



RE.CO.R.D.

ETUDE N° 02-0125/1A

SYNTHESE DE L'ETUDE

FRANÇAIS / ANGLAIS

CONNAISSANCES GENERALES SUR LA TOXICOCHIMIE

**APPLICATION A UNE FAMILLE DE POLLUANTS :
LES HYDROCARBURES**

janvier 2005

F. MONTANDON, A. PICOT - IHIE - CNAM Paris

Cette étude a eu pour objectif de préciser l'apport de la toxicochimie dans l'évaluation de la toxicité des produits chimiques organiques. Elle décrit comment l'approche toxicochimique peut aider à la prédiction de la toxicité des produits chimiques étrangers à l'organisme dits "xénobiotiques" et peut participer activement à la prévention du risque chimique partout où l'on rencontre des produits chimiques (milieu du travail ou domestique, environnement...).

Dans le contexte d'une demande d'information de plus en plus forte de la part des différents acteurs de la protection de l'environnement et de la santé humaine (agences, industriels, scientifiques, médias...), l'approche toxicochimique est proposée ici pour une famille de polluants organiques, les hydrocarbures. Les hydrocarbures correspondent aux composés organiques les plus simples, mais par ailleurs sont porteurs du squelette de pratiquement tous les composés organiques.

Dans un premier temps, les éléments de base pour la compréhension de l'approche toxicochimique sont donnés et le positionnement de celle-ci dans l'évaluation du risque toxicologique est défini.

La toxicologie est la science qui étudie les produits néfastes pour les organismes vivants et qui étaient autrefois dénommés "poisons". La toxicologie recense leurs effets sur les différents systèmes biologiques. Elle a donc pour objectif, entre autre, de préciser les niveaux d'exposition qui doivent garantir la sécurité de l'Homme et de son environnement vis-à-vis des produits chimiques présentant des effets néfastes, tant immédiats qu'à plus long terme.

La toxicologie ne se contente plus de mettre en évidence des phénomènes de toxicité ou les pathologies observées lors d'agressions par les produits chimiques. Elle a aujourd'hui, une approche beaucoup plus investigatrice et se doit d'élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans les processus toxiques.

La toxicochimie, approche que nous avons proposée dès 1979, se définit comme une démarche pluridisciplinaire à l'interface de la chimie et de la biochimie et s'inscrit parfaitement dans cette logique.

En effet, en réunissant les connaissances de la chimie et des autres disciplines impliquées dans la toxicologie, la toxicochimie permet de mieux comprendre les interactions entre les produits chimiques xénobiotiques et leurs cibles biologiques et ceci dans le but d'étudier dans les organismes vivants les processus toxiques au niveau cellulaire et moléculaire.

La toxicochimie identifie et décrit les mécanismes moléculaires mis en jeu dans les processus toxiques et permet d'établir les relations entre une structure chimique donnée et l'activité toxique d'un composé chimique. De ce fait, l'approche toxicochimique nécessite des compétences non seulement en chimie (nature des produits chimiques, structure, propriétés physicochimiques...), mais également en biologie (biologie moléculaire ou cellulaire, biochimie et physiologie), en environnement (étude des différents écosystèmes...), sans oublier des connaissances médicales, essentielles pour bien décrire les pathologies observées.

Au cours de cette étude, il sera souligné à plusieurs reprises, le rôle primordial des propriétés physicochimiques (volatilité, solubilité...) et de la réactivité chimique (acido-basicité, oxydo-réduction, complexation...) dans les effets des composés toxiques sur les systèmes biologiques.

Les hydrocarbures sont des composés organiques à base de carbone lié à lui même (C-C) et/ou à l'hydrogène (C-H). Ce sont des constituants essentiels de la matière vivante mais également des polluants majeurs de notre environnement car issus des grandes réserves carbonées de la Terre (charbon, pétrole, gaz naturel...).

La grande famille des hydrocarbures regroupe des composés très variés qui présentent une grande variété de propriétés physicochimiques. Ils peuvent être cependant classés en "sous-familles" ou séries chimiques qui forment d'excellents modèles pour les études toxicochimiques. Ils sont utilisés en milieu industriel en tant que matières premières ou solvants et se retrouvent également dans de multiples produits domestiques. De plus, ce sont des éléments naturels constants de notre environnement.

