

DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE



André PICOT, Président de l'ATC-Paris

Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de Travail (SCOEL, Luxembourg)

GSM int'l +33 6 10 82 44 21 - andre.picot@gmail.com

Bruno Van PETEGHEM, Trésorier de l'ATC-Paris

Ergonome, GOLDMAN Environmental Prize (2001),
Conseiller Municipal de NEUCHÂTEL-HARDELOT (Pas-de-Calais - 62152)

Coordonneurs

André PICOT
Président de l'ATC-Paris
Toxicochimiste

Jean DUCRET
ATC-Paris
Physicochimiste

Association Toxicologie-Chimie de Paris

9^{bis} rue Gérando
75009 Paris - FRANCE

07 85 15 72 51
atc@atctoxicologie.fr
<http://www.atctoxicologie.fr>

Contact ATC-Paris

Jennifer OSES
ATC-Paris
Écotoxicologue

GSM int'l +33 681 196 665
Jennifer_oses@orange.fr

4 p.





DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE

SOMMAIRE

- 1.1 AINSI SONT NÉES LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE, UNE AVENTURE PASSIONNANTE.**
- 1.2 DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE : LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE.**
- 1.3 LA TOXICOCHIMIE : OU COMMENT INFORMER ET FORMER LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ SUR LES RISQUES CHIMIQUES.**
- 1.4 L'ATC-PARIS, UNE LONGUE AVENTURE DE BÉNÉVOLES.**

Tous ces documents sont régulièrement actualisés.

Les trois premiers articles sont consultables sur le site de l'ATC : <http://www.atctoxicologie.fr>

Le quatrième article est accessible aux adhérents de l'Association Toxicologie-Chimie (ATC de Paris et ATC de Nouvelle-Calédonie).







DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE

1.1

AINSI SONT NÉES LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE

Une Aventure passionnante !

Si le vingtième siècle a été celui de l'ère industrielle, sans oublier son cortège de drames humains et les agressions constantes de l'environnement, le 21^{ème} siècle devrait être – si on se permet de rêver – celui qui verra arriver la joie de vivre des êtres vivants, accompagnée du respect de l'environnement sur la Terre.

Effectivement c'est un doux rêve... mais qu'en est-il actuellement ?

En fait, il ne semble pas qu'on en prenne le chemin ! Nous ne pouvons qu'être déçus des résultats que nous étions en droit d'attendre de diverses initiatives, telles que les promesses « électoralistes » du Grenelle de l'environnement ou les réunions mondiales qui se succèdent régulièrement sur l'avenir de l'environnement... la prochaine en décembre à Paris devrait, paraît-il être décisive !!

Si on se limite à la France, le constat du manque d'intérêt à l'égard des risques chimiques et le manque de conviction de nos dirigeants, tant industriels que politiques ne peut nous encourager à l'optimisme.

Pourquoi une telle indifférence, ou même récuser la réalité de ces risques ?

C'est pourtant une réalité que chacun peut chaque jours constater : ceux qui ont le pouvoir de décision ont toujours privilégié les bénéfices, face aux enjeux du rapport « bénéfice-risque ». De ce fait, dans de nombreux secteurs d'activité qui nous concernent : chimie industrielle, métallurgie, nanomatériaux, pétrochimie, pesticides....d'énormes lacunes dans le domaine de la prévention des risques, sont toujours présentes et le pire, celles-ci ne font que s'aggraver !

Alors, pourquoi s'émouvoir de l'explosion d'AZF dans la belle ville rose, ou de l'échouage côtier de pétroliers géants...Peut-être est-ce le prix à payer pour le développement démentiel de notre monde industriel, où seul compte le profit... même s'il peut être

déficitaire, comme il peut l'être aux États-Unis pour l'extraction des hydrocarbures de schiste... vraiment une triste réalité !

Tous ces tragiques accidents ne sont en fait que le reflet mondial de drames chimiques plus personnalisés, comme ceux d'**agriculteurs** (ou de leurs troupeaux) victimes de l'agressivité de **Pesticides usuels** et qui par ailleurs empoisonnent leurs sols avec des **fertilisants**, imprégnés par exemple de **Cadmium**. Mais en fait, a-t-on vraiment envie de s'en occuper, tant le changement climatique mondial, semble plus préoccupant ?

Prendre en charge, même très modestement, l'**Information** et la **Formation** de tous ceux qui sont victimes de l'**agression des produits chimiques**, tels sont les **objectifs** que nous nous sommes fixés depuis une vingtaine d'années et que nous poursuivons au milieu d'une coupable indifférence de tous ceux dont le rôle serait de se soucier de la **Prévention des Risques chimiques**... en fait, à chacun ses priorités !

Malgré ce contexte guère stimulant, c'est pourtant dans cette voie que s'est engagée, l'**Association Toxicologie-Chimie** (ATC-Paris). Née en 1989 d'une poignée de scientifiques et de préventeurs, l'ATC s'est donnée comme mission d'œuvrer pour **préserver la Santé de tous ceux qui travaillent avec des Produits chimiques**, mais aussi de **protéger notre Environnement**.

Comment est née cette **nouvelle approche préventive**, associant intimement la **Chimie** et la **Toxicologie**, dont le mariage a abouti à la **Toxicochimie** et que nous avons décidé de développer en créant à Paris l'**ATC** ?

Sans vouloir personnaliser cette longue traversée, tout est parti de l'aventure passionnante vécue en tant que chimiste débutant dans le **groupe pharmaceutique** parisien **Roussel-Uclaf** et ceci avec une soixantaine de chercheurs, dont le rêve commun était de réaliser la **première synthèse totale** (c'est à dire en partant de structures chimiques très simples) d'une **molécule stéroïde contraceptive**, pour en faire la « **pilule française** ».

En tant que chimiste organicien, je ne peux m'empêcher de vous imposer quelques formules, que vous devez percevoir comme les calligraphies d'un langage de spécialiste !

Tout d'abord, c'est quoi un **Stéroïde** ?

C'est une **molécule organique**, formée de **Carbone lié à de l'Hydrogène**.

C'est donc un **Hydrocarbure**, dérivé du **Cholestérol**, un **alcool cyclique gras naturel** que l'on regroupe dans la famille des **Lipides** (dans le langage courant, les graisses).

Pour construire le squelette d'un **Stéroïde**, il faut beaucoup de persévérance, d'autant plus que dans le projet initial de mon ami Edmond Toromanoff, il avait imaginé, de partir d'un Hydrocarbure possédant seulement deux cycles (contre 4 pour un stéroïde), à savoir le **Naphtalène**. Il s'agit d'un composé autrefois bien connu, car il était à la base des boules de Naphtaline, un antimites à cette époque apprécié.

Pour aboutir à la **Triénolone**, la molécule souhaitée à activité contraceptive, vous pouvez imaginer la complexité des multiples réactions mises en jeu...simplement résumées dans le schéma 1 qui vous montre, que nous avons, après beaucoup de difficultés, seulement ajouté deux cycles, lesquels étaient disposés dans l'espace d'une façon précise, ce qui est pour un chimiste, très compliqué !

