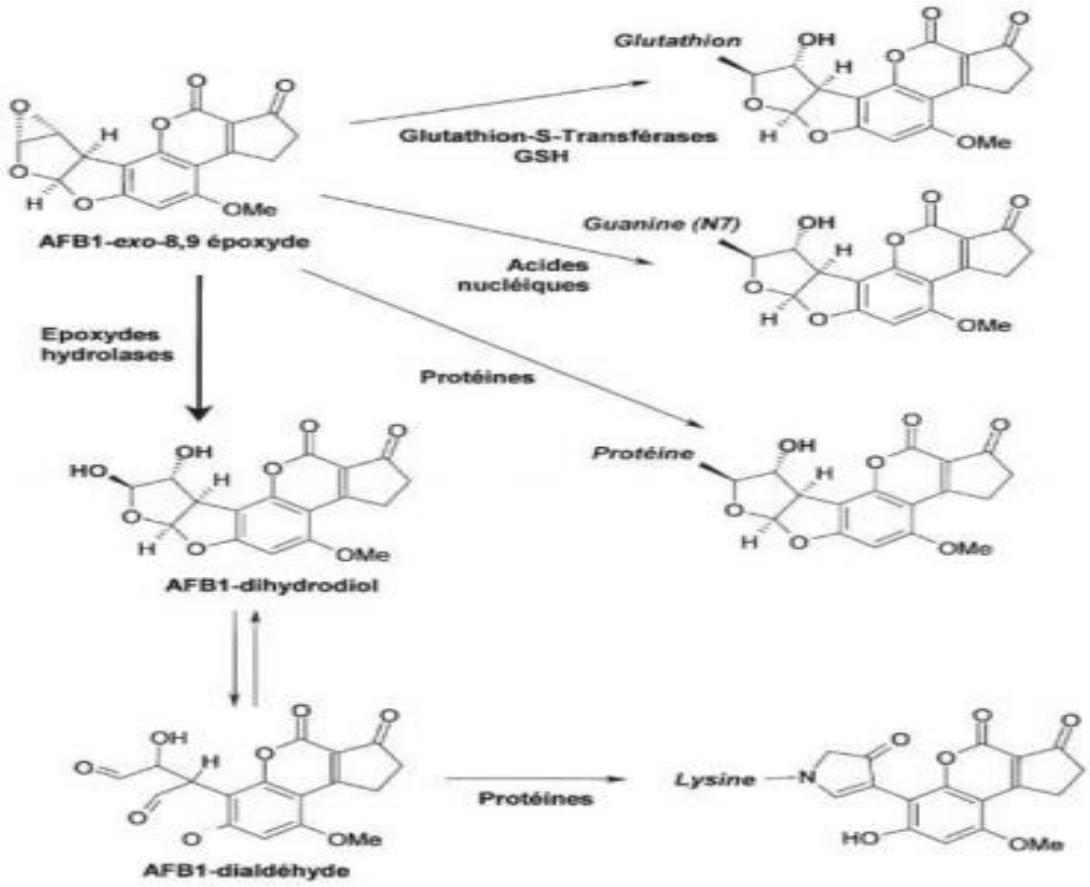


Figure VI.4. Bioconversion du 8,9-époxyde-AFB1.

L'aflatoxine est une mycotoxine conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérigène élevé.

Les effets d'une toxicité aiguë d'AF varient d'une espèce animale à l'autre suivant l'âge, le sexe, l'état général, le statut nutritionnel, le mode de contamination, la concentration et de la durée d'exposition. Chez l'animal, l'intoxication aiguë se traduit par un malaise, une perte d'appétit, un ictère, de l'ascite puis par le décès rapide de l'individu. Le foie présente un aspect décoloré, un volume augmenté, des lésions nécrotiques ainsi que des foyers d'infiltration graisseuse. Des lésions rénales et une congestion des poumons sont aussi observables. Chez l'Homme, les cas de toxicité aiguë sont rares. L'exposition à des doses massives d'Aflatoxines entraîne un ensemble de symptômes ressemblant à une hépatite aiguë : vomissements, ictère, douleurs abdominales, hépatomégalie et œdèmes.

Dans le cas d'une intoxication chronique, le foie est la cible privilégiée des Aflatoxines. Elle est fréquemment observée chez les animaux d'élevage (volailles, porcs, ruminants…). La toxicité chronique se manifeste par une diminution de la prise alimentaire, une asthénie voire un coma dans les cas très sévères. De même que pour une intoxication aiguë, le foie est pâle et présente des lésions de fibrose et parfois de cirrhose. Outre son rôle dans l'apparition d'hépato-carcinomes, l'exposition chronique aux Aflatoxines semble être à

l'origine de troubles de la reproduction et de malformations fœtales. L'Aflatoxines constitue une famille des composés mutagènes, tératogènes et cancérogènes pour l'homme et l'animal.

VI.2.2. Ochratoxines

Les ochratoxines sont issues du métabolisme secondaire des moisissures appartenant aux genres Aspergillus (*A. orchaceus, A. carbonarius*) et *Penicillium spp* (*P. viridicatum*).

Les Ochratoxines sont des dérivés de la phénylalanine, un acide aminé cyclique. L'Ochratoxine A (OTA) est un métabolite secondaire constitué d'une molécule de 3-méthyl-5- chloro-8-hydroxy-3,4-dihydrocoumarine couplée, par une liaison peptidique (liaison covalente entre un groupement carboxyle et une amine), à la L-phénylalanine. Les structures des autres Ochratoxines sont similaires à celle de l'OTA, ainsi l'Ochratoxine B (OTB) est le dérivé non chloré de l'OTA et l'Ochratoxine C (OTC) est son ester éthylique. La formule brute de l'OTA est C20H18ClNO6 et sa dénomination complète est : Lphénylalanine, N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-méthyl-1-oxo-1H-2-benzopyran-7-yl)- carbonyl]-(R)-isocoumarine (Figure VI.5).

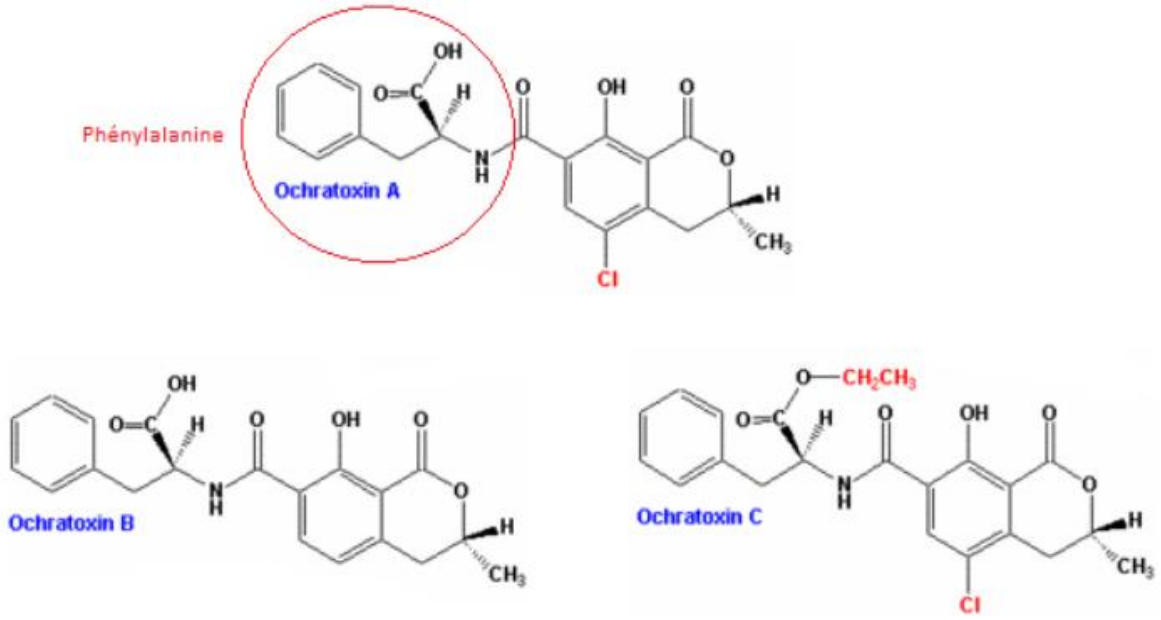


Figure VI.5. Structures chimiques des Ochratoxines A, B et C

Chaque molécule d'ochratoxine diffère par son potentiel toxique. L'OTA et l'ochratoxine C sont les plus toxiques. L'absence de l'atome de chlore dans l'OTB, seule différence structurale avec l'OTA, réduit considérablement sa toxicité. De la même façon, l'hydrolyse de l'OTA en ochratoxine α (OTα) entraîne une perte de toxicité.

L'OTA est un solide blanc de masse molaire 403,08 g/mole, ayant un point de fusion de 169°C lorsqu'elle est cristallisée dans du xylène ; et 94-96°C dans le benzène. Son spectre d'absorption UV varie avec le pH et la polarité du solvant. L'OTA possède un maximum d'absorption à 333 nm. Il s'agit d'un acide organique faible ayant un pK_a de 7,1 et un pH

acide ou neutre. L'ochratoxine A est soluble dans les solvants organiques polaires et très peu soluble dans l'eau. A un pH alcalin, elle devient soluble et stable en solution aqueuse.

En raison de sa structure, l'OTA se révèle stable au stockage et résiste généralement aux procédés industriels de la transformation. Elle est dégradée partiellement dans des conditions normales de cuisson mais est totalement détruite par des solutions d'hypochlorite de sodium, NaClO. D'autre part, l'Ochratoxine A est instable à la lumière et à l'air ; elle se dégrade rapidement après une courte exposition à la lumière et à l'humidité.

Il existe une vingtaine de micromycètes capables de produire de l'Ochratoxine A. *Aspergillus ochraceus* et *Penicillium verrucosum* sont les deux principales espèces productrices d'OTA. *Penicillium verrucosum* et *Aspergillus carbonarius* sont plutôt retrouvés sous les climats froids et tempérés tandis qu'*Aspergillus ochraceus* croît préférentiellement dans les régions chaudes et tropicales. Ce sont des moisissures connues pour se développer de préférence sur les oléagineux et les céréales comme le maïs, le blé, le seigle, l'orge et l'avoine. Mais elles peuvent contaminer toutes sortes de denrées alimentaires telles que les abats, les viandes, le cacao, les fruits secs, le lait de vache, les farines… L'OTA est parfois présente en quantité importante dans le café, car elle résiste très bien à la torréfaction qui soumet les grains de café à une très forte chaleur pendant une courte période. L'Ochratoxine A est un contaminant fréquent des vins : *Aspergillus carbonarius* est le premier responsable de la production d'OTA dans les vignobles méditerranéens.

La production d'OTA est assujettie aux conditions climatiques (humidité, température…). En effet, l'OTA est produite de manière optimale par *Aspergillus ochraceus* pour une température de 28°C, qui peut toutefois s'abaisser à 15°C, et pour un Aw de 0,79. Néanmoins, d'autres espèces sont moins soumises aux conditions environnementales, comme *Penicillium viridicatum* qui a la possibilité de produire de l'OTA pour un large intervalle de températures allant de 4 à 30°C. Par ailleurs, la disponibilité en eau (Aw) peut être faible pour la production d'OTA, allant de 0,83 à 0,90. L'OTA se retrouverait surtout dans les aliments acides.

Les champignons producteurs d'OTA peuvent également sécréter d'autres mycotoxines. La présence simultanée d'autres toxines, dans le même milieu, aurait pour conséquence un phénomène de synergie augmentant les effets néfastes de l'OTA. Ainsi l'OTA peut cohabiter avec la Citrinine, les Aflatoxines ou encore les Fumonisines.

La toxicité de l'OTA est due à sa structure chimique son atome de chlore et son groupement phénolique, ainsi que sa partie isocoumarinique jouent un rôle important.

La toxicité de l'OTA est très variable chez l'animal. Elle dépend de l'espèce, du sexe et de la voie d'administration. L'exposition des animaux à l'OTA se traduit, d'un point de vue économique, par des pertes importantes au niveau de la production. A titre d'exemple, on note chez les poules une réduction de la ponte accompagnée d'une baisse de la prise d'aliments.

Les effets chroniques de l'OTA sont fréquents. Cette toxine s'est avéré néphrotoxique, hépatotoxique, tératogène et immunotoxique chez plusieurs espèces animales et cancérigène chez la souris et le rat induisant des tumeurs rénales et hépatiques. Chez les animaux atteints de néphropathie, les reins deviennent pâles et augmentent considérablement de taille. En outre, l'OTA est considérée comme un cancérigène rénal suite à une exposition à long terme. Elle a été classée dans le groupe 2B « cancérogène possible pour l'homme» par l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer.

L'implication de l'OTA dans le développement de différents types de cancer à savoir les adénocarcinomes rénaux, le cancer des testicules et les tumeurs hépatiques a été rapporté chez le rat, la souris mais aussi chez l'homme.

Chapitre V. Les additifs alimentaires et auxiliaires de technologies

Depuis des siècles, on a additionné les plats avec du sel, du vinaigre, du nitrate de potassium, etc. L'exigence des consommateurs pour des denrées de couleur attrayante, de gout agréable, de conservation prolongée et bénéfiques pour la santé a conduit à l'ajout d'additifs alimentaires artificiels et synthétiques. Colorants, conservateurs, antioxydants, stabilisants, gélifiants, épaississants, arômes, releveurs de gout, édulcorants tous sont des additifs ajoutés aux aliments pour faciliter leur fabrication, leur conservation et modifier leurs qualités nutritives. Mais suite au nombre croissant de crises sanitaires, la sécurité alimentaire devient une préoccupation majeure des acheteurs, qui se méfient des additifs. Ils seraient à l'origine de réactions allergiques, troubles du comportement, tumeurs….

V.1. Définition et classification des additifs alimentaires

V.1.1. Chez l'être humain

V.1.1.1. Définition

Les additifs alimentaires sont définis par le décret de 1989 comme étant des substances non habituellement consommées comme des aliments, possédant ou non une valeur nutritive et dont l'ajout intentionnel aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport, ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimé avoir pour effet, de les faire devenir composants des denrées alimentaires (directive 89/107/EEC).

Cette définition signifie que les additifs alimentaires sont des substances qui ne sont normalement pas utilisées en tant qu'aliments, mais qui sont délibérément ajoutées aux denrées alimentaires à des fins technologiques : pour la conservation, ou la coloration par exemple. Ainsi en se basant sur cette définition, les substances utilisées pour donner un goût ou une odeur, ou utilisées dans un but nutritionnel comme un succédané du sel, une vitamine ou un minéral ne doivent pas être considérées comme des additifs alimentaires.

Les additifs alimentaires ne peuvent être autorisés et utilisés que s'ils répondent à des critères bien établis par la loi. L'utilisation de ces produits doit être sure et doit seulement répondre à un besoin technologique. Le plus important est que cette utilisation n'induise pas le consommateur en erreur, elle doit répondre à l'intérêt du consommateur avant tout. Pour exemple, les industriels ne doivent pas utiliser d'additifs alimentaires pour cacher la nature d'un produit, pour pallier au manque de fraicheur ou de qualité des ingrédients.

Le règlement européen n°1333/2008 a été mis en place justement pour garantir un niveau élevé de protection des consommateurs et de la santé humaine, mais aussi pour des raisons économiques. Il a donc pour objectif d'assurer un fonctionnement efficace du marché

intérieur. Il fixe des critères et des exigences harmonisés relatifs à l'évaluation et à l'autorisation des additifs alimentaires.

V.1.1.2. Dénomination

La présence des additifs dans les denrées est mentionnée dans la liste des ingrédients soit par leur code (E signifiant Europe suivi de 3 ou 4 chiffres), soit par leur nom. À titre d'exemple nous citerons l'E 951 pour l'aspartame ou l'E 1422 pour l'amidon acétylé. Les additifs sont globalement regroupés par famille, les principales sont décrites dans le tableau qui suit.

Tableau V.1. Codes des grandes familles d'additifs

Les grandes familles d'additifs	
E 100	Colorants
E 200	Conservateurs
E 300	Antioxydants
E 400	Agents de texture
E 500	Antiagglomérants
E 600	Exhausteurs de goût
E 700	Agents de sapidité
E 800	Arômes
E 900	Édulcorants
E 1400	Amidons modifiés

V.1.1.3. Classement des additifs

V.1.1.3.1. Selon leur fonction

Les additifs sont généralement classés selon leur fonctionnalité. Cette organisation reste cependant difficile puisque certains d'entre eux sont polyvalents. Dans ce cas-là, seule la fonction principale sera retenue.

Le nouveau règlement européen 1333/2008 permet de distinguer au total 27 classes d'additifs alimentaires. Elles sont citées dans le tableau ci-après, accompagnées de leur définition et/ou intérêt technologique.