A titre purement informatif, les notions élémentaires de chimie organique comme la nomenclature, la classification et les propriétés physicochimiques de ces composés sont rappelées, sans rentrer dans le détail car elles sont répertoriées dans les ouvrages classiques.

Les sources naturelles et anthropiques d'hydrocarbures sont répertoriées, leur importance économique et leur impact sur les différents compartiments de l'environnement (air, eau, sol, faune et flore) sont discutés. L'importance de l'industrie est montrée à travers l'exploitation des hydrocarbures mais aussi à travers la pollution atmosphérique (gaz à effet de serre, composés organiques volatils), les rejets liquides et la gestion des déchets. Une attention toute particulière est portée à l'exploitation pétrolière et la pétrochimie, piliers incontestables du monde industrialisé.

Les difficultés rencontrées lors de l'évaluation toxicologique des produits pétroliers ainsi que celles liées à l'évaluation des risques sanitaires qu'ils font courir à l'Homme et à l'environnement, sont présentées. La complexité des mélanges et l'étendue des propriétés physicochimiques des hydrocarbures montrent toute leur influence sur le devenir dans l'environnement, la biodégradation et la métabolisation de ces produits chimiques omniprésents.

Les principaux hydrocarbures purifiés utilisés par l'industrie en tant que gaz, solvants et monomères (alcane, alcène, hydrocarbures aromatiques et polyaromatiques) sont présentés individuellement. Les alcynes, d'importance moindre, ne seront pas pris en compte dans cette monographie, surtout centrée sur l'importance économique et écologique des hydrocarbures.

Les banques de données en toxicologie sont répertoriées. Les données de toxicologie expérimentale et de toxicité chez l'Homme sont rapportées pour chaque composé retenu. Les voies de métabolisation et les mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'expression de la toxicité sont décrits, en tenant compte des récentes avancées de la recherche dans ce domaine d'actualité.

L'importance de la métabolisation et plus particulièrement celle du métabolisme oxydatif est soulignée avec une comparaison entre les systèmes bactériens (dioxygénases) qui

prennent part à la dégradation biotique des hydrocarbures dans l'environnement et ceux des mammifères (monooxygénases à cytochrome P-450) en charge de la détoxification des xénobiotiques dans ces organismes.

Cependant, beaucoup de produits chimiques xénobiotiques ne sont pas toxiques par eux-mêmes, mais nécessitent d'être transformés pour pouvoir réagir sur les cibles biologiques.

Ce sont des toxiques indirects, souvent nommés protoxiques et dont l'entité réactive formée (par hydrolyse ou par métabolisation) correspond au toxique ultime qui va interagir sur la cible biologique.

Cette métabolisation, dont le rôle est d'assurer la transformation des produits lipophiles en produits plus hydrosolubles, se déroule classiquement en deux étapes: la première étape permet d'introduire une fonction réactive sur le squelette d'origine et la seconde étape assure le transfert d'une petite molécule polaire sur la fonction réactive nouvellement formée.

Les hydrocarbures saturés (alcanes) subissent ainsi, sur leur squelette hydrocarboné, une réaction de "fonctionnalisation" les transformant en alcools, moins lipophiles et plus hydrophiles. Cette étape d'hydro-solubilisation évite le stockage dans les compartiments lipidiques et doit être considérée comme bénéfique pour l'organisme.

Cependant, c'est la seconde étape, dite réaction de transfert ou plus classiquement de "conjugaison" qui est réellement considérée comme étant la phase de détoxification. En effet au cours de la phase de fonctionnalisation, il apparaît des intermédiaires réactifs qui sont plus toxiques que la molécule initiale et sont souvent responsables du processus d'intoxication proprement dit.

Ainsi, les alcanes qui présentent une faible réactivité chimique car dépourvus de fonctions chimiques, sont métabolisés en alcools à la suite de réactions d'oxydation catalysées par des monooxygénases à cytochrome P-450. Une fois formés, ces alcools sont normalement éliminés dans les urines sous la forme de dérivés dits "conjugués" de type glucuronides ou sulfates et ceci après le transfert d'une molécule d'acide glucuronique ou de sulfate activé.