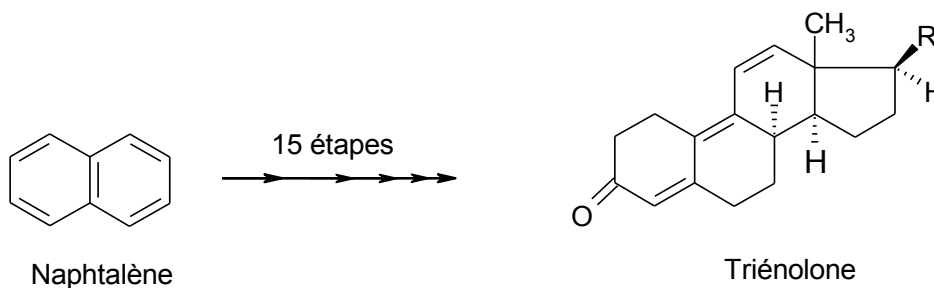


Schéma 1 : Synthèse totale de la Triénolone à partir du Naphtalène

Ce fut un pari réussi, car la molécule finale était un **excellent contraceptif**, mais malheureusement, c'était aussi un **toxique redoutable pour le foie**. Une magnifique performance chimique, mais un désastre thérapeutique !

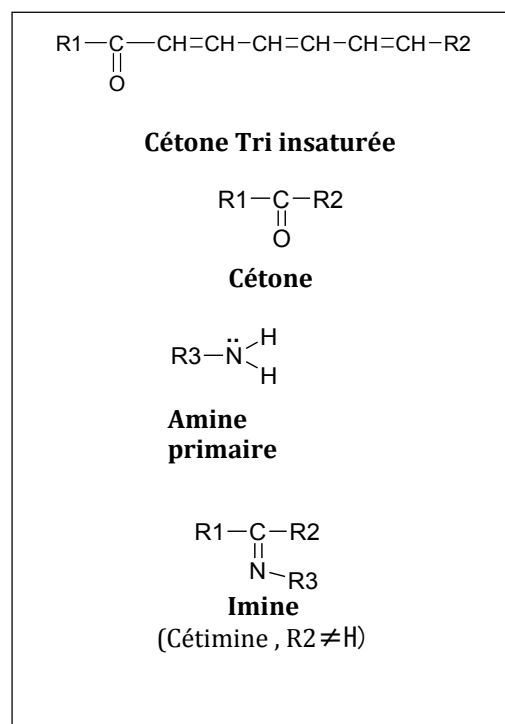
Ainsi va la Chimie. On ne réussit pas à tous les coups !

Une telle déconvenue ne peut que profondément marquer un chimiste, par ailleurs sensibilisé à la Biologie et qui à l'époque se posait déjà la simple question: « aurait-on pu prévoir cet effet secondaire rédhibitoire ? »

Certainement pas dans les années 60, mais maintenant ?

Sans rentrer dans les détails chimiques, il faut savoir qu'actuellement un chimiste ayant identifié sur la structure de la **Triénolone** (schéma 1) une fonction oxygénée de type **Cétone** (un enchaînement comportant un Carbone lié à un Oxygène par une double liaison, comme l'indique le schéma ci-contre) va s'interroger.

Comment cette fonction **Cétone**, qui par ailleurs dans la **Triénolone** est liée à trois doubles liaisons (qui vont l'activer) et que l'on va nommer **Cétone tri insaturée**, peut rester insensible à un apport d'électrons, dont par ailleurs, elle est chimiquement en manque ?



C'est ce qu'en Chimie, on nomme de la **réactivité**.

En effet, une **Cétone** qui, chimiquement, est déficiente en électrons peut facilement accepter les électrons venant, par exemple, d'une fonction azotée, comme celle d'une **Amine primaire** (une fonction organique azotée, dérivée de l'Ammoniac) en donnant naissance à une nouvelle fonction dénommée **Cétimine**, une **Imine**, formée à partir d'une **Cétone** et ceci en éliminant une molécule d'Eau, comme l'indique le schéma 2.



Schéma 2 : Formation d'une Cétimine à partir d'une Cétone et d'une Amine primaire

Si l'on transpose ce type de réaction au niveau d'une **cellule vivante**, quelles sont les **molécules biologiques**, capables d'apporter ainsi une fonction **Amine primaire** ?

Les plus courantes sont les **Protéines** possédant dans leur structure un **Acide aminé** (l'unité de base des Protéines) : par exemple la **Lysine** (Lys), qui présente une fonction **Amine primaire terminale** ($R-NH_2$).

De telles **Protéines** ($P_r - NH_2$) sont capables de réagir par leur **fonction Amine terminale** avec une fonction **Cétone** pour former une **Cétimine** et ceci en éliminant une molécule d'Eau (H_2O) comme l'indique le schéma 2.

Selon toute vraisemblance, c'est ce qui peut se passer avec la **Triénolone** dont la fonction cétonique tri-insaturée (donc très réactive) va être attaquée par la fonction Amine primaire de Protéines hépatiques, entraînant leur dégradation, ce qui peut aboutir à leur dégénérescence et, en final, à la transformation des cellules hépatiques en cellules tumorales, d'où l'apparition d'un cancer du foie. Ce type de réaction peut aussi bien se dérouler avec une Cétone simple (comme indiqué sur la voie I), qu'avec une Cétone tri-insaturée simple (voie II) ou avec la Triénolone (voie III), molécule stéroïde possédant un enchainement cétonique tri-insaturé et très réactif.

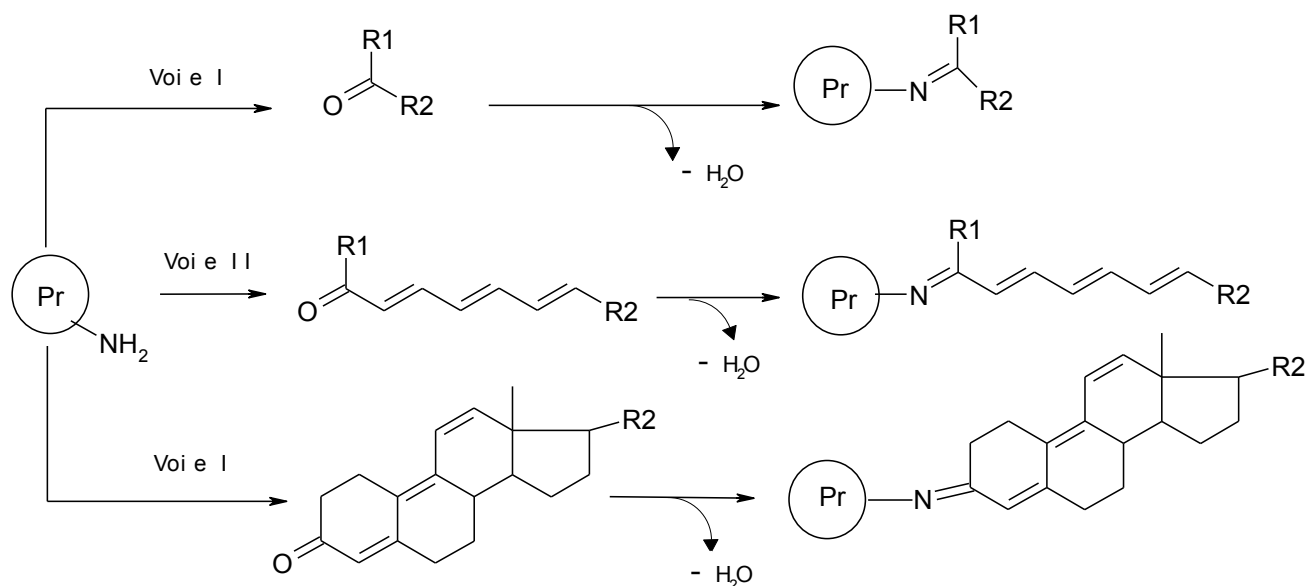


Schéma 3 : Réaction d'une Protéine à fonction Amine primaire avec des Composés cétoniques

Personnellement, une telle mésaventure m'avait interpellé. Pouvait-on en effet imaginer, à l'avance, les effets toxiques d'une molécule donnée, seulement en examinant sa structure chimique ?

