



HAL
open science

Polluants et pollutions chimiques

Gérard Keck, Thierry Burgeot, Michel Dorson, Pierre de Kinkelin

► **To cite this version:**

Gérard Keck, Thierry Burgeot, Michel Dorson, Pierre de Kinkelin. Polluants et pollutions chimiques. *Santé des poissons*, 2018, 10.15454/1.5332130673419866E12 . hal-02791701

HAL Id: hal-02791701

<https://hal.inrae.fr/hal-02791701>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

4

Polluants et pollutions chimiques

Les écosystèmes aquatiques sont exposés au danger de substances chimiques et de leurs sous-produits, émanant des différents secteurs d'activité des sociétés humaines (agriculture et élevage, industrie, services, urbanisme, etc.) et de la vie quotidienne des individus (nettoyage, jardinage, médicaments, cosmétiques). Ces substances, qualifiées de polluants peuvent engendrer dans les biocénoses des mortalités spectaculaires ou, le plus souvent, n'induire que des effets différés et passant inaperçus dans un premier temps. Que les pollutions soient permanentes ou accidentelles, leur prévention s'appuie sur un ensemble législatif dont l'efficacité varie selon les pays. La fréquence des accidents aigus de pollution tend même depuis une vingtaine d'années à décroître dans les pays industrialisés, témoignant de la validité des mesures réglementaires mises en œuvre pour encadrer les rejets. En revanche, les pollutions chroniques impliquant des substances persistantes restent de niveau élevé et leurs effets sont plus difficiles à objectiver.

1. Méthodes d'étude et de détection de l'écotoxicologie

De plus en plus performantes, les analyses de contaminants chimiques dans les poissons et les écosystèmes détectent maintenant des niveaux de contamination de l'ordre du picogramme ; les substances retrouvées sont donc beaucoup plus nombreuses qu'autrefois, par exemple pour les dioxines et les résidus de médicaments, ce qui nécessite le développement d'une large panoplie de biomarqueurs pour effectuer un diagnostic d'exposition. Les approches de toxicologie expérimentale sur des organismes aquatiques se sont aussi beaucoup diversifiées et affinées, portant sur des effets aigus (léthalité exprimée en concentrations létales, CL_{50}) et sur des effets chroniques (croissance, reproduction). Le concept d'écotoxicologie a apporté une dimension écologique à la démarche toxicologique en intégrant une cascade d'événements biologiques internes à l'organisme ainsi que le devenir et les effets des contaminants à différents niveaux d'organisation biologique. Le premier niveau, qui est moléculaire, est très spécifique de la molécule chimique alors que les niveaux physiologique ou comportemental révèlent à plus long terme les interactions des facteurs environnementaux et des contaminants chimiques.

1.1 Analyses et dosages des contaminants chimiques dans le poisson et l'écosystème

Une des conséquences des pollutions chroniques est la présence dans l'eau, les sédiments et les chaînes alimentaires aquatiques, de nombreux polluants rémanents tels que les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), les métaux lourds et les pesticides.

Les espèces indicatrices de l'accumulation des polluants sont choisies d'après les critères suivants : ubiquité (c'est-à-dire présence dans de nombreux types de milieux), sédentarité (pour refléter fidèlement le milieu étudié), longévité (15 à 20 ans) et résistance aux polluants (permettant d'accumuler ces derniers sans succomber trop rapidement à leurs effets toxiques). Ainsi a-t-on retenu en France : pour les milieux dulçaquicoles, le chevesne *Leuciscus cephalus* et la lotte *Lota lota*, gadidé très gras qui concentre les polluants tels que les PCBs et a été utilisé pour étudier la pollution du lac Léman ; pour les milieux marins, la moule *Mytilus edulis*, animal filtreur plus ubiquiste que l'huître, utilisée pour la surveillance par le Réseau d'observation de la contamination chimique (ROCCH). Des études sont également réalisées chez des poissons littoraux comme la limande *Limanda limanda*, la morue *Gadus morhua* et le flet *Platichthys flesus*, dans le cadre de programmes de développement pour la surveillance des côtes européennes de l'Atlantique Nord (Lang et Wosniok, 2008).

Les analyses chimiques sont menées par des techniques classiques, souvent mises en œuvre sous forme de variantes dont la portée est limitée à des laboratoires équipés et expérimentés : chromatographie en phase gazeuse, absorption atomique, spectrométrie de masse. Le développement des méthodes d'extraction et de quantification a permis une augmentation notable des rendements. Par exemple, plus d'une quarantaine de molécules d'HAP peuvent être quantifiées à la fois dans un même échantillon d'eau de mer ou de chair de poissons. Pour développer les opérations de surveillance des eaux, de nombreux réseaux ont été mis en place, opérant à des échelles très variables et n'interdisant pas un intérêt ponctuel pour des sites sensibles ou des espèces animales très exposées.

1.2 Expérimentation écotoxicologique

Les tests écotoxicologiques font appel à des bioessais qui ont pris une importance croissante dans l'évaluation des menaces représentées par les substances polluantes pour les biocénoses. Ils s'appliquent, soit à des substances chimiques isolées, soit à des mélanges, soit encore à des effluents aqueux directement prélevés ou obtenus par lixiviation à partir de sols ou de déchets solides. Leur utilisation obéit principalement à des objectifs de recherche, de réglementation, de prospective ou de diagnostic. Ils servent par exemple à la mise au point de nouvelles substances ou préparations chimiques par l'industrie, permettent d'affiner la réglementation sur l'impact des rejets visés par les taxes anti-pollution, fournissent les résultats susceptibles d'étayer les évaluations de risques écologiques, interviennent dans le diagnostic du potentiel toxique d'un effluent, avant et après traitement, si une pollution est soupçonnée. Enfin, les résultats de tests écotoxicologiques menés en milieu naturel sont directement utilisés pour déterminer les normes et définir des niveaux de qualité écologique prescrits en

application du programme de surveillance établi par la directive cadre européenne sur l'eau (voir 2.2, Contaminants des écosystèmes, p. 8).

Principe du bio-essai écotoxicologique

Un bio-essai consiste à exposer une population homogène d'organismes à une gamme croissante de concentrations d'un toxique donné, pendant une durée déterminée et dans des conditions définies. Ainsi standardisées, les conditions expérimentales permettent d'obtenir des résultats qui rentrent dans le cadre d'un modèle dose/réponse classique et bien adapté à la quantification. Les organismes-tests sont répartis en groupes exposés chacun à des doses de toxique variant généralement en progression géométrique (multiplication des doses successives par un facteur constant). La relation entre concentration et effet se traduit alors par une courbe dose/réponse d'allure sigmoïde, qui devient symétrique si les concentrations de produit sont converties sous forme logarithmique et dont le point d'inflexion correspond à un pourcentage d'effet de 50 %. La concentration correspondante, appelée concentration effective 50 % (CE₅₀), est choisie comme indice de toxicité. Souvent, il s'agit d'un effet létal, d'où le terme de CL₅₀ (concentration létale 50 % - en anglais LC₅₀). Il peut s'agir aussi d'une concentration inhibitrice – CI₅₀ – de mouvement (daphnies), de croissance (truite arc-en-ciel), de luminescence (vibrions). Plus la valeur de la CE₅₀ est faible, plus l'échantillon est toxique. Il faut néanmoins noter que les éléments physicochimiques de l'eau (température, taux d'oxygène dissous, pH, dureté, etc.) influencent fortement la toxicité des substances chimiques. Ces facteurs doivent être connus et contrôlés pour que les résultats soient interprétables et comparables.

Organismes et tests utilisés

Les organismes d'essai sont, selon les cas, des poissons, des invertébrés, des protistes ou des bactéries. Pour le milieu dulçaquicole, les espèces de poissons tests sont la truite arc-en-ciel, le "bluegill" *Lepomis macrochirus* (utilisé surtout aux États-Unis d'Amérique), le danio rayé ou "zebra fish" *Brachydanio rerio* (espèce ornementale commode à élever et à utiliser) et la carpe (moins utilisée car plus tolérante à la qualité

Déterminations	Organismes tests	Désignations	Normes NF en ISO (numéro)
Toxicité aiguë concentration létale	<i>Brachydanio rerio</i> poisson zèbre	CL 50-24, 48, 72 ou 96 h	7346-1
Toxicité aiguë inhibition de la mobilité	<i>Daphnia magna</i> daphnie	CI 50-24 h	6341
Toxicité chronique, inhibition de la croissance d'une population d'algues	<i>Pseudokirchneriella</i> <i>subcapitata</i>	CI 50-72 h	1253
Toxicité aiguë, inhibition de bioluminescence	<i>Vibrio fischeri</i>	CE 50-5 à 30 min	11348-1

Tableau 1. Exemples de bioessais normalisés employés en écotoxicologie aquatique

du milieu et aux substances toxiques). En milieu marin, le bar *Dicentrarchus labrax* est le poisson le plus largement recommandé en France pour les tests standardisés Afnor.

Les invertébrés tests sont : des branchiopodes (daphnie *Daphnia magna*) et des amphipodes (gammare *Gammarus* sp.) en eau douce ; des branchiopodes anostracés (artémie *Artemia salina*) en écotoxicologie marine ; des phyllopoètes (*Thamnocephalus platyurus*) et des rotifères (*Brachionus plicatilis*) qui, lyophilisés et commercialisés sous la forme de tests en kits (le Thamnotoxkit F[®] et le Rotoxkit M[®]), se conservent et s'utilisent facilement. Des multitests macro-invertébrés permettent par ailleurs de faire des recouvrements de CL₅₀ sur plusieurs espèces.

Les protistes sont représentés par des algues chlorophycées (*Scenedesmus*, *Chlorella*) qui, vivantes, sont vertes mais virent rapidement au jaune quand elles meurent. Quant aux bactéries, ce sont des organismes phosphorescents (*Aliivibrio* [*Vibrio*] *fisheri*), qui dans des conditions défavorables perdent leur luminescence. Des tests commercialisés en version terrain (Microtox[®], DeltaTox[®]) permettent de déterminer la CI₅₀. Le tableau 1 présente certains des organismes tests employés dans les essais d'écotoxicité qui ont fait l'objet de normes AFNOR ou CEN.

2. Principaux micropolluants ichtyotoxiques

2.1 Panorama des intoxications chimiques observées chez les poissons

Il existe, dans le monde, environ 100 000 substances chimiques différentes susceptibles d'aboutir dans l'environnement aquatique qui, même si elles peuvent être groupées en familles chimiques, forment un immense ensemble. C'est dire que l'impact potentiel de beaucoup de ces composants sur les écosystèmes aquatiques reste totalement ignoré. Néanmoins, nous présentons dans le tableau 2, un aperçu des principales substances xénobiotiques pouvant affecter les poissons.

2.2 Les principales étiologies toxiques rencontrées en France

Les étiologies toxiques rencontrées en France reflètent assez fidèlement la situation rapportée dans la plupart des pays industrialisés.

Substances responsables d'atteintes et de mortalités soudaines en eau douce

Les causes les plus fréquentes d'intoxications de poissons survenues entre 1991 et 2005 (figure 1) ont été établies d'après les appels enregistrés par le Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) et le Laboratoire de toxicologie de l'école nationale vétérinaire de Lyon (ENVL), qui très tôt avaient développé une expertise importante dans ces domaines.

Tableau 2. Substances xénobiotiques responsables de troubles pathologiques chez les poissons (et les écosystèmes aquatiques).

Substances pathogènes xénobiotiques	Propriétés, obtention, utilisation et effets biologiques
<p>Déchets azotés (ammoniacque, nitrites)</p> <p>Chlore</p> <p>Acides</p> <p>Bases</p> <p>Cyanures</p> <p>Sulfure d'hydrogène</p> <p>Aluminium</p> <p>Chrome</p> <p>Fer</p> <p>Nickel</p> <p>Zinc</p> <p>Arsenic</p> <p>Sélénium</p> <p>Cadmium</p> <p>Mercuré</p> <p>Plomb</p>	<p>origine organique (voir maladies liées au milieu)</p> <p>pollutions accidentelles : effets directs</p> <p>"</p> <p>"</p> <p>altération de l'hémoglobine et du transport respiratoire</p> <p>origine naturelle; blocage des fonctions respiratoires</p> <p>origine naturelle ou anthropique</p> <p>pollutions industrielles ; effets directs</p> <p>pas d'effet notable chez les poissons</p> <p>pollutions ; toxique et cancérigène</p> <p>soluble ; peu toxique pour l'environnement</p> <p>forme inorganique toxique. mobilisé par l'activité humaine</p> <p>pollution : toxicité chronique observée sur poissons</p> <p>toxique et cancérigène ; élimination lente</p> <p>origine anthropique ; dangereux ; bioaccumulation</p> <p>toxique par ingestion et contact respiratoire ; saturnisme</p>
<p>Alkylphénols (AP)</p> <p>Alkylphénols polyéthoxylés (APE)</p> <p>noyau phénol greffé de chaînes hydrocarbonées non halogénées</p>	<p>AP fabriquée pour produire des APE.</p> <p>Tensioactifs hydrosolubles. Surfactants.</p> <p>Perturbateurs endocriniens</p>
<p>Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).</p> <p>Composés de carbone et d'hydrogène dont la molécule comprend au moins 2 cycles aromatiques condensés. Des milliers de HAP possibles</p> <p>exemples : Phénanthrène, Anthracène, Naphtalène, Pyrène, Benzopyrène, Benzophénanthrène, etc.</p>	<p>Produits persistants, très liposolubles, non hydrosolubles, présents dans tous les environnements à partir de plusieurs origines :</p> <p>pyrogénétique, la principale, (combustion des carburants fossiles ;</p> <p>pétrogénétique (raffineries et stockage de pétrole) ;</p> <p>diagénétique, (naturelle dans certains sous-sols).</p>
<p>Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH)</p> <p>Polychlorobiphényles (PCB)</p> <p>Un PCB est un mélange de molécules de diphényles portant un nombre variable d'atomes de chlore substitués.</p>	<p>Produits de synthèse très stables, très liposolubles. Employés comme isolants électriques (transformateurs, gros et petits condensateurs); additifs plastifiants et anticorrosifs des peintures ; lubrifiants ; présents dans nombreux produits (savons, insecticides, encre, etc) .../...</p>

