

## Principes scientifiques de l'évaluation toxicologique de l'impact des produits chimiques sur l'environnement \*

par Georges Paulet

(Professeur à la Faculté de Médecine de Rennes)

Il y a dans ce thème au moins trois notions qu'il faut bien définir et dissocier :

- 1. La notion d'environnement.
- 2. La notion d'évaluation toxicologique de l'impact, qui doit naturellement s'accompagner d'une analyse de l'effet toxique.
- 3. La notion du caractère scientifique de ces principes.

**L'environnement** est un mot à la mode. On dit « environnement » comme on dit « structure », c'est-à-dire sans avoir aucune idée d'un sens précis du terme. Et si structure a la chance de se rattacher à une doctrine philosophique (le structuralisme), environnement, lui, recherche aujourd'hui un état civil. Ce mot ne figure d'ailleurs pas dans le Larousse d'avant 1960 et, dans le Grand Larousse Encyclopédique (20 volumes), il y a cette simple phrase : « ce qui entoure, explique — Milieu ».

Le mot a peu de rapports avec le vocabulaire scientifique : on le trouve dans le langage des peintres, sculpteurs, architectes, politiciens, psychologues..., sans que les uns et les autres aient en vue la même notion. Il y a donc plusieurs définitions.

Je pense qu'ici il s'agit de l'environnement de l'homme, c'est-à-dire ce qui existe autour de lui à la surface de la terre : la faune, la flore, les micro-organismes et les produits de l'industrie de l'homme. Cette notion très générale a pris, cependant, un sens plus restreint lorsque la biosphère a été plus nettement compartimentée et on peut localiser cet impact toxicologique à l'homme et aux espèces vivantes qui l'entourent le plus immédiatement et dont parfois il se nourrit.

**L'impact toxicologique** est l'expression de la nocivité des produits chimiques envers les espèces qui vivent à la surface de la terre.

La toxicité d'un produit se rapporte à la capacité inhérente à ce produit de produire des effets délétères sur l'organisme, c'est-à-dire à sa capacité d'altérer la santé. Il ne faut pas confondre ce terme avec le mot « risque » ou « hazard » des Anglo-saxons qui indique la probabilité avec laquelle un effet toxique surviendra suivant les conditions d'emploi.

Le terme de toxicité est alors difficile à définir, tout comme l'effet douloureux d'un acte quelconque : caresse sur la joue ou giflle. Les éléments en présence sont les mêmes ; seule l'intensité d'application change. Il en est de même pour la toxicité. Au xvi<sup>e</sup> siècle, Paracelse avait déjà une telle opinion : « *Dosis sola facit venenum* », de sorte que Hunter, plus près de nous (xviii<sup>e</sup> siècle) pourra dire : « *Peut-être un jour le sens du mot poison se perdra et nous dirons simplement que la personne a pris trop de produit en cause* ». Nous dirions aujourd'hui une « overdose ».

Tout produit chimique est toxique pour une dose donnée : le NaCl, l'eau, sont toxiques à fortes doses. Sans tomber dans le paradoxe, on peut dire qu'une substance est toxique si elle altère la santé de l'organisme à des doses relativement faibles.

Enfin, il convient de noter que la toxicité a de multiples visages s'exerçant : au niveau de la peau (irritants cutanés, vésicants), au

\* Conférence présentée à la Journée « Produits chimiques et environnement » de la Commission « Industries chimiques et pharmaceutiques » de la Société des Ingénieurs et Scientifiques de France (Paris, 18 mars 1980).

niveau de l'œil (lacrymogènes...), au niveau des poumons (suffocants), au niveau de l'organisme entier (toxiques généraux), au niveau d'une cellule ou de son noyau (mutagènes, cancérigènes), au niveau d'un fœtus (effet tératogène ou embryotoxique).

**La pénétration du toxique** dans l'organisme peut se faire par la voie pulmonaire s'il est gazeux, ou par la voie digestive, cutanée ou muqueuse s'il est liquide ou solide.

Les propriétés physico-chimiques de la substance auront une grande importance : solubilité (hydro ou liposoluble), tension de vapeur, constante d'ionisation, réactivité chimique, dimension des particules (aérosols 0,5 - 1 - 5 - 10 μm).