Mon arrivée au **CNRS**, en **1963**, me donna la possibilité d'une part de perfectionner ma formation en Chimie et en Biologie (à la faculté d'Orsay) et ensuite, avec mes amis, Noël Barbichon responsable de la formation des chercheurs au CNRS et Pierre Potier, futur directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif sur Yvette) et père de deux anti-cancéreux majeurs, de développer pour nos collègues, une **École de**

formation, à l'interface de la Chimie et de la Biologie...des sessions de 8 jours renouvelables annuellement, ce qui durera 12 ans, chiffre mythique car dès 1989, je fus directeur de **l'Unité de Prévention du Risque Chimique** (UPS 831) du CNRS et ceci aussi pour 12 ans. A la même époque, je fus nommé **expert français auprès de l'Union européenne** pour la **fixation des normes des produits chimiques en milieu de travail** (**Commission SCOEL, Luxembourg**).

Au démarrage de la **formation permanente** du CNRS, nous avons proposé en **1979** des **cours de Perfectionnement scientifique à l'interface de la Chimie et de la Biologie**. Le 1^{er} **thème** consacré à la **Toxicologie**, fut résumé dans un ouvrage « **l'Aspect biochimique de la Toxicité de diverses Substances chimiques** » [1].

Poursuivant ma collaboration avec mes deux collègues du Groupe Roussel, Jean-Cyr Gagnault (un pharmacochimiste) et Rémy Glomot (un toxicologue), nous avons édité, en **1984**, une publication dans **l'Actualité Chimique**, périodique de la **Société Française de Chimie (SFC)** sur « **Les Relations entre Structure moléculaire et Toxicité** » [2] qui ensuite nous permettra de proposer la **Toxicochimie**, comme une **Approche préventive contre les risques toxiques** et ceci en s'appuyant sur une **interface de connaissance entre la Chimie et la Biologie**. Immédiatement nos collègues américains développeront ce concept, en créant une sous-discipline au sein de **l'American Chemical Society** : « **Toxicochemistry** », qui se dota d'une revue très appréciée.

Rien de tel en France, mais qu'importe !

Aussi, dans un premier temps, il est nécessaire de définir, ce qu'est la **Toxicochimie**.

La **Toxicochimie**, se situant à **l'interface de la Chimie** (Science des Produits chimiques) **et de la Biologie** (Science du monde vivant, elle-même à base de Produits chimiques), a pour objectif de mieux comprendre les **interactions entre les Produits chimiques**, souvent étrangers aux besoins essentiels des organismes vivants (Produits dénommés **Xénobiotiques**) et leurs **Cibles biologiques**.

La **Toxicochimie**, en tant que discipline frontière, permet une **approche moléculaire à caractère prévisionnel** de la **toxicité d'un Produit chimique** et a été initialement appliquée à la **Chimie organique** [3]. Ultérieurement, la **Toxicochimie inorganique**, prenant en compte les **Produits minéraux**, a été développée [4].

Dans le domaine des **Produits minéraux**, Henri Pezerat (Directeur de Recherche, CNRS, Jussieu) a été parmi les tous premiers à mettre en évidence que la **toxicité des Produits minéraux**, dépendait en grande partie, de l'**espèce chimique** considérée, ainsi que de leur **structure physicochimique** (comme il l'a montré avec l'Amiante) [4].

Comme nous l'avons développé avec Nicole Proust (Ingénieur, Thales, Palaiseau) [5], la **Spéciation** prend de plus en plus d'importance, non seulement pour les **métaux** (mercure, plomb, manganèse, cobalt, vanadium...) et les **non-métaux** (phosphore, soufre, sélénium) mais aussi pour les **éléments mixtes**, comme l'arsenic et l'antimoine [6].

Quant à l'**Écotoxicochimie**, elle doit intégrer tout ce qui se rapporte à la **protection de l'Environnement**. Elle a donc pour objectif de prévenir l'**impact des produits chimiques** sur les différents **écosystèmes**, en tentant de préserver au mieux les générations futures [8].



Toutes ces interactions sont regroupées sur le schéma ci-après :

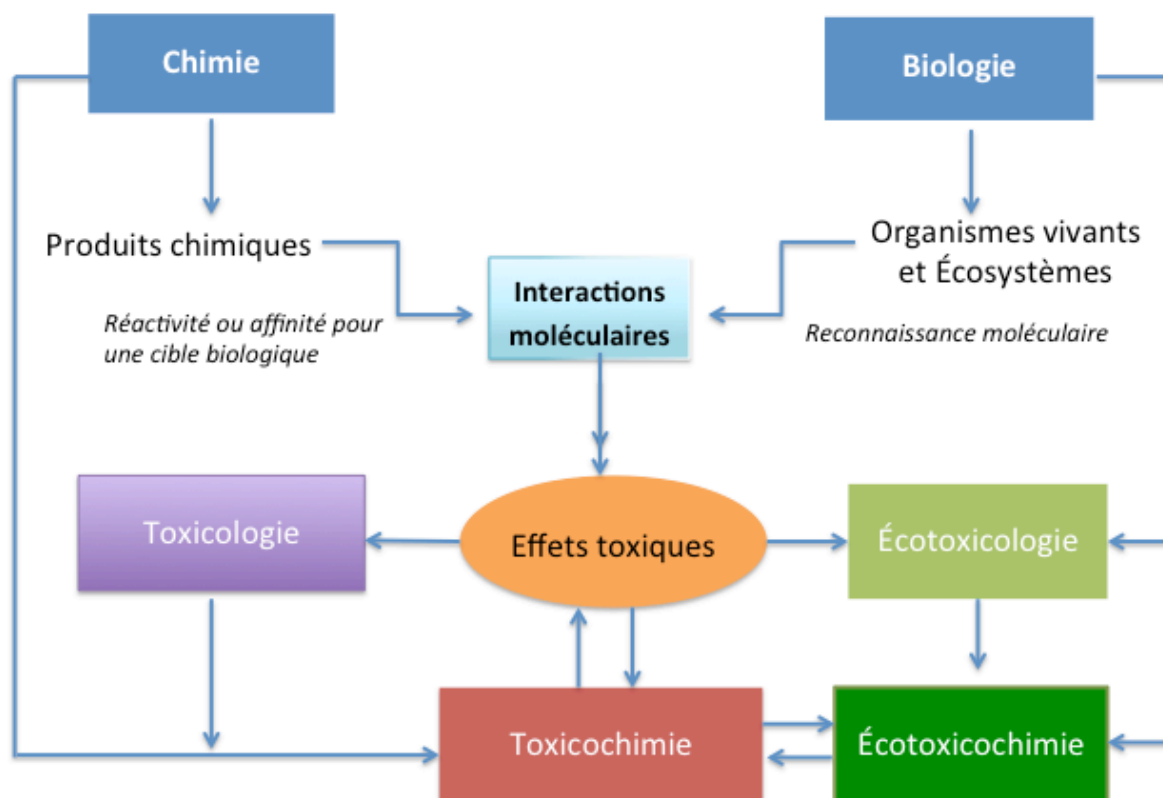


Schéma 4 : La Toxicochimie et l'Écotoxicochimie, deux approches chimiques de la Toxicologie

Ainsi la **Toxicochimie** et l'**Écotoxicochimie**, permettent de mieux comprendre pourquoi les **Produits chimiques** peuvent être d'excellents amis, mais peuvent aussi se comporter, dans certaines conditions, comme de redoutables ennemis pour notre Santé et notre Environnement.