Plus de 200 PCBs connus. Polychlorodibenzodioxines (PCDD) Polychlorodibenzofurane (PCDF)	Action neurocomportementale et perturbations métaboliques
Diquat. Hydrocarbure polycyclique bromé Tributylétain Phtalates : dibutyl phtalates, butylbenzyl phtalate Pesticides organochlorés Pesticides organophosphorés Carbamates et thiocarbamates Substitués d'urée Diazine et triazine Pyréthinoïdes de synthèse Composés métalliques Produits de raffinage	Produit de synthèse. Hydrosoluble. Non persistant. Herbicide, algicide Synthèse. Peintures antifouling Synthèse. Perturbateurs endocriniens insecticides. Altèrent le fonctionnement des canaux Na ⁺ inhibiteurs de la cholinestérase " herbicides. Effets irritants et sensibilisants insecticides : fonctionnement des canaux Na ⁺
Hormones animales. Molécules hydrocarbonées, à 19 ou 18 atomes de carbones, dérivant du cholestérol. (17- β -œstradiol, œstrone, testostérone etc)	Substances naturelles émanant de l'homme et des animaux ou synthétiques (stéroïdes de traitements médicaux, contraceptifs anovulatoires)

Les pesticides apparaissent comme les composés les plus souvent impliqués dans les troubles toxiques aigus. Autrefois, les insecticides organochlorés comme le lindane étaient fréquemment responsables de mortalités. Depuis une vingtaine d'années ces substances sont interdites de fabrication et d'emploi dans les pays développés mais il peut encore en être relargué à partir d'anciens stocks ou d'usages frauduleux (voir 4.1, p. 22). Même après cette date, au Laboratoire de toxicologie de l'ENVL, les substances les plus recherchées (et par conséquent les plus trouvées) étaient les organochlorés (21 %), les inhibiteurs des cholinestérases – organophosphorés et carbamates – (14 %) et les pyréthinoïdes (8 %) (figure 2). Les pourcentages d'analyses positives sont de 35 pour les organochlorés, 25 pour les inhibiteurs de cholinestérase, et 30 pour les pyréthinoïdes.

Les métaux lourds tels que le cuivre, le plomb, le chrome, le zinc et le mercure peuvent aussi être impliqués, notamment par des rejets industriels ou lors de l'emploi de certains produits d'hygiène (sulfate de cuivre ou de zinc).

Des rejets de chlore industriels ou domestiques (piscines) peuvent également être à l'origine de mortalités. Les composés ammoniacaux résultent généralement de pollutions organiques (station d'épuration en dysfonctionnement, eaux d'égout ou d'élevage),

tandis que les hydrocarbures proviennent de déversements accidentels (accidents de circulation, fuites de canalisations, débordements lors du remplissage de cuves).

Figure 1 Distribution statistique des causes de mortalités brutales de poissons sauvages ou de poissons d'élevage, d'après les appels reçus au Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) entre 1991 et 2005

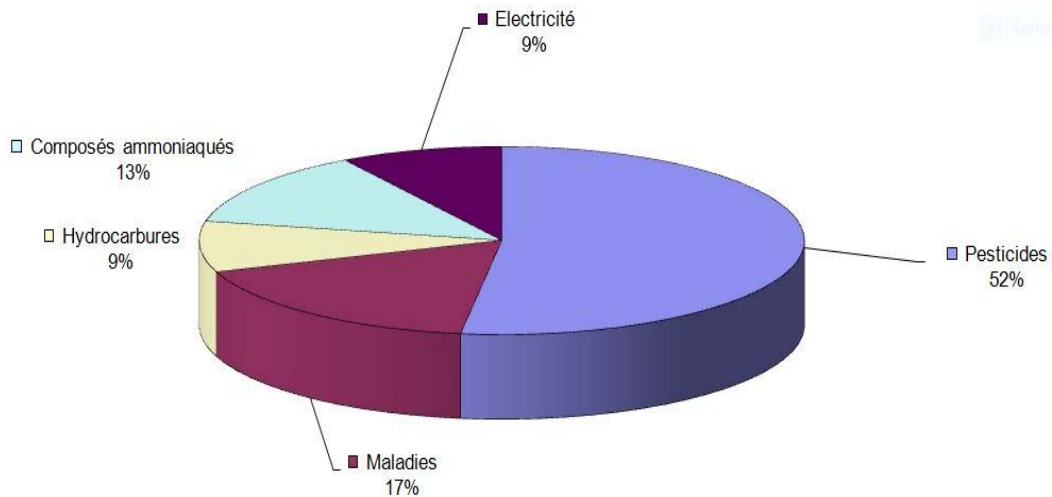
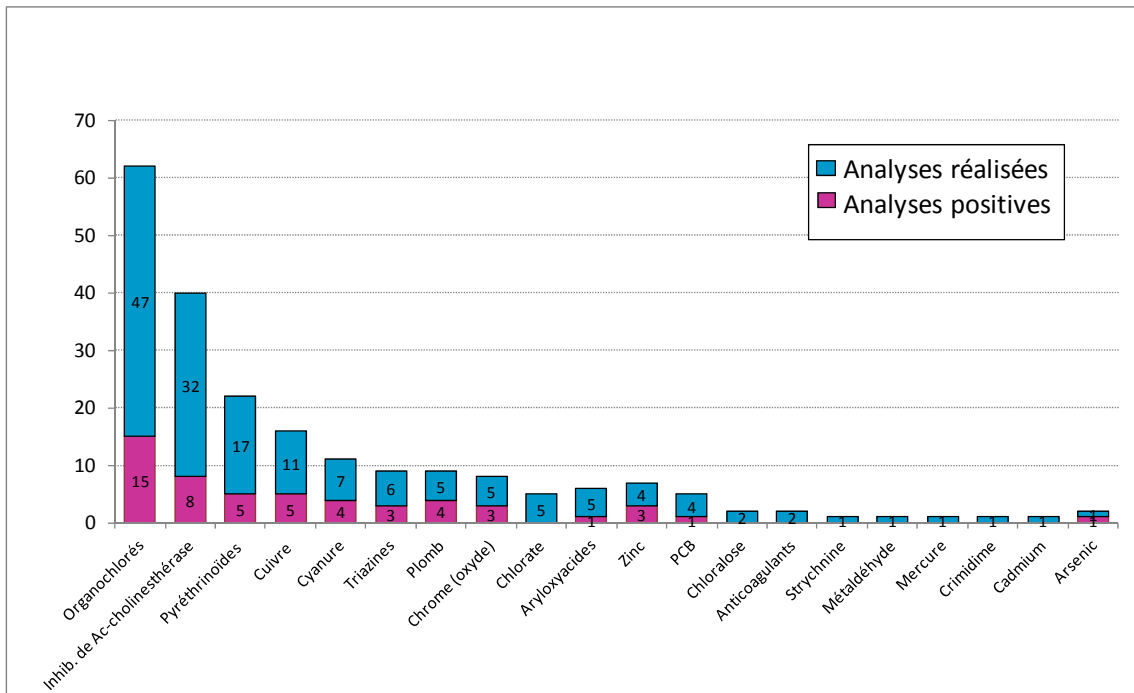


Figure 2 Résultats statistiques des analyses du Laboratoire de Toxicologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (1991- 2005)



Substances chimiques contaminant les écosystèmes aquatiques et leurs hôtes

Afin de protéger les écosystèmes aquatiques et la santé humaine, l'Union européenne a établi un cadre communautaire pour la protection et la gestion des eaux intérieures de surface, des eaux souterraines, des eaux de transition et des eaux côtières. L'objectif ultime de cette Directive cadre sur l'eau (DCE) était d'atteindre un « bon état » chimique et écologique de toutes les eaux communautaires dès 2015 :

- Le bon état chimique devait reposer sur le respect de Normes de qualité environnementale (NQE) établies pour une liste de 41 substances précisées dans l'annexe X de textes régulièrement mis à jour (voir la directive 2013/39/UE, dernière parue), ainsi que dans la liste I de la directive 2006/11/CE.
- Le bon état écologique prenait en compte, quant à lui, la diversité biologique, la présence d'espèces non indigènes, la santé du réseau trophique, l'eutrophisation, la modification des conditions hydrographiques et les concentrations de contaminants pour des molécules appartenant à la liste II de la directive 76/464/CE, dont la détermination des valeurs limites d'émission ne semble pas encore achevée.

Les substances ainsi retenues appartiennent à différentes familles comme les métaux, les dérivés du pétrole, les pesticides, les solvants, les détergents, et différents autres composés provenant de l'industrie. À côté des cas, le plus souvent accidentels, de toxicité aiguë évoquée plus haut, ces substances sont présentes en quantités variables dans la plupart des écosystèmes. Certaines, très stables, s'accumulent dans les poissons : polychlorobiphényles (PCBs), polybromodiphényléthers (PBDE), insecticides organochlorés, métaux lourds) ; d'autres sont biodégradées (insecticides organophosphorés et pyréthrinoïdes). Les PCBs, PBDEs et insecticides organochlorés font partie de la catégorie des polluants organiques persistants (POP). Ces substances lipophiles se concentrent dans les chaînes alimentaires et on les retrouve principalement dans les graisses animales. Les effets apparents de la contamination des poissons par les xénobiotiques vont, selon les facteurs de risque, de l'absence de signe clinique à des troubles morbides anatomopathologiques et fonctionnels qui seront présentés plus loin (voir 3 et 4).

Lors d'un travail cherchant à évaluer l'impact d'une contamination chimique sur la santé des poissons (Danion, 2011), un état des lieux de la nature et des concentrations en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et en pesticides a été dressé dans les cours d'eau bretons. La concentration cumulée des HAP recherchés a atteint fréquemment 200 ng L^{-1} en un des points de prélèvement. Concernant les pesticides, qui intégraient 5 molécules classées prioritaires (SP) au sens de la DCE, les limites réglementaires de $2 \mu\text{g L}^{-1}$ par substance active (SA) et de $5 \mu\text{g L}^{-1}$ pour la concentration totale des SA présentes simultanément ont été atteintes pour 3 % des points de suivi.

L'attention grandissante portée depuis la fin des années 1980 aux contaminations chimiques des écosystèmes aquatiques a entraîné la recherche d'autres substances contaminantes que celles résultant des activités industrielles et agricoles. Les efforts n'ont pas été déçus : les contaminants qui ont pris de l'importance émanent des traitements médicaux et vétérinaires ainsi que de l'usage des produits d'hygiène humaine et animale (antiseptiques et désinfectants) et des cosmétiques (colorants, photoprotecteurs). Ainsi révèle-t-on de façon systématique dans les eaux usées hospitalières, la présence de diverses familles pharmaco-thérapeutiques employées en

infectiologie, en parasitologie, en immunologie, en cardiologie, en gynécologie, ainsi que d'antiseptiques et de désinfectants (concentrations importantes de molécules chlorées et présence plus ponctuelle de métaux lourds tels que le mercure et l'argent). Les essais biologiques déjà évoqués, Microtox[®] et daphnie, montrent d'ailleurs que les effluents hospitaliers ont une toxicité élevée (Emmanuel *et al.*, 2002 ; Emmanuel *et al.*, 2004). Les stations d'épuration n'éliminent pas ces produits qui sont ensuite détectés à leur aval, dans les eaux superficielles et phréatiques. Des stéroïdes sont également observés dans les rivières en aval des stations d'épuration (Labadie et Budzinski, 2005).

Les dangers des médicaments pour l'environnement ont été pris en considération depuis plus longtemps en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Les effets écotoxicologiques sont étudiés dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires depuis près de 25 ans. Les tests retenus sont ceux utilisés le plus couramment pour les autres substances chimiques : danio rayé, daphnie, algues microscopiques, bactéries (Microtox[®]) etc. Après commercialisation du médicament, ces risques sont également pris en compte par la pharmacovigilance vétérinaire, secteur désormais bien développé dans le contexte européen.

Parmi les produits à usage vétérinaire utilisés pour les poissons, les désinfectants se retrouvent dans les effluents de pisciculture à des concentrations susceptibles de représenter, à terme, une menace pour certains écosystèmes aquatiques. L'étude de la toxicité aiguë de trois produits désinfectants (ammoniums quaternaires, formaldéhyde et glutaraldéhyde) a montré que malgré de fortes variations en fonction des constituants la toxicité potentielle de ces produits apparaît globalement assez élevée (Emmanuel *et al.*, 2005). De manière générale, les risques écotoxicologiques des médicaments sont devenus un sujet de préoccupation prioritaire, tant pour les protecteurs des milieux sauvages que pour les toxicologues et les autorités réglementaires (Emmanuel *et al.*, 2005).

2.3 Menaces sanitaires futures dues aux polluants

Outre les produits de santé (médicaments, notamment hormones, antibactériens, antiparasitaires et biocides) dont on réalise maintenant la part grandissante dans les rejets engendrés par les collectivités humaines et les élevages, d'autres menaces nouvelles ont été pareillement identifiées. L'usage accru des cosmétiques provoque la contamination des eaux par des substances qui ne sont pas retenues par les stations d'épuration. Parmi elles, les muscs synthétiques, tels que le Tonalide[®] incorporé aux crèmes à raser, persistent dans le milieu aquatique et sont retrouvés lors d'enquêtes analytiques (Gao *et al.*, 2016). Leur écotoxicité, jusque-là peu évaluée, devait être prise en compte dans les études du programme REACH¹.