Du fait de leur affinité pour les graisses (lipophilie), la toxicité aiguë des alcanes est essentiellement localisée au niveau des tissus et organes riches en lipides (système nerveux central et parfois périphérique) et correspond à une interaction directe de l'hydrocarbure avec les constituants des biomembranes.

Dans le cas particulier de l'hexane (composé linéaire à 6 atomes de carbone), des oxydations successives conduisent à la formation majoritaire d'hexan-2-ol puis d'hexane-2,5-dione. Ce dernier métabolite très réactif est le toxique ultime responsable des polynévrites neuronales. L'approche toxicochimique conduit à l'identification du toxicophore, structure chimique responsable de l'activité toxique qui dans cet exemple est une 2,5-dicétone (gamma dicétone) extrêmement réactive vis-à-vis des fonctions NH_2 libres des protéines des neurofilaments.

Il devient ainsi possible, en comparant les propriétés physicochimiques et les possibilités de biotransformation de composés homologues de la famille des alcanes, de privilégier l'utilisation des composés les moins dangereux pour la santé (par exemple le pentane, le cyclohexane ou encore mieux l'heptane en lieu et place de l'hexane). Le choix final

nécessite aussi de prendre en compte les paramètres physicochimiques (inflammabilité, explosivité...), le coût et bien entendu l'impact sur l'environnement.

Les alcènes et d'autres composés éthyléniques comme le styrène qui présentent au moins une double liaison éthylénique, sont des éléments essentiels en pétrochimie. En effet, la réactivité chimique de cette double liaison (C=C) sert de support à de nombreuses réactions de polymérisation, aboutissant à divers produits de grande importance économique comme les polymères et les copolymères.

La double liaison éthylénique montre également toute son importance dans les organismes vivants en introduisant la notion d'isomérisation cis-trans (maintenant E-Z) dont l'impact est essentiel tant pour les composés biologiques (acides gras insaturés...) que pour les xénobiotiques éthyléniques dont la réactivité est liée à cette isomérisation géométrique. La double liaison éthylénique représente un site de métabolisation privilégiée des monooxygénases à cytochrome P-450. Les réactions d'oxydation catalysées par ces enzymes conduisent au niveau de cette double liaison, à la formation de dérivés époxydes en général plus réactifs et très toxiques. Ces métabolites sont impliqués dans la formation d'adduits (composés d'addition) sur les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques...).

La liaison époxyde est ici identifiée comme le toxicophore réactif, que l'on va retrouver dans les diènes (1,3-butadiène...) et les alcènes fonctionnalisés (chlorure de vinyle, styrène...).

Les hydrocarbures aromatiques (ou aréniques) se caractérisent par la présence d'un cycle benzénique qui leur confère des propriétés physiques, chimiques et physiologiques très particulières.

Dans le cas du benzène, composé le plus simple, l'étude des différentes voies de métabolisation montre comment l'intoxication à long terme entraîne l'apparition d'anémies et/ou de leucémies après une atteinte spécifique des cellules sanguines formées dans la moelle osseuse. L'hydroquinone et les autres polyphénols apparaissent ici comme des métabolites jouant un rôle majeur dans la myélotoxicité du benzène. En effet, leur auto-oxydation donne naissance à des toxiques ultimes de type quinonique qui peuvent se lier de façon covalente sur les macromolécules biologiques. L'implication du principal métabolite dérivé du benzène, le phénol, dans l'expression de cette myélotoxicité est également importante.

Dans le chapitre consacré aux hydrocarbures aromatiques, une attention toute particulière a été donnée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui constituent un groupe de polluants environnementaux reconnus cancérigènes pour l'Homme.

Avec les exemples du naphthalène, du benzo(a)pyrène et du dibenzo(a,h)anthracène, il est souligné l'importance de la structure moléculaire, de la métabolisation et de la stéréochimie des métabolites ultimes, dans l'expression de la toxicité.

Ainsi, parmi les très nombreux hydrocarbures polyaromatiques, seuls certains présentent un potentiel mutagène et cancérigène alors que les voies de métabolisation qui font intervenir les monooxygénases à cytochromes P-450 sont communes à tous.