La rapidité de pénétration intervient au plus haut point car en dépend la concentration sanguine maximale : une même dose peut être mortelle si l'absorption est massive, et bien tolérée si l'absorption est lente, exemple : HCN.

De la voie de pénétration dépend, aussi, le point d'impact du toxique dans l'organisme : la voie pulmonaire amène le toxique dans le sang très rapidement, au contraire, après absorption digestive, le produit devra affronter les sucs digestifs puis traverser le foie qui possède un pouvoir détoxifiant diversifié très grand. Le kérosène est peu toxique pour le rat par voie digestive (DL<sub>50</sub> = 30 - 40 ml/kg), mais quelques gouttes aspirées dans les poumons causent une mort rapide par pneumonie chimique fulminante.

Enfin, le produit peut agir directement au point de pénétration (effet irritant, vésicant...) et ne pas agir par voie générale, ou agir également sur l'organisme entier.

**Le sort du toxique dans l'organisme** a une grande importance dans le cas des toxiques généraux. Après son absorption, le toxique passe dans le sang et dans le milieu intérieur. Il va d'abord diffuser dans l'organisme.

Les molécules inertes ne réagiront pas avec les systèmes chimiques de l'organisme et s'élimineront plus ou moins rapidement (fluorocarbones).

Les molécules réactives et principalement celles qui renferment des doubles liaisons vont, au contraire, perturber le fonctionnement biochimique des cellules et causer ainsi des lésions réversibles dites « lésions biochimiques » : blocage des fonctions thiol par As (Peters),

## Manifestations de l'effet toxique

L'effet toxique peut se manifester de deux façons :

- locale (peau, yeux, tractus digestif, voies respiratoires...);
- générale ou systémique : l'action toxique s'exerce alors indépendamment de la porte d'entrée, atteignant l'organisme entier ou tel ou tel organe, selon son degré de perfusion, sa composition chimique (teneur en lipides par exemple), sa situation particulière, ses caractéristiques métaboliques.

On considère en général trois formes d'intoxication suivant la rapidité d'absorption de la substance toxique, la rapidité d'apparition, la sévérité et la durée des symptômes.

Une terminologie assez arbitraire, bien qu'utile en pratique, repose sur la durée de l'exposition au toxique.

### 1. Intoxication aiguë :

exposition de courte durée, absorption rapide du toxique, manifestations d'intoxication se développant rapidement, évolution rapide vers la mort ou la guérison,

## Mécanismes d'action toxique

La vie d'un être est conditionnée par un métabolisme cellulaire normal, une bonne convergence fonctionnelle des cellules dans l'activité d'un organe, caractéristique de son entité, enfin l'existence de corrélations ou d'interactions entre ces différents organes.

Tout ce qui perturbe le métabolisme cellulaire ou le fonctionnement des liens entre les différents organes mettra en danger le processus vital et pourra être considéré comme à l'origine d'une action toxique.

Dans un cas comme dans l'autre, les enzymes jouent un rôle

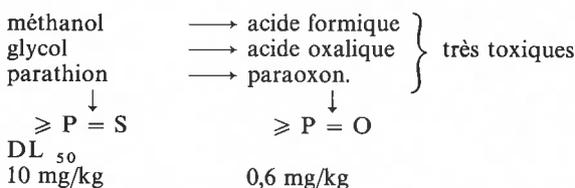
d'où la découverte scientifique du B.A.L. ou dimercaptopropanol - blocage de la cytochrome oxydase par CN... Dans d'autres cas, la réaction chimique est irréversible et il se produit alors des lésions histopathologiques (nécroses...) graves.

Cependant, l'organisme va essayer de neutraliser le toxique et le foie joue un rôle majeur, ce qui explique qu'il soit l'organe le plus souvent lésé. Cette neutralisation s'effectue de façons très diverses :

- par des processus métaboliques de dégradation : oxydation, hydroxylation, réduction, hydrolyse, désalkylation, déshalogénéation ;
- par des processus synthétiques de conjugaison : glycuconjugaison, sulfoconjugaison, conjugaison peptidique, thiocyanate conjugaison, méthylations, acétylations :

