

La toxicologie : une recherche de plus en plus multidisciplinaire et mécanistique, avec des retombées en biologie et en chimie

Daniel Mansuy



La pharmacologie et la toxicologie ont une ambition commune, vitale pour l'homme et son environnement, qui est d'étudier, de comprendre et, à terme, de prévoir les **effets des composés chimiques ou biologiques sur les êtres vivants**. La pharmacologie s'intéresse plus particulièrement aux effets bénéfiques de certains de ces composés chez l'homme, alors que la toxicologie s'intéresse, de façon beaucoup plus générale, aux effets néfastes que peuvent avoir tous ces composés sur les êtres vivants et les écosystèmes. Ces effets néfastes ont des conséquences dans des domaines très divers comme ceux du médicament, de la médecine légale, de l'agroalimentaire, du risque professionnel, de la pollution et de l'environnement.

Deux caractéristiques essentielles sont à prendre en compte dans le domaine de la toxicologie : **l'importance de la dose** et **l'extrême complexité des interactions et des réactions intervenant entre les composés d'origine chimique ou biologique et les êtres vivants**. « *Tout est poison,*

et rien n'est sans poison ; c'est la dose qui fait le poison », la célèbre phrase de Paracelse insistait déjà sur cette importance de la dose [1]. En fait, le plus souvent, un même composé va être capable d'interagir fortement, ou de réagir, avec plusieurs macromolécules de l'organisme, comme des protéines ou des acides nucléiques, et de perturber leur fonctionnement. Chacune de ces interactions intervient à des concentrations différentes du composé et conduit soit à des effets toxiques, soit, dans certains cas, à des effets bénéfiques. De plus, le composé en question va être en général transformé dans l'organisme en une série de métabolites susceptibles eux-mêmes d'interagir ou de réagir avec différents sites de la cellule en pouvant conduire à des effets toxiques. Un bon médicament doit agir sur la cible biologique responsable de son effet thérapeutique à la plus faible dose possible, de façon à limiter au maximum ses réactions avec des composants de l'organisme conduisant à des effets toxiques qui n'apparaissent en général qu'à des concentrations plus élevées. Ainsi, une étude récente concernant les médicaments récemment retirés du marché à cause d'une toxicité de type idiosyncrasique (de survenue rare, liée à une réactivité particulière du patient et très difficile à prévoir par les tests usuels de toxicologie chez l'animal) ainsi que les deux cents médicaments les plus prescrits aux États-

Unis en 2009 montre qu'un élément majeur pour l'apparition d'une telle toxicité est la dose journalière administrée [2]. Si la dose journalière est inférieure à 50 mg/kg, les médicaments administrés sont très rarement associés à l'apparition de ce type de toxicité. Il faut toutefois mentionner que l'exposition à long terme à des doses faibles de certains composés comme les perturbateurs endocriniens conduit à des effets toxiques chez l'homme.

Un exemple qui illustre bien l'importance de la dose en toxicologie et la grande complexité des interactions intervenant entre un composé et un être vivant concerne **les médiateurs gazeux, NO, CO et SH₂**, dont les rôles physiologiques n'ont été découverts qu'à la fin du XX^e siècle. Jusqu'à très récemment, ces molécules élémentaires étaient bien connues pour leurs effets toxiques. Ce n'est que depuis les années 1990-2000 que leurs rôles physiologiques majeurs au niveau du système cardiovasculaire, du système nerveux central et/ou du système immunitaire ont été mis en évidence [3].

La première découverte majeure dans ce domaine date en fait de 1987 ; il s'agit de la démonstration de l'effet vasorelaxant de NO et de la proposition que NO est le facteur de relaxation produit par l'endothélium vasculaire (« endothelium derived relaxing factor », EDRF). NO, CO et SH₂ sont produits chez l'homme en petites quantités grâce à des voies biosynthétiques spécifiques hautement régulées. Aux basses concentrations où ils sont formés, ils exercent leurs effets physiologiques par interaction avec des cibles spécifiques comme une hémoprotéine, la guanylate cyclase, dans le cas de NO et CO. Lorsqu'ils sont présents à plus hautes concentrations, à cause soit d'un dysfonctionnement de leur biosynthèse, soit d'une exposition de l'organisme à ces molécules présentes dans notre environnement, divers effets toxiques apparaissent. Ceux-ci sont dus à leurs interactions (ou réactions) avec d'autres cibles biologiques de l'organisme. Ainsi, NO en excès est par exemple responsable de la survenue de chocs septiques ou est impliqué dans le démarrage de maladies neurodégénératives, et CO est bien connu pour bloquer la respiration en se fixant sur le fer de l'hémoglobine.