Une nouvelle menace avec laquelle il faudra vraisemblablement compter est représentée par les nanoparticules (Oberdörster, 2004 ; Handy *et al.*, 2008). La recherche et la production de ces particules d'une taille inférieure à 0,1 µm sont en très forte progression en raison du potentiel de croissance technologique et économique qu'elles

¹ **REACH** (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*) est un règlement de l'Union européenne visant à mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique européenne. Il encourage également des méthodes alternatives pour réduire le nombre d'essais sur animaux dans l'évaluation des dangers liés aux substances chimiques.

apportent en de nombreux secteurs : chimie et matériaux, micro-électronique, industries textile et cosmétique et même la santé, en tant que vecteurs de médicaments au niveau de cellules-cibles. En fait, la menace concerne plus particulièrement les nanoparticules et nanotubes non enrobés dans la mesure où l'enrobage dans une couche protectrice abolit pratiquement le risque d'intoxication. Les risques représentés pour les poissons sont de plus en plus documentés (Shaw et Handy, 2011). Par exemple, il a été démontré que les fullerènes pouvaient provoquer un choc oxydatif dans les bulbes olfactifs du black bass *Micropterus salmoides* après avoir cheminé le long du trajet du nerf olfactif (Oberdörster, 2004). Le problème des micro- et nano-plastiques, assez comparable, reste relativement mal appréhendé du point de vue des effets physiopathologiques à redouter mais paraît bien se poser au niveau de la contamination alimentaire et digestive, avec les risques de propagation qu'il en résulte au long des chaînes trophiques. Tous les animaux aquatiques, poissons compris, tant en milieu marin que dulçaquicoles, sont directement concernés dans la mesure où les produits de consommation et les effluents urbains en constituent la source essentielle (Mattsson *et al.*, 2015).

3. Aspects cliniques, anatomopathologiques et pathogéniques des intoxications

3.1 Les signes de l'intoxication

Les signes d'intoxication aiguë

Les intoxications aiguës se manifestent par la survenue d'une mortalité soudaine et d'autant plus massive que la concentration de la substance toxique dans l'eau est plus élevée. Il a été montré que le chrome, le zinc et le cuivre étaient ainsi impliqués dans des mortalités de terrain, auquel cas des signes nerveux et respiratoires peuvent précéder la mort pendant un délai plus ou moins bref. Les substances caustiques, acides et bases fortes, entraînent pour leur part l'apparition de lésions irritatives cutanées et branchiales (dépigmentation, hypersécrétion muqueuse).

Les signes d'intoxication chronique (contamination)

Au plan clinique, les contaminations chimiques chroniques peuvent passer inaperçues, ce qui est le cas le plus commun dans les rivières et les estuaires. Pour les révéler il faut recourir à l'analyse et au suivi de biomarqueurs servant de signaux d'alarme (Handy *et al.*, 2003). Ces biomarqueurs, mesurés sur des individus, permettent d'évaluer les variations moléculaires, biochimiques ou cellulaires caractérisant des altérations dans la structure de l'ADN ou dans le fonctionnement de réactions enzymatiques. Les perturbations précoces n'entraînent généralement pas de conséquences physiologiques aisément décelables mais quand les signes deviennent apparents, ils peuvent affecter l'intégrité corporelle et les fonctions locomotrices, trophiques et génésiques. Le plus souvent, l'observation des troubles est corrélée avec la présence dans l'environnement et les poissons de substances chimiques appartenant à plusieurs catégories (métaux lourds, HAPs, HAPH, insecticides organochlorés, phénols, hormones), et non avec une substance particulière. L'approche écotoxicologique, en milieu aquatique, propose donc d'intégrer des perturbations qui apparaissent à différents niveaux d'organisation

biologique (de la cellule jusqu'à la population) chez des organismes exposés de manière chronique dans leur habitat naturel. Les réponses cellulaires notamment, précoces et spécifiques, permettent de caractériser l'effet des contaminants chimiques après pénétration dans l'organisme, l'apparition de signes cliniques chez les individus exposés en permanence venant confirmer le lien entre les événements cellulaires signalant un effet polluant et le désordre tissulaire qui apparaît à plus long terme.

Atteinte de l'intégrité corporelle

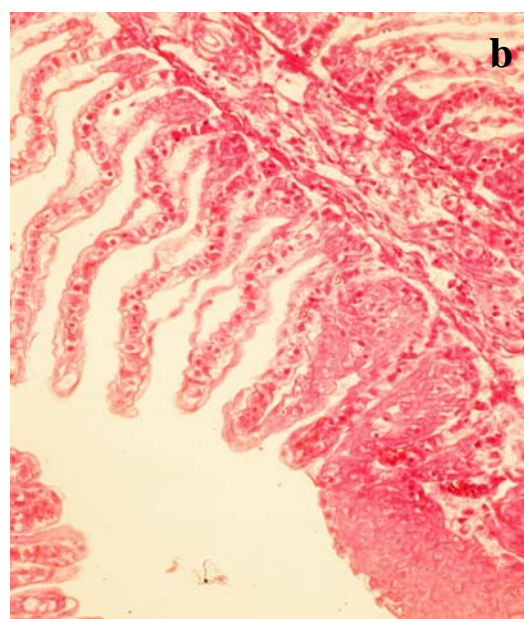
L'atteinte de l'intégrité corporelle, principalement tégumentaire et branchiale, affecte surtout les espèces vivant au contact du fond et des sédiments contaminés. La peau des poissons issus de sites chimiquement contaminés présente, selon les cas, des anomalies pigmentaires (mélanisme ou décoloration), un accroissement de la sécrétion muqueuse, des érosions allant jusqu'à l'ulcération qui s'étendent aux nageoires et des tuméfactions (figure 3).

L'histologie révèle le caractère nécrotique et apoptotique des lésions ouvertes et la nature des tuméfactions : néoplasmes bénins (papillomes) ou plus rarement malins (carcinomes). Par ailleurs une infiltration leucocytaire a été observée chez des carpes respectivement exposées au cadmium, à des effluents de stations d'épuration ou à des engrais organiques (Burkhardt-Holm *et al.*, 1997 ; Iger *et al.*, 1988, 1992). L'inflammation et la toxicité pourraient ainsi joindre leurs effets nocifs pour l'animal. Les branchies sont également affectées de lésions nécrotiques et prolifératives, non spécifiques des agents toxiques inducteurs (figure 4).



Figure 4. *Oncorhynchus mykiss* truite arc-en-ciel. Altérations branchiales d'évolution chronique résultant de problèmes environnementaux. On note en haut à gauche le décollement de l'épithélium branchial. En bas à droite, la rupture de ce dernier et l'invasion proliférative aboutissent la prise en masse et à la dégénérescence nécrotique des lamelles dans d'importantes portions du filament (G 400 x)

Figure 3. Ulcération cutanée chez une limande *Limanda limanda*. Cliché Federal Research Centre for Fisheries, Allemagne (BFAFi), 2004.



L'examen nécropsique révèle d'éventuelles hépatomégalies ou néphromégalies et l'histopathologie fait apparaître des lésions dégénératives ou néoplasiques plus ou moins importantes selon l'intensité et l'ancienneté de l'atteinte au moment du prélèvement. Les organes contrôlés sont le foie, le rein, la rate et la branchie et c'est à la présence de HAP, de PCB et de dioxines que sont associées les prévalences les plus élevées de néoplasmes. Le foie, que son rôle dans la détoxification expose au premier chef à l'action des substances toxiques, a beaucoup retenu l'attention (Feist *et al.*, 2004 ; Lang *et al.*, 2006). De fait, Lang *et al.* (2006) ont décelé plus de 80 % de lésions hépatiques (figures 5 et 6) sur plus de 3 000 flets contrôlés et 5 % de ces lésions atteignaient des stades pré-tumoraux ou tumoraux.

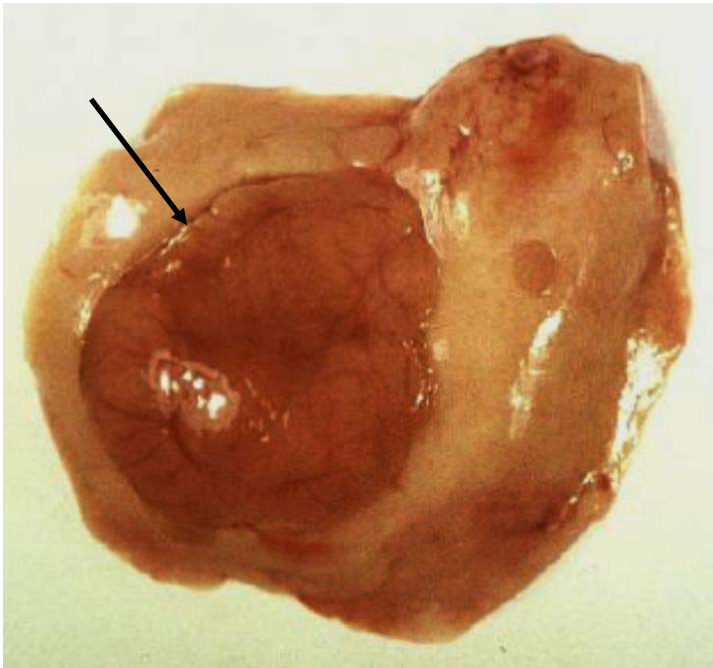
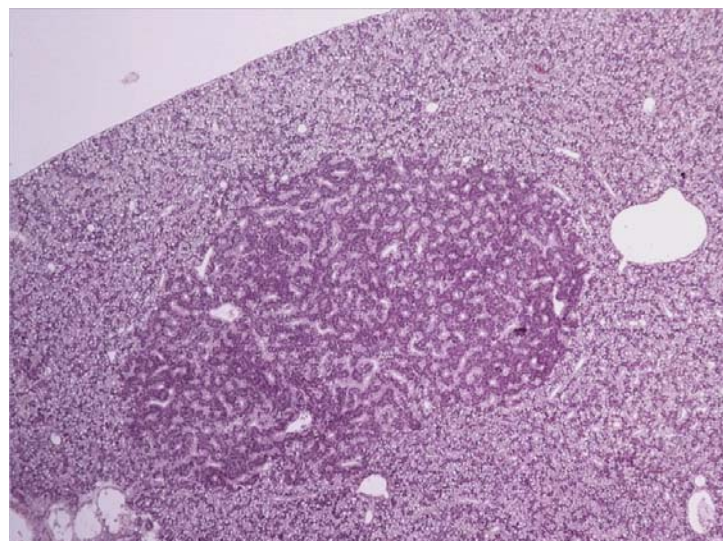


Figure 5. Nodule hépatique, supérieur à 2 mm, identifié chez une limande *Limanda limanda* en mer du Nord (T. Lang, 2005)

Figure 6. Tumeur bénigne (adénome) identifiée dans un foie de limande *L. limanda* pêchée en Mer du Nord (T. Lang, 2002).



Du point de vue des caractéristiques cliniques ainsi rapportées, ce sont les pleuronectiformes qui sont les plus touchés, particulièrement dans les estuaires des cours d'eau fortement anthropisés et les zones maritimes dans lesquelles ils aboutissent. À la fin des années 1990, une étude épidémiologique a été conduite dans l'estuaire de la Seine, dont la pollution était alors importante. Sur 800 flets (Burgeot *et al.*, 2000) échantillonnés d'amont en aval pour systématiquement rechercher les foyers d'altération cellulaire et les adénomes hépatocellulaires, 5 % des adultes présentaient des lésions hépatiques tumorales ou pré-tumorales tandis que les juvéniles étaient indemnes. Parmi les flets atteints, seuls les plus âgés vivant dans l'estuaire aval (en zone marine) présentaient des lésions, les femelles étant 3,5 fois plus sensibles que les mâles. L'âge des poissons et plus vraisemblablement la durée d'exposition apparaissent donc ici prépondérants puisque les flets juvéniles, contrairement aux adultes, vivent en amont de l'estuaire dans les parties les plus contaminées. Des résultats sensiblement identiques ont été observés chez les flets des côtes néerlandaises (Vethaak et Wester, 1996).

À l'échelle européenne, l'effort de recherche et de standardisation, développé dans le cadre de la convention OSPAR (pour Oslo-Paris) pour la protection du milieu marin de l'Atlantique Nord-Est, est resté l'exemple type d'une démarche internationale de surveillance sanitaire des poissons benthiques menée en rapport avec la contamination chimique de leur habitat naturel. L'approche descriptive normalisée des lésions externes (cutanées) et internes (hépatiques), associée à des exercices d'inter-calibration, a abouti sous l'égide du Conseil international pour l'exploration de la mer (CIEM) à la rédaction d'un référentiel méthodologique (Feist *et al.*, 2004) et à la construction d'une base de données commune gérée par le CIEM (Wosniok *et al.*, 1999). Le flet européen et la limande commune sont les deux espèces sélectionnées, caractérisées par des modes de vie différents permettant de couvrir les effets spatio-temporels de contaminants, tant en milieu estuarien avec le flet que dans des zones littorales avec la limande.