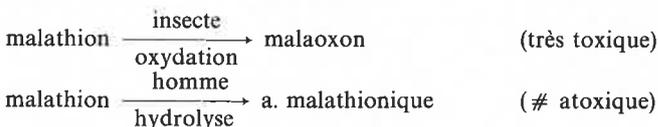


Au cours de ces transformations biochimiques, le produit de dégradation ou de conjugaison néoformé n'est pas forcément dépourvu de toxicité (but recherché), mais peut être parfois plus toxique que le produit d'origine :



étain tétraéthyle → étain triéthyle (toxique)  
plomb tétraéthyle → plomb triéthyle (toxique)

Les processus métaboliques étant différents chez des espèces différentes, il est clair qu'un produit chimique pourra avoir une toxicité très différente pour deux espèces distinctes :



### 2. Intoxication subaiguë :

expositions fréquentes ou répétées, nécessaires pendant des jours ou des semaines avant que n'apparaissent les symptômes,

### 3. Intoxication chronique :

expositions répétées pendant une longue période de temps (années). L'intoxication résulte soit de l'accumulation du produit (saturnisme), soit de l'addition des effets (sulfure de carbone).

Le caractère arbitraire de cette classification apparaît lorsque l'on pense que, parfois, une seule dose (par exemple : triorthocrésylphosphate) engendre des lésions nerveuses définitives, c'est-à-dire un dommage permanent chronique.

Dans le même ordre de faits, quelques doses de diméthylnitrosamine provoquent rapidement chez le rat des lésions hépatiques réversibles puis, ultérieurement, des tumeurs rénales.

Enfin, dernier exemple assez typique : l'action carcinogène de certains produits, comme le chlorure de vinyle monomère, qui se manifeste une vingtaine d'années après une exposition répétée, laquelle n'avait alors entraîné aucun signe pathologique.

fondamental : leur inhibition ou blocage correspond à ce que Peters a appelé une « lésion biochimique » en principe réversible mais qui, si elle se prolonge trop longtemps, entraîne des lésions morphologiques microscopiques puis macroscopiques, ou lésions pathologiques vraies. Les unes et les autres sont à l'origine des manifestations cliniques.

Chaque toxique a sa marque particulière et il serait fastidieux d'entreprendre une telle énumération. On peut cependant dégager quelques groupes exerçant une action par des mécanismes voisins.

On peut concevoir deux points d'impact des produits toxiques : action sur la cellule, directe ou indirecte, ou/et action sur les fonctions. Voici quelques exemples volontairement brefs :

### 1. Toxicité cellulaire directe

La vie de la cellule, c'est-à-dire son activité métabolique, peut être directement affectée par un produit chimique. Entrent dans cette catégorie les agents qui inhibent ou bloquent certaines enzymes fondamentales. Nous pouvons citer à titre d'exemple :

- a) Les fluoracétates qui prennent la place d'acétates dans le cycle de Krebs et bloquent le système.
- b) Les métaux dits thiolooprives, comme le mercure, l'arsenic, le plomb, l'étain, le manganèse, le cadmium et le thallium : le blocage des fonctions thiols (-SH) inhibe le déroulement des processus biochimiques.

Ex. : l'arsenic trivalent bloque l'oxydation du pyruvate en se combinant aux 2 SH de l'acide lipoiqque.

Mais l'action de tous ces métaux ne porte pas obligatoirement sur les mêmes types enzymatiques à fonctions sulphydrilées : d'où les désordres enzymatiques différents bien que le résultat reste le même : dysfonctionnement et/ou mort de la cellule.

- c) L'ion CN trouve ici aussi sa place : il inhibe la cytochrome oxydase en s'unissant au  $Fe^{+++}$  d'une façon non réversible sous le seul effet de l'oxygène. La chaîne respiratoire est donc bloquée et la cellule meurt d'anoxie (cellulo-toxique).

La toxicité de l'acide cyanhydrique, des cyanures alcalins et des nitriles est due à ce phénomène.

## Évaluation du pouvoir toxique envers l'homme

Il faudrait s'exprimer au pluriel car on doit admettre l'existence de degrés dans la toxicité entre la première manifestation clinique perceptible correspondant à ce que l'on peut appeler dose efficace minimale ou seuil et l'effet toxique maximal qui est généralement la mort ou effet létal. Entre ces deux extrêmes existent de nombreux degrés intermédiaires. Il s'agit donc de savoir si un produit chimique donné est dangereux, toxique pour l'homme.

