

# RÉFLEXION SUR LA CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES PRODUITS CHIMIQUES EN TOXICOLOGIE

François BURGHER,  
Médecin du travail, Responsable des formations Prévior

Objectif : apporter aux professionnels de la toxicologie des outils et une méthode permettant de prévoir les effets superficiels et internes des produits chimiques.

## A - Limites de la toxicologie descriptive

Nous disposons d'une masse impressionnante de données bibliographiques pour plus de douze millions de molécules. Mais en pratique, on a cependant souvent du mal à évaluer la dangerosité et à prendre une décision thérapeutique ou préventive face :

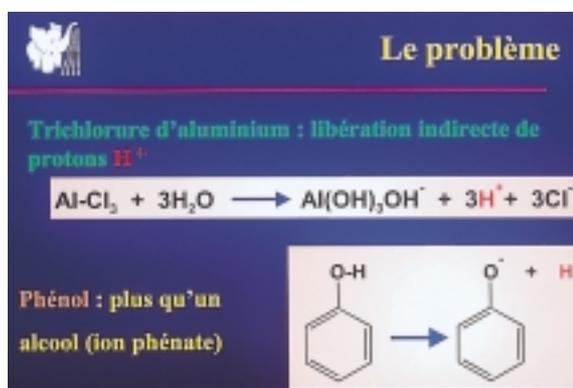
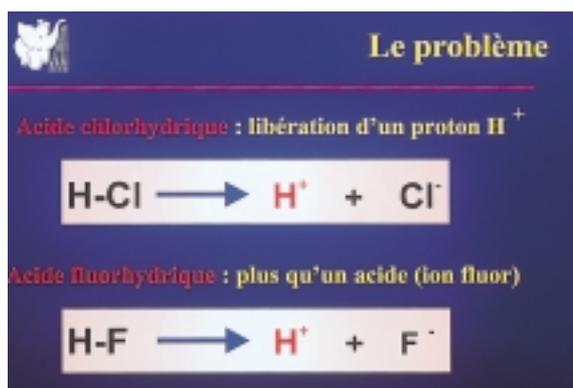
- à une molécule un peu différente de celle précisément décrite,
- à un intermédiaire de fabrication plus ou moins bien identifié,
- à une molécule non encore documentée (plus de 4 millions à ce jour)
- ou encore face à des mélanges de substances.

## B - Comment reconsidérer la question ?

Les classifications usuelles peuvent se révéler insuffisantes. Par exemple, sous le même nom «acide» sont rangées des substances telles que l'acide sulfurique très corrosif, l'acide citrique, simple irritant, l'acide tartrique suspecté d'effet mutagène et l'acide ascorbique, sans aucun effet superficiel.

A l'inverse, des corps non classés sous l'appellation «acide» peuvent donner des brûlures comme des acides !

- L'acide chlorhydrique est un acide fort par libération directe d'un proton  $H^+$
- L'acide fluorhydrique ne peut pas être considéré comme un simple acide : en plus de la production de proton, l'ion fluor est responsable d'une réaction de complexation expliquant la pathologie spécifique de l'HF.
- Le trichlorure d'aluminium brûle aussi la peau. Or ce n'est pas directement un donneur de proton, mais un accepteur d'hydroxyle (acide au sens de Lewis).



- Le phénol a l'apparence d'un alcool et pas celle d'un acide. Pourtant, il est aussi responsable de brûlures en agissant à la fois comme un acide (libération de proton) et comme générateur d'ion phénate qui possède sa réactivité propre.

Ce qui est capital et commun pour expliquer les risques de brûlure de contact est donc ici la potentialité réactive élémentaire acide. C'est elle qui est responsable de l'effet unique observé à partir de molécules appartenant à des familles fort différentes.

Le toxicologue, à l'évidence, a donc besoin d'une classification essentiellement fondée sur les propriétés réactives des corps chimiques

*C - Que proposons-nous concrètement ?*

Toutes les idées que nous allons développer sont le résultat d'une étude préliminaire sur plus de 5000 molécules.

## 1 - Une classification réactive fonctionnelle des xénobiotiques.

Elle fait appel à un nombre très restreint de réactions «élémentaires» :

- acido-basique
- oxydo-réduction
- substitution
- addition
- complexation
- effet de solvatation.

Chaque classe de réaction «élémentaire» sous-tend un type particulier «d'agressivité».

Pour des molécules présentant des sites réactionnels multiples, le problème se présente avec un degré de complexité supplémentaire mais n'est pas radicalement différent.

	Acide	Base	Oxyda	Réduc	Comp	SE	SH	AM	AE	Solv
Alcane				++						+++
Alcène			++	++	++		++	++	++	
Alcyne			++		++		++	++	++	
Alcool	+	+	++				+++	++		+++
Cétone			++		+		+++	++	+++	+++
Aldéhyde			++	++	+		+++	++	+++	+++
Acide	++		++		+		+++	++	+++	++

La connaissance de la classification fonctionnelle par type de réaction rend possible l'établissement de tableaux récapitulatifs simples et puissants.