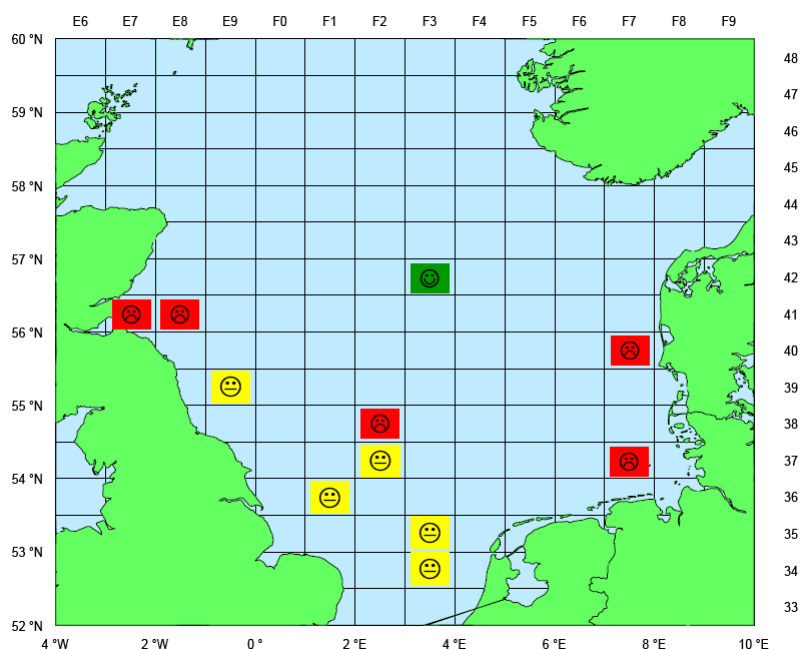
Tableau 3. Paramètres utilisés chez la limande *L. limanda* pour le calcul de l'indice de pathologie chez ce poisson (Lang et Wosniok, 2008).

Signes externes observés ou infections identifiées	Tuméfactions hépatiques observées	Lésions histopathologiques du foie
Maladie lymphokystique Epaissement épidermique / papillome Ulcération cutanée Affection branchiale Hyperpigmentation Erosion des nageoires <i>Stephanostomum baccatum</i> (digène) <i>Acanthochondria cornuta</i> (copépode) <i>Lepeophtheirus pectoralis</i> (copépode)	Classées d'après l'examen macroscopique en « Néoplasmes bénins » et « Néoplasmes malins »	Lésions non spécifiques Lésions précoces toxicopathiques non néoplasmiqes Lésions prénéoplasmiqes (foyers de cellules altérées (FCA) Néoplasmes bénins Néoplasmes malins

Un indice pathologique (*Fish Diseases Index*), visant à estimer l'atteinte globale des populations de poissons benthiques sur la base d'un choix d'étiologies reconnues, de leurs signes externes et des lésions hépatiques observées, a été mis au point chez la

limande dans le cadre d'un programme de surveillance initié en 1990 par les instituts allemands. Les éléments servant à établir cet indice figurent dans le tableau 3. Ainsi défini, il a permis d'évaluer l'état sanitaire des limandes vivant dans des zones plus ou moins contaminées de la mer du Nord et partant, le niveau de contamination chimique présumé de secteurs maritimes définis dans le carroyage du CIEM (figure 7). D'après Lang et Wosniok (2008), on trouve les indices les plus élevés entre 54 et 56°5 N alors qu'ils sont faibles entre 56°5 et 57° N. Il existe également des zones dans lesquelles les valeurs de l'indice sont modérées. Cet indice est particulièrement utile aux décideurs politiques européens. Il permet avec un outil très simplifié de classer des zones de la mer du Nord suivant l'état sanitaire de leurs poissons et d'en inférer la probabilité de contaminations chimiques.

Figure 7. Représentation de l'index de pathologie des poissons benthiques obtenu chez des limandes en Mer du Nord. Les symboles verts indiquent un faible niveau de pathologie, les symboles jaunes un niveau modéré et les symboles rouges un niveau de pathologies significativement élevé (Figure extraite de Lang et Wosniok, 2008)



Troubles locomoteurs

Les troubles de la locomotion affectent les capacités d'attaque ou de fuite, ainsi que la possibilité de migration, qui se répercute elle-même sur la reproduction. Bien que la majorité des données provienne plutôt des crustacés, les travaux menés sur plusieurs espèces de poissons ont montré que des expositions à l'atrazine, au diuron et à différents pesticides perturbaient de manière significative leur comportement natatoire et social et pouvaient en faire des biomarqueurs de la contamination des milieux aquatiques (Triebkorn *et al.* 1997).

Troubles trophiques

Les troubles trophiques sont révélés par des ralentissements de croissance dont la détermination fait également partie des biomarqueurs utilisés pour la surveillance écotoxicologique des zones côtières servant de nourricerie aux juvéniles de pleuronectiformes (Amara *et al.*, 2007).

Troubles génésiques

Les troubles génésiques sont ceux qui ont les conséquences les plus significatives aux niveaux des populations et des écosystèmes. Ils concernent à la fois le comportement (parades, choix des partenaires, soins parentaux) et les étapes du cycle reproducteur (gamétogenèse, fécondation, développement embryonnaire et larvaire) (Devaux *et al.*, 2015 ; Goksøyr *et al.*, 2003 ; Lawrence *et al.*, 2003 ; Chen *et al.*, 2017). L'atteinte de la fécondité peut s'exprimer par des stérilités, des mortalités embryonnaires et larvaires, des malformations des juvéniles et des inversions sexuelles. Il peut alors en résulter une diminution du recrutement et la régression d'une ou plusieurs espèces de poissons, mais aussi une inversion de la pyramide des âges et un changement de sex-ratio chez les poissons d'un écosystème. Dans la majeure partie des cas actuels, ces troubles sont engendrés par la présence dans les écosystèmes aquatiques de « perturbateurs endocriniens », représentés par les œstrogènes animaux (naturels ou de synthèse) et végétaux (phytoœstrogènes issus de la fabrication de la pâte à papier), ainsi que par les nombreux xénobiotiques présentant des analogies de formules chimiques avec les hormones stéroïdiennes. Ces substances dont Goksøyr *et al.* (2003) ont fait la revue, figurent dans les familles chimiques suivantes : HAPH (PCB, dioxines), insecticides organochlorés et organophosphorés, autres pesticides (atrazine, perméthrine), alkylphénols, phthalates.

L'exemple devenu classique de la corrélation entre présence de micropolluants chimiques et troubles de la reproduction est celui des poissons carnassiers consommant des proies contaminées par les HAPH. Les effets en ont été observés chez des salmonidés des Grands Lacs nord-américains, de la mer Baltique et du lac Léman. Dans ce dernier, en effet, il avait été trouvé chez des ombles *Salvelinus alpinus*, une corrélation très significative ($p < 0,01$) entre les taux de PCB et de DDT (dichlorodiphényl-trichloroéthane) dans le contenu lipidique des ovules et les pourcentages d'œufs non viables et de mortalités embryonnaires précoces (Monod et Keck 1982). Des résultats analogues devaient être obtenus chez le saumon atlantique *Salmo salar*, dont les œufs présentaient des niveaux de contamination de leurs lipides par les PCB compris entre 7 et 34 ppm (Jensen *et al.*, 1970). Ainsi, bien que cela n'indique pas obligatoirement une relation de cause à effet, il existe une nette association entre la bioaccumulation de résidus organochlorés et les échecs de reproduction des salmonidés concernés. Les poissons de l'estuaire de la Seine, qui compte parmi les plus contaminés d'Europe, sont particulièrement touchés par les perturbations du système endocrinien, notamment par le phénomène d'intersexualisation et par un taux élevé de vitellogénine chez les mâles (Minier *et al.*, 2000a et 2000b). Ces poissons intersexués ont des testicules engendrant à la fois des spermatozoïdes et des ovocytes (figure 8). Les ovocytes dégèrent prématurément et sont éliminés par les macrophages. Il en résulte une perte du potentiel reproducteur des animaux et une dépense énergétique importante qui peut leur être préjudiciable. Le phénomène d'intersexualisation a pu être induit expérimentalement chez les poissons, montrant l'implication de certains composés, dont des stéroïdes, (Baroiller et D'Cotta, 2001). Certaines expositions peuvent aller jusqu'à inverser complètement le sexe d'un individu. Pratiquement toutes les espèces étudiées

dans la Seine ou ses affluents (gardon, goujon, chevaine et brême) sont sensibles à ce phénomène. Des espèces telles que le flet et l'éperlan *Osmerus eperlanus*, vivant dans la zone estuarienne, sont aussi touchées. Ce phénomène n'est pas circonscrit à l'Europe du Nord car sur les côtes de la Méditerranée, des espadons (*Xiphias gladius*) et des rougets barbets (*Mullus barbatus*) intersexués (figure 9) ont été identifiés (De Metrio *et al.*, 2003 ; Martin-Skilton *et al.*, 2006).

Affectant les différents niveaux des chaînes alimentaires, ces contaminations se trouvent amplifiées à chacun d'eux et elles étendent leur impact à la santé des animaux partageant les écosystèmes des poissons atteints : oiseaux piscivores et mammifères aquatiques. Sont ainsi touchés les aigles pêcheurs, les balbuzards, les bélugas du fleuve Saint-Laurent, les phoques de la mer Baltique et les loutres. Pour ces dernières, les chances de maintien de l'espèce sont liées aux taux d'organochlorés, en particulier de PCB, présents dans les poissons dont elle se nourrit (Allan *et al.*, 1990). La présence de la loutre et son taux de reproduction ont même permis une estimation du niveau de pollution des cours d'eau par les micropolluants.

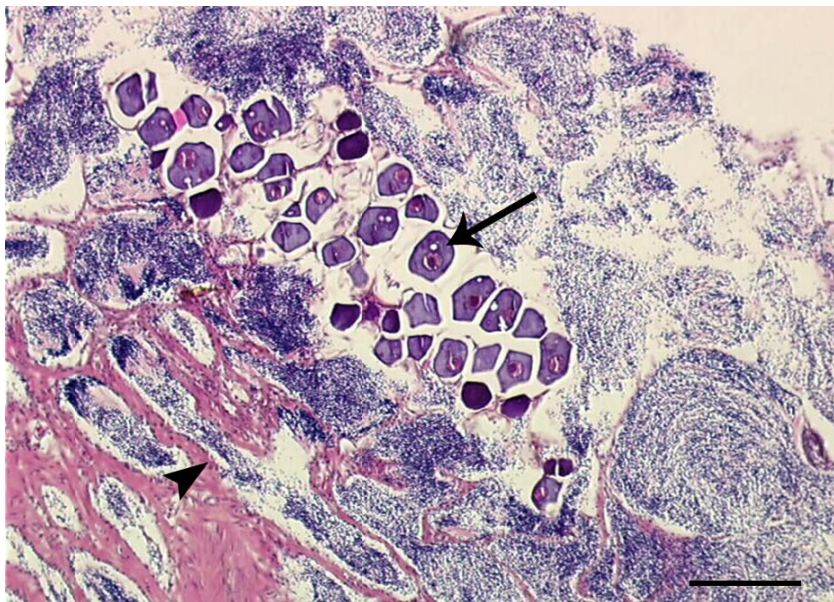
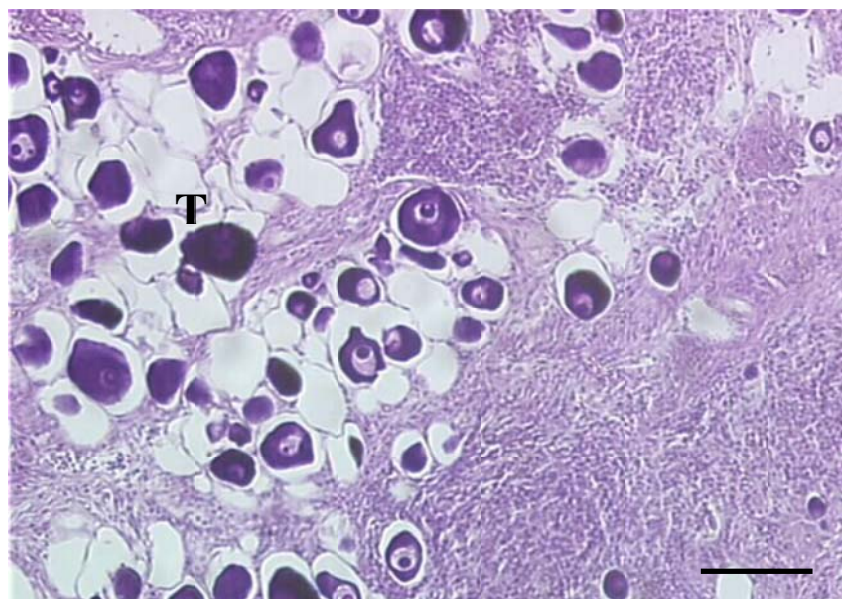


Figure 8 : Coupe histologique de testicule d'un mullet, *Mullus barbatus*, montrant le développement d'un ovotestis rempli d'ovocytes prévitellogéniques. (flèche). Noter l'épaississement des septa et la fibrose au sein du tissu conjonctif (pointe de flèche). Barre = 1 mm)
Photo C. Minier 2007.

Figure 9 : *Platichthys flesus*, flet. Coupe histologique montrant le développement d'ovocytes primaires dans le testicule (T) d'un sujet mâle. Barre = 500 μm . Photo C. Minier 2007.



3.2 Aspects pathogéniques des intoxications par les substances chimiques polluantes

Deux revues, celles de Cajaraville *et al.* (2003) et de Lawrence *et al.* (2003), apportent l'essentiel des données utiles à la compréhension de la pathogénie des substances chimiques polluantes.

Biodisponibilité des substances toxiques

Les substances toxiques pénètrent principalement dans les poissons par les voies branchiale, transtégumentaire et orale. Ils peuvent aussi cheminer le long du trajet du nerf olfactif (Tjälve, *et al.*, 1995 ; Oberdörster, 2004).

