

Evaluation de la toxicité d'un polluant

1- Tests de toxicité

L'évaluation toxicologique visant essentiellement à reconnaître et à décrire les effets néfastes pouvant découler d'exposition aux xénobiotiques.

Les essais de toxicité sont des tests en laboratoire au cours desquels une population d'organismes est exposée à un polluant dont on veut estimer la toxicité afin d'évaluer les niveaux de concentration provoquant des effets toxiques (mortalité, baisse de reproduction, baisse de respiration...). Ces tests sont menés dans des conditions contrôlées de lumière, température, milieu de culture ou support d'élevage.

2 –Principaux paramètres écotoxicologiques et leur détermination

2-1 Mesure de la létalité (notion de dose et concentration létale DL50)

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 on administre généralement le produit à des rats ou à des souris repartis en plusieurs groupes et ce à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0% et 100%.

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% d'animaux.

L'indice DL50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aigüe ainsi que pour classer et comparer les toxiques selon leurs toxicités

DL50	Indice ou classe de toxicité
Moins de 5 mg/Kg	ultra toxique
5-50 mg/kg	Extrêmement toxique
50-500mg/kg	Très toxique
0.5-5 g/kg	Moyennement toxique
5-15 g/kg	Légèrement toxique
Plus de 15 g/kg	Non toxique

► Le schéma ci-dessous montre l'utilité de la comparaison de la DL50 des toxiques A, B, C car elle indique le pouvoir toxique de chacun de ces produits et permet par conséquent de les classer par ordre de toxicité, le A est le plus toxique alors que le C est le moins toxique.

2-2 Mesure des effets non létaux

a- La dose ou concentration d'inhibition (CI) : correspond à la concentration qui inhibe une fonction physiologique dans une proportion donnée de la population testée. En règle générale il s'agit de CI50 qui correspond à une inhibition de 50% d'une fonction physiologique (diminution des activités endocrines, cas de l'exposition à certains perturbateurs hormonaux par exemple, l'inhibition d'une enzyme ou encore celle de l'activité photosynthétique).

b- La dose (concentration) efficace (CE)

La majorité des effets non létaux se mesure par CE, en particulier la CE50 qui exprime la concentration pour laquelle les effets sont observés pour 50% des individus testés. (Irritation des voies respiratoires, altérations hépatiques ou rénales, perturbations sanguines, troubles neuromusculaires...).

Exemple : on peut envisager une CE50 pour la croissance, c.-à-d. la concentration d'un polluant qui ralentira de 50 % la vitesse de croissance d'un végétal ou une espèce animale.

3- Les essais de toxicité aigue

- La plupart des études sur la toxicité aigüe (ou la manifestation finale typique est la mort) sont programmées pour déterminer la DL50 du toxique.

- DL50 du toxique

L'essai est pratiqué habituellement sur 5 à 6 lots d'animaux, généralement le rat.

Tous les animaux du même lot reçoivent la même dose (dose unique) de la substance à tester, mais la dose administrée est différente d'un lot à l'autre, afin que le pourcentage de mortalité varie entre 0-100.

- La précision de la DL50 est améliorée en augmentant le nombre d'animaux et des rapports allant de 1.2 et 1.5.
- La voie d'administration est celle de l'exposition humaine, l'administration orale par gavage est la plus fréquente (cutanée et respiratoire sont de plus en plus utilisées pour les substances causant des problèmes de toxicologie professionnel)..
- Après l'administration du toxique, les animaux sont observés pendant 14 j, au cours des quels les examens chimiques sont fréquents.
- L'instant et les circonstances de la mort sont soigneusement notés.
- Les animaux demeurés vivants à la fin de l'essai sont sacrifiés.
- Tous les animaux (mort en cours d'essai sont sacrifiés en fin d'essai) font l'objet d'une autopsie.
- On construit ensuite la courbe donnant le pourcentage de mortalité en fonction de la dose, c'est une courbe en forme de S (sigmoïde) dite courbe de TREVAN, qui peut être linéarisée par des moyens appropriés (notamment la méthode graphique de BLISS, en portant directement sur du papier log- PROBIT le % de mortalité en fonction du log dose).

- L'essai de toxicité aiguë par administration unique (détermination de la DL50) donne une idée de la zone de toxicité de la substance considérée et s'avérer utile pour la fixation des doses à mettre en œuvre pour les tests de toxicité subaiguë et chronique, il peut aussi donner des indications sur les effets probables d'un surdosage aiguë médicamenteux ou d'une exposition excessive chez l'homme. Et contribuer à l'information générale nécessaire pour la programmation des essais thérapeutiques humains (médicaments).

4- Evaluations de la toxicité à doses répétées (toxicité subaiguë et chronique)

L'homme peut être exposé sur de longues périodes à des doses plus faibles qui ne provoqueront pas de toxicité aiguë, pour évaluer la nature des effets toxiques de la manière la plus réaliste possible des études de toxicité à moyen et à long terme sont entreprises.

Ils sont en principe effectués sur des animaux présentant des paramètres toxicocinétiques aussi proches que possible de ceux de l'homme.

Plusieurs lots d'animaux sont mis en expérimentation, y compris des lots témoins. Les essais doivent porter sur deux espèces animales dont l'une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs, de façon à réduire autant que possible les erreurs d'extrapolation. Classiquement on a recours au rat et au chien (éventuellement au porc et au singe).

- Le produit chimique devrait être administré par la voie préférentielle d'exposition chez l'homme, pour la plupart des produits, la voie habituelle est la voie orale, par incorporation dans la nourriture ou dans l'eau potable. elle est administrée par gavage.
- Les applications cutanées, l'exposition par inhalation et l'administration par les voies parentérales correspondent à des applications particulières, produits industriels et à usage agricole, et certains médicaments.
- La substance à tester est administrée quotidiennement à différentes doses à plusieurs groupes d'animaux à raison d'une valeur de dose par groupes et ce pendant une période de 14-90J pour l'étude de la toxicité subaiguë et de 6 mois à plusieurs années pour l'étude de la toxicité chronique (plusieurs études se réalisent sur 2 ans) les animaux sont observés en cours d'étude sur le plan de :
 - 1- consommation alimentaire
 - 2- poids corporel

- 3- l'aspect, le comportement et toutes les anomalies visibles
 - 4- l'hématologie (hématocrite, tau d'hémoglobine, numération globulaire (érythrocytes et leucocytes...))
 - 5- tests de biochimie sanguine (taux de glucose, la phosphatase alcaline, protéines totales, l'urée...).
 - 6- Analyse des urines (couleur, la densité, pH, la présence de protéines, de glucose, de cétones).
 - 7- L'ophtalmologie
 - 8- L'électrocardiographie
- Les animaux sacrifier sont soumis à des autopsies, des examens histologiques peuvent être faits, les poids de nombreux organes (foie, reins, le cœur, cerveau, thyroïde, testicule, ovaire...) sont utiles comme indicateurs de toxicité.
 - L'objectif des études de toxicité subaiguë et chronique est de préciser la nature de la toxicité et de déterminer la dose sans effet (DES) OU (NOEL).