Il faut faire appel à des essais de toxicité sur des mammifères et, parmi ceux-ci, choisir l'espèce qui pourrait être la plus proche de l'homme : on pense aux Primates, mais comment procéder ? ces animaux ne sont pas faciles à manipuler et coûtent très cher. Par ailleurs, une caractérisation précise implique une étude portant sur un grand nombre ; seul le rat permet de telles réalisations car on a pu isoler des souches pures, ce qui permet de travailler sur des lots homogènes.

### 1. Cas de la toxicité aiguë

- 1. On se réfère généralement à la dose létale 50 % (DL 50) pour les produits liquides ou solides et à la concentration létale 50 % pour le gaz.

Que signifie  $DL_{50}$  ? : c'est la dose exprimée en g ou en mg/kg de poids corporel qui, administrée en une fois (per os, par voie I.V. ou percutanée), entraîne la mort de la moitié des animaux.

Que signifie  $CL_{50}$  ? : c'est la concentration qui, exprimée en g ou mg/m<sup>3</sup> ou en ppm (parties par million), entraîne la mort de la moitié des animaux exposés.

Or, intervient ici un paramètre capital : c'est le temps d'exposition ou d'inhalation (*t*). En effet, *c* et *t* varient réciproquement et en raison inverse. Ainsi s'exprime la loi de Haber :

$$c \times t = \text{constante}$$

Plus la concentration s'élève, plus le temps d'exposition nécessaire pour entraîner la mort diminue. En réalité, cette loi ne se vérifie que dans d'étroites limites de *t*.

Donc *c* n'a une signification que si *t* est précisé.

Il est généralement admis de prendre pour *t*, temps d'exposition à l'atmosphère toxique, une durée de 4 heures. La  $CL_{50}$  est donc la concentration atmosphérique du produit qui entraîne la mort de la moitié des animaux qui ont été exposés pendant 4 heures.

Pourquoi  $DL_{50}$  ou  $CL_{50}$  ? : parce qu'on la calcule par des méthodes mathématiques à partir des données expérimentales.

Parce que c'est beaucoup plus précis et reproductible que la  $DL_{100}$  par exemple ou la dose minimale létale.

- d) Cette action cellulaire peut ne pas léser la vie de la cellule mais seulement la finalité de son action : ex. : le dicoumarol qui empêche la cellule hépatique de sécréter la vitamine K.

### 2. Toxicité cellulaire indirecte

La cellule est atteinte parce que le toxique la prive d'éléments indispensables à sa vie : il s'agit généralement de l'oxygène dont le manque réalise ainsi une anoxie mais de type différent : anoxique. L'approvisionnement en oxygène des cellules est réalisé par le sang : cette fonction respiratoire du sang est compromise par l'oxyde de carbone et les méthémoglobinisants (perchlorates, aniline, nitrobenzène) :

- l'oxyde de carbone se fixe de façon difficilement réversible sur le  $Fe^{2+}$  de l'hémoglobine qui devient incapable de transporter l'oxygène,
- la méthémoglobine, dérive de l'hémoglobine par oxydation du  $Fe^{++}$  qui, devenu  $Fe^{+++}$ , est inapte à transporter l'oxygène.

### 3. Toxicité par troubles des grandes fonctions

Le type le plus remarquable de cette catégorie est représenté par le groupe des inhibiteurs des cholinestérases, dont les produits les plus actifs figuraient au tableau des toxiques de guerre (Sarin-Soman-Tabun...) : la cholinestérase étant rendue inactive ne peut plus détruire l'acétylcholine qui est le médiateur chimique de multiples synapses et il en résulte un effet cholinergique ubiquitaire pouvant entraîner la mort.

