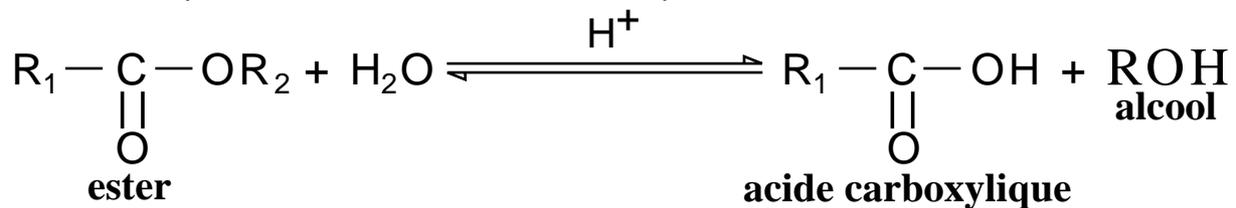


→ soit la possibilité de scinder un substrat en plusieurs entités :



C'est le cas classique de l'hydrolyse d'un ester dans laquelle on obtient un acide carboxylique et un alcool.

Les seuls types de réactions chimiques possibles sont les suivants :

- réaction acido-basique (échange protons/ions),
- oxydoréduction,
- addition,
- substitution,
- chélation,
- phénomènes de solvatation.

PREVOR étant un organisme spécialisé dans la décontamination externe suite à des projections chimiques. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés ici aux constituants de la peau et de l'oeil qui sont les suivants:

- lipides,
- glucides,
- protéines de structure (acides aminés constituant les protéines)
- protéines de fonction (enzymes)
- sels minéraux (Ca, Mg, ...).

Face au nombre restreint des constituants de la peau et de l'oeil, des tissus, nous avons en face plus de 16 millions de molécules.

Chaque année, plus de 600 000 nouvelles molécules sont créées, 50000 molécules circulent à plus de la tonne.

La classification actuelle européenne classe ces produits en huit catégories :

- Inflammable,
- explosif,
- radioactif,
- biologique,
- corrosifs,
- irritants,
- toxiques,
- nocifs.

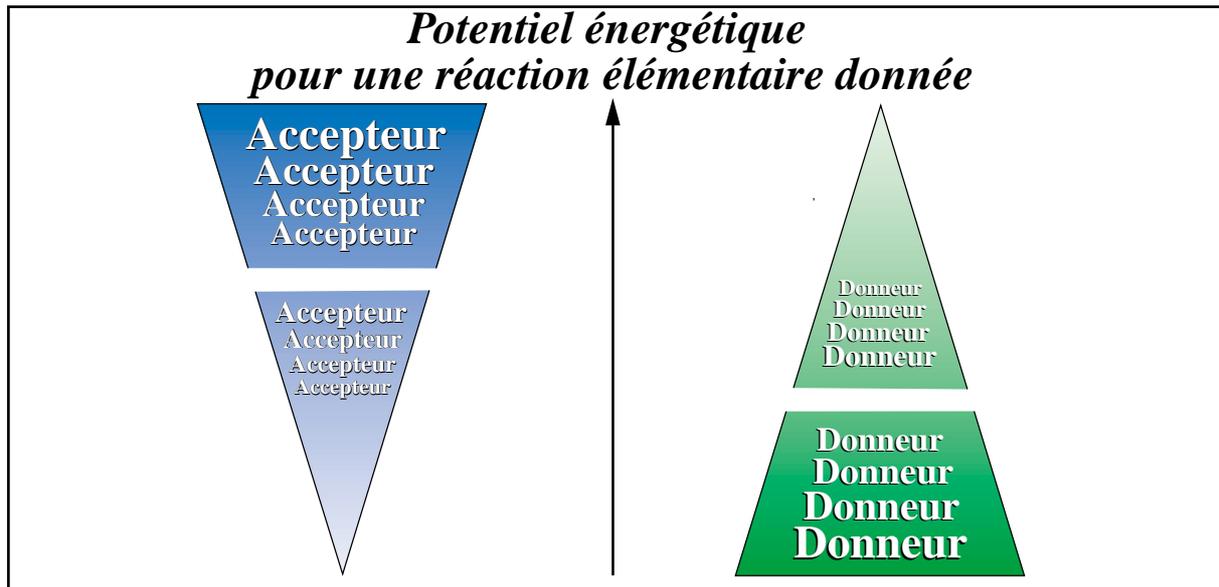
Dans cet exposé, nous avons choisi de revoir cette classification de la communauté européenne en raisonnant sur le xénobiotique. On pourra aboutir à une nouvelle échelle de classement entre le corps agresseur et l'organisme.