Tableau V. 2. Intérêt technologique des 27 classes fonctionnelles d'additifs

Classe d'additif	Intérêt technologique
Acidifiant	Augmenter l'acidité d'une denrée et/ou lui donner un goût acide.
Affermissant	Créer, raffermir un gel, conserver une texture ferme et croquante des fruits et légumes.
Agents de charge	Augmenter le volume d'une denrée, sans augmenter significativement sa valeur énergétique.
Agent d'enrobage	Conférer un aspect lisse et brillant à une denrée et constituer une couche protectrice appliquée à sa surface.
Agent de traitement de farine	Améliorer la qualité boulangère d'une pâte ou d'une farine.
Agent moussant	Former une mousse gazeuse homogène.
Amidon modifié	Amidon alimentaire traité chimiquement.
Amplificateurs de contraste	Faire ressortir le reste de la surface d'un fruit ou légume décoloré et lui donner de la couleur.
Anti-agglomérant	Limiter l'agglutination des particules ou empêcher les poudres de coller, former des blocs.
Anti-moussant	Empêcher ou limiter la formation de mousse.
Anti-oxygène	Prolonger la durée de conservation en protégeant des altérations provoquées par l'oxydation.
Colorant	Ajouter ou renforcer la couleur d'une denrée.
Conservateur	Prolonger la durée de conservation en protégeant des altérations dues aux micro-organismes.
Correcteurs d'acidité	Augmenter, diminuer ou limiter l'acidité ou l'alcalinité.
Edulcorant	Donner une saveur sucrée.
Emulsifiant	Assurer, maintenir un mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles.
Épaississant	Augmenter la viscosité.
Exhausteur de goût	Renforcer le goût et/ou l'odeur d'une denrée.
Gaz d'emballage	Placé dans un contenant avant, après ou pendant l'introduction d'une denrée dans ce contenant *(ex : salade en sachet).*
Gaz propulseur	Propulser une denrée alimentaire d'un contenant *(ex : crème chantilly).*
Gélifiant	Former un gel pour donner de la consistance.
Humectant	Empêcher le dessèchement.
Poudre à lever	Augmenter le volume d'une pâte par libération de gaz.
Séquestrant	Former un complexe chimique avec les ions métalliques.
Sel de fonte	Disperser les protéines dans un fromage de manière à répartir de façon homogène les matières grasses ainsi que les autres composants.
Stabilisant	Préserver un état physico-chimique d'une denrée comme le maintien d'une dispersion homogène de substances non miscibles ; la stabilisation, conservation ou intensification d'une couleur pour des denrées ou encore l'augmentation de la capacité de liaison.
Support	Faciliter le maniement, l'application ou l'utilisation d'un additif en le dissolvant, diluant, dispersant ou modifier physiquement de toute autre manière sans en modifier sa fonction.

V.1.1.3.2. Selon leur intérêt

Ajoutés intentionnellement, les additifs remplissent toujours un intérêt technologique, c'est à dire de transformer la matière première industrielle de façon à obtenir un produit fini maitrisé. En fonction de leur utilité dans le processus de fabrication, nous pouvons réaliser trois grands groupes.

i. **Les additifs à intérêt technologique:** Ils affectent les caractères physiques et/ou chimiques.

ii. **Les additifs à intérêt sanitaire:** Ils maintiennent la fraîcheur d'une denrée alimentaire et préviennent de la dégradation des aliments. Ils procurent une meilleure stabilité dans le temps et améliorent la durée de la conservation.

iii. **Les additifs à intérêt organoleptique:** Ils amplifient ou améliorant les qualités sensorielles, rendent l'aliment final plus agréable aux yeux et aux papilles du consommateur.

Note bien que, ces 3 groupes peuvent s'entrecouper. La figure qui suit (V.1.) permet d'illustrer et de résumer ce qui a été décrit précédemment en y incluant les 27 catégories d'additifs.

V.1.1.3.3. Selon leur origine

Selon l'origine on peut classer les additifs alimentaires en plusieurs catégories.

i. Les additifs d'origine naturelle

Ils sont extraits d'une substance naturelle par le moyen de solvants chimiques. Les graines de plantes ou d'arbres, les fruits ou encore les algues sont le plus fréquemment utilisés. Par exemple : extraction de la chlorophylle (E 140) à partir des plantes.

ii. Les additifs identiques au naturel

Ils reproduisent par synthèse chimique une molécule naturelle ou très voisine. Cette méthode possède des avantages économiques (moins onéreux que le naturel) et écologiques (évitent la destruction des produits naturels). Par exemple : reconstitution de la molécule d'acide ascorbique (E 300) initialement retrouvée dans les fruits sous la forme de vitamine C.

iii. Les additifs obtenus par modification de produits naturels

Ils sont obtenus grâce à un procédé chimique. Leur intérêt est d'améliorer les propriétés initiales d'un extrait naturel. Par exemple : fabrication de l'édulcorant sorbitol (E 420) à partir du glucose obtenu par clivage enzymatique de l'amidon de maïs.

iv. Les additifs obtenus par les procédés chimiques de synthèse

Ils sont entièrement artificiels. Par exemple : jaune de quinoléine (E 104).

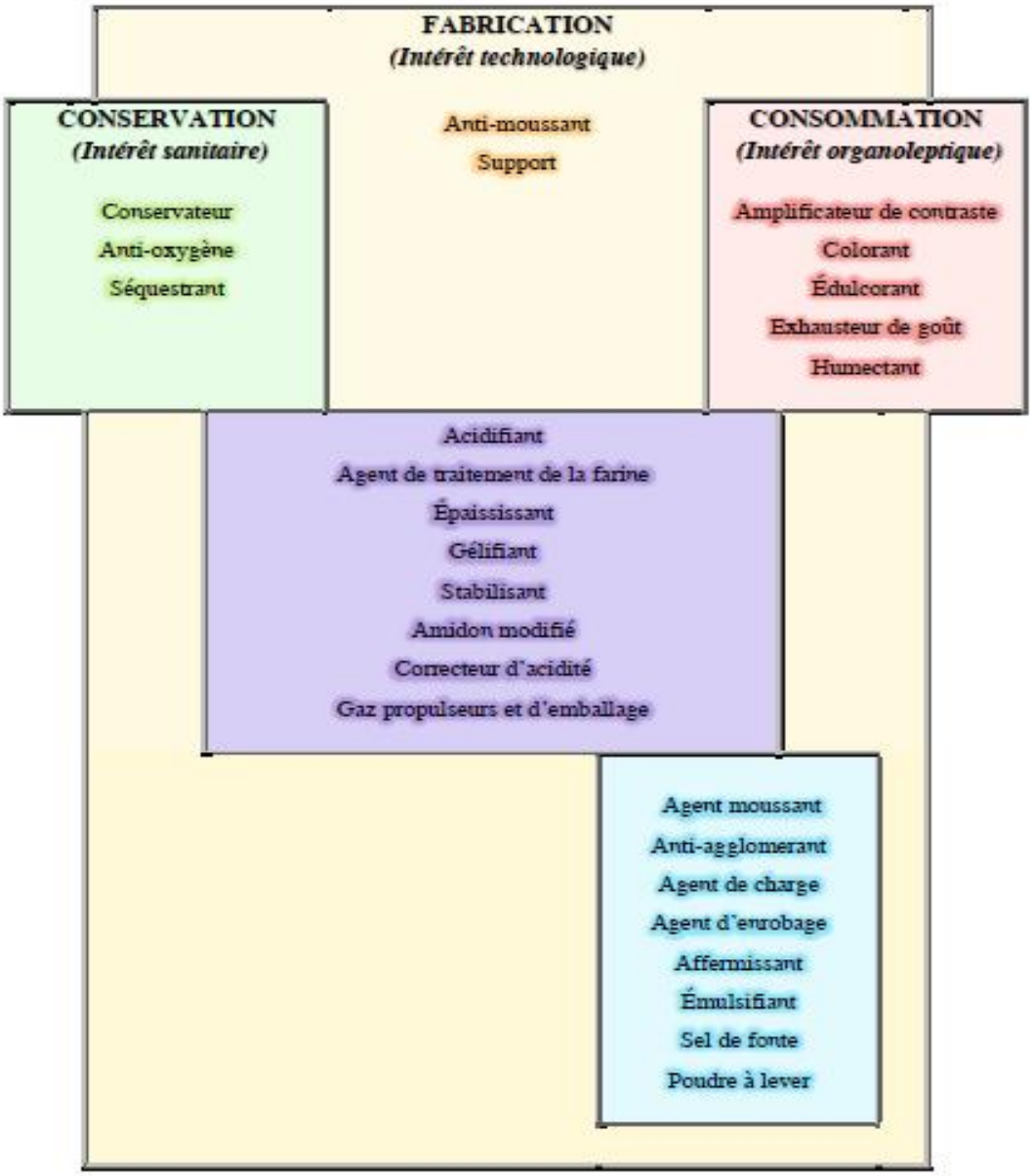


Figure V.1. Classement des différentes catégories d'additifs en fonction de leur(s) intérêt(s) dans le produit fini

V.2. Chez les animaux

V.2.1. Définition

Selon le règlement (CE) N° 1831/2003, on entend par additifs pour l'alimentation animale : *« Des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les pré-mélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau ayant au moins une des caractéristiques suivantes:*

- *avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;*
- *avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;*
- *avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;*
- *répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;*
- *avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;*
- *avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la*
- *flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ;*
- *avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique.*

Un additif destiné à l'alimentation animale doit faire l'objet d'une autorisation avant toute commercialisation.

Un dossier portant sur l'identification de l'additif, son efficacité dans le ou les usages revendiqués, les risques pour l'animal, le consommateur, le manipulateur et l'environnement doit être soumis à une évaluation en vue de l'obtention d'une autorisation de commercialisation.

V.2.2. Classification

Il existe actuellement 5 catégories d'additifs (sub-divisées en plusieurs groupes fonctionnels) fixées par le règlement (CE) N° 1831/2003:

- additifs technologiques (conservateurs, anti-oxygènes, émulsifiants, stabilisants, épaississants, gélifiants, liants, substances pour le contrôle de contamination en radionucléides, anti-agglomérants, correcteurs d'acidité, additifs pour l'ensilage, dénaturants);
- additifs sensoriels (colorants, substances aromatiques);
- additifs nutritionnels (vitamines, oligo-éléments, acides aminés, urée et ses dérivés) ;
- additifs zootechniques (améliorateurs de digestibilité : stabilisateurs de la flore intestinale, substances ayant un effet positif sur l'environnement, autres additifs zootechniques);
- coccidiostatiques et histomonostatiques: les substances destinées à détruire ou à inhiber les protozoaires.

V.2.2.1. Additifs technologiques

Additifs qui agissent directement sur l'aliment en modifiant ses propriétés physiques, son aptitude à la conservation, ou qui vont réduire les nuisances provoquées par les déjections animales, en les modifiant quantitativement, ou qualitativement, en augmentant la digestibilité de certains constituants.

V.2.2.2. Additifs sensoriels

Cette catégorie regroupe toutes les substances qui ajoutées à l'alimentation animale, améliorent ou modifient les propriétés organoleptiques des aliments pour animaux ou les caractéristiques visuelles des denrées alimentaires issues d'animaux. Elle comprend deux groupes fonctionnels:

- **Colorants** : ce groupe comprend trois types de substances : celles qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des aliments pour animaux, celles qui, utilisées dans l'alimentation animale, ajoutent de la couleur à des denrées alimentaires d'origine animale (lait, œuf..) ou celles qui ont un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement;

- **Substances aromatiques** : substances qui, ajoutées à un aliment pour animaux, en modulent l'odeur et la palatabilité.

V.2.2.3. Additifs nutritionnels

Elle correspond aux additifs qui répondent aux besoins nutritionnels des animaux. Elle comprend quatre groupes fonctionnels, à savoir les vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies, les composés d'oligo-éléments, les acides aminés, leurs sels et produits analogues et l'urée et ses dérivés.

V.2.2.4. Additifs zootechniques

Les additifs zootechniques définissent comme les additifs utilisés pour influencer favorablement les performances des animaux en bonne santé ou l'environnement. Au sein de cette catégorie, les additifs sont répartis dans un ou plusieurs groupes fonctionnels selon leur(s) fonction(s) principale(s). Quatre groupes fonctionnels appartenant à la catégorie des « additifs zootechniques » :

i. Améliorateurs de digestibilité : substances qui, utilisées dans l'alimentation animale, renforcent la digestibilité du régime alimentaire, par leur action sur certaines matières premières pour aliments des animaux;

ii. Stabilisateurs de la flore intestinale micro-organismes ou autres substances chimiquement définies qui utilisés dans l'alimentation animale ont un effet bénéfique sur la flore intestinale1;

iii. Substances qui ont un effet positif sur l'environnement;

iv. Autres additifs zootechniques: cette quatrième catégorie ouvre la voie à l'identification de groupes fonctionnels supplémentaires. Il est proposé de définir quatre groupes fonctionnels supplémentaires :

- Substances qui ont un effet positif sur la production ou le rendement des animaux ;
- Améliorateurs de l'état sanitaire de l'élevage ;
- Agents de prévention de toxicité ;
- Substances qui ont un effet positif sur l'une des composantes du bien-être des animaux.

V.2.2.5. Coccidiostatiques et histomonostatiques

Les coccidiostatiques et les histomonostatiques sont des substances chimiques, obtenues par synthèse ou produites par des micro-organismes, qui inhibent ou détruisent les parasites protozoaires à l'origine de la coccidiose ou de l'histomonose chez les animaux d'élevage. Les coccidiostatiques peuvent également avoir une activité secondaire et résiduelle contre la microflore intestinale, mais ils diffèrent des antibiotiques utilisés en tant que facteurs de croissance, dont l'action primaire porte sur cette microflore. Donc les coccidiostatiques et les histomonostatiques sont des substances qui sont destinées à détruire ou à inhiber les protozoaires et qui peuvent, entre autres, être autorisées comme additifs pour l'alimentation animale conformément au règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux.

V.3. Auxiliaires technologiques

Les auxiliaires technologiques aussi appelés auxiliaires de fabrication ou support d'additifs, sont définis comme : « toute substance non consommée comme ingrédient alimentaire en soi et volontairement utilisée dans la transformation des matières premières, des denrées alimentaires ou de leurs ingrédients, pour répondre à un certain objectif technologique pendant le traitement ou la transformation et pouvant avoir comme résultat la présence non intentionnelle de résidus techniquement inévitables de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini et à condition que ces résidus ne présentent pas de risque sanitaire et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini ».

En résumé, nous pouvons définir les auxiliaires technologiques comme des substances ajoutées en petite quantité aux aliments au cours de leur préparation, mais, qui ne sont plus présents dans le produit fini, ou seulement sous forme de résidus techniquement inévitables. Ils ne sont pas considérés comme des constituants des produits finis.

V.4. Arômes et colorants alimentaires

V.4.1. Colorants

V.4.1.1. Définition

Les colorants sont des substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des denrées alimentaires. Il peut s'agir de constituants naturels de denrées alimentaires ou d'autres substances naturelles qui ne sont pas normalement consommés comme aliments en soi et qui ne sont pas habituellement utilisés comme ingrédients caractéristiques dans l'alimentation.

Sont aussi considérés comme colorants les préparations obtenues à partir de denrées alimentaires et d'autres matières de base naturelles alimentaires par extraction physique et/ou chimique conduisant à une extraction sélective des pigments par rapport aux constituants nutritifs ou aromatiques.

V.4.1.2. Classification

Les colorants sont désignés dans la nomenclature par des codes d'E 100 à E 180. Jusqu'à la synthèse du premier colorant alimentaire (jaune de quinoléine) en 1882, l'origine des colorants était uniquement naturelle (Tableau V.3.). Les pigments et les teintures étaient limités et obtenus à partir de la betterave, du safran, de la carotte…

Aujourd'hui, le répertoire s'est élargi, les industriels ont en plus à leur disposition des colorants d'origine synthétique et artificiels, meilleurs marché et souvent plus stables. Ils sont divisés en trois grandes catégories : les colorants synthétiques, les colorants artificiels et les colorants naturels.

Tableau V.3. Classification des colorants en fonction de leur origine

Classification des colorants alimentaires		
Synthétiques	**Identiques au naturel**	E 101, E 160a(i), E 160d(i), E160e
	Du sucre	E 150b, E 150c, E 150d
Artificiels	**Dérivés azoïque**	E 102, E 110, E 122, E 123, E 124, E 129, E 151, E 155, E 180
	Dérivés du triphénylméthane	E 131, E 133, E 142
	Dérivés indigoïdes	E 104, E 132
	Dérivés xanthéniques	E 127
Naturels	**Des minéraux**	E 171, E 173, E 174, E 170, E 175
	Du végétal	E 100, E 140, E141, E153, E 160a(ii) à (iv), E 160b, E 160c, E 160d(ii) et (iii), E 161b, E 161g E162, E163
	De l'animal	E 120
	Du sucre	E 150a

V.4.1.2.1. Colorants naturels

Ils sont tous, à l'exception du carmin de cochenille, d'origine végétale. Ils se partagent entre composés purs et produits d'extraction. Les composés purs comme la riboflavine ou le b-carotène sont bien définis chimiquement et peuvent indifféremment être d'origine naturelle ou être des produits de synthèse, sans que cela n'affecte leur pureté. Les produits d'extraction sont, eux, issus de matières premières alimentaires et peuvent contenir de nombreuses impuretés. C'est pourquoi, paradoxalement, les colorants naturels sont souvent issus de la synthèse chimique.