La  $DL_{50}$  est une information appréciable qui permet de comparer la toxicité intrinsèque des différents corps et de permettre un classement :

extrêmement toxique	→ $DL_{50}$ per os < 1 mg/kg
hautement toxique	→ $DL_{50}$ comprise entre 1 et 50 mg/kg
modérément toxique	→ $DL_{50}$ comprise entre 50 et 500 mg/kg
légèrement toxique	→ $DL_{50}$ comprise entre 0,5 et 5 g/kg

- 2. On peut aussi se référer à la dose minimale qui provoque les premiers signes cliniques (vomissements, convulsions, troubles de la marche ou de l'équilibre, comportement anormal...). On parle alors de D.E. ou C.E. (dose efficace ou effective ou concentration efficace ou effective). Ici aussi on procède par lots d'animaux exposés. En ce qui concerne la  $CE_{50}$ , le temps d'exposition est ici aussi de 4 heures.

L'expérience a évidemment montré que  $DL_{50}$  et  $DE_{50}$  varient d'une espèce à l'autre et, chez une même espèce avec les saisons. Aussi est-il nécessaire de spécifier dans le protocole toutes les conditions expérimentales : espèce, habitat, sexe, poids, régime alimentaire, moment de l'intoxication, état de nutrition...

### 2. Cas de la toxicité subaiguë

Certains produits peuvent exercer sur l'organisme des effets additifs ou cumulatifs. Cela se produit dans deux circonstances :

- lorsque le produit s'élimine mal et s'accumule dans l'organisme (ex. : le plomb) : il parvient ainsi à la longue, par suite de pénétrations répétées, à atteindre dans l'organisme une concentration dangereuse.
- lorsque le produit, bien qu'éliminé ou détruit, exerce une action durable de telle sorte que les effets produits chaque jour lors des expositions quotidiennes s'additionnent et finissent par atteindre un niveau dangereux.

Dans les deux cas, on parle de toxicité subaiguë.

Pour détecter de telles substances, on effectue des intoxications quotidiennes pendant 30 jours ou 90 jours. Une formule raccourcie consiste à étudier la toxicité cumulée sur cinq jours en utilisant bien sûr des doses plus élevées.

L'effet toxique est estimé d'après le taux de mortalité mais aussi, grâce à l'emploi de doses plus faibles, d'après l'apparition de lésions moins brutales ou plus sournoises : amaigrissement, troubles biochimiques du plasma ou des urines, lésions macro ou microscopiques des différents tissus ou organes.

Cette expérimentation implique un examen très sérieux de nombreux animaux comportant la surveillance de nombreux paramètres cliniques (poids, aspect des animaux, prise de nourriture et de boisson, diurèse), biochimiques (plasmatiques, urinaires), hématologiques et anatomo-pathologiques avec examens macroscopiques d'une vingtaine d'organes. Il s'agit d'études longues et coûteuses.

### 3. Cas de la toxicité chronique ou à long terme

#### ● 1. Toxicité chimique classique

Il s'agit de savoir si l'absorption quotidienne de doses faibles (absorbées sans aucun symptôme clinique) n'est pas dangereuse à long terme c'est-à-dire pendant des mois ou des années.

Pour cela, on réalise des tests chez deux espèces : le rat et une espèce différente (non rongeur), le chien, en général pendant deux ans ou plus.

Pendant la période d'intoxication, les animaux sont suivis sur le plan clinique, hématologique, biochimique. Généralement au terme de cette période, ils sont sacrifiés et la plupart des organes sont prélevés et examinés macroscopiquement puis au microscope pour rechercher l'existence de lésions tissulaires (foie, cerveau, cœur, glandes endocrines...).

#### ● 2. Effet carcinogène

Certains produits sont connus pour leur propriété de favoriser l'éclosion de cancers chez l'homme et chez l'animal.

Chez l'homme, seule une étude épidémiologique peut apporter des certitudes.

Des protocoles expérimentaux ont été élaborés qui consistent à exposer des animaux, toute leur vie durant, à un produit chimique donné et à examiner microscopiquement tous leurs organes pour rechercher l'existence d'une tumeur cancéreuse. De tels essais sont longs (2,5 à 3 ans) et très coûteux.

## Évaluation du pouvoir toxique envers les êtres vivants autour de l'homme

Les produits dispersés dans la nature peuvent atteindre les espèces animales qui nous entourent. Sans entrer dans une énumération fastidieuse, divers représentants de cette biosphère ont été retenus pour les tests.

- pour les mammifères, le problème a été résolu comme nous l'avons vu ci-dessus.
- pour les oiseaux, on a imaginé des tests de toxicité sur la caille d'élevage.