Nous avons une réaction élémentaire pour un site actif donné de l'agresseur. C'est en fait le niveau énergétique de produit agresseur qui va fixer le potentiel énergétique de la réaction et donc sa faisabilité.

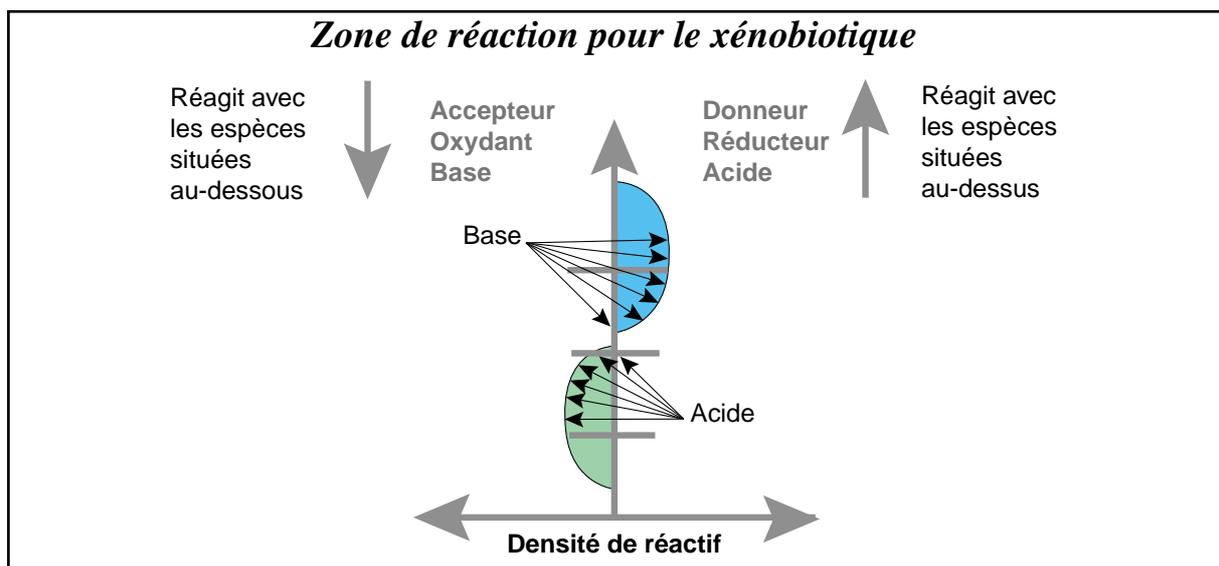
Quel est notre but? Trouver un modèle de l'interaction entre le xénobiotique et les constituants de l'organisme. Nous avons choisi en utilisant les données existantes de faire une représentation graphique.

On porte sur une échelle le potentiel énergétique pour une réaction élémentaire donnée. De part et d'autre, on va mettre l'entité donneuse (à droite) et l'accepteur (à gauche).

Ici le potentiel donneur le plus important est placé en bas à droite de l'échelle et à droite alors que le potentiel accepteur le plus grand en haut et à gauche.



Dans le schéma qui suit, sont placés d'un même côté, les oxydants, les accepteurs et les bases, et de l'autre côté, les donneurs, les réducteurs et les acides.