- **E 140 (i) ou les chlorophylles :** les chlorophylles constituent le pigment vert des plantes. Elles sont obtenues par extraction de végétaux comestibles ou de souches naturelles d'herbes, de luzerne …

■ **E 120 ou cochenille (acide carminique) :** obtenu à partir de corps desséchés des femelles de l'insecte *coccus cacti*. Ce colorant donne une couleur rouge vif.

■ **E 100 ou curcumine :** constituant du curry, extrait de *curcuma longa* ou safran, de couleur jaune orangé.

■ **E 162 ou le rouge de betterave :** la racine de betterave rouge contient de nombreux colorants comme les bétalaïnes rouges (bétanine, bétadine, prébétadine) et de bétaxanthine jaunes (vulgaxanthine I et II).

■ **E 101 (i) ou Riboflavine et E 101 (ii) ou Phosphate 5' de riboflavine**: La riboflavine (ou lactoflavine, ou vitamine B_2) est obtenue à partir de sources naturelles (levures, germes de blé, œufs, foies d'animaux), ou, plus souvent, par synthèse.

Le produit, jaune orangé, est soluble dans les alcools. Les solutions aqueuses sont jaunes. Le produit est dégradé par la lumière, à cause de son noyau isoalloxazine, et par la température. Son rôle physiologique, en tant que vitamine, n'est pas négligeable. Néanmoins, il semble s'agir là d'une vitamine particulièrement bien tolérée. Elle est également utilisée sous forme de phosphate.

■ **E 150 (a-d) ou Caramel:** Le caramel est un colorant culinaire brun connu depuis fort longtemps, puisque son usage comme colorant remonte à 1840. Les caramels colorants se présentent sous forme de fluides ou de solides de couleur brune plus ou moins foncée. Ils sont obtenus par chauffage (température critique : 170°C) de sucres alimentaires: glucose, sirop de glucose, saccharose, sucres invertis, fructose. Il est possible de régulariser le brunissage des sucres par addition de petites quantités d'ammoniaque, de carbonate alcalin, ou d'acide minéral. Ils sont solubles dans l'eau et les solutions hydro-alcooliques. Leur goût légèrement amer est particulièrement agréable, et leur odeur caractéristique l'est tout autant. La place des caramels dans la liste des additifs est justifiée surtout pour les préparations ammoniacales, dans lesquelles on trouve des traces de méthyl-4 imidazole, réputé avoir produits des convulsions chez diverses espèces animales à la dose de 360 mg/kg poids corporel. La structure chimique des caramels est mal connue, car correspondant à un mélange complexe de produits de cyclisation et de polymérisation. D'une façon générale, les caramels colorants sont reconnus comme inoffensifs, mais la directive 95/45/CE prévoit une teneur maximale de 250 g/kg pour le Me-4-imidazole. Les directives 94/36/CE et 94/45/CE classent les caramels en quatre catégories:

- **Caramel colorant E 150a**, ou caramel ordinaire
- **Caramel colorant E 150b ou caramel de sulfite caustique,** obtenu en présence de composés sulfitiques (SO_2, K_2SO_3, $KHSO_3$)
- **Caramel colorant E 150c ou caramel ammoniacal,** obtenu par chauffage en présence de sels d'ammonium (sauf sulfites et dérivés)
- **Caramel colorant E 150d ou caramel au sulfite d'ammonium**, préparé en présence de $(NH_4)_2SO_3$ ou NH_4HSO_3.

V.4.1.2.2. Colorants de synthèse

Les colorants synthétiques ou artificiels n'existent pas dans la nature. Ils sont obtenus à partir de réactions chimiques (Tartrazine, E102, jaune de quinoléine, E 104...).

- **La tartrazine (E 102)** est un colorant jaune à noyau pyrazole soluble dans l'eau. Elle est suspectée de présenter des risques d'allergie, tout particulièrement en association avec d'autres substances (dont l'aspirine et les substances à noyau pyrazole). Ceci ne l'empêche pas d'être un colorant synthétique parmi les plus utilisés, surtout à cause de son excellente stabilité.

- **Jaune de quinoléine (E 104)** est un très ancien colorant, puisque découvert en 1882. C'est en fait un mélange d'isomères. Son champ d'application est identique à celui de la tartrazine

- **L'érythrosine (E 127)** est un colorant rouge, jaunissant en présence d'acide. Son originalité est d'être un colorant polyphénolique iodé, dérivé iodé en fait, de la fluorescéine.

V.4.2. Arômes alimentaires

V.4.2.1. Définition

L'arôme est une combinaison de différentes substances de base actives du point de vue olfactif ou gustatif; il peut s'agir d'extraits, de distillats et de substances aromatiques d'origine naturelle ou synthétique.

Substance aromatique: Est une molécule active du point de vue olfactif ou gustatif peut être obtenue naturellement ou synthétiquement.

Ils sont utilisés dans le but de modifier ou de renforcer le goût et /ou l'odeur (la "flaveur") des aliments, autre que le sucré, le salé et l'acide. Les arômes ne sont pas considérés comme des additifs alimentaires (Régulation (EC) No 1334/2008).

V.4.2.2. Classification

La législation communautaire (Directive 88/388/CEE, complétée par la directive 91/71/CEE) définit différents types d'arômes, tels que :

- Les substances aromatisantes **naturelles : substances** chimiquement définies obtenues à partir de matières végétales ou animales.
- Les substances aromatisantes **identiques aux substances** aromatisantes naturelles : molécules identiques aux naturelles obtenues par voie chimique.

- Les substances aromatisantes **artificielles : substances de** synthèse non présentes dans les substances naturelles.

V.5. Effets des additifs alimentaires

Depuis plusieurs années déjà, le bien-fondé de l'addition des colorants dans les denrées alimentaire est remise en cause. Non seulement ils sont soupçonnés d'être génotoxiques et cancérogènes, mais ils sont aussi incriminés dans les troubles neurocomportementaux et neuro-développementaux.

- **Effets neuro-développementaux et neuro-comportementaux**

En 1973 le docteur américain FEINGOLD observe que, les colorants artificiels, les arômes artificiels, les antioxydants (BHA et BHT) ainsi que les aliments à base de salicylates (amandes, concombres, tomates, baies, pommes, oranges et bien d'autres fruits dits « aspirine like ») sont responsables de TDAH (troubles et déficit de l'attention et hyperactivité) chez l'enfant. Selon lui, ces derniers affecteraient le système nerveux et induiraient des troubles du comportement et de l'apprentissage.

La toxicité neuro-développementale et neuro-comportementale de ces additifs sont évaluées ainsi sur les animaux cas des rongeurs.

Plusieurs colorants artificiels (**rouge allura AC, tartrazine, amarante, bleu brillant FCF, jaune orangé S)** sont testés seuls puis en mélange sur les cellules souches neurales de souris par l'équipe de Park et *al*. en 2009. Les résultats de montrent que, l'utilisation des colorants en association **amarante (E 123) + rouge allura AC (E 129)** inhibe la prolifération et diminue la viabilité des cellules progénitrices neurales, ce qui révèle un effet nocif sur le développement du système nerveux central (SNC). En outre, l'association **tartrazine (E 102) + bleu brillant FCF (E 133)** affecte la neurogénèse de l'hippocampe (structure cérébrale impliquée dans la mémoire).

Lorsqu'ils sont étudiés au cas par cas, les résultats montrent que, seul le **rouge allura AC (E 129), l'amarante (E 123), le bleu brillant (E 133)** ont induit une diminution de la prolifération et la viabilité de ces cellules progénitrices neurales pour les fortes doses.

Comme pour la tartrazine, le benzoate de sodium cause le syndrome d'hyperactivité chez les enfants. Ce conservateur pourrait être aussi à l'origine de troubles allergiques en effet des chercheurs ont étudié chez 25 patients âgés entre 12 et 18 ans ayant symptômes cliniques évocateurs d'allergie alimentaires.

- **Cancérogénicité, génotoxicité et cytotoxicité**

Selon certaines études, différents additifs alimentaires peuvent entraîner la formation de tumeurs cancéreuses. À titre d'exemple, dès 1970, des études menées sur des rats

indiquaient que l'aspartame, un édulcorant artificiel utilisé comme un substitut au sucre, pouvait entraîner la formation de tumeurs au cerveau. Des études plus récentes ont aussi associé la consommation régulière d'aspartame à la formation de lymphomes, à l'incidence de la leucémie et du cancer du sein.

La rouge cochenille A est lié à de l'hyperactivité chez l'enfant comme pour la tartrazine. Des études montrent qu'il est à l'origine de cancer chez l'animal, il est classé probablement ou certainement cancérigènes par l'ARTAC (L'association pour la Recherche Thérapeutique Anticancéreuse).

L'Azorubine, carmoisine SIN 122 est également listé comme additifs probablement ou certainement cancérigènes par l'Association pour la Recherche Thérapeutique Anticancéreuse (ARTAC, France). Par contre l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2009) ne rapporte aucune cancérogénicité relative à l'azorubine.

En outre, le nitrite de sodium, additif que l'on retrouve notamment dans le bacon, le jambon, les hot-dogs, les charcuteries et dans d'autres produits carnés transformés, il pourrait entraîner la production de nitrosamines, des substances considérées cancérigènes par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le sel de sodium de l'acide benzoïque donc c'est un additif dérivé du benzène (en cause de leucémie chez l'animal comme chez l'homme) donc cet additif est potentiellement cancérigène...Le benzoate de sodium est listé avec tous les dérivés de l'acide benzoïque comme additif dangereux.

Une étude sur l'évaluation du potentiel génotoxique des conservateurs alimentaires : le benzoate de sodium et du benzoate de potassium qui a été faite dans des cultures de lymphocytes périphériques humains, il a été conclu que le benzoate de sodium ait significativement augmenté les dommages à l'ADN, et les résultats indiquent que le benzoate de sodium et le benzoate de potassium sont mutagènes et cytotoxiques pour les lymphocytes humains in vitro.

- **Effets sur la fonction thyroïdienne**

Du fait de sa structure, l'érythrosine présenterait un risque potentiel sur la glande thyroïde. En effet, porteur de quatre atomes d'iode, ce colorant est soupçonné d'interagir avec l'axe hypophyso-thyroïdien.

Dès le début des années 90, Jenning et *al.*, constatent une augmentation de la concentration sérique de T4 associée à l'augmentation de la réponse de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) hypophysaire à la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone)* après une administration orale chez le rat. Cette étude suggère également que l'érythrosine inhiberaient la conversion de T4 en T3 dans les tissus périphériques. Les auteurs en concluent qu'une exposition chronique à l'érythrosine favoriserait la formation de tumeurs thyroïdiennes (observées dans des études ultérieures à long terme), en stimulant indirectement la thyroïde via l'augmentation des taux de TSH.

Chez l'humain, l'étude clinique menée par Gardner et *al.* en 1987 a évalué l'impact de l'ingestion subchronique d'érythrosine sur la fonction thyroïdienne. Pendant 14 jours, trois doses d'érythrosine (20, 60 et 200 mg/kg pc/j) ont été testées sur un groupe de 30 volontaires sains de sexe masculin. L'iodure plasmatique totale a été augmentée de façon dose dépendante, de la même manière que son excrétion. De plus, à la dose la plus élevée seulement, les taux de TSH ont été augmentés, ce qui serait plutôt la conséquence de l'augmentation sérique d'iodure plutôt que l'effet direct de l'ingestion d'érythrosine sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes ou un effet sur le métabolisme périphérique.

D'une part, chez le rat, les effets tumorigènes sont constatés sur une administration quotidienne d'érythrosine tout au long de la vie de l'animal pour des doses équivalentes à 2.000 mg/kg pc/j. D'autre part chez l'Homme, le système thyroïdien est réellement impacté avec une administration journalière de 200 mg/kg pc/j pendant 14 jours. Ces doses sont donc considérablement supérieures à la DJA actuelle (0.1 mg/kg pc/j), d'autant plus à consommation journalière qui est estimée proche de 0%.

- **Effets sur l'appareil génital masculin**

Selon les études, l'érythrosine peut affecter la fonction testiculaire de la souris. Une diminution de la fonction testiculaire et de la performance reproductive est signalée sous l'effet de l'érythrosine. Vivekanandhi et *al.* (2006 *in* Adeinat, 2018) constate une diminution de la motilité des spermatozoïdes dès 64 mg/kg pc/j et une diminution de leur nombre ainsi que des anomalies des cellules germinales à 128 mg/kg pc/j.

Des modifications du profil lipidique ainsi que des changements testiculaires chez les rats, est signalée suite à l'administration orale durant 90 jours de jaune orangé S et pour des doses (équivalentes) allant de 250 à 1.500 mg/kg pc/j.

Chapitre VI. Les métaux lourds

Dans les sciences environnementales, les métaux lourds associés aux notions de pollution et de toxicité sont généralement : l'arsenic (As), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le mercure (Hg), le manganèse (Mn), le nickel (Ni), le plomb (Pb), l'étain (Sn), le zinc (Zn). Les métaux lourds sont classés, selon qu'ils sont ou non indispensables au développement des végétaux, et qu'ils posent ou non des problèmes sanitaires. Le manganèse (Mn) et le fer (Fe) sont indispensables au bon développement des végétaux, et leur utilisation en agriculture ne pose pas de problèmes pour la santé humaine.

Les métaux ont des effets très différents sur le milieu vivant. Quelques-uns sont nécessaires pour les organismes ; ils sont dits « essentiels », bien qu'à des fortes concentrations, ils peuvent être nocifs pour les organismes. Parmi ces éléments qui sont essentiels (micronutriments), et dont l'absence entrave le fonctionnement ou empêche le développement d'un organisme, on trouve Fe, Mn, Zn et Cu pour les plantes et les animaux. Par ailleurs, Co, Cr et Se sont essentiels seulement pour les animaux, alors que Mo est un micronutriment pour les végétaux. Ces éléments constituent des enzymes et protéines qui sont très importantes dans les processus métaboliques des organismes. Toutefois, si ces éléments essentiels se trouvent être en fortes concentrations, ils peuvent devenir toxiques pour les organismes ; c'est pourquoi ils existent des guides pour la qualité des eaux et des sédiments. Ces guides fixent également des limites sur la présence des métaux lourds.

VI.1. Définition

Les métaux sont omniprésents dans les sols, les sédiments, les eaux de surface et les organismes vivants, toutefois leurs concentrations sont en général très faibles (moins de 0.1%) ce qui explique leur dénomination de « métaux traces » ou « éléments traces métalliques » (ETM) (Elder, 1988). Toutefois, des facteurs anthropiques comme l'activité minière, peuvent générer une augmentation considérable des concentrations en métaux dans les eaux et les sédiments de la région affectée, alors dans ce cas ces éléments peuvent être considérés comme des **éléments majeurs** dans le milieu dénommés « **métaux lourds** ». L'utilisation des termes « métaux lourds » ne fait pas référence à une gamme de concentration donnée, mais d'un point de vue purement physique à une propriété intrinsèque des éléments : la densité. Les métaux lourds est tout élément métallique naturel dont la masse volumique dépassent 5g/cm3. Ils englobent l'ensemble des métaux et métalloïdes (environ 65 éléments) présentant un caractère toxique pour la santé et l'environnement. Un métal est doté d'un éclat particulier, bon conducteur de chaleur et d'électricité, ayant des caractéristiques de dureté et de malléabilité, se combinant ainsi aisément avec d'autres éléments pour former des alliages utilisables dans l'industrie.

D'un point de vue purement chimique, les éléments de la classification périodique formant des cations en solution sont des métaux.

Au point de vue biologique, on en distingue deux types en fonction de leurs effets physiologiques et toxiques : métaux essentiels et métaux toxiques.

i). **Les métaux essentiels** sont des éléments indispensables à l'état de trace pour de nombreux processus cellulaires et qui se trouvent en proportion très faible dans les tissus biologiques. Certains peuvent devenir toxiques lorsque la concentration dépasse un certain seuil. C'est le cas du cuivre (Cu), du nickel (Ni), du zinc (Zn), du fer (Fe). Par exemple, le zinc (Zn), à la concentration du millimolaire, est un oligo-élément qui intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques (déshydrogénases, protéinase, peptidase) et joue un rôle important dans le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides.

ii). **Les métaux toxiques** ont un caractère polluant avec des effets toxiques pour les organismes vivants même à faible concentration. Ils n'ont aucun effet bénéfique connu pour la cellule. C'est le cas du plomb (Pb), du mercure (Hg), du cadmium (Cd).