L'étude des mécanismes moléculaires de la toxicité des HAP a permis de mettre en évidence une caractéristique structurelle essentielle à l'expression du potentiel mutagène et

cancérogène. Il est montré l'importance de la formation de métabolites de type diol-époxydes dans la région "baie" de ces hydrocarbures polyaromatiques et le rôle essentiel de la stéréochimie de ces diol-époxydes dans l'expression de la génotoxicité. L'efficacité ou non des réactions de détoxification en présence de transférases est aussi un facteur déterminant.

Les HAP ont la capacité d'influencer leur propre métabolisation en régulant l'expression des gènes des mono-oxygénases à cytochrome P-450. De ce fait, ils augmentent la formation de certains de leurs métabolites génotoxiques et déséquilibrent les voies de synthèse des hormones stéroïdiennes. Le rôle du récepteur de l'aryl hydroxylase (récepteur Ahr) dans ce mécanisme d'induction est bien démontré.

D'autre part, les HAP et tout particulièrement leurs métabolites hydroxylés présentent une structure moléculaire qui mime celle des hormones stéroïdiennes. Ils sont dès lors en mesure d'interférer directement avec les récepteurs cellulaires de ces hormones. En gênant les voies endocriniennes, ils peuvent être mis en cause dans des phénomènes de reprotoxicité et rentrent dans la grande classe des perturbateurs endocriniens dont on a jusqu'à présent négligé l'impact sur la communication hormonale et sur la reproduction.

La famille des HAP constitue un modèle particulièrement intéressant pour les études de toxicochimie. Ils présentent une large gamme de propriétés physicochimiques. Plus de 100 congénères ont été identifiés dans cette série chimique, sans compter les nombreux métabolites et autres dérivés (nitroHAP...) qui se montrent souvent plus toxiques que les composés parents. A cette diversité structurale, s'ajoutent des mécanismes moléculaires de toxicité très complexes, diversifiés et encore actuellement en cours d'étude.

Par ailleurs, avec les hydrocarbures polyaromatiques qui se présentent principalement sous la forme de mélanges complexes de nombreux congénères, on se trouve confronté à des effets de synergie ou d'antagonisme, dont on commence à peine à entrevoir la complexité et celle de leur évaluation toxicologique. Il est ici fait appel aux facteurs d'équivalence toxique (TEF ou TEQ) sur le principe de ceux développés pour d'autres composés toxiques bien connus, les dioxines.

Au cours de cette étude, il a donc été souligné à partir de l'exemple des hydrocarbures, le rôle des propriétés physicochimiques sur le comportement et le devenir des produits chimiques dans l'environnement ainsi que sur les voies de pénétration et leur répartition dans l'organisme.

Il a été également mis en évidence l'influence des nombreuses enzymes de métabolisation (monoxygénases à cytochrome P-450, époxyde-hydrolase, transférases...) sur l'expression de la toxicité.

Les capacités de métabolisation puis d'élimination sont intimement liées au patrimoine génétique propre à chaque organisme. Les différences interspécifiques sont souvent très marquées, ce qui rend les données de toxicologie expérimentale difficilement extrapolables à l'Homme. Par ailleurs, il est noté l'importance des susceptibilités individuelles (populations à risque) et plus particulièrement du polymorphisme génétique (études des mutations au niveau des gènes de métabolisation, de détoxification, de réparation de l'ADN...) qui justifie l'essor actuel de la toxicogénomique.

La toxicochimie, en expliquant les mécanismes moléculaires de la toxicité, permet d'évaluer la probabilité de la survenue de tels mécanismes chez différents organismes ou bien avec des composés chimiques apparentés. La toxicochimie se présente ainsi, en s'appuyant sur les relations structure/activité toxique, comme une base essentielle pour la recherche et le développement de nouvelles molécules chimiques moins agressives pour les organismes vivants et l'environnement.

Certains produits chimiques sont des éléments essentiels à la vie qui peuvent s'avérer parfois de redoutables toxiques. L'approche toxicochimique associe des informations sur les propriétés physicochimiques des composés avec leur capacité à pénétrer dans l'organisme, à s'y répartir puis à interagir avec leur cible biologique spécifique ainsi que leur possibilité d'interactions avec les différents écosystèmes. La toxicochimie peut ainsi permettre de proposer des produits de remplacement capables d'être substitués à des composés présentant des risques pour la santé des utilisateurs et pour l'environnement.