On voit que, sur la zone de réaction du xénobiotique, est portée en abscisse la densité du réactif ; elle représente les espèces que va pouvoir trouver l'agresseur au sein des tissus de l'organisme, c'est-à-dire les substrats qu'il va pouvoir consommer. Le donneur, réducteur ou acide va pouvoir réagir avec les espèces situées au dessus. Alors que de l'autre côté, les accepteurs, bases et oxydants vont pouvoir réagir les substrats en dessous.

Les deux lobes sur le schéma représentent la densité de réactif, de constituants de l'organisme que va pouvoir consommer l'agresseur.

L'acide va pouvoir consommer toutes les espèces qui seront au dessus de lui dans cette zone.

De même, une base donnée pourra consommer tous les pouvoirs en dessous sur l'échelle de potentiel.

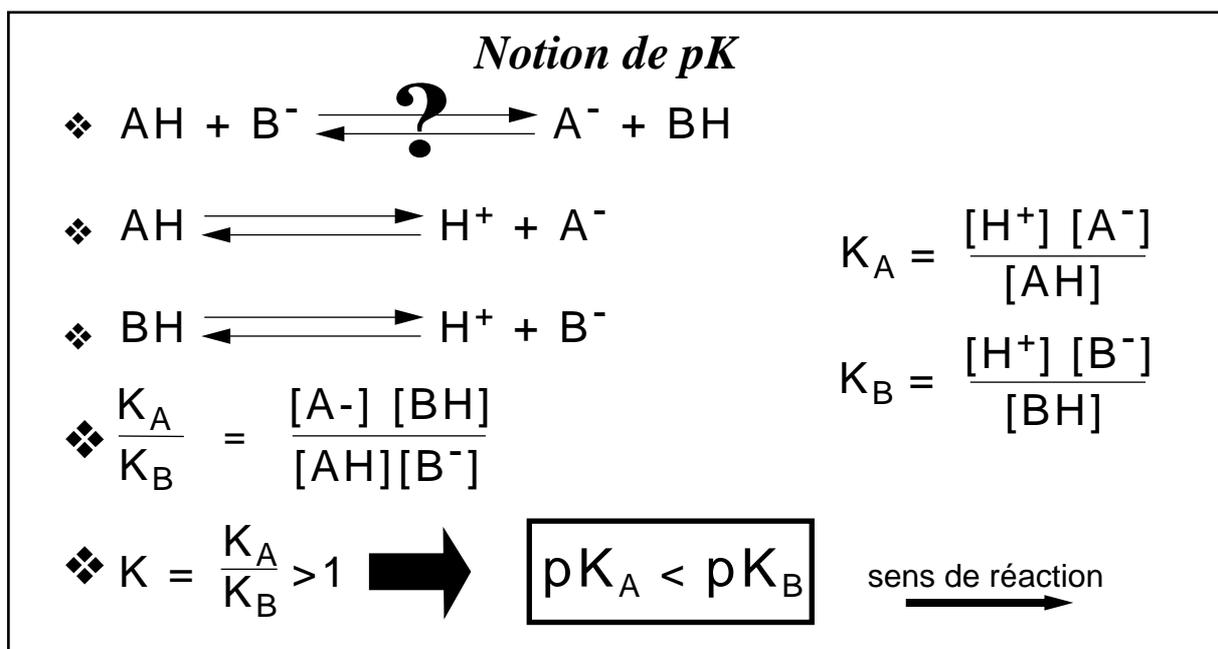
Pour mieux expliquer le choix de classification et d'échelle de potentiel, nous traiterons ici le cas des corrosifs et des irritants (acides/bases). Ceci appelle à la notion de pK, valeur intrinsèque du produit ou de son danger, le pH étant plutôt l'indication du risque encouru lors de l'utilisation du produit.

C'est pourquoi il serait intéressant de remarquer qu'au niveau des fiches de données de sécurité, on utilise beaucoup le pH et non pas le critère qui indique la dangerosité du produit.