La toxicologie a évolué de façon considérable depuis quelques dizaines d'années. Du fait des progrès rapides des nombreuses disciplines qui la sous-tendent, **on est progressivement passé d'une toxicologie principalement descriptive et analytique à une toxicologie explicative, mécanistique et prédictive**. Cette tendance devrait s'accélérer encore dans les années à venir pour plusieurs raisons. La première est la pression de plus en plus forte de limiter, voire d'interdire l'utilisation d'animaux, et de remplacer les tests toxicologiques *in vivo* par des tests *in vitro*. La seconde est la nécessité de mettre au point des tests *in vitro* pour la prévision des toxicités dues à des expositions à de faibles doses mais répétées sur des temps très longs. Une troisième raison est la sortie en 2007 du Règlement européen sur l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH), qui rend nécessaire l'étude toxicologique d'un nombre considérable de molécules dans les années à venir. Tout ceci pousse à la mise au point de nouveaux tests *in vitro*, voire *in silico* (en utilisant les méthodes de la chimie théorique et calculatoire couplées à celle de la biologie systémique [4]). **La mise au point de tels tests passe par une compréhension détaillée, au niveau moléculaire, des mécanismes de toxicité du plus grand nombre de molécules possible**. Il est difficile de prévoir jusqu'où on pourra aller dans l'établissement de corrélations entre structure moléculaire et toxicité, et dans l'utilisation de méthodes *in vitro* et *in silico* pour la prévision précoce de la survenue d'effets toxiques d'une nouvelle molécule.

Pour étudier, comprendre et prévoir ces interactions complexes entre molécules et êtres vivants, **l'approche toxicologique se doit d'être multidisciplinaire** et de faire intervenir la physique (par exemple pour comprendre les propriétés particulières des nano-objets), la chimie et la biochimie analytique, la chimie des transformations métaboliques et des espèces réactives électrophiles et radicalaires, la biochimie des interactions entre molécules et macromolécules biologiques, la biologie moléculaire et cellulaire, la génomique et la métabolomique, la physiologie, l'anatomopathologie, l'immunologie, l'épidémiologie et la toxicologie clinique. Elle s'appuie aussi de plus en plus sur l'informatique et les méthodes de calcul pour le développement récent et rapide de la toxicologie *in silico*. L'interface entre chimie et biologie tient une place particulièrement importante dans le développement de la toxicologie mécanistique et prédictive.

Ce développement de la toxicologie devrait avoir des retombées importantes dans plusieurs domaines scientifiques. Les besoins accrus en toxicologie analytique, en particulier dans le dosage de toxiques à des seuils permis de plus en plus faibles, devraient conduire à des progrès importants en chimie analytique. Les études de toxicologie mécanistique qui vont concerner les interactions d'un nombre toujours croissant de molécules (cf. REACH) avec un grand nombre d'organismes vivants vont être réalisées avec les méthodes de plus en plus puissantes de la chimie et de la biologie. Elles vont conduire à une mine considérable de données qui devraient être à la base de nombreuses découvertes en biologie (nouveaux types d'interaction molécule-vivant, nouveaux médiateurs à la suite de NO, CO et SH₂...) comme en chimie (nouvelles espèces réactives comme, à l'époque, les oxydes d'arènes [5] ou les sulfoxydes de thiophènes [6], et leurs réactions avec les nucléophiles cellulaires, nouveaux ligands des métaux de transition comme les nitrosoalcanes formés entre autres au cours du métabolisme de certains antibiotiques macrolides et capables de se fixer avec une très forte affinité au fer des hémoprotéines [7]...).

D'ores et déjà, **les progrès de la toxicologie ont conduit à l'entrée beaucoup plus précoce des raisonnements et des outils toxicologiques dans la conception et la mise au point d'une nouvelle substance active** dans les domaines du médicament et de l'agrochimie. Ceci devrait aussi être le cas pour la recherche de nouveaux produits dans l'industrie chimique.

Notes et références

- [1] Ceci est une traduction adaptée d'une phrase de Paracelse écrite en allemand : « *Alle Dinge sind Gift, und nichts ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist.* »
- [2] Stepan A.F., Walker D.P., Bauman J., Price D.A., Baillie T.A., Kalgutkar A.S., Aleo M.D., Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States, *Chem. Res. Toxicol.*, **2011**, *24*, p. 1345.
- [3] Voir par exemple une série de revues sur le sujet publiées dans *Critical Care*, **2009**, *13* (213, 218 et 220).
- [4] Voir par exemple : Kimber I., Humphris C., Westmoreland C., Alepee N., Dal Negro G., Manou I., Computational chemistry, systems biology and toxicology. Harnessing the chemistry of life: revolutionizing toxicology. A commentary, *J. Appl. Toxicol.*, **2011**, *31*, p. 206.
- [5] Jerina D.M., Daly J.W., Arene oxides: a new aspect of drug metabolism, *Science*, **1974**, *185*, p. 4151.
- [6] Mansuy D., Valadon P., Erdelmeier I., Lopez-Garcia P., Amar C., Girault J.P., Dansette P., Thiophene S-oxides as new reactive metabolites: formation by cytochrome P450-dependent oxidation and reaction with nucleophiles, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 7825.
- [7] Mansuy D., Battioni P., Chottard J.C., Riche C., Chiaroni A., Nitrosoalkane complexes of iron porphyrins: analogy between the bonding properties of nitrosoalkanes and dioxygen, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, p. 455



Daniel Mansuy

est directeur de recherche émérite au CNRS, à l'UMR 8601 de l'Université Paris Descartes*.

* UMR 8601, 45 rue des Saints-Pères, F-75270 Paris Cedex 06.

Courriel : daniel.mansuy@parisdescartes.fr