C'est en **1989**, dans le cadre du **Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris** (CNAM) que fut créé, grâce à la ténacité fraternelle de Francis Pétouille et de Michel Gaillardin l'**Association Toxicologie-CNAM** (ATC) qui s'est transformée en **2004** en **Association Toxicologie-Chimie-Paris**, conservant ainsi son autonomie et son sigle ATC. C'est l'**ATC-Paris**, que nous avons développé avec Maurice Rabache, Jérôme Tsakiris, Bruno Van Peteghem et plusieurs collègues et ami(e)s... qu'ils soient ici tous très chaleureusement remerciés.

En **2010**, une petite sœur est née dans le Pacifique, l'**Association Toxicologie-Chimie Nouvelle-Calédonie** (ATC-NC) à Nouméa où s'est développé, dans le cadre du **Centre Associé du CNAM**, un enseignement de Toxicologie, qui se poursuit avec ATC-NC, animée par Isabelle Faisant et Marina Kahlemu.

L'enseignement de la **Toxicochimie**, de l'**Écotoxicochimie** et de la **Toxicologie, fondamentale, industrielle et environnementale**, s'adresse principalement à ceux qui, déjà spécialisés dans le **domaine de la Santé au travail** (médecins du travail, ingénieurs de sécurité, hygiénistes, Intervenants de Prévention des Risques Professionnels, ergonomes, syndicalistes....)[8] ou dans **l'étude de l'impact des Produits chimiques sur l'Environnement** (spécialistes environnementalistes,

écologues, écologistes, journalistes...) [7], désirent approfondir leur connaissance en **Toxicologie** et **Écotoxicologie**.

Cet **enseignement de longue durée** (180 heures) a pour objectif de **donner une formation de grande qualité scientifique** (niveau Master), faisant appel à des **intervenants de haut niveau**, reconnus pour leurs compétences scientifique et pédagogique.

Il ne s'agit pas de former des toxicologues, ni des experts toxicochimistes, mais plus simplement des spécialistes capables de dialoguer avec des collègues de disciplines proches, s'occupant des produits chimiques et de leurs effets sur la santé et/ou sur l'environnement.

Avec leur propre expérience professionnelle, suite à cette approche toxicochimique, ils pourront ainsi devenir d'excellents « experts messagers »... en fait, autant d'experts « non experts officiels », comme le veulent les lois de l'hybridation !

Sans rentrer dans le détail, cette formation (qui nécessite de la part des participants, un très important investissement personnel) permet au final de comprendre comment une **Molécule** donnée possédant par exemple une **fonction qui est porteur de la toxicité** (que nous avons dénommé « **Toxicophore** »), peut interagir avec sa **Cible spécifique**.

De cette **interaction** (qu'on peut considérer comme un dialogue) peut naître soit une **liaison solide**, le plus souvent **irréversible**, soit plus simplement une **association réversible**, qui disparaît lorsque le message est transmis, comme le font par exemple les **Perturbateurs endocriniens**.

Si cette simple approche était bien assimilée par tous ceux qui font de l'expertise en Toxicologie, les Toxicologues et les Médecins légistes y gagneraient en reconnaissance scientifique.

Hormis la **Formation** (depuis plus de 25 ans et plusieurs centaines de personnes formées), **que propose l'ATC ?**

Tout d'abord, beaucoup d'**Informations**, soit par rapport à l'actualité, soit à partir des demandes personnalisées.

Beaucoup de sujets traités (souvent publics) ont entraîné des formations et des conférences en France, dans les Territoires d'Outre Mer et à l'étranger (Espagne, Italie, Grande Bretagne, Suisse, Canada, États Unis, Bolivie, Équateur, Vietnam...), le tout suivi de **documents de synthèse**, dont certains sont accessibles (*) sur le **site de l'ATC** (<http://atctoxicologie.fr>).

À titre d'exemple, quelques sujets traités :

- Colorants alimentaires
- Solvants organiques*
- Des Insecticides organochlorés :
Lindane*, Chlordécone*...
- D'autres Pesticides :
Alachlor/Chlorobenzène*...
- Un Perturbateur endocrinien : le
Diéthylstilbestrol (DES)
- L'Huile frelatée espagnole
- Bhopal
- AZF*
- Le Veau aux Hormones
- Les Prions et la Vache folle*
- La Dioxine*
- Mercure*, Plomb, Cadmium,
Argent*...
- Aluminium
- Cuivre*
- Chrome, Nickel...
- Arsenic
- Antimoine*
- Nanoparticules*
- Gaz de schiste*
- Oxyde d'éthylène et biberons*
- Prothèses mammaires P.I.P*.
- Fuite de « Mercaptans » chez
Lubrizol (à Rouen) *.
- Pollutions des sites miniers *.
- Ebola *
-

Plusieurs de ces sujets ont amené à des **expertises, toujours bénévoles**, dont certaines ont abouti à faire reconnaître l'intoxication, le plus souvent à l'échelle locale mais parfois au niveau national (telle que celle sur l'**Oxyde d'éthylène** dans les biberons pour les bébés prématurés)... Malheureusement beaucoup d'autres expertises s'éternisent, par exemple **l'empoisonnement au Cuivre** dans une ferme alsacienne ou la **contamination des sols** par l'**Arsenic**, le **Plomb**...de **mines laissées à l'abandon**.

L'**ATC**, bien que n'étant pas constituée de Toxicologues de métier, compte tenu de la diversité de formation de ses adhérents, peut néanmoins intervenir, tant dans le domaine de l'**Information**, que dans celui de la **Formation**, sans oublier celui de l'**Expertise**.

Il est essentiel de rappeler que notre **objectif essentiel**, est toujours de rester :

« Au service de tous et en toute impartialité »

*Ce document a été partiellement reproduit dans l'ouvrage : « LES MÉTIERS DE LA SANTÉ FACE AUX INDUSTRIES PHARMACEUTIQUE, AGROALIMENTAIRE ET CHIMIQUE. Quelles formations critiques ? »
[Paul Scheffer](#), Éditions Harmattan. Paris 2015*

Quelques Références

1. Picot. A. 1979.

Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants, produits mutagènes, cancérogènes...).

CNRS, Gif sur Yvette.

2. Picot A, Gagnault J.C, Glomot R. 1984.

Les principaux aspects des relations entre la structure moléculaire et la toxicité.