Explication de la notion de pK_A

Supposons que l'on veuille savoir si une espèce donnée peut consommer une autre au niveau de l'organisme.

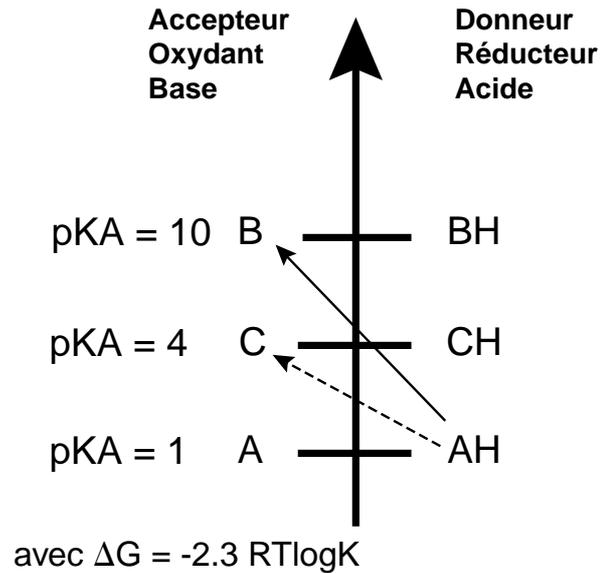
Exemple : un acide AH peut-il réagir avec la base B⁻? Dans quel sens peut se faire ce type de réaction?



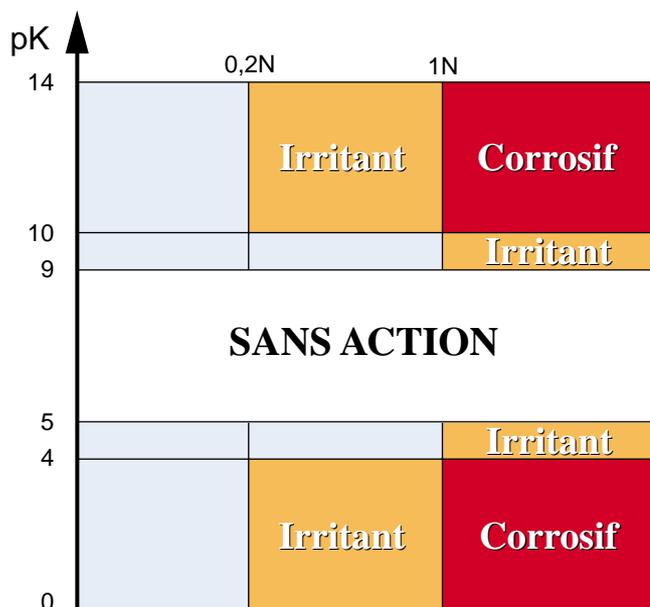
Pour cela, il suffit d'étudier les équations de dissociations des acides AH et BH avec leurs constantes de dissociations. Le rapport de ces constantes permet de donner la faisabilité de la réaction (avec $pK = -\log K$).

Ainsi si $pK_A < pK_B$, la réaction se fera de gauche à droite, c'est-à-dire on aura une réaction entre AH et B⁻ qui donne A⁻ + BH. Lorsque l'on a fixé cette notion de pK, on peut à nouveau porter le potentiel énergétique de la réaction élémentaire donnée et on va pouvoir examiner en détail les espèces qui vont pouvoir être consommées. Par exemple, un acide AH va pouvoir réagir avec tous les substrats placés au dessus de lui.

Formalisation universelle de l'énergie



L'acide va commencer par consommer B et ainsi de suite pour toutes les bases situées entre B et A. Nous aboutissons à un nouveau tableau, qui représente le potentiel agresseur du xénobiotique, où nous avons porté le pKa en fonction de la concentration de l'agresseur.



Nous avons utilisé pour les domaines des concentrations les travaux du professeur REIM⁽¹⁾ concernant les projections oculaires avec de la soude pour fixer les limites entre les différentes zones. Dans ce tableau, apparaissent, selon son potentiel agressif, des zones de non action du xénobiotique, des zones où il sera irritant et d'autres zones où il sera corrosif.