### Principe scientifique de ces méthodes d'évaluation

Les bases scientifiques des méthodes d'évaluation de la toxicité d'un produit chimique envers l'homme sont loin d'être établies.

1. L'extrapolation de l'animal à l'homme est-elle scientifiquement valable ? En dehors des enquêtes épidémiologiques qui peuvent faire apparaître l'action toxique d'un produit chez l'homme, à savoir par exemple sur le personnel impliqué dans sa fabrication ou qui l'utilise intensément, le caractère toxique d'un produit chimique pour l'homme ne peut évidemment être inféré que de l'expérimentation animale.

Or, l'extrapolation de résultats d'essais toxiques de l'animal à l'homme a un caractère arbitraire et discutable.

a) Il est démontré qu'un même produit peut ne pas présenter la même toxicité pour des animaux d'espèces différentes, même très voisines et nous avons vu pourquoi :

- le cobaye est beaucoup plus sensible à l'histamine que le rat.
- le chlorure de vinylidène est cancérigène pour la souris et non pour le rat.

L'homme est-il plus près de la souris que du rat ?

- l'aspirine est tératogène chez le lapin, mais pas chez le rat. Qu'en est-il chez la femme ?

b) Cette différence peut être encore plus marquée entre les animaux et l'homme :

- le lapin est insensible à la belladone et à son alcaloïde l'atropine (qu'il détruit grâce à une estérase → acide tropique + tropanol) alors que l'homme y est particulièrement sensible.
- le singe est très résistant aux agents méthémoglobinisants alors que l'homme y est très sensible.

Aussi essaie-t-on de mettre au point des tests de réalisation plus courts « in vitro » sur des cultures de tissu humain.

Enfin, se référant à une des théories pathogéniques du cancer, à savoir la théorie de la mutation cellulaire, ont été mis au point des tests de mutagenèse dont le plus célèbre est le test de Ames. Ces tests ont pour but de découvrir le pouvoir d'un produit chimique, de provoquer des mutations sur lignée fixée (Ames utilise des souches sélectionnées de Salmonella).

Ames a pu montrer que 80 % des substances réputées cancérigènes ont un pouvoir mutagène. Mais toutes les substances mutagènes ne sont pas cancérigènes...

### 4. Manifestations spéciales de la toxicité vis-à-vis de l'homme

À côté de l'effet général, léthal, cancérigène ou simplement agressif, que les tests précédents essaient de mettre en lumière, il faut tenir compte aussi d'actions spéciales qui traduisent aussi un effet toxique :

- il peut s'agir d'actions localisées (peau, muqueuses) que l'on essaie d'évaluer par des tests d'irritation oculaire, ou d'irritation cutanée.
- il peut s'agir aussi d'actions sensibilisantes conduisant à l'apparition de réactions de type allergique ou anaphylactique.
- enfin, l'action toxique peut se manifester pour le fœtus d'une mère en état de gestation : traversant le placenta, le produit peut perturber l'induction des processus de l'organogénèse (embryogénèse) conduisant à des petits anormaux (tératogénèse) ou tuer le fœtus *in utero* à un stade plus tardif (fœto-toxicité).

Une telle potentialité pour un produit chimique est détectée par la réalisation de tests appropriés (embryotoxicité, tératogénèse), généralement chez le rat et le lapin. Le produit étudié est administré à la mère gestante pendant la majeure partie de la gestation et les fœtus sont examinés attentivement après prélèvement par césarienne la veille de la mise bas.

- les poïkilothermes et les insectes sont vraiment à part.
- les poissons mériteraient d'être protégés et des protocoles de détermination de la toxicité d'un produit chimique ont été élaborés pour deux espèces dont l'approvisionnement est aisé et homogène : la truite arc-en-ciel et le poisson zèbre (*Brachydanio Rerio*).
- enfin, la recherche de la toxicité pour les espèces aquatiques a fait l'objet de la réalisation de deux autres tests, avec comme réacteur : la daphnie et certaines algues.

- la morphine est bien moins toxique pour le chien que pour l'homme.

- il est impossible de reproduire chez l'animal de laboratoire la beryllose telle qu'elle peut se développer chez l'ouvrier fortement exposé au béryllium.

Dans ces conditions, il est difficile de tirer des conclusions pour l'homme à partir de l'expérimentation animale.