Les métaux lourds les plus souvent considérés comme **toxique pour l'homme** sont : **le plomb, le mercure, l'arsenic et le cadmium. D'autres comme le cuivre, le zinc, le chrome**, pourtant nécessaires à l'organisme en petites quantités, peuvent devenir toxiques à doses plus importantes.

VI.2. Origines des métaux lourds

La pollution par les métaux lourds se fait par deux voies, les **apports naturels** proviennent de l'érosion naturelle des sols caractérisés par leur niveau géochimique, ils s'y ajoutent l'érosion des sols agricoles déjà contaminés par les retombées atmosphériques, l'autre voie est : **les apports anthropiques** qui proviennent des activités urbaines et industrielles et par l'utilisation des fertilisants dans l'agriculture.

Dans le globe terrestre, on trouve 94 éléments naturels que le système périodique a classé de l'hydrogène (nombre atomique = 1) au plutonium (nombre atomique = 94), de point de vue chimique, 71 éléments sont des métaux ; parmi eux, une soixantaine sont considérés comme métaux lourds.

Les métaux lourds sont donc des composants indispensables de notre terre et de tout ce qui s'y développe. Ils sont présents partout, mais leurs concentrations peuvent varier, ils peuvent aller de quelques dizaines de grammes par kilo (exemple le fer) à une fraction de picogramme par kilo (platine, iridium). Dans la nature, certains métaux se présentent sous forme brute ou libre, mais généralement, ils sont connus comme minéraux, le plus souvent dans des liaisons insolubles avec l'oxygène, les silicates, carbonates, sulfures, phosphates…etc.

VI.3. Exemples toxicités liées aux métaux lourds

VI.3.1. Cadmium

Le cadmium est un élément chimique de symbole **Cd** et de numéro atomique 48, c'est un métal blanc argenté ayant des propriétés physiques proches de celle du zinc. Il fond à 320.9°C et bout à 767°C. Lors de l'ébullition du cadmium, il se dégage des vapeurs jaunes toxiques. Sa masse spécifique est de 8650 Kg/m^3, il résiste à la corrosion atmosphérique raison pour laquelle il est utilisé pour le revêtement des métaux ferreux (couche protectrice).

Le cadmium provient du milieu naturel et également de sources industrielles (les industries métalliques et l'incinération des déchets) et agricoles, les denrées alimentaires sont la principale source d'exposition au cadmium pour la population des non fumeurs. Le tabac contient également des niveaux élevés de cadmium. Le cadmium est essentiellement un sous produit qui se forme durant l'exposition minière, la fusion des métaux et le traitement des minerais de zinc, de plomb et du cuivre, 10 % environ du cadmium est obtenu durant le recyclage du fer et de l'acier.

Dans les pays industrialisés, le cadmium est un important polluant de l'environnement. Le cadmium est utilisé dans la fabrication des piles au nickel, des peintures et des plastiques où il est sert de colorant et de fixant. On s'en sert aussi dans de nombreux alliages, ainsi que pour la fabrication de câbles, de roulements à billes, de pneus de voitures, de bâtons de soudure, de fluorescents, de médicaments et de pesticides. Le cadmium est également présent dans certains engrais. La combustion du charbon et du pétrole contribue à l'accumulation du cadmium un peu partout dans l'environnement. Un grand nombre d'effets nocifs sur la santé ont été associés à une exposition aigue ou chronique au cadmium.

L'adsorption de cadmium se fait essentiellement par la nourriture. Dans l'écosystème, une fois déposé, le cadmium est absorbé par les plantes, il s'accumule à de fortes concentrations engendrant la phytotoxicité, dont certaines sont destinées à la consommation humaine, comme le blé ou les légumes; d'autres plantes contaminées serviront de nourriture à des animaux qui concentreront alors le cadmium dans leurs organes. Les abats (foie, rognons) sont les parties comestibles de l'animal qui présentent le plus grand risque pour les humains. La concentration de cadmium dans les aliments peut s'accumuler dans l'organisme et provoquer de graves intoxications.

Dans les écosystèmes aquatiques le cadmium peut être bio-accumulé dans les moules, les huîtres, les crevettes, les langoustines et les poissons. La sensibilité au cadmium peut varier beaucoup entre les organismes aquatiques, les organismes des eaux salées sont connus pour être plus résistant à l'empoisonnement au cadmium que les organismes d'eau douce.

La concentration du cadmium dans le corps provoque une pression artérielle élevée, une maladie du foie, des problèmes dans le système nerveux, problème au niveau du système immunitaire, altération de l'ADN et développement de cancer.

Le cadmium perturbe l'absorption du fer et du cuivre en entrant en compétition avec leurs transporteurs. Il se substitue au calcium et modifie la perméabilité membranaire cellulaire et intracellulaire. A l'intérieur de la cellule, du fait de sa forte affinité pour les groupements thiols, il inhibe les enzymes contenant du zinc et perturbe la fonction respiratoire, le cadmium inhibe l'ARN polymérase et perturbe la synthèse protéique

VI.3.2. Arsenic (As)

L'arsenic est une substance naturellement présente dans la croûte terrestre et diffusée dans les milieux naturels. Est un élément chimique de la famille des pnictogènes, de symbole As et de numéro atomique 33, présentant des propriétés intermédiaires entre celles des métaux et des métalloïdes. Son nom vient du latin arsenicum, tiré du grec arsenikon (« qui dompte le mâle ») en raison de sa forte toxicité. Le prénom Arsène est tiré de la même racine grecque arsen. Il est important de faire une distinction entre les formes organique et inorganique de l'arsenic, puisque l'arsenic inorganique est habituellement moins toxique que l'arsenic organique. À l'état pur, l'arsenic est un métal gris, mais il est rarement présent sous cette forme dans l'environnement. Il est généralement associé à un ou plusieurs éléments tels que l'oxygène, le chlore et le soufre. Combiné à ces éléments, il est dit arsenic inorganique; combiné au charbon et à l'hydrogène, il est appelé arsenic organique. De nombreuses substances contenant de l'arsenic (inorganique et organique) sont d'origine naturelle, mais bien d'autres encore proviennent des activités humaines (Ministère de l'Environnement d'Ontario, 2001).

Il existe plus de 200 minéraux contenant de l'arsenic qui correspondent à des arséniates, des sulfures et sels sulfatés, des arsénites, des arséniures ou encore des oxydes. Les sols contiennent des minéraux primaires arséniés issus directement de l'altération de la roche mère du sous-sol où les espèces les plus fréquentes des minéralisations primaires sont l'arsénopyrite (FeAsS), le réalgar (AsS), l'orpiment (As2S3) mais aussi la niccolite (NiAs), la cobaltite (CoAsS), la tennantite (Cu12As4S13), l'énargite (Cu3AsS4), la proustite (Ag3AsS3) et l'arsenic natif. L'arsenic étant souvent associé aux dépôts de Au, Bi, Cd, Co, Fe, Hg, Mo, Ni, Pb, Pt, Sb, Se, Sn, U, W $_{et}$ Zn, il a été utilisé comme indicateur pour la prospection minière, de l'or en particulier. Leur oxydation aboutit à la libération d'As dans le milieu naturel. Selon les conditions physico-chimiques du système, As peut ensuite être piégé au sein de minéraux secondaires. Parmi les minéraux présents dans des milieux riches en fer, on peut citer les arséniates de Fe comme la scorodite ($FeAsO_4.2H_2O$) et pour les milieux riches en calcium les arséniates de calcium comme la pharmacolite ($CaHAsO_4$) ou la pharmacosidérite ($Fe_4(AsO_4)_3(OH)_3.6H_2O$). Les principales espèces chimiques de l'arsenic présentes dans les eaux sont des oxyanions ou des composés neutres inorganiques. Les espèces aqueuses de l'arsenic les plus stables à des pH modérés pH 4-8 correspondent pour As(III) à la forme inorganique neutre H_3AsO_3 et pour As(V) aux espèces inorganiques $H_2AsO_4^-$, $HAsO_4^{-2}$ et aux espèces organiques méthylées (CH_3) $AsO(OH)^-$, $(CH3)_2AsO(OH)$ et $(CH_3)_2AsO_2^-$. Habituellement, l'arsenic est dispersé et se retrouve en faible quantité dans l'environnement. Les concentrations habituelles sont :

- 2 et 15 mg kg^{-1} dans les sols;
- Moins de 10 µg l^{-1} dans l'eau;
- Moins de 1.5 mg kg^{-1} dans les granites;
- 0.005 et 0.1 mg m^{-3} dans l'air.

Le cycle de l'arsenic est encore mal connu, mais les bactéries terrestres produisent environ 26000 t an^{-1} d'arsenic méthylé volatil aboutissant à l'océan. S'y ajoutent 17000 t an^{-1} émises par les volcans et 2000 t an^{-1} environ, issues de l'érosion éolienne. Les sédiments marins en piègent une partie, qui durant un certain temps restera toutefois « biodisponible ». Ces flux sont à comparer à la production par les activités humaines, qui étaient estimées dans les années 1990 à environ 47000 t an^{-1} dans le monde. Parmi les sources anthropiques de l'As se trouvent logiquement le traitement de métaux, l'exploitation des gisements aurifères et des sulfures, la combustion de charbon et d'autres combustibles fossiles.

La connaissance de la spéciation de l'arsenic permet de mieux mesurer l'impact et le risque environnemental, car la nature de l'espèce affecte la biodisponibilité, la toxicologie, la mobilité et la bioturbation de l'arsenic. Il y a de nombreuses espèces à identifier et quantifier, qui peuvent assez rapidement évoluer. La toxicité de l'arsenic dépend de sa nature chimique : l'arsenic inorganique est plus toxique que l'arsenic organique. La toxicité de l'arsenic dépend de son degré d'oxydation : As(O) > As(III) > As(V). La toxicité augmente avec le degré de méthylation de l'arsenic. L'oxyde arsénieux, ou arsenic blanc (improprement appelé arsenic), As_2O_3 est un poison violent. L'hydrogène arsénié ou arsine, de formule A_sH_3, est une substance se vaporisant en un gaz incolore, d'odeur alliacée nauséabonde, très toxique qui a été utilisé comme gaz de combat, notamment lors de la Première Guerre mondiale. Le trioxyde d'arsenic est un poison, néanmoins utilisé en injection à très faibles doses comme médicament anticancéreux pour une forme de leucémie quand elle ne répond pas aux autres produits utilisés pour la chimiothérapie, avec des effets secondaires incluant l'arythmie cardiaque, voire l'arrêt cardiaque entraînant la mort.

L'arsenic a longtemps été utilisé comme insecticide et herbicide, ce qui explique la contamination de nombreux sols agricoles, particulièrement les vieux vergers. La présence de composés arséniés dans les sols engendre une accumulation de l'arsenic dans les végétaux. Les facteurs physico-chimiques du sol jouent un rôle important car ils affectent la disponibilité de l'arsenic et ainsi son transfert dans la plante. La présence de phosphate PO_4^{3-}, qui présente des propriétés chimiques proches de l'arséniate AsO_4^{3-}, augmente la résistance de la plante à As(V) en inhibant son absorption. Lorsqu'elles sont dans un milieu déficient en phosphate et en présence d'As (V), certaines plantes (telles que maïs, tomate, melon) sont capables de réduire As (V) et de le méthyler en MMA (monométhylarsonique) et DMA (diméthylarsinique). L'arsenic est accumulé dans les racines et dans les feuilles, suivant un mécanisme de résistance mis en place par le végétal. Les parties comestibles des plantes accumulent rarement une quantité élevée d'arsenic, parce que la plupart des légumes cultivés chez soi résistent mal à l'arsenic présent dans le sol et finissent par mourir ou deviennent très chétifs bien avant que l'arsenic que renferment leurs tissus puisse atteindre une concentration dangereuse pour la santé. La dose absorbée par les plantes dépend non seulement de la teneur

en arsenic, mais aussi des propriétés physiques du sol. En général, les sols sablonneux ou humides sont plus susceptibles d'être contaminés par l'arsenic que les sols denses ou secs. Le rabougrissement et le noircissement des racines et du rebord des feuilles sont des symptômes d'une intoxication par l'arsenic. Les plantes-racines, notamment les betteraves et les radis, sont plus susceptibles de renfermer une concentration élevée d'arsenic. Les fruits comme les tomates, les baies et les pommes présentent beaucoup moins de risque parce qu'ils absorbent et emmagasinent très peu d'arsenic. Les haricots verts sont de bons indicateurs de la présence d'arsenic dans le sol, parce qu'ils résistent très mal à cette substance. Si des haricots verts poussent vigoureusement, il est peu probable que la dose d'arsenic absorbée par les autres légumes du potager soit suffisamment élevée pour nuire à la santé (Ministère de l'Environnement d'Ontario, 2001).

On sait grâce aux études effectuées sur l'être humain que les réactions sont très variées parmi la population. Dans le cas d'une intoxication aiguë, les symptômes sont immédiats. On peut citer comme signes caractéristiques les vomissements, les douleurs oesophagiennes et abdominales et les diarrhées sanguinolentes. L'exposition chronique et prolongée à l'arsenic est un facteur de risque de cancer du poumon, cancer de la peau, de cancer de la vessie et de cancer du rein. Après une exposition prolongée à l'arsenic, les premières modifications concernent généralement la peau de par un changement de la pigmentation. Le cancer survient plus tardivement et peut mettre plus de 10 ans à apparaître. En raison de sa toxicité, l'Organisation Mondiale de la Santé a proposé de limites très contraignantes pour As dans l'eau de consommation humaine (0.01 mg/l, O.-P.-S.).

VI.3.3. Plomb

Le plomb est un élément chimique, de symbole Pb et de numéro atomique 82. Il peut être présent sous forme de carbonates (cérusites), de phosphates (pyrophosphites), mais surtout de sulfure (galène). Ce dernier sel, très peu soluble, peut cependant se transformer en hydroxyde ou en carbonate, après avoir été oxydé en sulfate. Le plomb a été largement utilisé depuis 500 av-JC dans les produits en métaux, les câbles, les tuyaux mais aussi dans les peintures et les pesticides. Le plomb est l'un des quatre métaux les plus nocifs pour la santé. Il peut pénétrer dans le corps humain lors de l'ingestion de nourriture (65%), d'eau (20%) où par l'air (15%). Les aliments tels que les fruits, les végétaux, les viandes, les graines, les produits de la mer, les boissons sans alcool et le vin peuvent contenir des quantités significatives de plomb. La fumée de cigarette contient aussi des quantités des petites quantités de plomb. Le plomb peut pénétrer dans l'eau (potable) lors de la corrosion des tuyaux? Ce phénomène est plus susceptible de se dérouler lorsque l'eau est légèrement acide. C'est pourquoi les systèmes municipaux de traitement des eaux doivent maintenant effectuer un ajustement du pH de l'eau pour les eaux destinées à la consommation.

Le plomb est présent naturellement dans l'environnement. Cependant, la plupart des concentrations en plomb que l'on trouve dans l'environnement sont le résultat des activités humaines. A cause de l'utilisation de plomb dans l'essence un cycle non naturel de plomb a été créé. Le plomb est brûlé dans les moteurs des voitures, ce qui crée des sels de plomb

(chlorures, bromures, oxydes). Ces sels de plomb pénètrent dans l'environnement par l'intermédiaire des fumées d'échappement des voitures. Les particules les plus grandes retombent au sol immédiatement et polluent les sols ou les eaux de surface, les particules plus petites parcourent de longues distances dans l'air et restent dans l'atmosphère. Une partie de ce plomb retombe sur terre lorsqu'il pleut. Ce cycle du plomb provoqué par les productions de l'homme est beaucoup plus étendu que le cycle naturel du plomb. De ce fait la pollution au plomb est un problème mondial. Il n'y a pas seulement l'essence au plomb qui augmente les concentrations dans l'environnement, d'autres activités telles que la combustion de combustibles, des procédés industriels et la combustion des déchets solides, y contribuent aussi.

Dans l'environnement, le plomb est toxique pour les plantes, les animaux et les micro-organismes. Il s'accumule dans la plupart des organismes vivants aquatiques et terrestres. Dans les eaux de surface, on a estimé que le temps de séjour de particules biologiques contenant du plomb pouvait aller jusqu'à deux ans. Bien que le plomb ne soit pas très mobile dans le sol, il peut aboutir dans les eaux superficielles à la suite de l'érosion de particules de sol contenant du plomb ou du déversement de déchets contenant des produits à base de plomb (United Nations Environment Programme, 2010).