L'évaluation des effets toxiques des produits chimiques doit être globale. La toxicologie se doit de prendre en compte aussi bien les propriétés toxiques intéressant l'Homme lui-même (toxicité humaine) que celles liées à l'environnement (écotoxicité). Il s'agit ici non seulement de mettre en évidence l'influence directe (dioxines, polychlorobiphényles, pesticides...) ou indirecte (gaz à effet de serre, composés organiques volatils, allergènes...) sur la santé humaine, de la présence et du devenir des composés toxiques dans l'environnement, mais également les effets sur l'environnement lui-même.

Le rôle primordial des interactions moléculaires et plus particulièrement dans les phénomènes de toxicité à long terme, doit encourager à considérer les multiples expositions (professionnelle, environnementale, domestique, voire médicamenteuse) dans les processus d'évaluation des risques sanitaires. Ces interactions concernent les molécules organiques, les composés organominéraux et minéraux (inorganiques) mais également des paramètres physiques (température, rayonnement...).

L'importance en toxicologie, aussi bien des contraintes environnementales que sociales comme les habitudes alimentaires (primordiales dans la défense contre les xénobiotiques toxiques), la consommation de tabac, d'alcool ou de drogue, n'est plus à démontrer et se traduit très logiquement aujourd'hui par l'élaboration d'un Plan National Santé-Environnement.

Une telle approche globale milite bien entendu en faveur d'un décloisonnement entre les différentes agences en charge de la santé de l'Homme et de l'Environnement ou de la création d'une Autorité Supérieure de Santé Humaine et Environnementale capable de gérer l'ensemble de ces problèmes.

Il en est de même pour la définition d'une politique environnementale efficace qui nécessite une approche mondiale, tout du moins dans un premier temps, européenne car le chemin est semé d'embûches et promet d'être long pour le mener à terme.

Bien entendu, la démarche toxicochimique peut s'appliquer aux composés organominéraux et aux produits minéraux pour lesquels il faut s'appuyer sur la spéciation, c'est-à-dire la prise en compte des différentes espèces chimiques intervenant dans les processus toxiques et écotoxiques. Les interactions entre les produits inorganiques et les

composés organiques sont certainement beaucoup plus importantes que l'on imagine généralement (par exemple amiante et HAP).

En conclusion, il apparaît que la toxicochimie, discipline nouvelle et novatrice peut contribuer à une meilleure mise en place de la prévention des risques chimiques en milieu professionnel et à une meilleure protection de l'environnement.

Cette approche originale correspond, à une démarche prospective qui, bien comprise et bien exploitée, pourra être un élément important dans l'évaluation des risques chimiques dans notre société moderne, laquelle s'appuie pour une grande part sur les produits chimiques pour se développer et s'épanouir.

This study aimed to specify the contribution of the toxicochemistry in the evaluation of organic chemicals toxicity. It describes how a toxicochemical approach can help with toxicity prediction of foreign chemicals known as "xenobiotics" toward living organisms and how toxicochemistry can take an active part in the chemical risk prevention everywhere chemicals are present (at home, workplace, environment...).

In a context of an increasing informations request from the human health and environmental protection actors (agencies, industrialists, scientists, media...), the toxicochemical approach is proposed here for a family of organic pollutants, the hydrocarbons.

Hydrocarbons are the simplest organic compounds, which carry the chemical structure of almost all the other organic compounds.

First of all, basic elements for comprehension of the toxicochemical approach are given and the positioning of toxicochemistry in the toxicological risk assessment is defined.

Toxicology is the science which studies harmful products formerly called "poisons". It records their effects on various biological systems. Toxicology aims to specify the levels of exposure which must guarantee the safety of the human being and of his environment in regard to chemicals having immediate as well as delayed harmful effects.

Nowadays, toxicologists do not satisfy themselves to highlight toxicity phenomena or pathologies observed at the time of aggressions by chemicals. They have a much more investigating approach and have to elucidate molecular mechanisms implied in toxic processes.