(1) Reim M.; Schmidt-Martens, F.W. Hörster, B. Scheidhauer, E. Ber. Dtssch. Ophthalmol. Ges. 77, 749-759 (1980)
Reim M.; Schmidt-Martens, F.W. Klin. Mbl. Augenheilk. 181, 1-9.

Les acides forts ont des pK proches de 0. Par exemple, l'acide trichloroacétique a un pK de 0.66 est corrosif.

Imaginons une base forte, son pKa sera élevé, donc corrosive.

Un domaine intéressant de ce tableau correspond aux zones de pK moyen, autour de 4-5, comme l'acide acétique (pK = 4.76).

L'acide acétique présente des zones de non action du type "vinaigre". Lorsque cet acide est en concentration plus importante, il devient irritant, voire corrosif. Nous connaissons tous la gravité des brûlures avec l'acide acétique glacial.

On peut également retenir de ce schéma qu'un acide fort en faible concentration peut présenter le même type de brûlure qu'un acide avec un pK moyen, dit acide faible, en forte concentration.

Voici quelques exemples d'acides carboxyliques où nous avons introduit des halogènes par ordre d'électronégativité croissante du haut vers le bas.

acides	formule développée	pK _A
acide acétique	CH ₃ -COOH	4.76
acide iodoacétique	I-CH ₂ -COOH	3.16
acide bromoacétique	Br-CH ₂ -COOH	2.9
acide chloroacétique	Cl-CH ₂ -COOH	2.87
acide fluoroacétique	F-CH ₂ -COOH	2.57

On observe dans cette série une chute de la valeur du pK spectaculaire puisque l'on passe d'un pK_A de 4.76 pour l'acide acétique à un pK_A de 2.57 pour l'acide fluoroacétique.

Il est évident que le danger à concentration égale, de ces deux acides ne sera pas le même, l'acide fluoroacétique présentera un danger plus important que l'acide acétique.

Dans une deuxième série d'acides carboxyliques, on a introduit un nombre de chlores croissant, ce qui a pour conséquence de diminuer très fortement pK_A.

acides	formule développée	pK _A
acide acétique	CH ₃ -COOH	4.76
acide chloroacétique	Cl-CH ₂ -COOH	2.87
acide dichloroacétique	H-CCl ₂ -COOH	1.25
acide trichloroacétique	Cl ₃ C-COOH	0.66

Dans une troisième série d'acides carboxyliques, nous avons augmenté la chaîne aliphatiques en α de la fonction carboxylique. Lorsque le nombre de carbones augmentent, le pK_A de l'acide augmente donc le danger qu'il présente diminue.

acides	formule développée	pK _A
acide formique	H-COOH	3.75
acide acétique	CH ₃ -COOH	4.76
acide propionique	CH ₃ -CH ₂ -COOH	4.87
acide butyrique	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -COOH	4.81
acide valérique	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH	4.82

Au delà de 3 carbones, l'influence de l'allongement de la chaîne carbonée s'affaiblit considérablement jusqu'à devenir nulle.

Ces trois séries d'acides carboxyliques montrent que la nature des éléments ou des groupes d'atomes autour du site actif (qui est dans ce cas la fonction acide) va pouvoir influencer le potentiel agresseur du xénobiotique.

En chimie, l'ensemble de ces effets inhérents au caractère des atomes ou groupes d'atomes s'appellent les effets électroniques.

Ces effets électroniques sont de deux types :

- les effets inductifs,
- les effets mésomères.

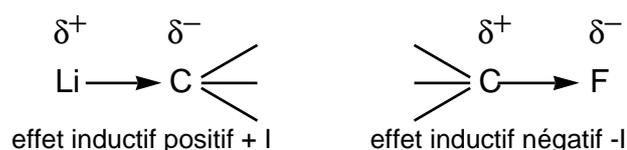
La conséquence globale étant les effets potentialisateurs d'une molécule, d'un agresseur en plus des sites actifs.