Chez les crustacés ces effets se font ressentir même si de très petites concentrations de plomb sont présentes. Les fonctions du phytoplancton peuvent être perturbées lorsque le plomb est présent. Le phytoplancton est une source importante d'oxygène dans les mers et beaucoup d'animaux marins plus gros s'en nourrissent. C'est pourquoi on commence à se demander si la pollution au plomb peut influencer les équilibres mondiaux. Les fonctions du sol sont perturbées par l'intervention du plomb, spécialement près des autoroutes et des terres agricoles, où des concentrations extrêmes peuvent être présentes. Les organismes du sol souffrent alors aussi de l'empoisonnement au plomb. Le plomb est un produit chimique particulièrement dangereux car il peut s'accumuler dans des organismes individuels, mais aussi dans la chaîne alimentaire tout entière.

Le plomb est un métal lourd, toxique même à des niveaux très faibles d'exposition, qui entraine des effets aigus et chroniques sur la santé humaine. Il peut causer des troubles des systèmes nerveux, cardiovasculaire, rénal, gastro-intestinal, hématologique et reproducteur. Le type et la gravité des effets dépendent du niveau, de la durée et du moment de l'exposition. Le plomb s'accumule dans les os, ce qui peut constituer une source d'exposition par la suite. Ses composés organiques, par exemple ses dérivés tri- ou tétra-alkylés, sont plus toxiques que ses formes inorganiques (United Nations Environment Programme, 2010).

VI.3.4. Mercure

Le mercure est un élément chimique naturellement présent dans l'environnement. Les composés mercuriels sont très toxiques pour tous les organismes vivants. Dans la nature, le mercure est présent sous différentes formes dont la plus dangereuse est le méthylmercure. Ce produit de l'activité microbienne s'accumule dans la chaîne alimentaire et sa concentration est

maximale dans les poissons; c'est à travers leur consommation que la plupart des être humains se contaminent.

Le mercure est présent de façon naturelle dans les formations rocheuses, le sol, l'eau et les végétaux. Il est donc constamment libéré dans l'environnement par l'érosion des sols, le vent, la vaporisation du sel marin, les mouvements de masses d'eau, les feux de forêt, l'évapotranspiration des végétaux et la vaporisation à partir des sols, des océans, des lacs et des rivières.

Dans la nature, le mercure est présent dans certaines roches magmatiques ainsi que dans le pétrole brut, le charbon et le schiste. Dans l'environnement, le mercure se présente sous trois formes:

i. **Sous forme élémentaire Hg(0).** Le mercure est le seul métal à être liquide à température et pression ambiantes. Sous forme gazeuse, le mercure élémentaire est la forme dominante dans l'atmosphère où il peut être transporté sur de grandes distances. Le mercure est assez peu soluble dans l'eau ; la forme élémentaire est minoritaire dans le sédiment où elle n'est pas directement bio-disponible.

ii. **Sous forme inorganique (Hg2+, en général).** Extrêmement réactif, Hg2+ se complexifie avec les chlorures et ligands organiques et s'adsorbe sur les particules solides. Hg2+ est la forme dominante dans les sédiments contaminés.

iii. **Sous forme organique** dans laquelle le mercure est lié à un atome de carbone. Très solubles dans les graisses, les composés organiques du mercure sont facilement absorbés par les organismes. Ils présentent une forte capacité de bioaccumulation et de bioamplification. Le principal composé organique mercuriel est le méthylmercure, qui se forme en milieu aqueux sous l'effet de l'activité microbienne.

Le mercure est utilisé comme pesticide et désinfectant et intervient dans les instruments de mesure (thermomètres), les piles électriques, les amalgames dentaires et divers processus industriels. Au niveau planétaire, les émissions anthropiques dans l'atmosphère sont estimées à 1670 t/an. Elles proviennent principalement de la production d'électricité à partir de combustibles fossiles – en général du charbon – et, dans une moindre mesure, de l'extraction des métaux et de processus industriels comme la production de ciment. Les émissions naturelles s'élèvent à 500-900 t/an et proviennent de l'activité géologique de la Terre (volcans) et d'émanations à partir de zones naturellement riches en mercure.

Selon l'Office fédéral de l'environnement, la Suisse émet chaque année 660 kg de mercure dans l'atmosphère et 70 kg dans le milieu aquatique. Ces émissions atmosphériques proviennent principalement de l'utilisation des combustibles fossiles et de l'incinération des déchets (44 %), des combustions industrielles dans les cimenteries, principalement, (27 %) et des processus industriels (12 %). On estime que 15 % du mercure rejeté dans les eaux de surface provient de sources ponctuelles comme les stations d'épuration et les sites industriels

et 85 % de pollutions diffuses à travers, notamment, les dépôts atmosphériques et l'érosion des sols.

Les rejets de mercure dans le milieu aquatique résultent principalement de dépôts atmosphériques mais peuvent également provenir du lessivage des sols et des roches. Les concentrations environnementales de mercure peuvent fortement varier selon la nature géologique du sous-sol. Dans les eaux de surface, les concentrations naturelles de fond sont en général inférieures à 1,1 µg/l. Des teneurs plus élevées peuvent être rencontrées dans les eaux souterraines, les sources chaudes et les fumerolles. En raison de sa forte affinité pour les ligands organiques qui s'associent aux particules solides, le mercure tend à s'adsorber à la surface de différents matériaux. De ce fait, les particules en suspension dans l'eau et les sédiments présentent de plus fortes concentrations de mercure que l'eau environnante. Les teneurs mesurées dans les sédiments peuvent ainsi atteindre plusieurs centaines à plusieurs milliers de µg/l en aval de dépôts de minerai mercurifère ou de rejets d'effluents industriels chargés en mercure. C'est sous forme inorganique que le mercure est majoritairement présent dans les sédiments bien que les bactéries en méthylent une petite partie. Un kilo de sol renferme en moyenne près de 100 µg de mercure. Les sols agricoles, forestiers et prairiaux de Suisse en contiennent de 30 à 290 µg/kg. Ces concentrations sont plus élevées en milieu urbain (220 µg/kg et de 390 µg/kg).

Comme beaucoup de polluants, le mercure est bioaccumulable : étant plus rapidement absorbé qu'éliminé par les êtres vivants, il s'accumule dans leur organisme avec le temps. Mais de fortes différences existent : la concentration de mercure peut varier d'un facteur 5 à 10 dans les organismes aquatiques vivant dans un même milieu, les moules étant les invertébrés qui l'accumulent le plus « efficacement ». La transformation du mercure inorganique en méthylmercure par les bactéries en milieu marin ou dulçaquicole est un phénomène important pour deux raisons : (1) le méthylmercure est beaucoup plus toxique que le mercure inorganique et (2) il faut beaucoup plus de temps à l'organisme pour éliminer le méthylmercure que pour évacuer la forme non méthylée. Du fait de la bioamplification, les concentrations de mercure dans les tissus sont maximales chez les poissons et les pré- dateurs en bout de chaîne alimentaire comme les oiseaux et les mammifères. La teneur de la chair des poissons en méthylmercure peut ainsi être supérieure de six ordres de grandeur à celle de l'eau environnante. La principale voie de contamination de l'Homme par le mercure est la consommation de poissons et fruits de mer. Le corps humain est en mesure d'éliminer la moitié de sa charge en mercure en l'espace de 70 jours s'il n'absorbe pas de mercure supplémentaire. Des effets toxiques peuvent cependant se manifester en cas d'exposition continue et d'accumulation dans les tissus.

VI.3.5. Zinc

Le zinc est un élément chimique de symbole Zn et de numéro atomique 30. Il appartient au bloc des éléments de transition du tableau périodique. Sa structure électronique est de [Ar] 3d104s2. Il se trouve à l'état abondant dans la croute terrestre. Le zinc possède 5 isotopes : 64Zn, 66Zn, 67Zn, 68Zn et 70Zn. Sa masse molaire est de 65,37 g. mol-1, il fond

vers 420 °C et il bout vers 907 °C et sa densité est de 7,11 g.cm-3 à 20 °C. Le zinc est un métal, moyennement réactif, qui se combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux, et qui réagit avec des acides dilués en dégageant de l'hydrogène. L'état d'oxydation unique du zinc est +2 (appelé ion zincique), ainsi la géochimie du zinc est relativement peu complexe et l'on note un comportement chalcophile assez marqué par une association fréquente avec le soufre.

Les sources naturelles de zinc dans l'environnement sont l'altération de roches (56%), le volcanisme (22%) et la végétation. Cependant, Nriagu (1991 ; 1996 *in* Kadouche, 2013) a calculé que ces sources naturelles ne représentent qu'environ 7% des émissions totales de cet élément dans l'environnement, étant donné que la production et le traitement de minerai et les activités industrielles représenteraient 75% et 18% respectivement, des émissions du Zn dans le milieu naturel.

Le zinc est un élément essentiel pour la croissance et la survie du corps humains. Il est nécessaire pour des nombreux processus métaboliques structural et catalytique. En revanche des fortes concentrations en zinc affectent le métabolisme des lipoprotéines qui augmentent les risques cardiovasculaires des personnes. Il provoque aussi les maladies coronarienne, hématologique et respiratoire. Il est aussi responsable de la dégradation de pancréas. Son excès provoque des effets indésirables chez les enfants et les femmes enceintes.

Dans les poissons la dose létale est comprise entre 0,5 et 5 mg l-1 en Zn. A la dose de 150 et 650 mg, Zn est toxique chez l'homme, mais si cette dose descend au-dessous le 6 g, elle est létale. Les troubles physiologiques humains causés par ce type d'intoxications dans un cas primaire, vont comprendre des nausées et des troubles du système gastro-intestinal, et seront suivis de complications dans le système respiratoire ainsi que par des affections cutanées. Enfin, Zn est soupçonné être cancérigène pour l'homme.

Des fortes concentrations de zinc nuisent sur l'écosystème et interrompe l'activité du sol car il influe négativement sur l'activité des micro-organismes et de verres de terre qui sont responsables de la décomposition de la matière organique. La bioaccumulation du zinc sur la faune aquatique engendre un déséquilibre sur son écosystème (poisson, algue, champignon).

Comme tout oligo-élément, l'incorporation du Zn en quantité trop importante peut entraîner un phénomène de toxicité. En effet, le caractère phytotoxique de Zn a été montré par de nombreuses études qui ont souligné une diminution de la production de biomasse dans des sols amendés avec des boues riches en Zn. Même si les végétaux arrivent à se développer sur sols pollués en Zn, les végétaux ayant poussé dans des sites contaminés présentent des concentrations importantes, certaines dépassant des normes internationales de qualité alimentaire.

Chapitre VII. Les pesticides

VII.1. Définition

Le mot pesticide provient de l'association du mot anglais *pest* (animal, insecte ou nuisible), lequel provient du latin *pestis* (fléau, calamité) et du suffixe *–cide* ((latin *-cida,* du verbe latin *caedo, caedere,* « tuer »). Bien que communément appelé « pesticides » par le grand public, les termes utilisés par la législation française relative à la protection des cultures sont « produits phytopharmaceutiques », « produits phytosanitaire », « produits agropharmaceutiques » ou encore « produits antiparasitaires à usage agricole ».

Selon la directive 91/414/CEE du 19/08/1991,2 sont entendus par produits phytopharmaceutiques « les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à:

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action, pour autant que ces substances ou préparations ne soient pas définies autrement ci-après ;
- Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substance nutritive (ex : régulateur de croissance, correcteurs de carences);
- Assurer la conservation des végétaux;
- Détruire les végétaux indésirables ;
- Détruire les parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.

Plus simplement, les pesticides désignent l'ensemble des substances actives ou préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables, qu'il s'agisse de plantes, de nuisibles et de champignons.

VII.2. Composition

Un pesticide est composé de deux types de substances:

- Une ou plusieurs substances actives : les substances actives sont définies par la directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991, comme des «substances ou micro-organismes, y compris les virus, exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits de végétaux ». Ce sont ces substances qui confèrent au produit l'effet désiré.

- Un ou plusieurs additifs ou adjuvants : ces Co-formulats sont tout composé ou substance qui est ajouté à un produit pour rendre un produit phytosanitaire plus sécuritaire, plus efficace ou plus facile à manipuler ou à appliquer; renforcer ou modifier ses caractéristiques physiques

ou chimiques; élargir les conditions dans lesquelles le pesticide est utile ou préserver l'intégrité de la bouillie de pulvérisation.

Les pesticides sont obtenus par synthèse chimique de 10 à 15% de matières actives, le reste étant constitué de supports et adjuvants destinés à accroître leur efficacité. L'efficacité d'un pesticide dépend donc de sa ou de ses substances actives.

VII.3. Classification

Les substances actives peuvent être classées de quatre manières en fonction de leur usage, de mode d'action, des organismes ciblés ou de leurs caractéristiques chimiques (Fillatre, 2011).

VII.3.1.Classification chimique

Il existe trois catégories:

- **Pesticides inorganiques:** Les pesticides inorganiques ne contiennent pas de carbone dans le cadre de leur composition chimique. Ces composés ont généralement des poids moléculaires relativement faibles et contiennent souvent moins de 10 atomes. Plusieurs sels inorganiques sont classés dans cette catégorie de pesticides. Le soufre ou le cuivre parmi les pesticides inorganiques les plus utilisés.
- **Pesticides organométalliques**: ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithioarbamate (exemple : mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse).

- **Pesticides organiques** : ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques.

Il faut souligner la très grande diversité chimique des pesticides due, à la fois, aux éléments chimiques qu'ils contiennent mais aussi aux diverses fonctions chimiques présentes dans les molécules. Elle explique l'étendue des propriétés et des usages des pesticides.

VII.3.2.Classification biologique

Selon les organismes visés, trois grandes classes de pesticides représentant 90 % des produits phytosanitaires se distinguent :

- les **insecticides**, destinés à éliminer les insectes nuisibles,
- les **herbicides**, destinés à éliminer les adventices des cultures,
- les **fongicides**, destinés à lutter contre les parasites et champignons pathogènes.

D'autres classes mineures correspondent à des substances actives destinées à combattre des cibles spécifiques : Bactéricides (Bactéries), acaricides (acariens), nématicides

(nématodes), corvicides (oiseaux ravageurs), rodenticides (rongeurs) et molluscicides (limaces et escargots).

D'autres molécules ou pratiques sont à signaler dont le principe de base est de faire fuir les assaillants et les maintenir à l'écart, il s'agit de : Acarifuges, insectifuges, Corvifuges, Cunifuges.

VII.3.3. Classification selon l'usage

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles. Il existe plusieurs catégories de pesticides selon leur destination de traitement, à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation et pour le contrôle de la santé humaine.

L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. L'usage non agricole ne représente en effet que 12 % du marché global.

IIV.3.4. Classification d'après le mode d'action

Les pesticides peuvent être classés selon qu'ils agissent par:

- **Contacte:** C'est la faculté que possède une substance après pénétration à travers l'épiderme, d'engendrer des altérations d'une ou de plusieurs fonctions de cet être vivant.
- **Inhalation:** Idem, par pénétration dans le système nerveux.
- **Ingestion:** Idem, par pénétration dans le tube digestif.
- **Absorption:** Idem, par pénétration soit radiculaire, soit foliaire, dans le système vasculaire d'une plante.

VII.4. Dynamique des pesticides dans les écosystèmes

L'efficacité des produits dépend de leur devenir et seule une partie de la dose appliquée atteint l'organisme cible. Le reste subira des transformations en fonction de propriétés physico-chimiques (charge de la molécule, coefficient de partage carbone organique / eau, demi-vie de la molécule, solubilité…) des caractéristiques pédoclimatiques et topographiques du terroir (structure, texture du sol, MO, biodiversité, microorganismes…).

Dès qu'ils ont atteint le sol ou la plante, les pesticides peuvent être absorbés par les plantes ou des organismes du sol, les substances actives peuvent se volatiliser, photo-dégradées par la lumière du soleil, ruisseler ou être lessivées, voire même rester dans le sol. Ainsi, l'ensemble des compartiments environnementaux peuvent être potentiellement touché et impacté par les pesticides, en plus des cibles contre lesquelles ils sont théoriquement dirigés. Les effets toxiques indésirables pour les espèces non cibles des trois compartiments environnementaux sont liés et il est illusoire de vouloir les distinguer (Figure IIV.1.). En effet

une même substance active pourra avoir des répercussions sur l'ensemble des espèces constitutives des différents compartiments de l'environnement.

De plus, la plupart des études évaluent à moins de 0,3% la part de substance active appliquée qui entre réellement en contact avec les organismes cibles, ce qui veut dire que 99,7% des substances déversées s'en vont « ailleurs ».