Toxicochemistry, as we proposed since 1979, is defined as a multidisciplinary approach at the boundary of chemistry and biochemistry which is perfectly registered in this logic. Indeed, in joining together knowledges of chemistry and of the other disciplines implied in toxicology, toxicochemistry allows a better understanding of the interactions between xenobiotic chemicals and their biological targets in order to study toxic processes at cellular and molecular level in living organisms.

Toxicochemistry identifies and describes molecular mechanisms involved in toxic processes and establishes relations between a chemical structure and the toxic activity of a chemical. So, the toxicochemical approach requires skills not only in chemistry (chemical nature, structure, physico-chemical properties...), but also in biology (cellular and molecular biology, biochemistry and physiology), in environment (studies of various ecosystems...), without forgetting medical knowledges, essential for describing the observed pathologies.

In this study, it will be underlined on several occasions, the major role of the physico-chemical properties (volatility, solubility...) and of the chemical reactivity (acido-alkalinity, oxydo-reduction, complexation...) in the adverse effects of poisons on biological systems.

Hydrocarbons are organic compounds which contain only carbon atoms bound to other carbon atoms (C-C) and/or with hydrogen atoms (C-H). Hydrocarbons are essential components of the living matter but represent major environmental pollutants too, resulting from great carbonaceous reserves of the Earth (coal, oil, natural gas ...).

The hydrocarbons family gathers very different compounds presenting a great variety of physico-chemical properties. They can be classified in chemical "subfamilies" or series which are excellent models for toxicochemical studies.

Hydrocarbons are used as raw materials or solvents in the industry and also are found in numerous domestic goods. Moreover, they are constant natural elements of our environment.

Elementary concepts of organic chemistry like nomenclature, classification and physico-chemical properties of these compounds are recalled, without returning in detail.

Natural and anthropic hydrocarbons sources are listed, their economic weight and impact on various compartments of the environment (air, water, ground, fauna and flora) discussed. The influence of industry is shown through the hydrocarbon exploitation at the level of the atmospheric pollution (greenhouse gas effect, volatil organic compounds), liquid releases and waste management. A very particular attention is carried out to petroleum and petrochemical industries, undeniable pillars of the industrialized world.

Troubles met in the toxicological evaluation of petroleum products and those related to the health risks assessment are presented. The mixtures complexity and the extent of hydrocarbons physicochemical properties show all their influence on the fate in the environment, the metabolization and biological breakdown of these omnipresent chemicals.

Major purified hydrocarbons used in the industry as gas, aromatic solvents and monomers (alkanes, olefinic hydrocarbons, polyaromatic hydrocarbons) are presented. Alkynes, compounds of less significance, will be not taken into account in this monography, especially focused on the economic and ecological importance of hydrocarbons.

Toxicology databases have been indexed. Experimental and human toxicity datasets are brought back for each retained compound. Metabolisation pathways and molecular mechanisms involved in the expression of toxicity are described. The importance of metabolisation pathways and more particularly, the role of the oxydative metabolism is underlined comparing bacterial dioxygenases which take part in the breakdown of hydrocarbons in the environment to those of the mammals (cytochrome P-450 monooxygenases) involved in the xenobiotics detoxification.

On the other hand, numerous xenobiotics are not toxic by themselves but require to be transformed to act on biological targets. They are indirect poisons, named "protoxic" of which the reactive entity (formed following hydrolization or metabolisation) corresponds to the ultimate poison which will act on the biological target.

The metabolism, which role is to ensure the transformation of lipophilic compounds into more water-soluble products, is classically held in two steps: in a first step, by adding a reactive function on the molecular frame and then, by transferring a small polar molecule on this function.

Thus, saturated hydrocarbons (alkanes) undergo a "functionalization" reaction leading to alcohols, less lipophilic and more hydrophylic. This hydro-solubilization step avoids the storage in fatty compartments and must be regarded as beneficial for the organism. However, this is the transfer reaction called "conjugation step" which is really regarded as being the

detoxication step. During the functionalization step, reactive metabolites more toxic than the parent compounds appear and are often responsible for the process of intoxication itself.