Lors d'intoxications aiguës, les branchies sont la principale porte d'entrée des substances toxiques, dont le passage branchial est d'ailleurs en relation étroite avec les facteurs écologiques du milieu : pH de l'eau, qui règle le degré d'ionisation de la molécule et donc son hydrosolubilité, température, dureté et éventuelles interactions avec des agents complexants. Lors de pollutions aiguës, les teneurs branchiales en toxique(s) responsable(s) sont en général très élevées et leur accumulation augmente avec la durée d'exposition. Alors que les échantillons d'eau ne sont souvent guère représentatifs, la vague toxique se trouvant déjà bien en aval au moment des prélèvements, des essais d'intoxications expérimentales aiguës par le chrome, le cuivre et le zinc, ont montré que la concentration branchiale de ces métaux était bien corrélée avec leur concentration dans l'eau (Fekhaoui et Keck, 1986 ; Fekhaoui *et al.*, 1986). En revanche, le foie et le muscle ne présentaient pas d'accumulation marquée comme lors d'exposition chronique. Dans les cas chroniques, le foie, la bile (Meador *et al.*, 1995 ; Le Dû-Lacoste, 2008), et même la chair des poissons (Danion *et al.*, 2011, 2012) deviennent des organes-cibles dans lesquels la quantification des molécules parentes et de leurs métabolites offre un meilleur reflet du niveau auquel les animaux ont été exposés.

Les substances toxiques hydrophobes, comme les HAPs et certains produits actifs de pesticides et de médicaments, s'accumulent dans les organismes aquatiques à travers différents mécanismes : 1) absorption directe à partir de l'eau polluée à travers la peau, les branchies ou les muqueuses (bioconcentration), 2) absorption directe de particules polluées en suspension (ingestion) et 3) consommation d'aliments contaminés (bioamplification) [Van der Oost *et al.* 1992]). L'ensemble de ces processus conduit à la bioaccumulation.

Aperçu des mécanismes physiopathologiques impliqués

Comme tous les animaux les poissons possèdent des mécanismes capables selon les cas de capter, de neutraliser, de détruire, ou encore de métaboliser les agresseurs chimiques pour les transformer en des composés moins toxiques qui seront finalement excrétés. La métabolisation, ou biotransformation, est la voie de détoxification la plus souvent suivie, s'adressant entre autres aux familles de xénobiotiques non hydrosolubles et largement répandus que sont les HAPs et les HAPH. Elle implique l'activation de systèmes enzymatiques et s'effectue en deux phases pour aboutir à la formation de composés aisément excrétables par l'organisme. La phase I, dite de fonctionnalisation, consiste en réactions d'hydrolyse, d'oxydation et de réduction qui conduisent à des composés plus hydrosolubles que les substrats initiaux en faisant intervenir les mono-oxygénases du

complexe enzymatique à cytochrome P450 (les mono-oxygénases sont des oxygénases à fonction mixte qui assurent conjointement l'oxydation et l'hydroxylation du substrat). La phase II est une phase de conjugaison, qui combine des molécules oxydées avec un substrat endogène comme le glutathion sous l'effet d'enzymes comme les glutathion S-transférases (GST). Pris en charge par des molécules de transport, les complexes solubles ainsi formés sont éliminés de la cellule.

Cependant, l'action des mono-oxygénases n'est pas toujours bénéfique. En effet, parallèlement aux oxydations et hydroxylations détoxifiantes elles conduisent, avec la participation d'autres enzymes, à la formation d'une proportion plus ou moins grande d'espèces chimiques possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe. La présence d'électrons célibataires confère à ces espèces une grande instabilité en même temps qu'une forte activité cytotoxique. Les espèces chimiques les plus souvent évoquées sont les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Elles comprennent l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ qui aboutit au peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (ce dernier ne portant pas l'électron célibataire indiqué dans les formules par un point), en engendrant au passage les radicaux hydroxyle OH^{\bullet} et hydroperoxyde HO_2^{\bullet} . Notons que ces espèces chimiques, dont les cibles sont l'ADN, les membranes biologiques et de nombreuses protéines, sont également impliquées dans l'immunité innée sous la forme d'effecteurs de l'inflammation. D'autres molécules que les ERO peuvent résulter de l'oxydation des xénobiotiques et représenter des métabolites souvent plus réactifs que leurs composés parents.

Face aux ERO, l'organisme a élaboré des défenses antioxydantes qui les détruisent ou les piègent. La destruction des ERO est enzymatique et repose sur des métalloenzymes : la superoxyde-dismutase (SOD), qui convertit $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 , la catalase et la glutathion-peroxydase, qui engendrent H_2O mais aussi le radical OH^{\bullet} , moins inoffensif. La capture de ces mêmes ERO est due à des molécules non enzymatiques : la vitamine E, dont les propriétés antioxydantes protègent les acides gras du système membranaire de la cellule de la peroxydation (voir Compléments, chapitre 5)², la vitamine C et le β -carotène, également impliqués dans la protection des membranes contre l'oxydation ; le glutathion. La protection par capture de xénobiotiques fonctionne également vis-à-vis des métaux, piégés par les métalloprotéines.

Il apparaît en fin de compte que les troubles morbides vont se manifester quand le potentiel de défense antitoxique sera dépassé, soit par la concentration excessive dans l'organisme du xénobiotique, s'il est toxique par lui-même, soit par celle des substances nocives qui en dérivent par le jeu des biotransformations, qui dépendent aussi, en général, de la concentration du xénobiotique initial. En outre, des effets directs et indirects se combinent le plus souvent, car le poisson se trouve confronté en même temps à des contaminants multiples. Les effets initiaux et les réponses se déroulent au niveau moléculaire et cellulaire. Ils s'amplifient ensuite au niveau tissulaire et finissent par affecter des fonctions de l'organisme tout entier. Les cellules les plus exposées à l'action des toxiques sont celles des organes assurant les fonctions d'absorption et d'épuration chez le poisson : épithéliocytes branchiaux, entérocytes, hépatocytes et épithéliocytes des tubules urinaires. Les atteintes cellulaires tendent ensuite à se généraliser, bien qu'à des degrés variables, et leurs conséquences peuvent être graves quand elles concernent les cellules germinales. Le tableau pathogénique, qui ne saurait être détaillé ici, est d'une extrême complexité. Néanmoins, les indications données dans

² De Kinkelin P., 2019. L'alimentation et les maladies d'origine alimentaire. En [ligne], doi : ...

ce qui précède sur le devenir des xénobiotiques dans l'organisme fournissent des pistes pour rendre compte des signes d'intoxication et de contamination exprimés.

Origine des effets morbides

Le premier effet qui suit l'entrée des xénobiotiques dans une cellule, commun à toutes ces substances chimiques, est l'induction de gènes gouvernant la synthèse des protéines impliquées dans les différents mécanismes antitoxiques (protéines de choc thermique, métalloprotéines, acétylcholinestérase, protéines antioxydantes, monooxygénases du complexe à cytochrome P450). Ces synthèses protéiques représentent pour les poissons atteints un surcoût énergétique qui pourrait justifier les retards de croissance parfois enregistrés (Lawrence *et al.*, 2003).

Neurotoxicité

Des substances neurotoxiques comme les insecticides organophosphorés, les carbamates, les triazines et le paraquat, agissent en inhibant l'acétylcholinestérase et engendrent par là des troubles de l'équilibre et de la locomotion (Renick *et al.*, 2016). Depuis une quinzaine d'années, de nombreux travaux concernant poissons, crustacés et mollusques ont été conduits en France, pays qui compte parmi les trois plus grands utilisateurs mondiaux de pesticides. Le biomarqueur acétylcholinestérase, qui a été développé depuis plusieurs dizaines d'années chez les insectes, permet aujourd'hui de révéler les effets neurotoxiques de contaminants chimiques présents dans les rivières et dans les estuaires (Galgani et Bocquéné, 2000).

Alarme

Les protéines de choc thermique induites chez les poissons par divers métaux sont des signaux d'alarme endogènes pour l'immunité innée. Elles peuvent conduire à des réponses impliquant des ERO, dont la synthèse, nous l'avons vu, est déjà la plaque tournante de la pathogénie de nombreux xénobiotiques.

Génotoxicité

Les atteintes de l'ADN s'adressent aux gènes eux-mêmes (mutations) et aux chromosomes, affectant alors la ploïdie quand elles touchent la mitose ou la structure (cassures, délétions, translocation). Bien que des agents physiques puissent affecter l'intégrité de l'ADN, seule la génotoxicité des agents chimiques est envisagée ici. Les altérations de l'ADN par les ERO résultent d'oxydations et de la formation d'adduits. Ce sont par exemple, l'oxydation de la guanine en 8-hydroxyguanine par $O_2^{\bullet-}$ et surtout OH^{\bullet} , ou celle du déoxyribose par OH^{\bullet} , qui déstabilisent les liaisons hydrogène entre bases complémentaires et conduisent à la rupture du brin concerné, voire des deux brins de la molécule d'ADN. Les adduits à l'ADN sont le fait de substances comme les HAP ou les HAPH ayant subi le premier stade de la biotransformation, qui leur confère un certain degré d'hydrosolubilité et donc de charge électrique. La plupart des altérations de la molécule d'ADN, quand un seul brin est concerné, sont réparables par des systèmes enzymatiques normalement présents dans les cellules. Cependant, certains métaux lourds (cadmium, plomb, cobalt) inhibent les étapes d'excision-resynthèse des nucléotides, faisant ainsi preuve d'une génotoxicité indirecte.

La prévalence et l'intensité des dommages infligés à l'ADN chez les organismes aquatiques sont liés à la contamination de leurs écosystèmes. La mise en contact, au laboratoire, d'organismes indemnes avec des échantillons provenant de sites contaminés

par les HAP, les HAPH et les métaux lourds permet de les reproduire à l'identique (Clément *et al.*, 2004 ; Akcha *et al.*, 2004).

Les lésions de l'ADN peuvent se traduire par une évolution néoplasique menant à la formation de tumeurs ou créer dans le matériel génétique des cellules des anomalies affectant leur descendance. Il a été montré que des mutations ponctuelles altérant ou supprimant l'expression de gènes inhibiteurs de l'apoptose (*p53*) ou activateurs de proto-oncogènes (*Ki-ras*) pouvaient élever le risque ou directement être inductrices de cancers hépatiques ou gonadiques (Cachot *et al.*, 2000). D'un autre côté, l'altération du matériel génétique pendant la gamétogenèse voit ses effets amplifiés, voire pérennisés, au cours des divisions cellulaires qui précèdent puis suivent la fécondation, accréditant une possible origine génotoxique pour les troubles de la reproduction précédemment évoqués. Theodorakis *et al.* (1997) avaient d'ailleurs montré que le potentiel reproducteur de gambusies originaires d'écosystèmes pollués par des HAP, HAPH (PCB), métaux et radionucléides, variait en raison inverse des altérations de leur ADN érythrocytaire.

Cytotoxicité

Outre leur génotoxicité, les ERO, et donc les substances dont elles proviennent, exercent leur pouvoir peroxydant sur les acides gras des phospholipides constituant les membranes cellulaires, non seulement ceux de la membrane plasmique mais aussi ceux des membranes du réticulum endoplasmique, des mitochondries et des lysosomes. Le fonctionnement cellulaire se trouve donc paralysé et la mort des cellules s'ensuit d'autant plus vite que la rupture des membranes lysosomiales entraîne la libération dans le cytosol de nombreuses enzymes protéolytiques qui provoquent leur destruction. Cette mort avec destruction correspond à une nécrose qui peut former des foyers plus ou moins étendus. Aussi, les lésions de destruction des nageoires et des téguments recensées chez des poissons d'écosystèmes très contaminés par les xénobiotiques, apparaissent-elles cohérentes avec l'action nécrosante des ERO par le biais de la peroxydation membranaire. L'altération membranaire confère vraisemblablement aux ERO une action nocive systémique et, compte tenu des relations membranaires qu'elle implique, on pressent que l'immunité représente potentiellement pour ces espèces chimiques une cible de prédilection.

Protéinotoxicité

Le radical hydroxyle peut attaquer les acides aminés constitutifs des protéines. Quand il s'agit d'enzymes, l'action de OH• peut entraîner l'inactivation de leur site actif et les dysfonctionnements qui s'en suivent.

Immunotoxicité

Le fait que la pollution, au sens le plus large, soit un facteur de risque d'infections par le biais d'un affaiblissement de l'immunité est un ressenti spontané et largement répandu. L'immunodépression est devenue un élément d'explication souvent mis en avant mais si l'on considère l'extrême diversité des éléments qu'elle implique (polluants, poissons, organismes pathogènes, écosystèmes), une approche globale n'est probablement pas la plus adaptée. Bols *et al.* (2001) ont passé en revue des travaux concernant 35 espèces de poissons, effectués pour la plupart *ex vivo*, qui visaient à confronter certains effecteurs de l'immunité innée à des xénobiotiques appartenant le plus souvent aux HAPs, HAPH, insecticides organochlorés et métaux lourds. Il ressort de cette revue et de travaux

ultérieurs (Reynaud et Deschaux, 2006) qu'un ou plusieurs mécanismes immunitaires peuvent être affectés mais que les effets sont parfois contradictoires et souvent limités au cadre de l'expérimentation présentée. Bref, rien ne démontre que sur le terrain l'immunodépression d'origine toxique soit un facteur de risque de maladie infectieuse. Telle est d'ailleurs la conclusion de Bols *et al.* (2001), qui déclarent qu'un volume de travail considérable sera encore nécessaire pour dégager des connaissances solidement établies sur les liens entre pollution et réponse immunitaire. Déjà Bucke (1997) et Nogushi (1998) allaient dans le même sens en écrivant que le vaste domaine des rapports entre pollution et immunité était peu, voire mal, documenté. Trop de choses restent à définir dans de telles approches, à commencer par le contexte et la nature de l'organisme ou des organismes pathogènes auxquels on s'intéresse car il n'est pas rare de constater des effets inverses de ceux auxquels on s'attendait : la réduction du risque de certaines infections parasitaires, du fait de la sensibilité de leurs agents ou de leurs sources à une pollution (Lafferty *et al.*, 2004).