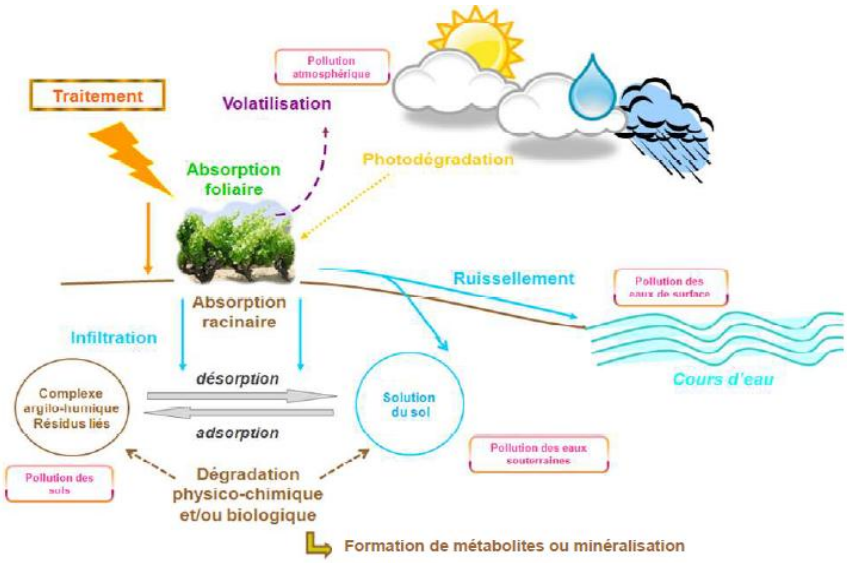


Figure IIV.1. Devenir des pesticides dans l'environnement

VII.5. Toxicologie des pesticides

C'est le manque de sélectivité des pesticides vis-à-vis de leur cible qui provoque la plupart des effets nocifs pour l'environnement. Les animaux absorbent les pesticides via la nourriture ou l'eau d'alimentation, via l'air respiré ou au travers de leur peau ou de leur cuticule. Ayant franchi diverses barrières, le toxique atteint les sites du métabolisme ou est stocké. On utilise habituellement pour estimer la toxicité d'une substance chimique la dose (ou la concentration) qui provoque un effet particulier chez la moitié - statistiquement - de la population soumise au toxique (DE50 ou CE50). Si cet effet est la mort, on parle de dose (ou de concentration) létale 50 (DL50 ou CL50). La dose (ou la concentration) maximale sans effet (DMSE) est la dose immédiatement inférieure à celle qui provoque le moindre effet dans la même épreuve. Dans les cas où les vitesses d'excrétion ou de métabolisation de la molécule sont faibles, où elle est liposoluble, où elle est fortement liée à d'autres constituants de l'organisme, sa concentration finale dans l'organisme sera plus élevée que dans le milieu de cet organisme. Pour ce qui est des substances liposolubles, la bioaccumulation dépend du coefficient de partage octanol-eau Kow ; si celui-ci est élevé et la vitesse de dégradation faible, la substance s'accumulera à des concentrations croissantes dans les organismes se succédant le long de la chaîne trophique. C'est ce qu'on appelle la bioaccumulation (biomagnification, Cooper, 1991). Et il est évident qu'un pesticide qui suit ce processus est, à exposition et toxicité égales, plus dangereux pour l'environnement qu'un autre produit qui ne s'accumule pas. La toxicité, et notamment la toxicité chronique, se manifeste par des effets très divers. Pour ce qui est de l'impact sur l'homme, on doit prendre en compte, outre la

toxicité proprement dite, les effets carcinogènes, immunodépresseurs, mutagènes, neurotoxiques et tératogènes. Les pesticides étaient capables d'endommager le système immunitaire ou de perturber les régulations hormonales, tant chez l'homme que chez l'animal, provoquant des symptômes variés. Parmi les problèmes de santé humaine, on a soupçonné un lien entre la présence de produits chimiques « perturbateurs endocriniens » et un taux accru de cancers du sein, de la prostate, du testicule, d'endométriose, de malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin et de réductions du nombre de spermatozoïdes. Si on dispose des données sur la toxicité aiguë pour l'homme (à partir de tests sur des mammifères) pour presque toutes les matières actives pesticides, nos connaissances sur leur toxicité chronique - en particulier si l'on considère les risques récemment découverts cités plus haut - sont insuffisantes pour beaucoup de substances. Soulignons qu'il aura fallu plusieurs décennies pour mettre en évidence les effets de perturbation des régulations hormonales que possèdent quelques-uns des pesticides les plus employés (ou leurs métabolites). Ceci fournit un argument puissant à ceux qui tiennent notre connaissance des effets indésirables des pesticides sur l'homme et sur la nature pour incomplète par définition et qui veulent imposer au nom du « principe de précaution » une stricte limitation des expositions aux pesticides.

VII.5.1.Toxicité pour l'homme

Lorsqu'un pesticide atteint des zones non cibles, ce qui peut arriver de pire est que des gens s'empoisonnent. Le plus souvent, le toxique est ingéré sous forme de résidus présents dans la nourriture ; mais l'absorption peut se faire dans l'eau de boisson, par l'air inhalé ou par contact de la peau avec le produit. Les agriculteurs et les ouvriers qui préparent les mélanges et réalisent les traitements risquent plus que le reste de la population d'être atteints par contact de la peau ou par inhalation (Spear, loc. cit.). Aux États-Unis, 99% des gens stockent du DDT ou de ses dérivés dans leurs tissus adipeux, et ce à raison de quelque 4 ppm. On a trouvé beaucoup de pesticides dans le lait humain, parfois en quantité supérieure à la DJA pour le nourrisson.

VII.5.2. Écotoxicité

Même si la plupart des traitements sont appliqués sur les parties aériennes des plantes, une bonne part du produit atteint toujours le sol, où vivent des bactéries, des champignons, des algues, des vers de terre et des insectes, entre autres. Il est important de faire attention aux effets nocifs des pesticides sur la microflore du sol, laquelle est essentielle au maintien de la fertilité. Nombreux travaux ont montré que les traitements faits correctement ont un effet limité sur le métabolisme microbien du sol, car les espèces les plus sensibles peuvent être remplacées par de plus résistantes. Un changement qui peut n'être pas dépourvu de conséquences néfastes à long terme, à cause des espèces phytopathogènes qui se trouvent parmi cette microflore. Les vers de terre sont des agents actifs de la fertilité des sols et forment un maillon important des réseaux trophiques édaphiques. Les pesticides les atteignent principalement via l'eau contaminée qui imbibe le sol. Une forte pluie juste après un traitement est dangereuse pour eux. Les pesticides, et tout particulièrement les insecticides, peuvent être dangereux pour les antagonistes (compétiteurs, prédateurs et parasites) des

ravageurs cibles. L'emploi massif de pesticides conduit en général à la diminution des effectifs d'insectes et autres invertébrés. La fourniture de données sur la toxicité des pesticides vis-à-vis des arthropodes auxiliaires s'accélérera du fait de leur importance en évaluation des risques environnementaux des pesticides. Les oiseaux sont certainement un des éléments les plus appréciés de la faune sauvage. Dès le début des années 50, on a rapporté des mortalités dans des champs traités au DDT ou avec d'autres produits. Il s'agissait d'empoisonnements secondaires, les oiseaux ayant gobé des insectes handicapés par les effets de l'insecticide. La pratique, à cette époque, du traitement des graines aux organochlorés a tué des quantités d'oiseaux granivores. Quand la dose ingérée est insuffisante pour causer la mort, il peut apparaître des effets sublétaux. Ainsi le DDT affecte les capacités de reproduction et peut entraîner la ponte d'œufs à la coquille très mince: c'est là l'effet adverse des pesticides le plus important sur les oiseaux. Si l'on dispose des données relatives à la toxicité aiguë de la plupart des pesticides sur les oiseaux, elles manquent le plus souvent en ce qui concerne la toxicité chronique (effets sublétaux). Les morts de mammifères imputables aux pesticides sont généralement la conséquence de l'ingestion d'une nourriture contaminée. Les prédateurs accumulent des quantités de résidus plus élevées que les herbivores. D'autre part, l'exposition péri- ou néonatale de mammifères à des pesticides comme l'aldrine, l'atrazine, le chlordane et la dieldrine pouvait perturber de diverses façons leur différenciation sexuelle. Les pesticides peuvent provoquer des dégâts importants dans la faune aquatique, les mortalités de poissons étant les plus spectaculaires. Pimentel et coll. (1993) estiment qu'entre 1977 et 1987, aux États-Unis, 6 à 14 millions de poissons sont morts, chaque année, à cause des pesticides. Les épreuves de toxicité aquatique portent sur les algues, les crustacés (daphnies) et les poissons, représentant 3 niveaux trophiques majeurs.

On voit bien qu'il est compliqué de mesurer l'écotoxicité d'une substance, car il faudrait prendre en compte des milliers d'espèces d'êtres vivants qui toutes réagissent différemment à l'exposition du polluant. L'Agence états-unienne de protection de l'environnement a proposé un ensemble de règles d'extrapolation pour établir les valeurs relatives à l'écosystème des données toxicologiques relatives à l'espèce, prenant acte du manque de données et de la variabilité interspécifique et admettant que 95% des composantes de l'écosystème seront protégées par ces seuils. Depuis, Sloof (1992) a proposé d'apporter des modifications à cette méthode. L'un et l'autre de ces protocoles fournissent une estimation.

VII.6. Action des pesticides sur l'organisme vivant

VII.6. 1. Action sur la respiration cellulaire

La respiration cellulaire qui fournit l'énergie nécessaire à la cellule pour fonctionner, est apparue comme une cible pour lutter contre les organismes nuisibles en agriculture. La mitochondrie est le centre énergétique de la cellule. L'énergie produite provient d'une voie métabolique appelée chaîne respiratoire mitochondriale.

Chez les insectes, certains insecticides comme la roténone, les quinazolines, l'acequinocyl, pyridabène et phosphine bloquent ou détournent, au niveau des mitochondries,

le transport des électrons à divers endroits de la chaîne respiratoire (cytochromes, flavoprotéines, etc...). Ils vont agir en perturbant les réactions d'oxydation. Il en résulte une perturbation dans la synthèse de l'ATP. La mitochondrie est donc le centre énergétique de la cellule. L'énergie produite provient d'une voie métabolique appelée chaîne respiratoire mitochondriale.

Les dérivés stanniques et les sulfones inhibent la phosphorylation oxydative privant les organismes de l'énergie (ATPH) nécessaire à leur fonctionnement ; ce dernier mécanisme est aussi celui de certains herbicides (nitrophénols, hydroxybenzonitriles) qui bloquent la respiration des plantes et par certains fongicides (phénols, crésols, dinocap, binapacryl) et empêchent le processus respiratoire des champignons parasites des plantes ; ce processus peut aussi être inhibé de façon très sélective par blocage du complexe II (phénylamides) ou du complexe III (oxazolidine-diones, strobilurines).

VII.6.2. Action sur le système nerveux

Les neurotoxiques restent la classe la plus importante qui correspond à plus de 75% du marché mondial des insecticides. Ils agissent au niveau du système nerveux des insectes en perturbant la transmission axonique et synaptique. Les neurotoxiques ont l'avantage d'agir rapidement et efficacement pour stopper les dégâts engendrés dans les cultures.

Ces neurotoxiques ont pour cibles majeures:

- Les **canaux récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique (GABA**), cibles des phénylpyrazoles et de certains organochlorés, inhibition de l'influx nerveux synaptique. GABA: est le principal neurotransmetteur inhibiteur et il joue un rôle critique dans la régulation de l'activité neuronale chez les vertébrés et les invertébrés.

- Les **canaux sodium** et **potassium** qui sont les cibles des pyréthrinoïdes et de certains organochlorés, perturbation de l'influx nerveux centripète axonique.

- **L'acétylcholinestérase**, est la cible des organophosphorés et des carbamates, provoquant la non reconnaissance de l'Ach et l'induction d'un influx nerveux permanent.

- Le canal récepteur post synaptique de l'acétylcholine (nAChR), qui est cible des spinosynes et des néonicotinoïdes, inhibition de l'influx nerveux synaptique.

VII.6.3. Perturbations de mues et de croissance

Les insecticides régulateurs de la croissance des insectes perturbent la croissance et le développement en agissant sur des processus physiologiques et biochimiques spécifiques aux organismes visés. Il s'agit essentiellement de modifications du développement des insectes à divers stades, œufs, larves, adultes.

Certaines substances comme les benzylhydrazides ou les thiodiazines peuvent intervenir sur l'ecdysone et d'autres telles que le méthroprène, le fénoxycarbe ou les pyridines peuvent cibler l'hormone juvénile. L'hormone de mue (ecdysone: ecdystéroïdes) est un stéroïde polyhydroxylé qui constitue avec l'hormone juvénile (H.J.) les deux principales hormones contrôlant le développement et la reproduction. Une perturbation dans l'homéostasie d'une de ces hormones peut avoir des conséquences dramatiques pour l'insecte.

La chitine et l'hormone de mue représentent des cibles des molécules insecticides, tels que les dérivés de la benzophenylurées qui perturbent le processus de la mue en agissant sur la formation de la cuticule en perturbant la synthèse de la chitine. Ils perturbent la synthèse de l'hormone synthétase chitine en déréglant ces taux en ecdystéroides. Ces insecticides provoquent une mue prématurée ou incomplète larvaires chez les insectes cibles, qui conduisent à la mort de la larve. Les pesticides sont donc désignés comme accélérateurs et perturbateurs de mues. Ils perturbent et dénaturent la formation des fibres de chitine, qui sont déposées sous la forme d'amas granuleux, en particulier au niveau de l'endocuticule. En plus de leur effet larvicide, ils présentent également une activité ovicide réduisant ainsi le potentiel reproducteur des insectes. Les insecticides affectent également la composition biochimique des ovaires, la morphométrie des ovocytes, la nature et les taux hormonaux des œufs et le potentiel reproducteur (réduction de la fécondité et éclosion, fertilité). Les organismes stressés par les insecticides produisent des descendants ayant une forte variabilité de tous les caractères morphologiques (ailes, pattes couleur, longueur du corps et des appendices).

Chez les végétaux ce type d'action concerne la perturbation de la régulation de l'auxine AIA (acide indolacétique: Hormone végétale qui joue un rôle essentiel dans la croissance des plantes et dans la division cellulaire) par certaines molécules comme les acides phénoxy-alcaloïques, les aryloxacides, les acides benzoïque, picolinique et quinoléique, le transport auxinique inhibé par les acides phtaliques et la synthèse de la cellulose bloquée par les acides quinoléïques, les benzamides et les benzonitriles.

Les substances fongicides peuvent inhiber l'élongation des tubes germinatifs (anilides, anilinopyrimidines) ou le processus germinatif lui-même (benzène, dicarboximides, pyrolles, quinoléines et quinones, carbamates, mercaptan).

VII.6. 4. Action sur la biosynthèse des protéines et des acides nucléiques

Les relations fonctionnelles entre l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines au travers de mécanismes de réplication, de transcription et de traduction peuvent être affectés à tous les niveaux et chez tous les organismes. Sur l'ADN, les dommages peuvent concerner une ou plusieurs bases azotées, les liaisons et pontages entre les bases, les ruptures de chaîne, la formation d'adduits et les intercalations.

Des herbicides (prophame, chlorprophame, barbane, 2,4-D) agiraient ainsi sur le noyau ; le 2,4-D, l'ioxynil, le propanil et le chlorprophame bloqueraient le mécanisme de la réplication (ex. ARN polymérase).

Les fongicides, bénomyl et méthylthiophanate sont métabolisés en carbendazime dont les analogies structurales avec les deux bases azotées adénine et guanine sont remarquables et peuvent être à l'origine de substitutions et d'erreurs dans l'information génétique. La biosynthèse et le métabolisme de certaines bases azotées peuvent aussi être affectés. Ainsi le fongicide éthirimol affecte les purines et la thymidine ou les pyrimidines fongicides qui inhibent la désamination de l'adénine. Le processus même de la synthèse protéique peut aussi être affecté par certains herbicides (TCA, dalapon).

VII.6. 5. Action sur les voies métaboliques

Les métabolites des organismes animaux et végétaux peuvent constituer des cibles pour de nombreuses substances phytosanitaires qui perturberont l'ensemble des métabolismes glucidique, lipidique et protéique. La plupart de ces molécules inhibent des enzymes qui sont les clés de voûte des voies métaboliques qu'elles contrôlent ; glycolyse, cycle de Krebs et cycle des acides tricarboxyliques, voies des pentoses, métabolisme des acides gras et des acides aminés.

Les produits bloquent ou perturbent les voies métaboliques qui permettent aux organismes de fabriquer des molécules ayant des rôles énergétiques, structuraux ou informatifs, dont l'organisme ne saurait être privé sans dépérir.

VII.7. Risques des pesticides

VII.7.1.Effet négatif sur le ravageur

VII.7.1.1. Résistance

Parmi les effets négatifs du produit sur le ravageur entre autres, la résistance, qui a été définie par un comité d'expert OMS (Statistiques Sanitaires Mondiales) en 1957 comme « l'apparition dans une population de la faculté de tolérer des substances toxiques à des doses qui exerceraient un effet létal sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce».