Alkanes, lacking any chemical function, show a low reactivity. They are metabolized in alcohols following oxidation catalysed by cytochrome P-450 monooxygenases. These alcohols are eliminated in the urines as glucuronide or sulphate conjugates after the transfer of a glucuronic acid or activated sulphate. Because of their affinity for lipids (lipophily), the acute toxicity of alkanes is mainly located in fat tissues (central nervous system and sometimes peripheral) and correspond to a direct interaction between the hydrocarbon and biomembranes components. Successive oxidations of the hexane (linear compound with 6 carbon atoms) lead to the synthesis of the hexan-2-ol then of the hexane 2,5-dione. This last very reactive metabolite, is the ultimate poison causing neuronal polyneuropathy.

The toxicochemical approach helps in the identification of the toxicophore, structural feature or moiety responsible for the toxic activity, which is in this example, a 2,5 diketone (gamma diketone) very reactive with respect to free NH_2 in neurofilaments proteins. Thus, it becomes possible, comparing the physico-chemical and biotransformation properties of related compounds to privilege the use of less hazardous alkanes (for example pentane, cyclohexane or even better heptane) instead of hexane. The final choice also requires to take into account the physico-chemical parameters (inflammability, explosiveness...), the cost and the environmental impact as well.

Olefinic hydrocarbons and other ethylenic compounds i.e. styrene which present at least, a double bound between two atoms of carbon ($\text{C}=\text{C}$), are central elements in petrochemistry. Indeed, the chemical reactivity of this double bound is used as support with many polymerization reactions, outcome with various products of large economic importance like polymers and copolymers. The ethylenic double bound shows also all its importance in living organisms by introducing the concept of cis-trans isomerism (now E-Z) essential for biological compounds (unsaturated fatty acids...) as well as for xenobiotics of which reactivity is related to the geometrical isomerism.

The ethylenic double bound is a privileged site of metabolism by cytochrome P450 monooxygenases. Oxidation reactions catalysed at double the bounds level, lead to the formation of epoxide derivatives more reactive and very toxic. These metabolites are involved in the formation of adducts on biological macromolecules (proteins, nucleic acids...). Epoxide structure is identified as the toxicophore found in dienic compounds (1,3-butadiene...) and other functionalized olefinic hydrocarbons (vinyl chloride, styrene...).

Aromatic hydrocarbons (or arenic hydrocarbons) are characterized by the presence of a benzene cycle conferring very particular physical, chemical and physiological properties on them.

In the case of the benzene, the simplest aromatic compound, metabolism pathways studies show how a long-term intoxication leads to anaemias and/or leukaemias after a specific attack of blood cells formed in bone marrow. Hydroquinone and other polyphenolic metabolites seem here to play a major role in the benzene induced myelotoxicity. Indeed, their self-oxidation gives rise to the ultimate poisons of quinoid type which can bind in a covalent way on biological macromolecules. The implication of phenol, the major metabolite derived from benzene, in the expression of this myelotoxicity is also significant.

In the chapter dedicated to aromatic hydrocarbons, a very detailed attention is given to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) which represent a group of environmental pollutants carcinogenic for human.

Through the examples of naphthalene, benzo(a)pyrene and dibenzo(a,h)anthracene, it is underlined the role of the molecular structure, of the metabolisation pathways and of the ultimate metabolites stereochemistry, in the toxicity expression. Thus, among many polyaromatic hydrocarbons, only some of them have a mutagenic and carcinogenic potential whereas metabolization pathways of which the cytochrome P-450 monooxygenases ones, are common to all. The molecular mechanisms of PAH toxicity studies allow to highlight a structural characteristic, essential with the expression of the mutagenic and carcinogenic potential. It is shown, the importance of the diol-epoxide metabolites formation in the "bay" region of these polyaromatic hydrocarbons and the role of the stereochemistry in the genotoxic activity. Lacking effectiveness in detoxication pathways by transferases is also a determinant factor.

PAH are able to influence their own metabolism in controlling the cytochrome P-450 mono-oxygenase genes expression. They increase the synthesis of genotoxic metabolites and can unbalance the synthesis pathways of the steroid hormones. The role of the aryl hydroxylase receptor (Ahr) in this induction mechanism is well shown.