Endocrinotoxicité

Les perturbateurs endocriniens, xénohormones et analogues de formules chimiques, peuvent se fixer sur les récepteurs d'hormones stéroïdiennes des poissons. Trois possibilités de perturber les réponses physiologiques normales leurs sont offertes : la liaison au récepteur suivie d'un effet analogue à celui de l'hormone naturelle, la liaison au récepteur suivie d'un blocage (antagonisme) et l'action sur la régulation de la synthèse de l'hormone et de ses récepteurs. En fonction des facteurs de risque, il y a là de quoi expliquer la diversité des troubles génésiques constatés chez les poissons peuplant des secteurs de bassin fortement anthropisés. L'impact des rejets urbains ne se limite évidemment pas aux seuls poissons et les conséquences des perturbations endocriniennes sur les crustacés et les mollusques sont également bien documentées (Gagné *et al.*, 2007).

Intérêt des données physiopathologiques

La constance des réponses physiopathologiques des organismes soumis à des agressions polluantes a conduit à utiliser ces réponses comme des biomarqueurs de pollutions.

Dans le passé déjà, il avait été constaté que des modifications du niveau d'activité du cytochrome P450 ou des cholinestérases constituaient des signes biologiques de contamination par les résidus organochlorés (Burgermeister *et al.*, 1983 ; Monod *et al.*, 1988, Burgeot et Galgani, 1998) dont le suivi biologique est organisé depuis la fin du siècle dernier (Anckley, 1989). Le recours aux biomarqueurs présente aussi un intérêt marqué pour surveiller les altérations de l'ADN, formation d'adduits, cassures simple ou double brin, qui traduisent précocement l'exposition aux polluants (Shugart, 2000). Dans leur revue, Cajaraville *et al.* (2003) présentent de manière critique les méthodes de détection des adduits, en insistant sur leur valeur prédictive et leurs limites de sensibilité, tandis que Handy *et al.* (2003) proposent de systématiser l'emploi des biomarqueurs pour la surveillance de la contamination des écosystèmes aquatiques.

4. Aspects épidémiologiques

Au plan général, l'évaluation de l'impact économique des pollutions chimiques sur la production piscicole est peu documentée. En pisciculture, lors de pollutions aiguës et quand les pertes subies donnent lieu à indemnisation, les coûts peuvent être connus au cas par cas. Il peut en aller de même dans les milieux aquatiques naturels lorsque le responsable de la pollution aiguë est condamné aux dépens à l'issue de procédures généralement longues.

4.1 La mise en jeu des sources de substances toxiques

L'émission de substances toxiques polluantes est d'une part naturelle, et de l'autre anthropique ; le risque représenté par cette dernière étant accru par des phénomènes naturels d'ordre principalement météorologique.

Mise en jeu naturelle

L'émission naturelle est en général d'origine géologique. C'est le cas pour les métaux lourds, les cours d'eau pouvant traverser des territoires dont le sous-sol contient ces éléments ou recevoir l'apport de sources qui y prennent naissance. Les HAP résultant de la diagenèse, engendrent une faible contamination dans de nombreux milieux aquatiques. Toutefois dans les sous-sols renfermant des schistes bitumineux, la contamination peut être importante.

Mise en jeu anthropique

Pollution chimique accidentelle

La pollution accidentelle est le type le plus spectaculaire de mise en jeu anthropique de substances toxiques. Elle se manifeste généralement par des mortalités massives de poissons, différant en cela de contaminations chimiques dont la présence sournoise peut à terme menacer le fonctionnement des écosystèmes aquatiques, sinon la santé publique, sans que des mortalités de poissons aient servi d'alarme. De manière générale, toutes les branches d'activités (urbaines, industrielles, agricoles, horticoles) utilisant et stockant des substances chimiques présentent un danger de pollution accidentelle, dès lors que leur implantation les expose à l'écoulement naturel des fluides vers un cours d'eau ou un plan d'eau en cas de ruptures ou de fuites des citernes, cuves, et canalisations. Le risque de pollution accidentelle est le plus élevé en l'absence de dispositifs empêchant ces écoulements de produits chimiques.

En mer, les sources de pollution ne manquent évidemment pas mais les événements les plus graves, restent les naufrages de « super-tankers » chargés d'hydrocarbures qui n'ont cessé de se succéder depuis celui du *Torrey Canyon* en 1967, toujours très médiatisés mais surtout désastreux pour les écosystèmes littoraux et les activités halieutiques et aquacoles qui y prennent place. L'augmentation constante du trafic de fret maritime et l'impuissance des autorités à mettre en place des mesures de prévention crédibles dans un secteur échappant à toute forme de régulation ne laissent guère augurer d'améliorations sensibles dans ce domaine.

En milieu continental, on a tiré quelques leçons des catastrophes écologiques passées. Ainsi en 1982, près de Bâle, une usine hébergeant un stock de pesticides obsolètes retirés du marché a pris feu spontanément (le fait peut arriver quand des produits chimiques sont placés côte à côte). Pour maîtriser l'incendie, les pompiers ont utilisé des dizaines de mètres-cubes d'eau qui se sont ensuite écoulés dans le Rhin, chargés de toxiques. Il en résulta la mort de milliers de poissons sur des centaines de kilomètres de fleuve. Aujourd'hui, la mise en place de bassins de rétention des eaux à proximité de ces usines est impérative, pour éviter que de telles catastrophes ne se reproduisent. Les pays en développement hébergent d'importants stocks de pesticides. Ceci est dû au fait que les gouvernements de ces pays procèdent par appels d'offre et achètent à prix bas de très grandes quantités d'organochlorés qui sont stockés, souvent à proximité des fleuves, pour être utilisés en situations d'urgence, comme par exemple lors de grandes invasions de sauterelles. Toute crue soudaine de fleuve peut ainsi tourner à la catastrophe écologique.

Il arrive que les pollutions accidentelles prennent la forme de contaminations chimiques quand les émissions toxiques demeurent discrètes, à la suite de fuites légères par exemple. Leurs effets se mêlent alors à ceux des contaminations résultant des activités régulières et pour ainsi dire normales des collectivités humaines qui ont l'impact le plus élevé sur l'environnement.

Pollution chimique résultant du fonctionnement normal des sociétés humaines

En dehors de leur rejet direct dans un cours d'eau, interdit en France mais encore pratiqué dans de nombreux pays, les contaminants proviennent : de leur vaporisation dans l'atmosphère, de leur épandage sur les sols et dans les eaux, de l'usure des matériaux qui en contiennent, de leur infiltration à partir d'un site de stockage, de leur lessivage par la pluie et de leur entraînement par l'eau des stations d'épuration, des égouts et des effluents miniers et industriels. La pluie assure le retour au sol des polluants atmosphériques en même temps que, par ruissellement et infiltration, elle entraîne vers les eaux de surface et les eaux souterraines ceux qui s'y trouvaient déjà. Dans les eaux, les microparticules polluantes s'adsorbent sur les matières en suspension.

La pollution atmosphérique résulte principalement de la combustion de carburants fossiles (chauffage, moteurs thermiques, centrales électriques, industries diverses) pour les HAP, de l'incinération des déchets en usines ou dans les décharges pour les PCB et les dioxines. Les épandages terrestres sont le fait des produits liés aux pratiques agricoles et horticoles (organochlorés, organophosphorés, pyrèthriinoïdes, fongicides comme l'atrazine) mais aussi de produits largement employés dans la construction et le nettoyage (surfactants, comme le laurylsulfate de sodium ou les détergents phénoliques, métaux, pesticides, colorants). L'épandage aquatique correspond au faucardage chimique, tel que pratiqué avec le diquat ou le paraquat jusqu'à leur interdiction en Europe en 2007. Le lessivage concerne les peintures, vernis et revêtements divers. L'infiltration se produit à partir des décharges urbaines et industrielles pour les HAP, les PCB, les dioxines, les métaux lourds. Les effluents miniers sont souvent riches en métaux lourds. Les effluents des usines de pâte à papier renferment des phénols. Enfin, les effluents des stations d'épuration drainent des produits de familles pharmacothérapeutiques employées en médecine, ainsi que des produits d'hygiène corporelle et de cosmétologie (voir supra 2.2 et 2.3).

Le braconnage chimique par emploi illégal pour la pêche de certaines substances toxiques et notamment des pesticides, tend à se raréfier mais sévit encore largement dans

certains pays du Sud. Plusieurs familles de substances ont été utilisées en France (Keck, 1991), allant du chlore (eau de Javel) aux cyanures en passant par divers pesticides, en particulier organochlorés ou pyréthrinoïdes. Dans les pays du Sud où la pêche chimique constituait une activité traditionnelle, les pesticides ont remplacé les extraits végétaux d'autrefois et l'emploi du cyanure demeure une pratique courante pour répondre à la demande de poissons de récifs. Les effets induits sont graves : destruction non seulement des poissons visés mais aussi d'une grande partie de la faune aquatique, présence de résidus en concentrations importantes dans les poissons consommés et même, remise en cause du développement aquacole de certaines régions au vu des mortalités répétées de poissons.

4.2 Les facteurs de risque

Les facteurs de risque associés aux substances chimiques toxiques peuvent être considérés en fonction d'une substance particulière ou d'une famille de substances données (souvent appelées congénères en toxicologie). Comme pour les autres causes de troubles morbides, ces risques dépendent de facteurs tenant respectivement au poisson et au milieu, sans préjudice des synergies ou antagonismes pouvant survenir entre les substances toxiques.

Pour une même espèce de poissons confrontée à une même famille de polluants, la toxicité varie selon les congénères chimiques impliqués. Dans le cas des PCB par exemple, le nombre et la position des atomes de chlore sur le noyau biphenyl sont des déterminants de la toxicité : plus leur nombre est élevé, plus le congénère est toxique. Il en va de même pour la persistance des PCB dans l'environnement, d'autant plus longue que le nombre d'atomes de chlore est grand (jusqu'à 10), alors que chez les poissons contaminés, le taux d'élimination des congénères comptant moins de cinq chlores (parmi lesquels des PCB-DL ou *dioxin-like*) est toujours plus élevé que celui des congénères en possédant plus de cinq (essentiellement des PCB ortho-substitués de type NDL ou non *dioxin-like*).

Facteurs liés au poisson

Les facteurs tenant au poisson sont, comme l'on doit s'y attendre, d'ordre génétique (espèce, race, souche, individu) et d'ordre non génétique (âge poids, activité physiologique, acclimatation à la présence du polluant, niche écologique). Le compartiment de l'écosystème occupé par le poisson est important dans sa réponse aux toxiques. Nous avons vu que les espèces de poissons vivant et se nourrissant au contact du fond et de ses sédiments, comme les pleuronectiformes, sont les plus fortement contaminées et cliniquement les plus affectées par les toxiques qui s'accumulent dans ce compartiment (métaux lourds, HAP, PCB).

Facteurs liés au biotope

Le biotope englobe les éléments qui normalement présents dans l'eau lui confèrent ses qualités physicochimiques, avec lesquels l'apparition de substances polluantes peut conduire à de nombreuses interactions.

Rôle des éléments constitutifs

La contribution aux effets toxiques des pollutions aquatiques des facteurs de première importance que sont la température, le pH, la teneur en oxygène et la salinité de l'eau, a fait depuis des décennies l'objet d'études expérimentales comme celles d'Amend *et al.* (1969). L'élévation thermique, qui accélère le rythme de la ventilation, augmente l'absorption branchiale des toxiques et la sensibilité des poissons. Le pH influe sur l'ionisation des acides et des bases, modifiant de ce fait leur absorption branchiale. La teneur de l'eau en oxygène dissous, qui conditionne également le rythme respiratoire et diminue avec l'élévation thermique, entre en synergie avec cette dernière pour influencer elle aussi sur l'absorption branchiale des toxiques. Dans les écosystèmes naturels, des taux de saturation de O₂ supérieurs ou égaux à 80 % sont associés au risque minimum pour la toxicité d'éventuels polluants, de même qu'ils sont optimaux pour la vie piscicole en général. La salinité (teneur totale en minéraux), que reflète la dureté de l'eau ou TH exprimant la concentration en Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺, abaisse pour sa part la toxicité des métaux, qui forment des complexes avec ces ions.

Interactions entre substances toxiques

La plupart des pollutions chimiques mettent en cause plusieurs molécules dont les interactions peuvent faire varier la toxicité de l'ensemble dans le sens d'une élévation ou d'une baisse. Ces combinaisons sont l'objet d'études expérimentales de plus en plus fréquentes. Le mélange d'une substance A de toxicité a et une substance B de toxicité b, débouche sur trois types de réponses : l'addition des effets, leur potentialisation ou leur antagonisme.

Dans la *toxicité additive*, a + b s'ajoutent simplement : c'est le cas le plus fréquent, par exemple celui des détergents et des désinfectants, ammonium IV et eau de Javel.

Dans la *synergie*, ou potentialisation, la toxicité de chacune des substances est augmentée du fait de leur mélange. C'est souvent le cas avec les métaux, Zn⁺⁺ et Cu⁺⁺ par exemple, dont la toxicité exacerbée peut s'exprimer dans les effluents métallurgiques et miniers. Un autre exemple est celui des détergents. Peu toxiques en eux-mêmes pour les poissons (CL₅₀ très élevée, de 500 à 700 mg/L) ils modifient les membranes biologiques par effet tensioactif et favorisent la pénétration branchiale des polluants, agissant en synergie avec eux. Les solvants ont les mêmes effets. Autre illustration des associations synergiques, rappelons que les métaux lourds, qui perturbent les défenses antioxydantes et les mécanismes d'excision-réparation de l'ADN, facilitent l'action des polluants générateurs des ERO et des altérations de l'ADN.