Il existe plusieurs types de mécanismes impliqués dans la résistance aux insecticides. Ces mécanismes peuvent être comportementaux, physiologiques ou encore par modifications au niveau des cibles de l'insecticide.

- **Résistance comportementale**

La résistance comportementale correspond à un changement de comportement suite à une exposition aux insecticides. Ce mécanisme permet de réduire ou d'éviter le contact avec ces produits toxiques et donc d'améliorer la survie de l'insecte. L'insecte irrité par l'insecticide, s'envole plus ou moins rapidement des surfaces traitées. Même si l'hyper-irritabilité peut ralentir l'apparition de populations résistantes, elle diminue néanmoins

l'efficacité des traitements insecticides. Les résistances comportementales décrivent toutes modifications dans le comportement de l'insecte qui lui permettent de se soustraire à l'insecticide.

- **Résistance cuticulaire**

Ce mécanisme correspond à un ralentissement de la pénétration d'un insecticide à travers la cuticule de l'insecte grâce à une modification biochimique de celle-ci. Cette cuticule qui joue le rôle de protection de l'organisme vis-à-vis du milieu extérieur est riche en lipides. Les insecticides lipophiles comme les pyréthrinoïdes ou les organophosphorés vont pouvoir passer cette barrière biologique par diffusion puis être transportés via l'hémolymphe jusqu'aux organes cibles. Dans une étude menée chez le moustique (*Anopheles funestus*), des mesures de l'épaisseur de la cuticule ont été réalisées. Une souche résistante à la perméthrine présente une cuticule plus épaisse de 9,5 à 10% qui permet un taux d'absorption plus faible de l'insecticide. D'autres études ont mis en évidence ce mode de résistance chez la mouche domestique (*Musca domestica*), la teigne (*Plutella xylostella*) ou encore la noctuelle de la tomate (*Helicoverpa armigera*). Une mesure de la quantité de deltaméthrine radiomarquée à l'extérieur de l'insecte après une heure d'exposition montre une pénétration significativement plus faible chez les souches résistantes que chez la souche sensible de la noctuelle. Ces mécanismes permettraient de ralentir la pénétration de l'insecticide dans l'organisme et pourraient renforcer l'effet d'autres mécanismes de résistance.

- **Résistance métabolique ou enzymatique**

Les résistances métaboliques constituent le mécanisme le plus important développé par les insectes. Il est basé sur le système enzymatique présent chez tous les insectes pour diminuer la toxicité et/ou éliminer les substances. Trois catégories d'enzymes remplissent cette fonction : les monooxygénases à cytochromes P-450, les estérases et les glutathion-Stransférases.

L'augmentation de l'expression des gènes codant pour ces trois principaux enzymes, est la cause la plus fréquente de la résistance aux insecticides chez les insectes. Chez les insectes résistants, ces systèmes enzymatiques sont plus performants, soit par une quantité d'enzymes plus importante soit par une meilleure activité des enzymes. En dégradant et en excrétant mieux les insecticides, les insectes résistants maintiennent la quantité d'insecticides qui peut atteindre sa cible à des doses non-létales.

- **Résistance par modification de la cible**

La plupart des insecticides agissent sur une cible bien spécifique. En modifiant cette cible, les insectes empêchent l'insecticide de se fixer correctement sur son site d'action (Figure IIV.2). Les insectes deviennent alors peu ou pas sensibles à l'insecticide. Si la cible est la même, des résistances croisées à plusieurs insecticides peuvent être la résultante d'une seule mutation. Dans ce cas, ce sont les cibles principales des insecticides qui sont affectées

par ces modifications, à savoir les canaux sodium dépendants du potentiel et les différentes isoformes de l'AChE. Des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour ces protéines cibles entraînent des modifications structurales ayant pour conséquence de diminuer leur affinité pour les insecticides. Ce mécanisme peut être également à l'origine des phénomènes de résistance croisée à certains insecticides.

Les résistances métaboliques et les résistances par mutation de cible sont celles qui induisent les niveaux de résistance les plus élevés vis-à-vis de la plupart des insecticides chimiques. Les résistances métaboliques et par mutations de cibles sont héréditaires, donc transmises de génération en génération.

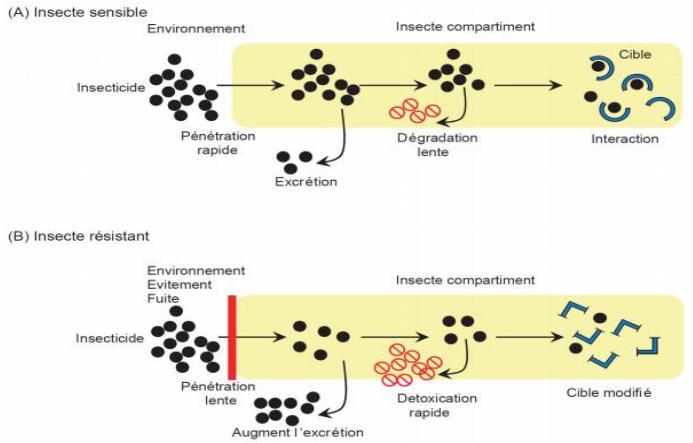


Figure IIV.2. Représentation schématique des différents mécanismes de résistance aux insecticides chez l'insecte (A) sensible et (B) résistant.

VII.7.1.2. Résurgence

Le Phénomène de résurgence est la disparition de nombreux ravageurs et prédateurs responsable du maintien des équilibres biocénotiques et la pullulation d'espèce de ravageur considéré comme secondaire.

Par le même mécanisme en peut voir se multiplier de nouveaux déprédateurs non sensibles aux pesticides, que l'on n'avait pas remarqués avant, et qui profitent de la baisse d'activité de leurs prédateurs.

Exemple:

- Pullulation du puceron lanigère suite aux Interventions aux Organochlorés contre les autres pucerons du pommier.
- Pullulation d'Acariens suite aux traitements aux Organochlorés des Carpocapses du pommier.

VII.7.2.Effet négatif sur la plante

L'effet négatif sur la plante se traduit par l'évitement de la phytotoxicité qui se définit par la capacité pour une substance d'altérer passagèrement ou durablement les végétaux allant même jusqu'à leur mort. Selon Gupta et *al.* (2007), la phytotoxicité est l'accumulation d'une substance à de fortes concentrations dans la plante.

D'après Vila et *al*. (2006), les effets phytotoxiques peuvent être observés à la levée de la culture, durant son développement ou à la récolte. Les symptômes peuvent affecter la plante entière ou une partie seulement. Certains paramètres peuvent faire l'objet de mesures (hauteur des parties aériennes, longueur des racines, poids des parties aériennes ou des racines, intensité de la déformation ou de la décoloration). La phytotoxicité peut apparaît peu de temps après le traitement sous forme de Nécroses qui entraînent éventuellement la chute des feuilles, des fleurs, des fruits ou des racines ou de Rugosité, c'est une réaction épidermique de certaines variétés de plantes cultivées à des pesticides phytotoxiques .

La phytotoxicité peut avoir un aspect moins spectaculaire mais insidieux, lorsqu'elle apparaît plus tard, en entraînant une diminution générale de l'activité da la plante (Inhibition de la germination, réduction de la taille, de la surface foliaire, du nombre des bourgeons et des fleurs, da la nouaison, du nombre et de l'activité des chloroplastes «jaunissement », développement limité de radicelle) qui au bout du compte on assiste a une chute de la valeur de la récolte. La phytotoxicité des polluants est une donnée indispensable pour la mise en place d'un processus de phyto-dépollution. Les preuves soumises doivent permettre l'évaluation de l'apparition possible de phytotoxicité après l'application du produit phytosanitaire. Les informations précisément demandées dépendent du type de produit et de la culture traitée. Si des effets phytotoxiques sont observés dans la culture pendant l'essai d'évaluation biologique, les symptômes doivent être décrits exactement.

VII.7.3. Effet sur la biodiversité

Les animaux sont victimes des pesticides, ils peuvent être intoxiqués de façon directe ou indirecte. Les effets sur la faune sont plus ou moins graves selon le degré d'intoxication (Figure IIV.3.) : de la mort à la simple intoxication en passant par des troubles de la reproduction, une baisse des défenses immunitaires, des malformations. Les animaux les plus touchés sont les insectes, notamment les butineurs et les auxiliaires des cultures, et les animaux à sang froid (reptiles et amphibiens). Les effets sont surtout visibles chez les espèces au sommet de la chaîne alimentaire qui concentrent les pesticides dans leur organisme. C'est ce que l'on appelle la bioaccumulation.

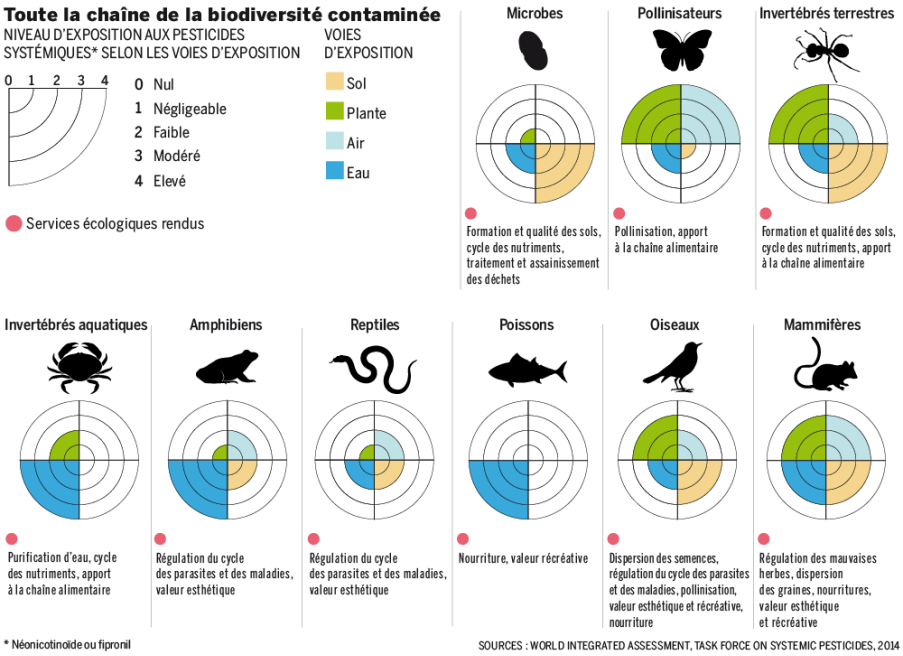


Figure IIV. 3. Niveau d'exposition de la biodiversité aux pesticides

VII.8. Résidus de pesticides

Les résidus englobent toute substance active issue d'un traitement phytopharmaceutique et leurs produits de dégradation jugée pertinente des points de vue toxicologique et écotoxicologiques. Elles sont susceptibles d'être présentes dans les denrées végétales, animaux ou dans l'un des compartiments de l'environnement physique (sol, air, eau).

Les résidus de pesticides sont régis par une stricte réglementation mondiale. Les limites maximales de résidus (LMR) définissent la quantité maximale de résidus de pesticide autorisée dans un produit alimentaire destiné à l'Homme ou à l'animal. Les LMR varient d'une région du monde à l'autre.

Le processus d'analyse des résidus de pesticides implique généralement l'extraction des résidus, des procédures de nettoyage pour extraire d'autres composants et une procédure d'analyse qui permet d'identifier et de mesurer la quantité de résidus de pesticides.

Ces résidus sont généralement analysés à l'aide des méthodes suivantes:

- Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), notamment pour les composés volatils dans les échantillons complexes.

- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), adaptée aux composés volatils (molécules thermiquement instables).

La chromatographie est une technique de séparation des constituants d'un mélange basée sur les interactions entre trois produits lors d'un processus dynamique :

- le composant (résidu toxique contenu dans le mélange),
- la phase mobile (le solvant)
- la phase stationnaire (cellulose, silice, alumine, etc.)

Ces techniques d'analyse de résidus de pesticides permettent d'identifier et de quantifier chaque pesticide présent dans un échantillon, en le comparant à une matrice de pesticides connus. Pour obtenir des résultats optimaux, la méthode doit être exécutée dans des conditions reproductibles, à l'aide d'étalons de référence de grande qualité.

Références bibliographiques

Abbes K.; Bizzozero L.; Jacqueline-Boutros K. et Jean K., 2010. Les Polychlorobiphényles. Un problème nouveau pour une pollution ancienne. EHESP, 64p.

Adébiotech., 2009. *Réflexion prospective autour des biomarqueurs*. Adébiotech Maison de la chimie 28, rue Saint-Dominique 75007 Paris.

Adeinat L., 2018. L'impact des colorants et des conservateurs de l'industrie alimentaire sur notre santé. Thèse doctorat, Université de Poitiers, 223p.

Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Aliments « AFSSA », 2007. Propositions pour une démarche d'évaluation de substances ou de produits « nouveaux » destinés à l'alimentation animale Cas particulier des substances et produits à base de plantes. MAISONS-ALFORT cedex, www.afssa. 63p.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 2014. Un guide de bonnes pratiques d'hygiène et d'application des principes HACCP en charcuterie artisanale. Saisine n° 2014-SA-0050, 13p.

Air Rhône-Alpes, 2014. Transferts de dioxines, furanes et PCB entre le sol et l'atmosphère. Ed. Air-rhonealpes, 45p.

Albinet A., 2006. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et leurs dérivés nitrés et oxygénés dans l'air ambiant : caractérisation physico-chimique et origine. Thèse doc. Univ. Bordeaux, France, 388p.

Alexander S.; Bard D.; Barouki R.; Bois F. Y.; Descotes J.; Dujardin M.; Guillouzo A.; Hermans C.; Keck G.; Kogevinas M.; Narbonne J-F.; Perin F.; Picot A.; Pineau T. et Savouret J-F., 2000. Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé? Ed. Inserm, Paris, ISBN 2-85598-783-0, ISSN 1264-1782, 49p.

Aloui N., 2018. Etude de la contamination fongique alimentaire et mycotoxine. Thèse doctorat, Univ. Rabat, Maroc, 112p.

Anses: Agence national de sécurité sanitaire alimentation, environnement, 2011. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli*.

Aranguren M. M. S., 2008. Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du Val de Milouin (Andes Boliviennes) par des déchets miniers Approches géochimique, minéralogique et hydro-chimique. Planète et Univers [physics]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, Français, 381p.

Ashauer R. et Escher BI., 2010. Advantages of toxicokinetic and toxicodynamic modelling in aquatic ecotoxicology and risk assessment. *Journal of Environmental Monitoring, 12: 2056 - 2061.*

Blandin P., 1986. Bioindicateur et diagnostic des systèmes écologiques. *Bulletin d'Ecologie, T. 17(**4**): 1-309.*

Bodénan F. et Garrido F., 2004. Devenir des dioxines dans les sols – Analyse critique de données bibliographiques. BRGM RP-53070-FR, 66 p.

Bouland C., 2002. Intoxication aux métaux lourds. IBGE : "Institut Bruxellois pour la Gestion de l'Environnement "/ Interface Santé et Environnement 23, 7p.

Braquenier j-b., 2009. Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés: Analyse comportementale de la souris CD1. Thèse doctorat, Univ. Liège France, 200p.

Casado C. et Schäfer A., 2019. Le mercure dans l'environnement. Oekotoxzentrum centre ecotox.

Cavelier A., 2007. Complementarite des proteines de détoxication et trac intracellulaire. Life Sciences. Universite Rene Descartes - Paris V, French. <tel-00553511>, 129p.

Carrier G.; Bouchard M.; Gosselin N.; El Majidi N. et Schoen D., 2006. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényls Polychlorés. Ed. Chaire en analyse des risques Toxicologiques, Institut national de santé publique, Québec, 668p.

Chaoui H.; Rhalem N.; Badri M.; Ouammi L. et Soulaymani-Bencheikh R., 2014.Rapport général 2014 de toxicovigilance. Toxicologie Maroc, 23 (4)1-15.

Chevallier, R. et Pairain, R., 1968. Mesure de la toxicité des pollutions en milieu aquatique remarques concernant les herbicides et les coquillages .Science et Pêche. Bull. Inst. Pêches rnarit., N° 166.

Coelho A. Rôle des Cytochromes P450 dans la perception sensorielle et le métabolisme de la caféine chez *Drosophila melanogaster*. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université de Bourgogne, 2014. Français. ffNNT : 2014DIJOS033ff. fftel-01128320f

commission des communautés européennes (CCE), 2008. Rapport de la commission au conseil et au parlement européen relatif à l'utilisation de coccidiostatiques et d'histo-monostatiques en tant qu'additifs pour l'alimentation animale. Bruxelles, le 5.5.2008, COM(2008) 233 final, 18p.

Coumoul X., 2016. Contaminants alimentaires et le risque de cancer. *Cahiers de Nutrition et*

*de Diététique, 51(2), 104–110.*doi:10.1016/j.cnd.2016.01.006.