Moreover, HAP and some hydroxylated metabolites have a molecular structure similar to the steroid hormones one. Consequently, they are able to interfere directly with the cellular receptors of these hormones. By interacting with the endocrine pathways, HAP can be blamed in phenomenon of reprotoxicity and be considered as endocrine disrupting substances (EDSs) of which the impact on the hormonal communication and on the reproduction have been until now neglected.

The PAH family represents a particularly interesting model for toxicochemistry studies. PAH have a broad range of physico-chemical properties. More than 100 congeners have been identified in this group, without taking in account numerous metabolites and derived compounds (nitroPAH...) often more toxic than the parental compounds. In addition to this structural diversity, very complex and diversified molecular mechanisms of toxicity are still currently under study.

Polyaromatic hydrocarbons are found mainly as complex mixtures. Then, we are confronted to synergistic or antagonistic effects of which we start hardly to foresee the complexity and the difficulty of the toxicological assessment. It is made call here with the toxic equivalence factors (TEF or TEQ) based on the principle of those developed for other well known poisons, the dioxins.

In this study, it was underlined with the example of hydrocarbons, the role of the physico-chemical properties on the behaviour and the fate of a chemical in the environment and on the penetration and the distribution pathways within the organism. It was also highlighted the importance of metabolisation enzymes (monooxygenases cytochrome P-450, epoxy-hydrolase, transferases...) on the expression of toxicity.

The potential of metabolisation and the rate of elimination are closely related to genetic inheritance specific to each organism. With very marked interspecific variations, experimental toxicology datas are not easily extrapolated to human. In addition, the

importance of inter-individual susceptibilities (high-risk population) is well-known and more particularly that of genetic polymorphism (changes in the expression level of genes involved in different metabolism and detoxification pathways, DNA repair ...) justifying the current expansion of toxicogenomic studies.

Toxicochemistry, explaining the molecular mechanisms of toxicity, allows to assess the probability of occurrence of such molecular mechanisms in different organisms or with related chemical compounds. Toxicochemistry, as based on structure/toxic activity relationships, is an essential tool for research and development of new chemicals, less aggressive for living organisms and their environment. Some chemical compounds are elements, essential with life which can sometimes be active poisons.

Toxicochemistry associates data about the physico-chemical properties of the compounds, to their capacity to penetrate in the organisms, to be distributed and to interact with their specific biological target and then with their possibility to interact with different ecosystems. Then, toxicochemistry can advise surrogate compounds rather than compounds presenting health hazards for the user and the environment.

The toxic effects evaluation of chemicals must be a global approach. Then, toxicology must take into account not only the toxic properties interesting the human himself (human toxicity) but also those related to the environment (ecotoxicity). The point is not only to highlight the direct (aromatic dioxins, polychlorobiphenyls, pesticides...) or indirect influence (greenhouse gases, volatile organic compounds, allergens...) of the presence of toxic compounds in the environment towards the human health but also towards the environment itself.

The principal role of molecular interaction mechanisms and more particularly in long-term toxicity phenomena, must encourage to consider the multiples ways of exposure (professional, environmental, domestic, drugs...) in health risk assessments. These interactions relate to organic molecules, organo-mineral compounds and minerals (inorganic) but also to physical parameters (temperature, radiation...).

The importance in toxicology of the environmental and social constraints like food habits (essential in fighting against toxic xenobiotics), smoking habits, alcohol or drug consumption, is not any more to show and lead to the establishment of a National Health-Environment Plan.

One such global approach militates in favour of a proactive partnership between the different agencies involved in the human and environmental health, or in favour of the creation of a High Authority of Human and Environmental Health able to manage the problem as a whole.

It is the same for the definition of an effective environmental plan requiring a world-wide approach, at least initially at the European level. Of course, the toxicochemical approach can be applied to the organo-mineral compounds and to the minerals for which it is necessary to take in account the speciation, i.e. the various chemical species intervening in toxic and ecotoxic processes.

Interactions between inorganic and organic compounds are definitely much more important than we generally consider (for example asbestos and PAH).

In conclusion, toxicology, a new and innovative approach, can contribute to the improvement of the chemical risks prevention in the professional environment and to a best protection of the environment. This original prospective approach well understood and applied, could take a major part in the chemical risk assessment in our modern society.