L'actualité chimique, p 22-28. Janvier 1984.

3. Picot A. 1993.

Approche chimique de la toxicologie

L'actualité chimique, p 51-60. Octobre-novembre 1993.

4. Baudot Ph, Boisset M, Pezerat H, Picot A. 1996.

La toxicochimie inorganique.

L'actualité chimique, p 53-61. Juin-juillet 1996.

5a Picot. A, Proust N. 2006.

Toxicochimie des produits minéraux. Importance de la spéciation.

Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie – Pathologie professionnelle.

5b Picot. A, Proust N. 2015, en cours d'édition.

Toxicochimie et Ecotoxicochimie des produits minéraux. Importance de la spéciation.

Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie – Pathologie professionnelle

6. Picot A Narbonne JF. 2011.

L'Antimoine, un toxique mythique, toujours méconnu.

L'actualité chimique n° 351 et 53-58. Avril 2011.

7. Picot A. Ducret J. 2013.

Sécurité et Prévention des Risques en Laboratoire de Chimie et de Biologie.

Tec.Doc Lavoisier, Paris.

8. Picot A, Montandon F. 2013.

Ecotoxicochimie, appliquée aux Hydrocarbures.

Tec.Doc.Lavoisier, Paris,



DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE

DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE

1.2

DEUX NOUVELLES APPROCHES PREVENTIVES

DU RISQUE CHIMIQUE :

TOXICOCHIMIE ET ECOTOXICOCHIMIE

La **santé des populations** de notre **planète** liée aux **activités humaines**, à leur alimentation et plus généralement à leur **environnement**, doit être une **préoccupation majeure** pour notre **Terre**.

Parmi les **agents contribuant à détériorer la santé**, se trouvent les **Produits chimiques**. Ils sont de plus en plus nombreux et peuvent être responsables de **pathologies** les plus diverses. Certains peuvent agir seuls ou en association, parfois à des **doses extrêmement faibles**, pas toujours détectables.

Comment contribuer à prévenir leurs effets pour améliorer cette situation, qui ne fait que s'aggraver au fil des ans ?

L'**Association Toxicologie-Chimie, ATC** propose **deux approches préventives** originales : la **Toxicochimie** et l'**Écotoxicochimie**

De quoi s'agit-il ?

Dans une première démarche, la **familiarisation avec les Produits chimiques** est nécessaire puisque, il ne faut pas l'oublier, **certains d'entre eux sont essentiels** dans notre monde moderne.

Mais dans **certaines conditions**, souvent liées à de **mauvais usages** ou à un **manque d'information**, les **Produits chimiques** peuvent **nuire à notre Santé** et **contaminer durablement l'Environnement**.

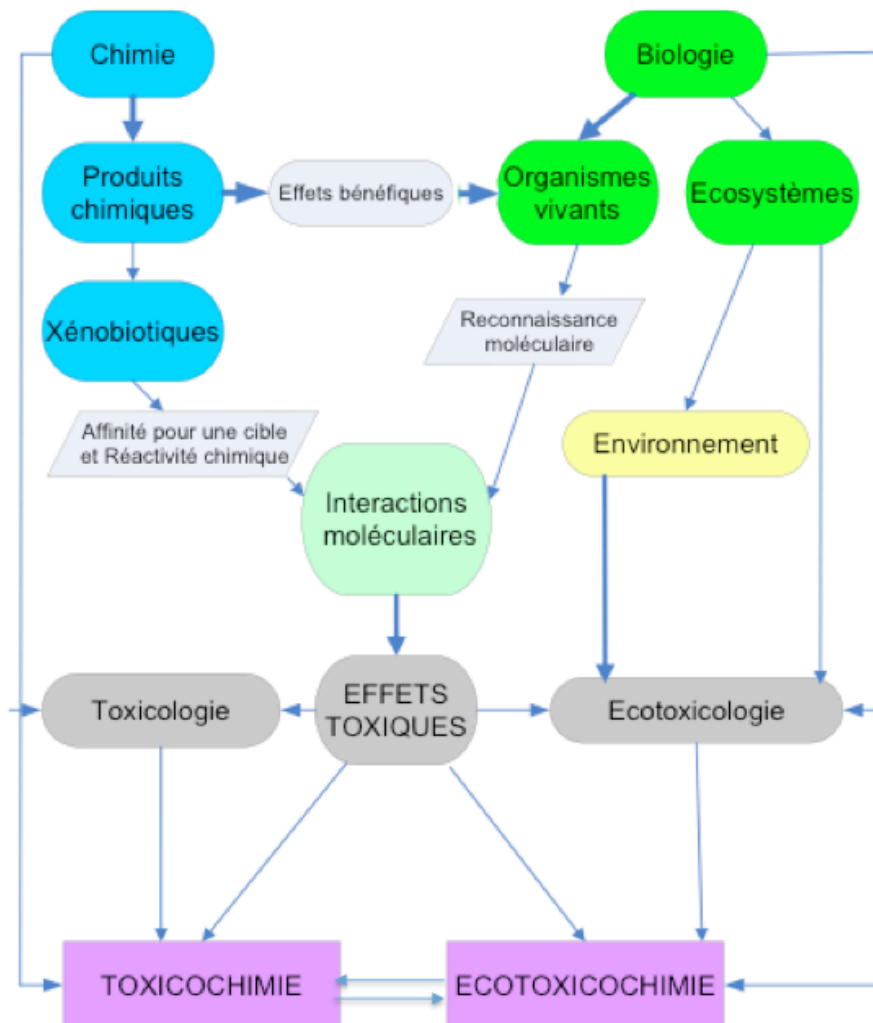
Comment la Toxicochimie et l'Écotoxicochimie, peuvent-elles participer à la Prévention des Risques chimiques ?

Simplement en améliorant la connaissance de leurs effets néfastes, tant par une **information objective** que par des **formations** en adéquation avec **l'évolution des connaissances scientifiques**.

La **Toxicochimie**, se situant à l'**interface** de la **Chimie** (Science des Produits chimiques) et de la **Biologie** (Science du monde vivant, elle-même à base de Produits chimiques), a pour objectif de mieux comprendre les **interactions** entre les **Produits chimiques**, souvent **étrangers aux besoins essentiels des organismes vivants** (dénommés **xénobiotiques**) et leurs **Cibles biologiques**.

Quant à l'**Écotoxicochimie**, elle doit intégrer tout ce qui se rapporte à la **protection de l'Environnement**. Elle a donc pour **objectif de prévenir l'impact des Produits chimiques sur les différents Ecosystèmes** en tentant de **préserver au mieux les générations futures**

Toutes ces interactions sont regroupées sur le schéma ci-dessous :



En résumé, la **Toxicochimie** et l'**Écotoxicochimie** permettent de mieux comprendre pourquoi les **Produits chimiques** peuvent être **d'excellents amis**, mais peuvent aussi se comporter, dans certaines conditions, comme de **redoutables ennemis** pour notre **Santé** et notre **Environnement**.

Créée en 1989, dans le cadre du Conservatoire National de Arts et Métiers de Paris (CNAM), l'**Association Toxicologie-CNAM** (ATC), s'est transformée en 2004 en **Association Toxicologie-Chimie**, conservant son **autonomie** et son **sigle ATC**. Les deux objectifs de l'ATC sont donc :

- **De promouvoir** le Développement et la Transmission des Connaissances en Toxicologie (moléculaire et appliquée), en Toxicochimie et en Ecotoxicochimie,
- **D'assurer** à ses membres la Réactualisation de leurs Connaissances dans le Domaine des Risques chimiques et, en particulier, des Risques toxiques.



DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE

1.3 LA TOXICOCHIMIE : OU COMMENT INFORMER ET FORMER LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ SUR LES RISQUES CHIMIQUES.

Ils sont partout ! Impossible aujourd'hui d'échapper aux produits chimiques. S'ils s'avèrent nécessaires dans de nombreux domaines, ils méritent toutefois d'être analysés et évalués pour leurs impacts réels sur la Santé et l'Environnement. Chimiste devenu Toxicochimiste, mais aussi président de l'Association Toxicologie-Chimie-Paris, André Picot se consacre à alerter les Professionnels de la Santé (Préventeurs techniques et médicaux : Médecins du travail, Ingénieurs de sécurité, Hygiénistes, IPRP...), les Spécialistes en Nutrition, en Environnement, les Syndicalistes, les Écologistes, les Politiques et bien entendu, toute personne intéressée.
Rencontre avec un scientifique passionné et engagé¹.

En 1989, vous avez créé l'ATC, Association Toxicologie-CNAM (devenue depuis 2009 Association Toxicologie-Chimie). Pourquoi une telle structure ?

En France, la Toxicologie est dans un état d'abandon sans commune mesure avec ce qui se passe dans le reste du monde développé. C'est une science laissée pour compte, parce qu'elle s'intéresse au risque – soit la partie négative du profit, du rapport bénéfice risque – or les industriels français ont toujours privilégié uniquement les bénéfices au détriment de l'évaluation des risques. Bien entendu, ce n'est pas le cas pour les médicaments et les

¹ Interview d'André Picot, reportée en partie dans la revue Panda magazine (mai 2010) de WWF France, à qui l'ATC transmet ses remerciements.

Réactualisation, Aout 2015. (<http://atctoxicologie.fr>)

cosmétiques, qui font l'objet d'analyses très spécifiques, mais dans beaucoup d'autres domaines (Chimie industrielle, produits minéraux, pesticides, matériels électroniques, nanomatériaux ...), il y a d'énormes lacunes. L'originalité de notre approche, est de partir du produit chimique lui-même. L'idée est d'essayer de comprendre les processus toxiques, à partir de l'étude de la structure chimique des ions et des molécules. C'est ce que nous avons appelé la Toxicochimie, que paradoxalement les Anglo-Saxons ont bien développé, mais pas les Français !!!

Ultérieurement nous avons intégré l'impact négatif des produits chimiques, qui souvent interfèrent avec l'environnement et ceci en développant l'Écotoxicochimie.

Comment l'ATC agit-elle ?

Notre premier objectif est de transmettre des connaissances en Toxicologie fondamentale et appliquée et ceci grâce à la Toxicochimie et à l'Écotoxicochimie. Nous refusons que ces savoirs se perdent et pour se faire nous développons l'Information et la Formation, qui sont relayées sur notre site Internet (<http://atctoxicologie.fr>). Par exemple, dans le domaine de l'Information qui est une de nos préoccupations importantes, nous proposons des Fiches de synthèse sur les produits chimiques et leurs risques. Chaque Fiche (FTEC) est un travail pluridisciplinaire. La première fiche que nous avons mise en ligne concernait le Nitrate d'ammonium: nous l'avons préparé après la dramatique explosion sur le site AZF de Toulouse, le 21 septembre 2001, explosion dont l'origine, continue d'être inconnue et le sera pour longtemps !

Par ailleurs des Fiches-résumées (FRTEC), nous permettent de répondre plus rapidement à une sollicitation, qui peut aller de la Mélamine qui, en Chine, a contaminé le lait des enfants, jusqu'au Thimérosal, un redoutable toxique organo-mercurique, ajouté comme antiseptique, au vaccin H1N1 et plus récemment à la demande d'un adepte de l'Argent colloïdal au Nanoargent (présent dans l'Argent colloïdal), un puissant bactéricide, aux propriétés toxiques très imprécises, surtout au niveau environnemental.

Notre deuxième objectif est l'organisation de Formations vers les Médecins du travail, les Ingénieurs de sécurité, les Hygiénistes, les Professionnels de l'Environnement, mais aussi vers les Comités d'Hygiène et Sécurité et des Conditions de travail (CHSCT), les Spécialistes en Nutrition, les Naturopathes, les Syndicalistes, les Journalistes, les Membres des Associations écologiques ou des Consommateurs...Un monde, souvent tourné vers l'Information et pour lequel nous pouvons être très utile, car notre approche essentielle est scientifique.

Enfin, nous sommes sollicités pour préparer des documents scientifiques de synthèse, lesquels peuvent ensuite être exploités par des experts scientifiques accrédités ou des juges perspicaces ! Ainsi assez récemment, nous avons aidé une agricultrice alsacienne, victime d'un empoisonnement collectif de ses moutons au Sulfate de cuivre, ainsi qu'un exploitant poitevin gravement intoxiqué par un Herbicide, en solution dans un Solvant chloré neurotoxique, pesticide commercialisé par Monsanto et qui a failli lui faire perdre la vie.

Ces tragiques accidents, ne sont que le pâle reflet des drames chimiques vécus actuellement par de nombreux cultivateurs, victimes des Pesticides. Il est probable, que dans la prochaine décennie, les agriculteurs seront la catégorie de travailleurs la plus touchée par les Maladies professionnelles (Cancers, Maladies neurodégénératives, atteintes reprotoxiques...) et il serait urgent que la Médecine du travail Agricole (MSA) en prenne réellement conscience.

Quels sujets vous semblent prioritaires ?

Il y a bien entendu le problème des Polychlorobiphényles, c'est à dire les PCB – un domaine ancien, sur lequel WWF s'est beaucoup investi. Ces produits, utilisés comme isolant dans les transformateurs électriques, ont été massivement rejetés dans les fleuves et les rivières. On en trouve notamment dans le Rhône, la Somme ou la baie de Seine et du reste pratiquement partout ailleurs. Leur structure moléculaire les rend particulièrement persistants dans les écosystèmes et certains d'entre eux mettent des décennies à se biodégrader. Dans le monde, les populations les plus contaminées par les PCB ainsi que par le Mercure sont les Inuits qui consomment des animaux situés en haut de l'échelle des prédateurs (phoques, bélugas, gros poissons carnassiers, ours blancs,...). Mais en fait tout le monde est concerné. Dans les DOM-TOM, nous nous sommes également intéressés au problème de la contamination des bananeraies antillaises par la Chlordécone, un insecticide d'origine américaine, destiné à lutter contre un charançon. Son impact écologique – elle s'accumule dans les sols, puis dans certains légumes – entraîne pour les consommateurs des conséquences sur la santé très préoccupantes et qui continuent d'être évaluée.

Si actuellement, les rejets par les incinérateurs sont de mieux en mieux pris en considération, on ne doit pas diminuer notre vigilance, tout en ayant conscience, que la combustion du bois domestique, surtout s'il a été préalablement traité par des organochlorés (Pentachlorophénol et Lindane) peut être une source non négligeable de dioxines.