## 2 - Une échelle de niveaux énergétiques pour chaque type de réaction

A l'intérieur de chaque classe «élémentaire», une échelle va permettre d'expliquer la force des réactions et donc l'intensité des effets toxicologiques primaires. A la base, il s'agit du delta G réactionnel de la thermodynamique (énergie libérable au cours de la réaction chimique).

On peut mesurer l'importance des effets toxicologiques en fonction des niveaux énergétiques :

- **Energie forte** : agression superficielle maximum (corrosion) in situ et consommation totale du réactif.
- **Energie moyenne** : pas de réaction en superficie, d'où possibilité de pénétration et de transport vers une cible biologique interne.

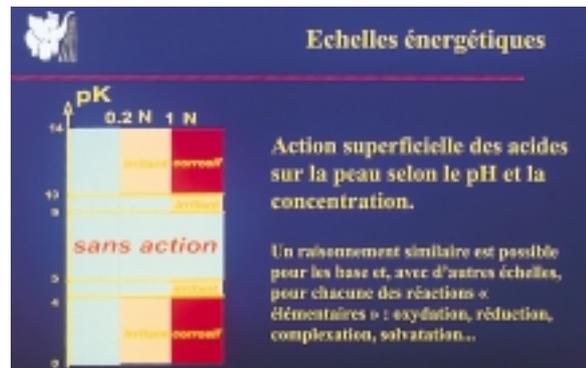
- **Energie faible** : absence d'effet.

Illustrons ce concept pour les acides. On peut établir expérimentalement sur l'œil de lapin un tableau prédisant la corrosion, l'irritation ou l'absence d'effet en fonction du pK (logarithme de la valeur de la constante de dissociation) et de la normalité de la solution.

Ce qui est vrai pour les acides l'est aussi pour les bases et pour tous les autres types de réactions «élémentaires».

Universellement, pour toute réaction chimique entre un xénobiotique et des constituants cellulaires, des niveaux énergétiques réactionnels sont toujours positionnables sur des échelles adaptées (pK, potentiel rédox, enthalpie libre et delta G, coefficient de partage...).

Dans certains cas, en l'absence de repères chiffrés précisément décrits, il nous faut provisoirement contourner l'obstacle en utilisant la méthode de raisonnement par encadrement.

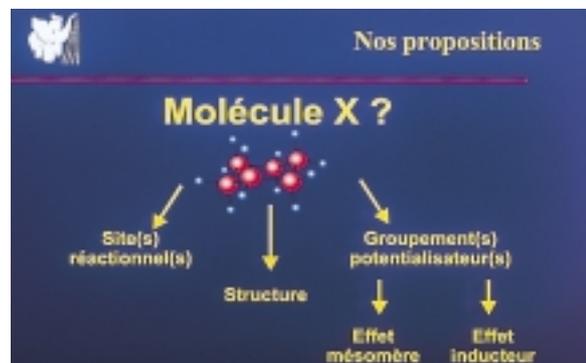
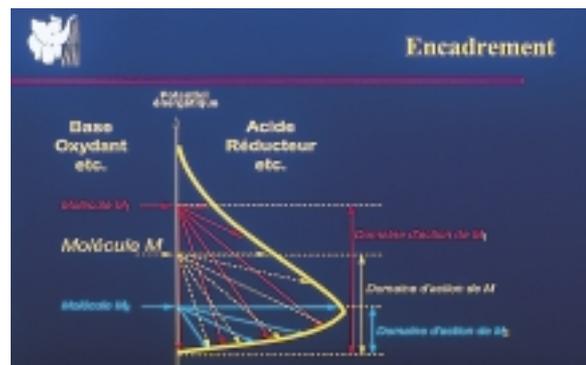


### 3 - Méthode de déterminations comparative d'effets toxicologiques « par encadrement »

Pour rechercher la toxicologie d'une molécule M, on choisit deux molécules M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub> dont la structure, mais surtout dont les sites réactionnels sont de type comparables. Si le potentiel énergétique de M<sub>1</sub> est inférieur à celui de M, et celui de M<sub>2</sub> supérieur à celui de M, les symptômes créés par M seront obligatoirement encadrés par ceux de M<sub>1</sub> et de M<sub>2</sub>.

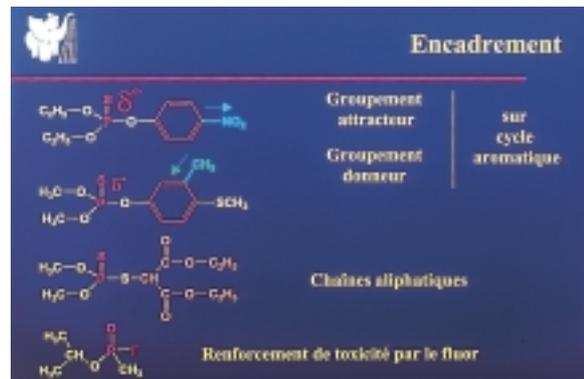
Au cours de notre comparaison, nous tenons naturellement le plus grand compte des effets potentialisateurs inductifs et mésomères qui modulent l'intensité de l'expression spécifique des groupements réactionnels « élémentaires ». L'effet inductif, attracteur ou donneur, fragilise ou renforce des liaisons moléculaires covalentes en les polarisant (mobilisation des doublets électroniques engagés). L'effet mésomère, lui, joue sur la délocalisation d'un doublet engagé dans une double liaison (déplacement électronique statique).