Ces différences de sensibilité entre espèces différentes et entre l'animal et l'homme s'expliquent par le fait que l'équipement enzymatique digestif ou cellulaire diffère de l'un à l'autre. Le caractère toxique ou non toxique d'une substance provient souvent du succès avec lequel les systèmes enzymatiques de l'organisme l'ont transformée : soit en produit de dégradation atoxique, soit en produit de dégradation hypertoxique.

Il est évident que des études en laboratoire ayant pour but de déterminer le mécanisme d'action d'un corps toxique, son absorption, sa distribution, son métabolisme, ont une énorme valeur pour valider l'extrapolation à l'homme de l'information recueillie chez l'animal et sont plus utiles qu'une simple application de routine d'une batterie de tests standardisés à une ou deux espèces animales, parfois assez artificielles (rat de laboratoire).

2. La prise en considération de la  $DL_{50}$  comme critère de toxicité est-elle scientifiquement valable ?

Il peut être intéressant de connaître aussi les effets d'une dose

supérieure ou inférieure à la  $DL_{50}$  ( $\pm 10\%$  par exemple) : cela dépend de la pente de la courbe dose/mortalité.

il pourrait être plus intéressant de connaître le seuil d'action d'un produit, par exemple : irritation des voies respiratoires, troubles moteurs, troubles psychiques, perturbations digestives, hépatiques, rénales, neurologiques...

On parle alors de dose minimale efficace ou effective (DE) pour laquelle on peut aussi définir une  $DE_{50}$ .

Il est d'ailleurs curieux de constater que  $DL_{50}$  et  $DE_{50}$  n'évoluent pas de façon parallèle pour une série de produits donnée :

Le rapport  $\frac{DL_{50}}{DE_{50}} = 0,92$  pour le tétrachloréthane et  $= 450$  pour tétrachlorure de carbone.

Enfin, la  $DL_{50}$  laisse dans l'ignorance de nombreuses autres propriétés de la substance.

3. Étudier la toxicité chronique d'un produit par une administration régulière et continue pendant deux ans chez le rat est irréaliste.

Cela correspond presque à la vie entière du rat et, dans sa période terminale, s'apparente un peu à de la gériatrie. Il faut tenir compte de la notion de temps biologique selon laquelle la durée du temps ne se compte pas en unités identiques pour des espèces différentes. La vie des cellules est en quelque sorte liée à la vie de l'individu. On a pu ainsi dire qu'un mois de la vie du rat correspond dans le processus du vieillissement à deux ans de vie chez l'homme.

Dans ce même domaine, il semble plus intéressant de connaître, au moins pour les ouvriers d'une usine, la concentration (dans l'air) qui ne produit aucun effet pour une exposition permanente : on parle alors de M.A.C. (Maximum Allowable Concentration) ou de T.L.V. (Threshold Limit Values). Mais est-il possible et envisageable de déterminer pour tout produit chimique fabriqué, le seuil de l'effet cancérigène, s'il existe ?

4. Enfin, dans l'application de ces tests et dans la valeur qu'il convient de leur attribuer, il faut penser aux conséquences parfois aberrantes qui pourraient en être tirées de façon prématurée.

Deux exemples viennent à l'appui de cette réserve :

a) Un groupe de chercheurs de l'État d'Oregon a observé que l'oxygène gazeux est un puissant agent mutagène d'après les tests de Ames : Imaginez l'E.P.A. mettant l'oxygène au ban des produits chimiques (cité par Philip Handler, Président de la National Academy of Sciences).