Il ne faut pas oublier les contaminants domestiques dont la prévention la plus simple passe par une bonne aération.

Au niveau mondial, un domaine très préoccupant est celui de la contamination de l'eau par l'Arsenic. Selon l'OMS, cet élément minéral proche des Métaux et des Non-métaux, puissant cancérigène chez l'Homme, près de 200 millions de personnes seraient contaminées, surtout dans des régions comme le Bangladesh et le Bengale. En France, ce problème ne semble pas inquiéter les pouvoirs publics et pourtant plusieurs mines abandonnées (Or, Plomb...) continuent de contaminer des régions entières (Montagne noire, Cévennes ...) et en plus, ils veulent réouvrir ces mines...quel délire !

Tout comme celles du Mercure, que vous vous battez pour faire interdire...

L'Union européenne s'efforce à limiter les usages de cet élément chimique métallique dans l'industrie chimique et dans la fabrication de piles. Mais ce qu'avaient oublié les experts de l'Union européenne, c'est que le Mercure est également utilisé dans les amalgames dentaires et il est alors très toxique sous cette forme élémentaire, car il va dans l'organisme se transformer sous sa forme ionisée hydrosoluble, le réel toxique. Quand le dentiste vous pose un plombage classique, vous avez un gramme de mercure dans la bouche. Au bout de 10 ans, plus d'un tiers du Mercure s'est échappé ! Celui-ci s'est localisé préférentiellement dans le cerveau et les reins, du fait de sa concentration dans l'organisme et dont l'élimination peut être extrêmement longue. Des études épidémiologiques ont montré qu'il y avait une corrélation entre le taux de Mercure stocké dans le cerveau et le développement de maladies

neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, ou chez l'enfant l'autisme. Chez les dentistes et leur assistante, a été observé, un excès de cancers du cerveau, touchant les cellules nourricières des neurones (glioblastomes).

Qui plus est, toutes les lampes à basse consommation, contiennent environ 3 mg de Mercure alors que les pouvoirs publics encouragent l'achat de ces lampes dites écologiques... Il est aberrant d'oublier que ces lampes sont fabriquées puis détruites en Chine... L'interdiction prochaine de l'utilisation du Mercure s'arrête-t-elle aux limites de l'Union européenne ? C'est il faut l'avouer, une attitude politique totalement irresponsable et qui malheureusement évolue très lentement !

Pourtant, l'Europe a pris des dispositions comme la démarche Reach (règlement communautaire destiné à recueillir des informations sur les Produits chimiques). Que donne cette nouvelle réglementation ?

Au départ, nous étions assez satisfaits par ce programme qui ouvrait des perspectives intéressantes. Mais la déception s'amplifie de jour en jour. A part l'étiquetage des produits, qui a été plutôt bien pensé et la prise en considération de plusieurs produits toxiques autrefois ignorés dont certains perturbateurs endocriniens, nous n'avons pas vu, dans notre domaine, grand-chose de concret. Sans compter que le calendrier lui-même (tester 30 000 produits chimiques d'ici 2018, ndlr) aura certainement du mal à être tenu car nous manquons de milliers d'experts en Toxicologie, en Europe et plus particulièrement en France.

Par ailleurs, la question des nanoparticules n'avait pas été abordée au départ, alors que, ces dernières années, celles-ci ont envahi notre vie quotidienne. Prenez l'exemple des crèmes de beauté. Depuis des décennies, elles contiennent du Dioxyde de titane (TiO_2), un produit théoriquement inerte dont les industriels se servent, car il réfléchit la lumière. Or, il est de plus en plus utilisé sous sa forme nanoparticulaire et ceci dans un but purement économique. A l'état de particules ultrafines comme le subissent les travailleurs de ce type d'industrie « innovante », le Dioxyde de titane pénètre facilement dans l'organisme lors de l'inhalation et se répartit ensuite dans le cerveau ou les reins. Il est intéressant de remarquer que les ouvriers, fabriquant ces nanostructures, travaillent avec des tenues proches de celles des cosmonautes !

Tous les dangers que vous pointez, font froid dans le dos. Y a-t-il des solutions ?

Je pense, que ce qui nous manque le plus à l'heure actuelle, c'est une bonne Formation des professionnels de Santé, aux Risques chimiques. Cela éviterait que les médecins fassent la sourde oreille aux inquiétudes des patients atteints par des toxiques environnementaux et leur conseillent – comme c'est très souvent le cas – d'aller voir un psychiatre ! Une attitude particulièrement inconséquente, qui devrait faire réfléchir les médecins sur leur formation antérieure.

Par ailleurs une sensibilisation des politiques est plus que nécessaire. Mais il faut que cela aille au-delà d'un Grenelle de l'environnement, dont on a pu constater qu'il a fait long feu... ce qui était facilement prévisible. Certains parlementaires d'une législature antérieure, comme André Aschieri (qui, il y a quelques années, avait écrit un livre prémonitoire intitulé *La France toxique*), ont bien soulevé ces problèmes. Aujourd'hui, aucun homme politique ne devrait plus se réfugier dans la nébuleuse du manque d'information sur les risques chimiques. En fait la réalité est toute autre et cela est plus que désespérant et va en s'aggravant,. Mais,

ainsi va la politique ! Heureusement qu'il y a des Lanceurs d'alerte, qui tentent de leur rappeler leurs véritables responsabilités, avec heureusement quelques succès... comme par exemple sur le Bisphénol A (BPA), dont on peut espérer le retrait dans les boîtes de conserve.

L'essentiel est bien, dans ce domaine de l'environnement, de rester positif !

André Picot, a commencé sa carrière comme chimiste organicien au Centre de recherche du Groupe pharmaceutique Roussel-Uclaf, à Romainville. Spécialiste des Stéroïdes (les dérivés du Cholestérol), il a notamment travaillé sur la synthèse totale de la future pilule contraceptive française. Créateur et ancien directeur de l'Unité de Prévention du Risque Chimique au CNRS, André Picot a également été expert français sur la Surveillance des Atmosphères de travail, auprès de la Communauté européenne ainsi, entre autre, que membre d'un comité scientifique de l'Agence française de Sécurité sanitaire de l'Environnement (AFSSET). Il est l'auteur de nombreuses publications (une centaine) et de plusieurs ouvrages scientifiques, dont un best-seller, avec son collègue Philippe Grenouillet : *La Sécurité en Laboratoire de Chimie et de Biochimie* (Lavoisier, 1992) traduit entre autre en anglais et en chinois, qui, fin 2013 en collaboration avec Jean Ducret, s'est transformée en *Sécurité et Prévention des Risques en Laboratoire de Chimie et de Biologie*. En juin 2013, est paru en collaboration avec Frédéric Montandon, un ouvrage consacré à *l'Ecotoxicochimie, appliquée aux Hydrocarbures*, chez Tech-doc Lavoisier...une première, en attendant d'autres applications de l'Ecotoxicochimie, en particulier dans le monde minéral...dont plusieurs éléments chimiques sont des polluants majeurs de la Terre.