À ces exemples peut s'ajouter celui d'une potentialisation résultant de l'interaction d'une substance active avec des composants du produit commercial. Dans le cadre de l'évaluation des impacts d'un herbicide, la comparaison entre l'effet de la substance active seule et celui de la spécialité phytosanitaire a prouvé que cette dernière, à concentration nominale égale, se montrait plus nocive pour la survie de la truite que le produit pur (Danion *et al.*, 2012). Les adjuvants de la formulation commerciale augmentaient en fait la solubilité et la biodisponibilité de la substance active au détriment des poissons.

Dans l'*antagonisme*, la toxicité de a + b est inférieure à celles de a et b seules ; ainsi qu'il apparaît souvent pour des effluents polluants complexes. C'est le cas des lixiviats, ou eaux de décharges, qui peuvent se retrouver dans les eaux superficielles ou les nappes phréatiques. Dans la plupart des cas, la toxicité individuelle des substances est

plus forte que dans le mélange, où les interactions peuvent entraîner la formation d'un précipité (dépôt) qui diminue leur biodisponibilité.

Facteurs de risque liés à la biocénose

Les facteurs de risque liés à la biocénose résident dans la contamination des chaînes alimentaires par des polluants particulièrement stables et persistants.

4.3 Risques sanitaires encourus par la consommation de poissons contaminés

Le danger, pour la santé humaine, de la présence de substances polluantes dans les poissons et les mollusques destinés à la consommation doit être pris en compte, sachant que la bioaccumulation diffère selon les polluants. Les uns, comme les insecticides organochlorés (dichloro-diphényl-trichloroéthane DDT, dichloro-diphényl-dichloro-éthylène DDE, hexachloro-hexane HCH, etc.) sont très rémanents et biocumulatifs du fait de leur liposolubilité. Inversement, de nombreux pesticides ne s'accumulent pas dans les poissons et les chaînes alimentaires, soit que leur persistance s'avère brève (par exemple les insecticides organophosphorés et pyréthrinoïdes, de nombreux herbicides et fongicides), soit qu'ils n'aient pas d'affinité biologique pour les tissus animaux. C'est le cas de l'atrazine, herbicide très persistant dans les sédiments mais qui s'accumule très peu dans les chaînes alimentaires (Keck, 1991).

Ce ne sont plus les normes de potabilité de l'eau qui s'imposent ici mais les teneurs en résidus des denrées alimentaires, évaluées en référence à des limites maximales de résidus (LMR). Ces dernières sont fixées à partir de nombreuses données toxicologiques obtenues expérimentalement, sur diverses espèces de laboratoire. Pour une substance toxique donnée, la dose sans effet (DSE) correspond à la dose (en mg/kg de poids corporel/jour) qui, même à long terme, n'entraîne pas d'effet toxique (toxicité chronique, effets sur la reproduction, carcinogenèse) chez l'animal ; on la divise par un facteur de sécurité, compris généralement entre 100 et 1000, pour obtenir la dose journalière admissible (DJA) pour l'homme (en µg/kg de poids corporel/jour). Multipliée par le poids corporel d'un consommateur moyen (60 kg), la DJA conduit à la quantité journalière admissible de la substance considérée (en µg/jour). Connaissant ces DJA, les LMR de chaque toxique sont estimées pour chaque type de produit alimentaire, sur la base des probabilités de contamination qui lui sont attribuées et de la part qu'il prend dans l'alimentation, cette dernière étant déduite d'enquêtes de consommation. Les LMR des pesticides ont ainsi été fixées dans de nombreux végétaux consommés par l'homme, dans divers produits animaux, mais plus rarement dans les poissons. À titre d'exemples, des LMR dans les poissons ont été établies pour les PCB (1 mg/kg poids frais) et le mercure (0,5 mg/kg poids frais ; 0,7 mg/kg poids frais pour les poissons prédateurs). Cette démarche s'applique pareillement aux résidus des médicaments vétérinaires utilisés chez les animaux de production (voir GSP, chapitre 8)³

³ De Kinkelin P., Michel C., Calvez S., 2018. La thérapeutique chez les poissons. In : *Gestion de la santé des poissons* (C. Michel coord.), collection Savoir faire, éditions Quae, Versailles, p. 381-465.

Plusieurs études ont été effectuées en France sur l'évaluation du risque sanitaire des micropolluants accumulés dans les poissons vis-à-vis des populations, notamment des pêcheurs.

Concernant les insecticides organochlorés, les taux de contamination sont en diminution notable depuis l'interdiction de ces substances entre 1970 et 1980. Cependant, il s'en retrouve encore dans les sédiments aquatiques et les chaînes alimentaires, notamment chez les poissons, bien que les taux aient toujours été bien inférieurs aux LMR fixées pour les aliments d'origine animale (Keck, 1980 ; Luckas et Oheme, 1990). La surveillance, initiée dans les années 1970 dans le cadre des inventaires nationaux de la qualité des eaux (Keck, 1981), est aujourd'hui organisée selon les prescriptions de la Directive cadre sur l'eau (DCE) européenne.

D'autres composés organochlorés mais d'origine industrielle, comme les PCB ou les contaminants de produits commerciaux à base de PCB (polychlorodibenzofurane PCDF et polychlorodibenzodioxine PCDD), sont nettement plus étudiés à l'heure actuelle : les poissons et les animaux aquatiques apportent en effet une proportion importante de ces polluants dans l'alimentation humaine, en raison de leurs niveaux de contamination élevés. Dans l'organisme humain les PCB s'accumulent plus particulièrement au niveau du tissu adipeux. Ils tendent également à se retrouver en concentrations importantes dans le lait maternel et les lipides sanguins.

La prise de conscience, aux États-Unis et Europe du Nord en premier lieu, de la menace que pouvait représenter pour la santé publique l'utilisation des PCB et de nombreux autres produits chimiques a conduit assez tôt à la mise en place de programmes de prévention pour éviter la consommation régulière de poissons contaminés (Keck, 1980). Concernant la France, où il a d'abord été considéré que la contamination des poissons dulçaquicoles représentait un risque sanitaire relativement réduit pour la consommation humaine, la situation a brutalement changé au début de 2008 quand une étude menée par le WWF (World Wildlife Fund) dans le cours inférieur du Rhône révéla dans la population riveraine des niveaux de contamination par les PCB supérieurs à ceux connus dans les autres pays, ainsi qu'une nette sur-imprégnation par ces polluants chez des pêcheurs consommateurs de poissons dulçaquicoles. Des niveaux élevés de contamination des poissons, dépassant les LMR, furent également relevés dans le cours supérieur du fleuve et dans d'autres zones fluviales, comme l'aval de la Seine. Des interdictions de pêche ont été prises dans le Rhône, les lacs alpins et certains secteurs du cours de la Seine mais il faut reconnaître que des niveaux élevés de PCB existent dans de nombreuses rivières et plans d'eau de France, ce qui a conduit l'Afssa (future Anses) et l'Institut national de veille sanitaire à recommander une étude nationale de l'imprégnation aux PCB chez des populations fortement consommatrices de poissons dulçaquicoles. Les résultats des plans de surveillance ont par ailleurs conduit à définir des zones où la consommation des poissons pêchés peut être interdite, soumises à des mesures de restriction temporaire ou totalement libre, selon les données accumulées à l'échelle locale.

Parallèlement, l'impact sanitaire des PCB chez l'homme faisait l'objet de nombreux travaux aux États-Unis, au Canada et en Europe, toujours en relation avec la consommation de poisson. Les résultats obtenus ont fait l'objet d'une revue exhaustive de Carrier *et al.* (2007) publiée par l'Institut national de santé publique du Québec. Il en ressort une extrême difficulté pour dégager un lien causal entre l'exposition aux PCB et les effets présumés de cette dernière, sauf en ce qui concerne le développement mental et moteur de l'enfant, qui constitue le point critique. La concentration en PCB au-dessous de laquelle il est possible d'écarter tout effet sur le développement, d'après

différents tests, est estimée à 900 µg de PCB totaux/kg de lipides plasmatiques. Établi chez les femmes enceintes, ce chiffre a pris valeur d'indicateur, à la fois pour le développement de l'enfant et pour la santé globale de la population, tous âges confondus (*in Carrier et al.*, 2007). De nombreuses simulations ont fait ressortir chez 97,5 % des différentes composantes de population étudiées au Canada des niveaux de contamination compris entre 80 et 400 µg/kg de lipides plasmatiques, quelques rares observations dépassant le millier chez les peuples pêcheurs autochtones. La moyenne des concentrations dans la population tendra dans le futur vers 50 µg/kg de lipides plasmatiques, niveau bien inférieur aux 900 µg/kg précités.

Comme tous les êtres vivants, les poissons d'élevage recèlent des substances chimiques persistantes qui ont longtemps été associées à leur alimentation à base de farines et d'huiles de poissons, ces dernières reflétant plus ou moins la contamination des chaînes alimentaires. La part décroissante de ces huiles et farines dans les rations actuelles devrait désormais éloigner les inquiétudes. Au reste, la contamination des poissons d'élevage ne s'est jamais montrée nocive, ni pour les poissons eux-mêmes ni pour leurs consommateurs, vraisemblablement en raison de l'insuffisance relative des doses auxquelles ils étaient exposés (Hendricks, 2002 ; Kaushik, 2004).

Conclusions

À côté de mortalités soudaines et massives généralement d'origine accidentelle, les polluants chimiques engendrent chez les poissons des maladies d'évolution chronique résultant de l'effet cumulatif de la contamination par des molécules persistantes (polluants organiques persistants, ou POP). Ces maladies affectent les poissons sauvages, se traduisant par des ralentissements de croissance, des perturbations comportementales, des baisses de fertilité, des dermatoses, des néoplasmes. La contamination s'instaure soit directement, par contact avec les sédiments renfermant les polluants ayant abouti dans le milieu aquatique, soit par les chaînes alimentaires. Les poissons constituent de la sorte des sources de polluants organiques pour leurs consommateurs animaux ou humains, mais aussi d'excellents bio-indicateurs de la qualité des eaux.

Les quelques aspects de contaminations des milieux et chaînes aquatiques par les POP qui ont été présentés illustrent les relations existant entre leurs impacts écologiques et leur danger potentiel pour la santé humaine. De ce fait, le suivi des POP dans les poissons est une activité importante pour la surveillance de la qualité des eaux, qu'il concerne les risques de toxicité aiguë, liés à des pollutions massives accidentelles, ou les risques de toxicité chronique à long terme, liés aux résidus de composés persistants. Dans tous les cas, une toxicovigilance des POP doit être exercée, afin de mieux évaluer leurs impacts sanitaires et de les réduire.

La directive cadre sur l'eau constitue une base solide pour l'évaluation de la qualité écologique des milieux aquatiques. Ses normes de qualité environnementale (NQE) précisent des concentrations de polluants ou de groupes de polluants à ne pas dépasser dans l'eau, les sédiments ou le biote, afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Dans ce contexte, le développement de programmes de suivi du devenir et des effets biologiques des contaminants chimiques reste plus que jamais nécessaire et une approche épidémiologique sur les rivières et les estuaires les plus

contaminés semble la démarche la mieux adaptée à l'évaluation de l'état sanitaire des poissons.

Références

- Akcha F., Leday G., Pfohl-Leszkowicz A., 2004. Effects of biotic and abiotic factors on the extent of DNA strand breaks and DNA adducts in dab (*Limanda limanda*). *Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 552, 197-207.
- Allan R.J., Campbell P.G.C., Forstner V., Lum K., 1990. Fate and effects of toxic chemicals in large rivers and their estuaries. *Science of the Total Environment*, 97/98, 1-872.
- Amara R., Meziane T., Gilliers C., Hermel G., Laffargue P., 2007. Growth and condition indices in juvenile sole *Solea solea* measured to assess the quality of essential fish habitat. *Marine Ecology Progress Series*, 351, 201-208.
- Amend D.F., Yasutake W.T., Morgan R., 1969. Some factors influencing susceptibility of rainbow trout to the acute toxicity of an ethyl mercury phosphate formulation (Timosan). *Transactions of the American Fisheries Society*, 98, 419-426.
- Ankley G.T., Tillitt D.E., Gooch J.W., Giessy J.P., 1989. Hepatic enzymes as biochemical indicators of the effects of contaminants on reproduction of chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 94, 235-242.
- Baroiller J.F., D'Cotta H., 2001. Environment and sex determination in farmed fish. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 130 part C, 399-409.
- Bols N.C., Brubacher J.L., Ganassin R.C., Lee L.E.J., 2001. Ecotoxicology and innate immunity in fish. *Developmental and Comparative Immunology*, 25, 853-873.
- Bucke D., 1997. Facts and myths regarding pollution and fish health. *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, 17, 191-196.
- Burgeot T., Galgani F., 1998. Application de l'EROD chez les poissons marins dans un programme pluridisciplinaire : surveillance de la mer du Nord. In : *Utilisation de biomarqueurs pour la qualité de la surveillance de l'environnement* (L. Lagadic, T. Caquet, C. Amiard-Triquet, F. Ramade), Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 33-56.
- Burgeot T., Minier C., Bocquené G., Vincent F., Cachot J., Loizeau V., Jaouen A., Lesueur P., Miramand P., Guyot T., Rochard E., Boet P., 2000. *Des organismes sous stress*, collection de 15 fascicules du programme Scientifique Seine Aval, IFREMER, Brest, 39 p.
- Burgermeister G., Bedrani M., Tarradelas J., 1983. Utilisation de la lotte comme indicateur de la pollution des eaux continentales par des polluants organochlorés. *Eau du Quebec*, 15, 135-143.
- Burkhardt-Holm P., Escher M., Meier W., 1997. Wastewater management plant effluents cause cellular alterations in the skin of brown trout. *Journal of Fish Biology*, 50, 744-758.
- Cachot J., Cherel Y., Galgani F., Vincent F., 2000. Evidence of p53 mutation in an early stage of liver cancer in European flounder *Platichthys flesus* (L). *Mutation Research*, 464, 279-287.
- Cajaraville M.P., Hauser L., Carvalho G., Hylland K., Olabarrieta I., Lawrence A.J., Lowe D., Goksøyr A., 2003. Genetic damage and the molecular/cellular response to pollution. In : *Effects of Pollution on Fish: Molecular Effects and Population Responses* (A.J. Lawrence, K.M. Hemingway eds). Wiley-Blackwell, 14-82.