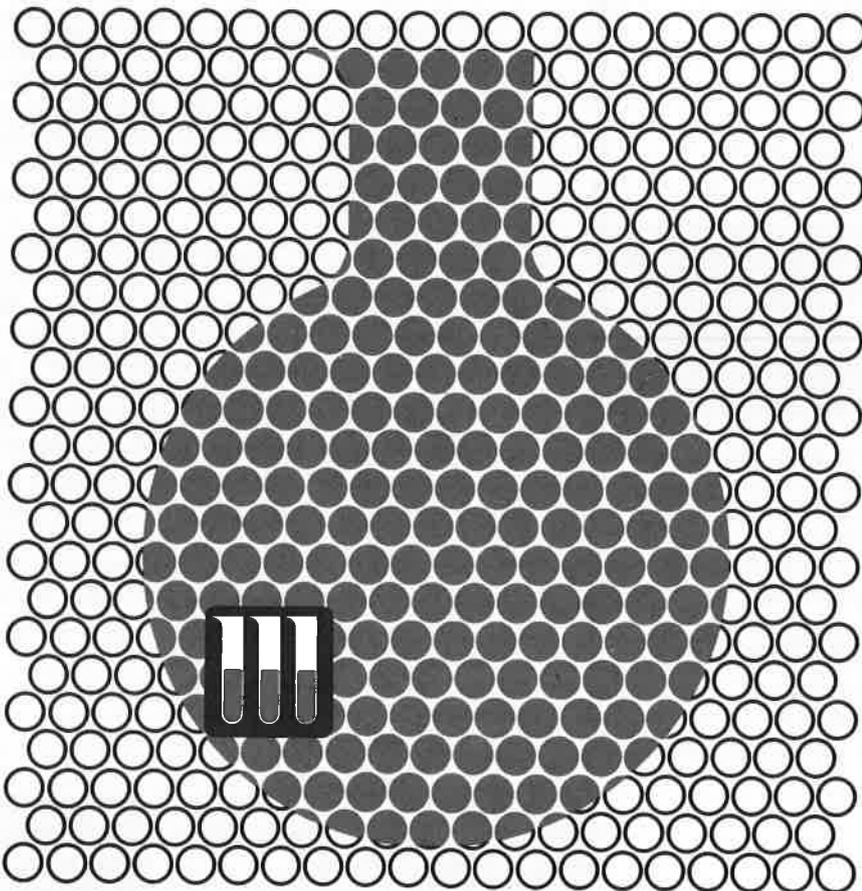
b) La pénicilline doit son succès au manque de cobayes pendant la Deuxième Guerre mondiale. En effet, au cours des batteries de tests de toxicité auxquelles elle a été soumise, tous les résultats ont été favorables et, par manque de cobayes, on a passé outre aux tests de toxicité sur cette espèce et la pénicilline a ainsi pu être introduite sur le marché pour le plus grand bien de l'Humanité.

Après la guerre, on a à nouveau disposé de cobayes et certains toxicologues ont eu la curiosité, dans une rigueur scientifique extrême, de combler cette lacune et de faire des essais de toxicité avec la pénicilline sur le cobaye. A la grande stupéfaction de tous, la pénicilline s'est avérée être un poison violent pour ces animaux à cause d'une réaction allergique imprévisible. Dans des circonstances normales, ce fait aurait, sinon arrêté, du moins sérieusement ralenti le développement de l'usage de cet antibiotique.

Ces deux exemples font bien apparaître la nécessité de considérer les résultats des tests avec un jugement sain et réfléchi.

En la matière, il faut faire preuve de pragmatisme :

- organiser une expérimentation qui se rapproche le plus possible des conditions d'intoxication chez l'homme ;
- penser à la difficulté d'extrapolation de l'animal à l'homme ;
- dans les usines où l'ouvrier est journellement exposé, la médecine préventive doit être particulièrement active avec établissement d'une fiche par travailleur, fiche qui le suivra dans ses changements d'établissement ;
- tous ces examens coûtent cher et, se rappelant Paracelse (c'est la dose qui fait le venin) tenir surtout compte des quantités concernées ;
- enfin, l'évaluation de la toxicité des produits chimiques, pour si nécessaire qu'elle soit, ne doit pas être un obstacle à la recherche mais doit apparaître comme un facteur sécurisant d'information pour les fabricants ou les utilisateurs. L'exemple de l'acide cyanhydrique mérite à ce sujet être médité.



# mac 80

20<sup>ème</sup> salon international  
des appareillages chimiques  
pour analyse,  
recherche et contrôle

**11-15 Novembre 1980**

Quartier de la foire de Milan  
Pavillons: 14 et 14C  
Entrée Via Gattamelata

Secrétariat Général MAC  
Via Domenichino, 11  
20149 Milan (Italie)  
Tel. 02/4697519 - Telex 313627 gexpo I

**Alitalia**  
Overseas Buyers Program