Critères CLP (classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges), 2009. 2009. Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Critères de la classification européenne réglementaire, éléments de communication des dangers, Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à CLP, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

Depledge M.H. et fossi M.C., 1994. The role of biomarkers in environmental assessment (2). Invertebrates, Ecotoxicology **3**:161-172.

Delery L., 2007. Endotoxine éléments disponibles pour une évaluation des risques sanitaires en lien avec les émissions des installations classées pour la protection de l'environnement. DRC-07-76413-00350A, 60p.

Descotes J. 2008. Immunotoxicité. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie - Pathologie professionnelle, 16-537-H-10, 2008.

Directive modifiée 89/107/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine.

Doornaert B.; Pichard A. et Gillet C., 2003. Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs). Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique - FET) et approche par mélanges. INERIS-DRC-03-47026-ETSC-BDo-N°03DR177, 64p.

Duquenne Ph.; Marchand G. et Duchaine C., 2011. Mesure des endotoxines dans les aérosols biologiques aux postes de travail. INRS Institut national de recherche et de sécurité, 64p.

EFSA, 2008. Autorité européenne de sécurité des aliments. L'Acrylamide dans les denrées alimentaires
(**www.efsa.eu.int/EFSA/KeyTopics/efsa_locale1178620753816_acrylamide.htm**).

Einsweiler D., 2014. Le tétanos chez le cheval : utilisation d'une méthode rapide de titrage des anticorps antitétaniques dans le cadre d'une réflexion sur les protocoles vaccinaux adoptés par les vétérinaires. Thèse Docteur Vétérinaire, Univ. Claude-Bernard - LYON I, France, 156p.

El Khoury R., 2016. Maitrise du risque Aflatoxique: utilisation d'extraits naturels et mise en évidence de leurs mécanismes d'action. Thèse doctorat, Univ., Toulouse, France, 187p.

Habi S., 2010. Etude de la Métallo-résistance et de l'Halo-tolérance des Entérobactéries Isolées des Eaux de Surface de la Région de Sétif. Thèse de doctorat, Université Ferhat ABBAS, Sétif. 100 p.

Hayo M. G. van der Werf, 1997. Évaluer l'impact des pesticides sur l'environnement. Courrier de l'environnement de l'INRA, 31: 5-22.

Fabre A., 2016. Analyse du génome de Campylobacter : une alternative aux antibiogrammes classiques ?. Sciences pharmaceutiques. ffdumas-01346785f, 134p.

Fiani E. et Marchant P., 2005. Dioxines, furanes et PCB de type dioxine: Evaluation de l'exposition de la population française. Ed. Afssa, France, 57p.

Fillatre Y., 2011. Produits phytosanitaires : Développement d'une méthode d'analyse multi-résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Analytical chemistry. Université d'Angers, 2011. French. <tel-00675561>, 267p.

Firmin S., 2011. Efficacité de détoxication de l'aflatoxine B1 et de l'ochratoxine A par un adsorbant organique : évaluation par la balance d'excrétion et les paramètres toxicocinétiques chez le rat et la brebis laitière. Sciences agricoles. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2011. Français. ffNNT : 2011CLF22141ff. fftel-00673423f, 189p.

Forbes V.E. et Forbes T.L., 1997. Ecotoxicologie: théorie et applications. Editions Quae, Paris, 256p.

Galtier P.; Loiseau N.; Oswald I.P. et Puel O., 2006. Toxicologie des mycotoxines : dangers et risques en alimentation humaine et animale. *Bull. Acad. Vét.* France, 159 :(1) 5-13.

Gauthier A., 2016. Les mycotoxines dans l'alimentation et leur incidence sur la santé. Sciences pharmaceutiques. 2016. ffdumas-01315198f, 129p.

Gilles L., 2004. Notions toxicologie. 2ème éd. revue et augmentée, Québec, ISBN 2-551-22538-8. 66 p. www.csst.qc.ca.

Gourlay-Francé C.; Vincent-Hubert F.; Tusseau-Vuillemin M-H.; Sanchez W.; Geffard A.; Lévi Y.; Oziol L.; Labadie P.; Mouchel J-M.; Raguet M. et Théry S., 2011. Le risque écotoxicologiques dans le bassin de la Seine. ISBN : 978-2-918251-11-8.

Gupta, N.; Khan D.K. et Snatra S.C., 2007. An assessment of heavy metal contamination in vegetables grown in wastewater irrigated areas of Titagarh, West Bengal, India. Bull. Environ. Contam. *Toxicol. 80:115-118.*

Guy A.; Arnaud d.L.Ch. et Marc R-A. 2003. Antalgiques, grossesse et allaitement. Le

Courrier de l'algologie, 2(2): 54-51.

Hamon J., 1963. L'importance des changements de comportement chez les insectes. *Bull World Health Organ. 29:115-120.*

Ikezuki Y.; Tsutsumi O.; Takai Y.; Kamei Y. et Taketani Y., 2002. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. Hum Reprod. 17:2839-2841

INRA, 2006. Pesticides, agriculture et environnement : rapport d'expertise, INRA et Cemagref.

Jana U., 2009. Etude des interactions entre la plante *Arabidopsis Thaliana* (L.) Heynh et le ver de terre *Aporrectodea caliginosa* (savigny) : Application à la photoremédiation de l'arsenic et de l'antimoine, Université de Paris Est, France.

Jautzy J. J., 2015. Sources d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans la région des sables bitumineux de l'Athabasca : approches isotopiques. Thèse doc. UNIV. QUÉBEC, 193p.

Joly J., 2003. Infectiologie. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 145-162.

Kadouche S., 2013. Utilisation des biomatériaux dans le traitement des eaux. Thèse de doctorat, Univ. Tizi Ouzou, Algérie, 156p.

Koeman J.H.; Köhler-Günther A.; Kurelec B.; Rivière J.L.; Versteeg D. et Walker, C.H., 1993. Applications and Objectives of Biomarker Research, in: Biomarkers Research and Application in the Assessment of Environmental Health. pp. 1–13.

Korsak N.; Clinquart A. et Daube G., 2004. Salmonella spp. dans les denrées alimentaires d'origine animale : un réel problème de santé publique ?. *Ann. Méd. Vét.,* 148: 174-193.

Kouassi É., Revillard J-P., Fournier M., Ayotte P., Roy R., Brousseau P. et Hadji L., 2003. Système immunitaire. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp.687-698.

Krogdahl Å.; Penn M.; Thorsen J.; Refstie S. et Bakke A.M., 2010. Anti-nutriments importants des aliments végétaux pour l'aquaculture : actualisation des résultats récents concernant les réponses chez les salmonidés. Aquaculture Research, 41 (3): 333-344.

Lafon C., 2015. La sécurité sanitaire : application aux additifs alimentaires, comparaison avec les excipients pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. ffdumas-01169877f, 131p.

Lagadic L.; Caquet T.; Amiard J-C.; Ramade F. et eds., 1997. Biomarqueurs en

écotoxicologie. Aspects fondamentaux. Collection Écologie, Paris, Masson, 419 pp.

Lapied B.; Stankiewicz M.; Grolleau F.; Rochat H.; Zlotkin E. et Pelhate M., 1999. Biophysical properties of scorpion alpha-toxin-sensitive background sodium channel contributing to the pacemaker activity in insect neurosecretory cells (DUM neurons). *Eur J Neurosci 11: 1449-60.*

Lapointe G., 2004. Notions de Toxicologie. 2 nd ed. Commission de la santé et de la sécurité du travail (Québec, Canada), 16-20.

Lauwerys RR.; Haufroid V.; Hoet P. et Lison D., 2007. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Masson, Paris, 1252 p.

Lebrun L. J., 2016. Lipopolysaccharides et glucagon-like peptide 1 : des mécanismes moléculaires à la physiopathologie. Alimentation et Nutrition. Université de Bourgogne, Français. ffNNT : 2016DIJOS038ff. fftel-01511143f, 343p.

Lehman-Mckeeman LD., 2008. Absorption, distribution and excretion of toxicants. *In:* Casarett and Doull's Toxicology – The basic science of poisons. In: Ed CD Klaassen, editors. McGraw-Hill; New York: 131160.

Lehours Ph., 2005. Les Campylobacter : diagnostic biologique et surveillance de la résistance aux antibiotiques en France. *Bull. Acad. Vét.,* 158 (4) : 363-368.

Lemière B.; Seguin C.; Le Guern C.; Guyonne D.; Barnger Ph.; Conil P. et Darmendrail D., 2001. Guide sur le comportement des polluants dans les sols et les nappes .BRGM /RP-50662-FR.

Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation, 1994. Hydrocarbures aromatiques polycycliques. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, N° de catalogue En40-215/42F, ISBN 0-662-99956-8, 69p.

Louat F., 2013. Etude des effets lies a l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle, *Drosophila melanogaster*. Sciences agricoles. Université d'Orléans, Français. <NNT : 2013ORLE2062>. <tel-01058781>, 214p.

Mackauer M. et Kambhampati S., 1986. Structural changes in the parasite guild attacking the pea aphid in North America. In: I. Hodek (ed.) Ecology of Aphidophaga 1986. Academia, Prague and Dr. J.W. Junk, Dordrecht. pp. 346-354.

Ministère de l'Environnement d'Ontario, 2001. L'arsenic dans l'environnement. Feuille-info, PIBS : 3792F, 01-501, 04 - 01.

Normand G., 2012. Outils d'évaluation du risque écotoxicologiques des contaminants atmosphériques. UNIV. Sherbrooke, QUÉBEC, 59p.

Normandin L.; Bouchard M. et Ayotte P., 2013. Importance de l'exposition à l'Acrylamide par l'alimentation chez une population potentiellement vulnérable. Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Québec, ISBN : 978-2-550-71393-7,178p.

OECD. OECD guideline for the testing of chemicals. Section 4: health effects. Test No 417: Toxicokinetics 2010 (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-417-toxicokinetics_9789264070882-en)

Onil S. et Saint-Laurent L., 2001. Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère. Guide technique, Institut nationl de santé publique du Québec. IRSST - Direction des communications 505, boul. de Maisonneuve Ouest Montréal (Québec)

Panisset J-C.; Dewailly É. et Doucet-Leduc H., 2003. Contamination alimentaire. *Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, 369*-395.

Pelletier É.; Campbell P. et Denizeau F., 2004. *Écotoxicologie moléculaire : Principes fondamentaux et perspectives de développement.* Québec, Presses de l'Université du Québec, 462 p.

Pépin J-M., 2006. Impacts Écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Centre Universitaire De Formation En Environnement Université De Sherbrooke, Québec, Canada.

Periquet A.; Boisset M.; Casse F.; Catteau M.; Lecerf F-M.; Leguille C.; Laville J. et Barnat S., 2004. Pesticides, risques et sécurité alimentaire. Ed. Aprifel, Paris, France, 216p.

Poupardin R., 2011. Interactions gènes-environnement chez les moustiques et leur impact sur la resistance aux insecticides. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, Français. <NNT : 2011GRENV005>. <tel-00583441>, 275p.

Priymenko N., 2015. Alimentation animale et toxicologie végétale. Ed. CNRS, 195p.

Ramade F., 2007. Introduction à l'écotoxicologie. Ed: Dunod. 550p.

Raymond M-P., 2008. Évaluation des dommages écotoxicologiques à la suite d'un déversement d'hydrocarbures pétroliers en milieux marins côtiers: utilisation des bio-indicateurs. Centre Universitaire De Formation En Environnement Sherbrooke, Québec, Canada, 80p.

R'Haiem N.; Chahboun N.; Abed H.; Esmail A.; Berny E-H.; Hammoumi A-B-R.et Ouhssine M., 2013. Additifs alimentaires du marché de kénitra. *Bull. Soc. Pharm.* Bordeaux,

152(1-4), 53-64.

Ringwood A.H.; Hameedi M.J.; Lee R.F.; Brouwer M.; Peters E.C., Scott G.I.; Luoma, S.N. et Di Giulio R.T., 1999. *Bivalve biomarker workshop: overview and discussion summaries. Biomarkers, 4 (**6**), 391–399.*

Sandermann H., 1992. Plant metabolism of xenobiotics. Trends in Biochemical Sciences 17, 82- 84.

Sangely M., 2010. Dégradation biologique des polychlorobiphényles. Thèse doc. Univ. Toulouse, France, 165p.

Sasseville J.L., 1980. La problématique des substances toxiques dans l'environnement, tome 1 : L'agression toxique. Bureau sur les substances toxiques, Ministère de l'Environnement, Gouvernement du Québec, p 46.

Scientific Committee on Food (SCF), 2002. Opinion of the EU Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in food, July 3, 2002 http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf

Stengel B. et Simon P., 1997. Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale. *Analyse,* 8:141-176

Tannous J., 2015. Patuline, mycotoxine de penicillium expansum, principal pathogène post-récolte des pommes: nouvelle données sur sa biosynthèse et développement d'approches préventives. Thèse de doctorat, Univ. De Toulouse, France, 189p.

Tchaker F.Z., 2018. Etude de l'efficacité globale des biopesticides et de pesticides de synthèse sur les ravageurs des essences forestières et des arbres fruitiers. Thèse de doctorat, Univ. Blida, Algérie, 247p.

Telišman S., 1995. «Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man», *Arhivza Higijenu Radai Toksikologiju*, vol. 46, n° 4, pp. 459-476.

Thévenot D., Meybeck M., Chesterikov M. et Chevreuil M., 1998. Métaux : sources multiples et accumulation. pp. 391-437. Edit. : Meybeck M., de Massily G. et Fustec E. Elsevier. 749 p.

Thibaut G., 1998. « La pollution atmosphérique en milieu urbain (l'exemple de la région parisienne ». Mairie de Paris : Direction de la Protection de l'Environnement, Service des Pollutions Atmosphériques - Air et Silence.

Tlili S., 2012. Approche multi-marqueurs pour l'évaluation de l'état de santé du golfe de Tunis: Etude des réponses biochimiques, physiologiques et cytologiques des mollusques bivalves exposés aux effluents des oueds. Thèse de doctorat. Université de Monastir, 250p

Truhaut, R., 1977. Ecotoxicology: objectives, principles and perspectives. *Ecotoxicol Environ Saf, 1 :151-173.*

United Nations Environment Programme UNEP, 2010. Principales conclusions scientifiques concernant le plomb. Chemicals Branch, 12p. http://www.unep.org.

Van Coillie R., 2011. Écotoxicologie générale et appliquée. Ed. Télé-université, TÉLUQ, ISBN 978-2-7624-2358-7, 552 p.

Vandenberg L.N.; Hauser R.; Marcus M.; Olea N. et Welshons WV., 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol; 24:139-177.*

Van Haluwyn C.; Cuny D. et Garrec J-P., 2011. Définitions, concepts et enjeux généraux de la biosurveillance de la qualité de l'air. Biosurveillance de la pollution atmosphérique, France, 12p.

Verloo M., 2003. les métaux lourds dans les denrées alimentaires, origines et évolution des teneurs, Bioressource technology.

Vermette A-É.; Dubé P.-A. et Gosselin S. 2014. La toxicovigilance-une vigie des menaces à la santé d'origine chimique. Bulletin d'information toxicologique, 30(1) ,11-37.

Viarengo A.; Lowe D.; Bolognesi C.; Fabbri E. et Koehler A., 2007. The use of biomarkers in biomonitoring: a 2-tier approach assessing the level of pollutant induced stress syndrome in sentinel organisms. *Comp. Biochem. Physiol. C 146, 281–300.*

Viau C. et Tardif R., 2003. Toxicologie. In : Environnement et santé publique-Fondements et pratiques, Dewailly E, rédacteurs. Edisem / Tec & doc, Acton Vale / Paris. pp. 119-143.

Vila M.; Mehier S.; Pascal-Lorber S. et Laurent F., 2006. Phytotoxicity to and uptake of RDX by rice. Environmental Pollution, (in press), DOI 10.1016/j.envpol.2006.1005.1009

Walker C.H.; Hopkin S.P.; Sibly R.M. et Peakall D.B., 2006. Principles of Ecotoxicology (Third Edition). CRC Press, Boca Raton, 315p.

Weeks J.M., 1995. The value of biomarkers for ecological risk assessment: academic toys or legislative tools? Weeks. 1995. value biomarkers Ecol. risk Assess. Acad. toys or Legis. tools? Appl. *Soil Ecol. 2: 215-216.*

Zayed J.; Panisset M. et Mergler D., 2003. Système nerveux. In : Environnement et santé

publique - Fondements et pratiques, pp. 699-712.

Site web:

https://www.inspection.gc.ca/salubrite-alimentaire-pour-l-industrie/information-pour-les-consommateurs/fiches-de-renseignements-et-infographies/produits-et-risques/fruits-et-legumes/toxines-naturelles/fra/1332276569292/1332276685336.

http://colubridae.e-monsite.com/pages/biologie/la-vitamine-b1-et-la-thiaminase.html

https://www.mt.com/be/fr/home/applications/Laboratory_weighing/pesticide_residue_testing.html