- Carrier G., Bouchard M., Gosselin N.H., El Majidi N., 2007. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés, Institut national de la santé publique du Québec, Montréal, 425 p.
- Chen J., Saili K.S., Liu Y., Li L., Zhao Y., Jia Y., Bai C., Tanguay R.L., Dong Q., Huang C. 2017. Developmental bisphenol A exposure impairs sperm function and reproduction in zebrafish. *Chemosphere*, 169, 262-270.
- Clément A., Devaux A., Parrodin Y., Danjan M., Ghidini-Fatus M., 2004. Assessment of ecotoxicology and genotoxicity in freshwater laboratory microcosm. *Ecotoxicology*, 13, 323-333.
- Danion M., Le Floch S., Kanan R., Lamour F., Quentel C., 2011. Effects of *in vivo* chronic hydrocarbons pollution on sanitary status and immune system in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). *Aquatic Toxicology*, 105, 300-311.
- Danion M., Le Floch S., Kanan R., Lamour F., Quentel C., 2012. Effects of *in vivo* chronic exposure to pendimethalin/Prowl 400[®] on sanitary status and the immune system in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of the Total Environment*, 424, 143-152.
- De Metrio G., Corriero A., Desantis D., Zubani D., Cirillo F., Deflorio M., Bridges C.R., Eicker J., de la Serna J.M., Megalofonou P., Kime D.E., 2003. Evidence of a high percentage of intersex in the Mediterranean swordfish (*Xiphias gladius* L.). *Marine Pollution Bulletin*, 46, 358-361.
- Devaux A., Bony S., Plenet S., Sagnes P., Segura S., Suaire R., Novak M., Gilles A., Olivier J.M. 2015. Field evidence of reproduction impairment through sperm DNA damage in the fish nase (*Chondrostoma nasus*) in anthropized hydrosystems. *Aquatic Toxicology*, 169, 113-122.
- Emmanuel E., Blanchard J.M., Keck G., Vermande P., Perrodin Y., 2004. Toxicological effects of sodium hypochlorite disinfections on aquatic organisms and its contribution to AOX formation in hospital wastewater. *Environment International*, 30, 891-900.
- Emmanuel E., Perrodin Y., Blanchard J.M., Keck G., Vermande P., 2005. Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: Proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network. *Journal of Hazardous Materials*, 117, 1-11.
- Emmanuel E., Perrodin Y., Keck G., Blanchard J.M., Vermande P., 2002. Effects of hospital wastewater on urban wastewater systems and on aquatic ecosystem: a review. [en ligne], <https://www.researchgate.net/publication/232724983> (consulté le 27-3-2019).
- Feist S.W., Lang T., Stentiford G.D., Köhler A., 2004. biological effects of contaminants: Use of liver pathology for the European flatfish dab (*Limanda limanda* L.) and flounder (*Platichthys flesus* L.) for monitoring. *ICES Techniques in Marine Environmental Sciences*, 38, 42 p.
- Fekhaoui M., Devaux A., Keck G., 1986. Toxicité aiguë et distribution tissulaire du cuivre lors d'intoxication subaiguë chez la truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*). *Bulletin de l'Institut scientifique de Rabat*, 10, 155-163.
- Fekhaoui M., Keck G., 1986. Toxicité aiguë et distribution tissulaire du chrome chez la truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*). *Bulletin de l'Institut scientifique de Rabat*, 10, 143-153.
- Gagné F., Burgeot T., Hellou J., Saint-Jean S., Farcy E., Blaise C., 2007. Spatial variations in biomarkers of *Mytilus edulis* mussels at four polluted regions spanning the Northern Hemisphere. *Environmental Research*, 201-217.
- Galgani F., Bocquené G., 2000. Molecular biomarkers of exposure of marine organisms to organophosphorus pesticides and carbamates. In : *Use of Biomarkers for Environmental Quality Assessment* (L. Lagadic, T. Caquet, J-C. Amiard, F. Ramade eds), Science Publishers Inc, Enfield (NH), USA, 113-137.

- Gao Y., Ji Y., Li G., Mai B., An T., 2016. Bioaccumulation and ecotoxicity increase during indirect photochemical transformation of polycyclic musk tonalide: A modeling study. *Water Research*, 105, 47-55.
- Goksøyr A., Arukwe A., Larsson J., Cajaraville M.P., Hauser L., Nielsen B., Lowe D., Matthiessen P., 2003. Cellular/cellular processes and the impact on reproduction. In : *Effects of Pollution on Fish: Molecular Effects and Population Responses* (A.J. Lawrence, K.L. Hemingway), Wiley-Blackwell, Hoboken/New Jersey (États-Unis), 179-220.
- Handy R.D., Galloway T.S., Depledge M.H., 2003. A proposal for the uses of biomarkers for the assessment of chronic pollution and in regulatory toxicology. *Ecotoxicology*, 12, 331-343.
- Handy R.D., Henry T.B., Scown T.M., Johnston B.D., Tyler C.R., 2008. Manufactured nanoparticles: Their uptake and effects on fish – a mechanistic analysis. *Ecotoxicology*, 17, 396-409.
- Hendricks J.D. 2002. Adventitious toxins. In : *Fish nutrition* (J.E. Halver, R.W. Hardy eds). Academic Press, San Diego (Californie), 601-649.
- Iger Y., Abraham M., Dotan A., Fattal B., Rahamim E., 1988. Cellular responses in the skin of carp maintained in organically fertilized water, *Journal of Fish Biology*, 33, 711-720.
- Iger Y. 1992. Adaptive reactions in the skin of the common carp (*Cyprinus carpio*) under the impact of wounding and ecological factors, PhD thesis, Hebrew University of Jerusalem, Israel.
- Jensen S., Johansson N., Olsson M., 1970. PCB-indications of effects on salmon. Conference, Stockholm, 29 sept. 1970. Report LFI MEDD 7/1970, Swedish Salmon Research Institute..
- Kaushik S.J., 2004. Les dioxines et les PCBs chez le poisson. *Dossier de l'Environnement de l'INRA*, 26, 102-107.
- Keck G., 1980. Relations entre pollution chimique et valeur alimentaire et hygiénique du poisson. In : *Technical Consultation on Allocation of Fishery Resources* (J.H. Grover ed), FAO et American Fisheries Society, Vichy, France, 20 avril 1980.
- Keck G., 1981 Les processus de bioaccumulation directe ou par l'intermédiaire des chaînes alimentaires aquatiques. 4^{èmes} Journées scientifiques et techniques, L'eau, la recherche et l'environnement. Paris 13-15 octobre 1981 Collection Recherche Environnement n° 17.
- Keck G., 1991. Les « substances-déchets » dans l'environnement : impacts sur les animaux et les chaînes alimentaires. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 142, 7, 553-556.
- Labadie P., Budzinski H., 2005. Determination of steroidal hormone profiles along the Jalle d'Eysines River (near Bordeaux, France). *Environmental Science and Technology*, 39, 5113-5120.
- Lafferty K.D., Porter J.W., Ford S.E., 2004. Are diseases increasing in the ocean?, *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 35, 31-54.
- Lang T., Wosniok W., 2008. The fish disease index: A method to assess wild fish diseases data in the context of marine environmental monitoring, 13 p, [en ligne], <<http://www.ices.dk/sites/pub/CM%20Documents/CM-2008/D/D0108.pdf>> (consulté le 4 avril 2018).
- Lang T., Wosniok W., Barsiene J., Broeg K., Kopecka K., Parkkonen J., 2006. Liver histopathology in Baltic flounder (*Platichthys flesus*) as indicator of biological effect of contaminants. *Marine Pollution Bulletin*, 53, 488-496.

- Lawrence A.J., Arukwe A., Moore M., Sawyer M., Thain J., 2003. Molecular/cellular processes and the physiological response to pollution. In : *Effects of Pollution on Fish: Molecular Effects and Population Responses* (A.J. Lawrence, K.L. Hemingway eds). Wiley-Blackwell, 83-133.
- Le Dû-Lacoste M., 2008. *Etude des phénomènes de biotransformation des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par les organismes aquatiques (poissons) : Relation exposition-génotoxicité*. Th. Doct., Univ. Bordeaux 1.
- Luckas B., Oheme M., 1990. Characteristic contamination levels for polychlorinated hydrocarbons, dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins in bream (*Abramis brama*) from river Elbe. *Chemosphere*, 21, 1-2, 79-89.
- Martin-Skilton R., Lavado R., Thibaut R., Minier C., Porte C., 2006. Evidence of endocrine disruption in red mullets (*Mullus barbatus*) from the NW Mediterranean. *Environmental Pollution*, 141, 60-68.
- Mattsson K., Hansson L.A., Cedervall T., 2015. Nano-plastics in the aquatic environment. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 17, 1712-1721.
- Meador J.P., Stein J.E., Reichert W.L., Varanasi U., 1995. Bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons by marine organisms. *Environmental Contamination and Toxicology*, 143, 76-165.
- Minier C., Caltot G., Leboulenger F., Hill E.M., 2000a. An investigation of the incidence of intersex fish in Seine-Maritime and Sussex regions. *Analysis*, 28, 801-806.
- Minier C., Levy F., Rabel D., Bocquené G., Godefroy D., Burgeot T., Leboulenger F., 2000b. Flounder health status in the Seine Bay. A multibiomarker study. *Marine Environmental Research*, 50, 69-73.
- Monod G., Devaux A., Rivière J.L., 1988. Effects of chemical pollution on the activities of hepatic xenobiotic metabolizing enzymes in fish from the river Rhône. *Science of the Total Environment*, 73, 189-201.
- Monod G., Keck G., 1982. PCBs in Lake Geneva (Lake Lemman) fish. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 29, 570-576.
- Nogushi G.E., 1998. Immunological disorder associated with polychlorinated biphenyls and related aromatic hydrocarbon compounds. In : *Fish diseases and disorders* (J.F. Letherland, P.T.K. Woo), vol. 2. CAB International, Wallingford (États-Unis), p 163-186.
- Oberdörster E., 2004. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C₆₀) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspectives*, 10, 1058-1062.
- Renick V.C., Weinersmith K., Vidal-Dorsch D.E., Anderson T.W., 2016. Effects of a pesticide and a parasite on neurological, endocrine, and behavioral responses of an estuarine fish. *Aquatic Toxicology*, 170, 335-343.
- Reynaud S., Deschaux P., 2006. The effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on the immune system of fish: A review. *Aquatic Toxicology*, 77, 229-238.
- Shaw, B.J., Handy, R.D., 2011. Physiological effects of nanoparticles on fish: A comparison of nanometals versus metal ions. *Environment International*, 37, 1083-1097.
- Shugart L.R., 2000. DNA damage as a biomarker of exposure. *Ecotoxicology*, 9, 329-340.
- Theodorakis C.W., Blaylock L., Shugart L.R., 1997. Genetic ecotoxicology I: DNA integrity and reproduction in mosquito fish exposed *in situ* to radionuclides. *Ecotoxicology*, 6, 205-218.
- Tjälve H., Medare C., Borg-Neczak, 1995. Uptake and transport of manganese in primary and secondary olfactory neurones in pike. *Pharmacology & Toxicology*, 77, 23-31.

- Triebskorn R., Köhler H.R., Honnen W., Schramm M., Adams J.M., Müller E.F., 1997. Induction of heat shock proteins, change in liver ultrastructure and alteration of fish behaviour: Are these biomarkers related and are they useful to reflect the state of pollution in the field? *Journal of Aquatic Ecosystem*, 6, 57-73.
- Van der Oost R., Beyer J., Vermeulen N.P., 2003. Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: A review. *Environmental toxicology and pharmacology*, 13 (2), 57-149.
- Vethaak A.D., Wester P.W., 1996. Diseases of flounder *Platichthys flesus* in Dutch coastal and estuarine waters, with particular reference to environmental stress factors. II. Liver histopathology. *Diseases of Aquatic Organisms*, 26, 99-116.
- Wosniok W., Lang T., and Vethaak A.D., 1999. Statistical analysis disease prevalence data from the ICES Environmental Data Centre. Report of the ICES Advisory Committee on the Marine Environment, 1998. *ICES Cooperative Research Report*, 233, 297-327.

Textes officiels

Directive n° 76/464/CEE du 04/05/76 concernant la pollution causée par certaines substances dangereuses déversées dans le milieu aquatique de la Communauté (Abrogée). [en ligne] : https://aida.ineris.fr/consultation_document/1111

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau (dite DCE). [en ligne] : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000L0060>

Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau. [en ligne] : http://www.assainissement.developpement-durable.gouv.fr/recueil/01_TF/Dir%20substances%202013-39-UE.pdf