André Picot
Toxicochimiste
0610824421
andre.picot@gmail.com

DOSSIER D'INFORMATION N° 1

LA TOXICOCHIMIE ET L'ÉCOTOXICOCHIMIE DEUX NOUVELLES APPROCHES PRÉVENTIVES DU RISQUE CHIMIQUE TOXIQUE

1.4

L'ATC-PARIS

UNE LONGUE AVENTURE DE BÉNÉVOLES



Notre ami Maurice RABACHE,

Premier Secrétaire Général de l'ATC-Paris, qui nous a quittés prématurément en 2011.

5 p.





L'ATC-PARIS

UNE LONGUE AVENTURE DE BÉNÉVOLES

Au départ, le Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris (CNAM), un lieu qu'avait défini l'Abbé Grégoire, son Fondateur, comme un lieu de rencontre entre l'Éducation nationale et le Monde industriel.

Il y a une trentaine d'années, le Professeur Henri DUPIN, Titulaire de la Chaire de Biologie, demande à deux ingénieurs CNAM, Robert ALBRECHT (Toxicologue nutritionniste) et André PICOT (Chimiste organicien), de développer au CNAM de Paris, une Formation interdisciplinaire en Toxicologie Fondamentale et Appliquée. Ultérieurement, Maurice RABACHE (Toxicologue nutritionniste), nous a rejoints et Xavier CUNY, Professeur de la Chaire Hygiène et Sécurité, nous a pris sous sa protection, nous faisant passer de la Nutrition au Monde du Travail, domaines complémentaires concernés par la Toxicologie.

Grâce au soutien de quelques intervenants de la première heure (René TRUHAUT, Henri PÉZERAT, Jean-François NARBONNE...) et de plusieurs auditeurs, en particulier deux ingénieurs de sécurité de l'INSERM, Francis PÉTOUILLE (premier Secrétaire Général de l'ATC) et Michel GAILLARDIN (Trésorier) en 1989 nous avons créé l'Association Toxicologie CNAM (ATC)

À cette époque peu sensibilisée à la Prévention des Risques chimiques, certains des sujets pris en compte seront relayés par la Presse, dont la Recherche... : Sévésos et sa Dioxine, Bhopal et l'Isocyanate de méthyle, le Veau aux hormones, le Diéthylstilbestrol (DES), et même l'Huile frelatée espagnole (au toxique inconnu)... sans oublier les classiques comme l'Amiante, le Benzène, l'Hexane, le Trichlo, le Lindane...

À titre d'exemple, sur la contamination de Vaches folles, à part l'INRA, l'ATC sera la seule à fournir régulièrement une information scientifique actualisée.

À la retraite de Maurice RABACHE, l'Association Toxicologie CNAM que nous avons créé avec les Enseignants et les Auditeurs de cet enseignement innovant, a été transformée en une association autonome, l'Association Toxicologie-Chimie de Paris (ATC-Paris), le CNAM, à la retraite de Xavier CUNY, changeant d'orientation dans ce domaine pourtant déshérité !

Au départ, nos effectifs se situaient entre 30 et 60 participants, issus tant du public que de l'industrie. Environ un tiers étant constitué de Médecins du Travail, un tiers d'Ingénieurs de Sécurité, le tiers restant était très divers.

En l'absence du soutien de la Formation continue du CNAM, nos effectifs ont progressivement, diminué pour atteindre, en moyenne, 10 participants pour aboutir, en 2017, à seulement 2 stagiaires... une véritable descente aux enfers ! D'où la



problématique qui se pose : comment évoluer pour, de nouveau, rendre attractives nos Formations qui, il faut le souligner, sont uniques dans le domaine ?

Dès l'origine, nos Formations ont fait appel à des intervenants sélectionnés pour leurs compétences scientifiques mais aussi pour leurs qualités pédagogiques... donc un dialogue permanent anime les interventions.

Nos intervenants viennent du public (Enseignement supérieur, CNRS, INSERM, INRA....) ainsi que de l'Industrie (Sanofi, Eramet, Thalès....) mais aussi des pays francophones (Belgique, Suisse).

Certains sont des Professeurs, d'autres des Directeurs de recherche ou des Ingénieurs de l'industrie.... mais aussi d'anciens participants, en fait une grande famille en constante évolution.

De même, les participants sont originaires du secteur public ou de l'industrie. Ce sont des Médecins du Travail, des Ingénieurs de Sécurité, des Hygiénistes, des IPRP, mais aussi des Ingénieurs environnementalistes, parfois des Toxicologues, des Écotoxicologues, des Ergonomes, des Journalistes, des Syndicalistes...

Les sujets traités sont, au départ des bases en Chimie et en Biologie, nécessaires pour bien appréhender la Toxicologie, la Toxicochimie et l'Écotoxicochimie.

La destinée d'un Produit chimique xénobiotique (étranger à l'organisme) part des Voies de pénétration, puis de distribution et enfin de Métabolisation avec formation de Métabolites, qui sont excrétés.

Lors de ces Biotransformations, peuvent apparaître des Processus toxiques, dont les mécanismes sont variés et de nature chimique différente (Alkylation, Oxydation, Réduction, Complexation...)

Les différents types de Toxicités (Aigües, et à plus ou moins long terme...) sont pris en considération et leurs Mécanismes sont développés en particulier au niveau de la Cellule animale.

Les Effets toxiques sont étudiés pour différents systèmes (Systèmes nerveux, immunitaire, reprotoxique...) mais aussi pour le Foie, les Reins...

Plusieurs Produits chimiques sont traités par Famille, (Métaux traces toxiques, Éléments mixtes, Gaz corrosifs et toxiques, Solvants, Pesticides, Dioxines...).

Sont aussi pris en considération les Nanoparticules, les Perturbateurs endocriniens...

Les Techniques d'évaluation des Risques, ainsi que REACH, sont développés et actualisés.

En final, une Approche juridique complète cette Approche globale de la Toxicologie.

L'Évaluation des acquis s'effectue tout au long de la Formation, module après module. Une évaluation initiale permet de se situer par rapport à ses connaissances en Chimie et



en Biologie. Sous forme de QCM, à chaque module, on propose une évaluation correspondant aux acquis précédents.

De plus, il est proposé de rédiger une Monographie, sur un sujet d'actualité, proche de la thématique du module pour être au plus près des thématiques émergentes.

En final, un Examen clos cette Formation très complète.

En conclusion, notre ambition n'est pas de former des toxicologues et des écotoxicologues, ni des experts en évaluation des risques, concernant leurs domaines de compétence. En effet, l'enseignement long (au total 182 heures) est une Formation initiale, destinée à acquérir des Bases scientifiques solides. Ceci doit permettre d'aborder, quel que soit sa spécialisation initiale, les thématiques actuelles concernant les Dangers des Produits chimiques. Ces Effets néfastes peuvent se retrouver en Milieu de travail, en Milieu domestique ou dans l'Environnement.

Depuis une trentaine d'années, tant au CNAM qu'avec ATC-Paris, nous avons transmis nos connaissances à plus de 400 auditeurs, ce dont nous sommes particulièrement fiers car, il faut le souligner, il s'agit d'un enseignement original, unique en France.

Espérons que l'ATC-Paris continuera à développer un enseignement en Toxicochimie et Écotoxicochimie, qui associe des connaissances fondamentales en Chimie, en Biologie ainsi qu'en Toxicologie et qui apporte des Informations fiables et utiles dans notre monde en évolution constante.

Paris

Le 15 juillet 2017

André PICOT et Bruno van PETEGHEM
(ATC-Paris)