Par cette méthode, nous pouvons aller « du connu au prévisible et du certain au probable ».



#### 4 - Une preuve expérimentale

Analyse de la toxicité comparative de 4 organophosphorés (le parathion, le fenthion, le malathion et le sarin). L'examen détaillé de leur structure chimique réactionnelle permet d'expliquer très précisément l'importance des différences de DL50 (dose létale 50) observées par voie orale chez le rat mâle : respectivement de 14, 230, 1000 et 0.42 mg/kg.



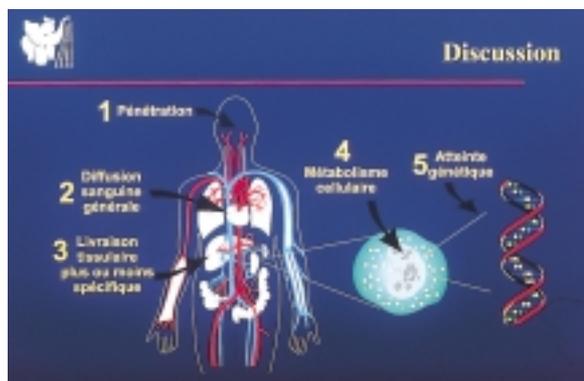
#### D - Discussion

L'outil que représente la classification par mécanismes réactionnels a été testé sur plus de 5000 molécules parmi les plus toxiques et les plus corrosives. Pour chacune, on a étudié le type de réactivité « élémentaire » et le delta G réactionnel. On en a déduit une méthode qui permet d'avoir des critères objectifs d'évaluation des données toxicologiques primaires.

En l'absence de données chiffrées précises disponibles sur la force des énergies de certaines réactions, on peut appliquer une méthode par encadrement pour prévoir l'importance des effets toxicologiques.

Pour les atteintes corrosives et irritantes superficielles, nous sommes très au point. Cependant, notre première approche reste encore un peu réductrice. Les effets internes à l'organisme, sont plus complexes à évaluer que les phénomènes superficiels. Sans remettre en cause notre raisonnement, cela nous oblige à mieux étudier et à classifier aussi les phénomènes de biocinétique lors des différentes étapes successives entre le contact superficiel initial et l'arrivée du xénobiotique sur son site réactionnel ultime :

- mode de pénétration (avec notamment caractère hydrophile ou lipophile et taille de la molécule),
- moyens de transport systémique,
- possibilité de stockage,
- distribution vers les organes cibles,
- bio-transformations éventuelles,
- répartition au sein des organites sub-cellulaires (mitochondries, noyau...).



Ainsi, pour les toxiques et les nocifs internes, il est encore trop tôt pour se prononcer sur la fiabilité de la méthodologie. C'est pour cela que le laboratoire a engagé un vaste programme de recherche en partenariat avec l'U.I.S.C.1 (Unité d'Intervention et d'Instruction de la Sécurité Civile). Deux années supplémentaires seront nécessaires au balayage de 60 000 nouvelles molécules avant de conclure et de présenter des résultats définitifs.

## *E - Conclusion*

Tous les professionnels qui doivent prendre des responsabilités en matière de toxicologie ont besoin d'obtenir une meilleure prévision des effets des produits chimiques. Au lieu de connaître exclusivement la toxicité descriptive de chaque molécule, fondée sur la classification de leur structure propre, ils devraient avoir à disposition, en instantané, et pour tous les produits auxquels ils sont susceptibles d'être confrontés, les trois données complémentaires suivantes :

- 1 - **Données physico-chimiques** de base avec notamment des précisions éclairant sur les possibilités de transport.
- 2 - **Type de réaction « élémentaire »** auquel la molécule appartient.
- 3 - **Niveau énergétique de la réaction** pour se positionner très précisément sur une échelle comparative.

La prévision des effets toxicologiques superficiels est maintenant possible avec précision. Pour les effets internes, la méthode par encadrement permet des comparaisons dynamiques à partir de données bibliographiques établies.

L'évolution idéale, dans un avenir proche, consisterait donc à mettre à disposition, sur les fiches de données de sécurité réglementaires de tous les produits, ces trois renseignements supplémentaires.

Il serait alors possible, pour un xénobiotique, de déduire directement sa toxicité potentielle et ses effets sur l'organisme. De tels outils, élaborés en commun par des chimistes, des médecins, et des professionnels de la prévention, appliqués à un nombre considérable de molécules (avec un accès informatisé), pourraient rendre à l'avenir de précieux services :

- dans toutes les situations toxicologiques critiques,
- pour l'étude des mélanges ou
- pour le choix de molécules de remplacement (cas des solvants industriels par exemple).