La définition des effets inductifs : ce sont des effets qui portent sur les doublets σ , c'est-à-dire les doublets mis en commun lors de la formation d'une liaison covalente (liaison simple).

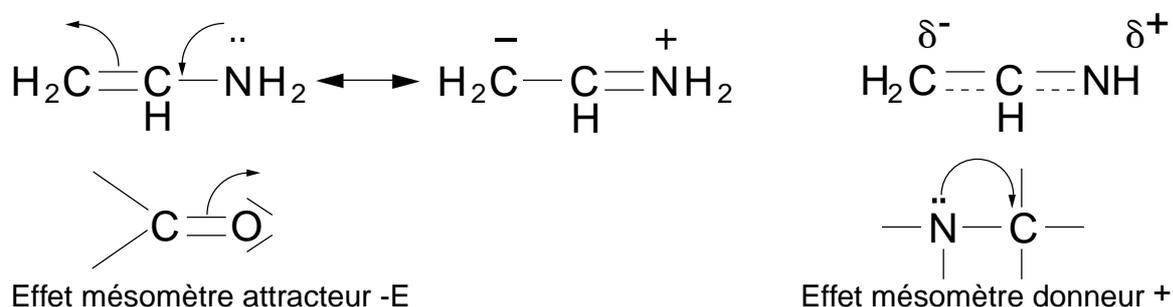
Selon la nature de l'atome ou du groupe d'atomes adjacent au site actif :

- l'effet inductif peut être positif ou +I, c'est-à-dire l'atome ou le groupe d'atomes aura tendance à pousser vers ce site actif ces électrons mis en commun dans la liaison covalente. Ex : lithium.
- l'effet inductif peut être négatif ou -I, l'atome ou le groupe d'atomes aura tendance à attirer vers lui les électrons mis en commun dans la liaison. Ex : fluor.

Il en suit qu'il existe des charges délocalisées δ^+ ou δ^- , sur le lithium, le fluor ou le carbone adjacent sur ce schéma suivant :



Les autres effets électroniques sont les effets qui impliquent les doublets Π , c'est-à-dire les doublets des doubles liaisons se trouvant dans les substrats et leurs formes limites.



Par exemple, dans une vinylamine, il existe un doublet non liant sur l'azote qui peut se délocaliser de part en part ; il apparaît donc des charges délocalisées représentées dans la forme limite. La fonction amine a donc un effet mésomère donneur +E.

Alors que dans une fonction carbonyle, l'oxygène a tendance à attirer vers lui les doublets électroniques. L'effet mésomère dans ce cas est dit attracteur ou -E.

En terme de potentiel corrosif, nous pouvons résumer l'influence des effets électroniques mésomères et inductifs de la manière suivante.

effet	-	+
inductif	néгатif ➡ facilite l'ionisation des acides carboxyliques, augmente l'acidité	positif ➡ augmente la force des bases
mésomère	attracteur ➡ diminue la force des bases	donneur ➡ augmente le pouvoir des acides

BILAN CHIMIQUE

A partir d'une réaction élémentaire entre le site actif de l'agresseur et les constituants de l'organisme, il existe un couple donneur-accepteur et une énergie qui détermine la faisabilité de la réaction ainsi que des effets électroniques qui vont jouer sur le potentiel agressif du xénobiotique. L'ensemble de ces données, couple donneur-accepteur, énergie, effets électroniques constituent les fondements de la toxicologie réflexive.

BILAN MEDICAL

Le but de cette nouvelle approche par la toxicologie réflexive est de construire un protocole unique de soins en réalisant :

- une évaluation prédictive de la Toxicologie et une échelle de classement des xénobiotiques,
- une initiation à la méthode d'encadrement.

La méthode par encadrement consistera, à partir de substrats voisins du xénobiotique (en terme de formule chimique), d'évaluer le potentiel agresseur du xénobiotique et de pouvoir prédire sa toxicologie.