

TOXICOCINETIQUE DES HYDROCARBURES

I- DEFINITIONS

Les hydrocarbures représentent la grande majorité des solvants organiques.

Un solvant organique (SO) est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de suspendre ou d'extraire d'autres substances sans provoquer de modification chimique de ces substances et sans se modifier lui-même.

Les SO permettent de mettre en œuvre, d'appliquer, de nettoyer ou de séparer des matériaux.

Ils peuvent être classés suivant leur structure chimique en trois (3) « familles » :

- les solvants oxygénés : alcools, cétones, éthers, glycol éthers....
- Les solvants hydrocarbonés ou HYDROCARBURES : aliphatiques, aromatiques, nitrés...
- Les solvants halogénés : chlorés, bromés, iodés....

II- PROPRIETES INTERESSANTES DES SOLVANTS ORGANIQUES

On pourrait dire que la chimie des SO est basée sur le principe « qui ressemble, dissout ». En effet, pour qu'un solvant organique soit d'une efficacité quelconque, il faut qu'il ait des caractéristiques chimiques similaires à celles de la substance qu'il doit dissoudre, suspendre ou extraire.

III- DOMAINES D'UTILISATION DES SOLVANTS ORGANIQUES

Les SO ont envahi tous les secteurs d'activité de l'homme (la femme) moderne.

1- Peintures, revêtements, encres

Ici les SO vont dissoudre les différentes substances qui entrent dans les compositions, notamment les pigments. Et le liant confère à la peinture la consistance adéquate pour son application.

Ici également, les SO vont permettre un séchage rapide du fait de leur évaporation, d'où une économie d'énergie.

Par ailleurs, les solvants organiques vont permettre de faire face à des environnements hostiles, par exemple les peintures à haut extrait sec utilisées pour la protection du métal des ponts et *pipelines* ; elles produisent une couche d'une épaisseur (*coating*) telle que deux (2) applications auraient été nécessaires par un autre procédé de peinture.

Ici enfin, les SO vont rendre l'encre fluide. Dans les encres d'imprimerie, les SO sont utilisées pour contrôler la viscosité et rendre fluide l'encre sans endommager les

rouleaux d'imprimerie. Comme pour la peinture, les SO assurent un séchage optimal indispensable pour les presses moderne à grande vitesse.

2- Industries pharmaceutiques

Les SO jouent un rôle essentiel dans la fabrication des produits pharmaceutiques en fournissant le milieu réactionnel dans lequel se fait la réaction. Ils permettent également de séparer les produits chimiques souhaités de ceux qui ne le sont pas. Ils accroissent ainsi la pureté du médicament. On utilise par exemple, des SO dans les procédés d'extraction de médicaments tels que le paracétamol.

3- Industrie des adhésifs

On se sert des SO pour produire des colles et des adhésifs. Leur rôle est particulièrement important quand l'adhésif doit réaliser des performances telles que joindre deux (2) pièces de métal. On les retrouve dans des biens de consommation durables tels que les chaussures et les pneumatiques.

4- Agrochimie

Les produits agrochimiques contiennent des SO qui permettent de mélanger leurs composants essentiels selon des concentrations élevées. Les solvants présents dans les pesticides garantissent un séchage lent afin d'assurer une pénétration adéquate et une pulvérisation efficace qui ont pour effet de réduire la quantité totale de pesticide à utiliser.

5- Aliments, boissons

On utilise également des SO dans le traitement des aliments pour extraire d'un produit naturel une substance souhaitée de manière plus efficace qu'en utilisant des méthodes mécaniques, par exemple l'extraction d'huiles et d'essences.

6- A domicile, dans la voiture

Des SO sont également utilisés dans divers produits d'entretien domestique tels que les cires afin d'améliorer l'efficacité du nettoyage et de conserver la propreté et l'hygiène de la maison. Les SO aident également à se protéger dans la voiture : ils interviennent dans la composition d'organes essentiels de l'automobile comme les essuie-glaces, le liquide de frein, le système de dégivrage.

IV- MONOGRAPHIE :

- Hydrocarbures Aromatiques : Benzène Et Homologues Supérieurs,
- Solvants Chlores,
- Dérives Amines Aromatiques
- Dérives Nitres Aromatiques

A - LE BENZENE

INTRODUCTION

Le **benzène** est un **excellent solvant des graisses, du caoutchouc et des peintures**. Il demeure une matière première incontournable en **synthèse organique**. Sa **toxicité pour la moelle osseuse** et ses effets cancérigènes ont amené à réglementer sévèrement son utilisation en milieu professionnel et à restreindre son emploi au cas où le remplacement par des substituts est impossible.

Malgré la prévention, les cas d'intoxication au benzène sont encore d'actualité. La vigilance est de règle même avec les solvants de substitution comme les homologues supérieurs (toluène, xylène, cumène) qui peuvent renfermer du benzène sous forme d'impuretés.

L'intoxication professionnelle au benzène est reconnue depuis 1948 comme maladie professionnelle. Le benzène est classé **cancérogène catégorie 1** selon l'IARC(International Agency for Research on Cancer).

Le terme de **benzolisme** s'applique à l'intoxication causée par le benzène mélangé à ses homologues supérieurs. Par contre celui de **benzénisme** désigne l'intoxication au seul benzène.

A. I- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

- Hydrocarbure aromatique de formule **C₆H₆**
- Liquide incolore à odeur caractéristique
- Point d'ébullition 80° à 760 mm Hg
- Tension de vapeur élevée avec une volatilité très supérieure à celle de ses homologues supérieurs
- Densité de vapeur élevée : 2,7 (celle de l'air s'élève à 1)
- **Très inflammable**
- Mélangées à l'air, ses vapeurs sont explosives
- Très peu soluble dans l'eau
- **Liposoluble, très miscible à l'éthanol, à l'éther, à l'acétone et aux corps gras.** Sa liposolubilité impose que l'exposition non protégée au benzène ne devrait être concomitante à la consommation d'aliments gras, notamment le lait,

l'huile de palme (ou huile rouge)...qui aideraient le toxique à se fixer davantage avec pour conséquence une intensification de l'intoxication ou une prolongation dans le temps des malaises de la victime

- **Excellent solvant** des graisses, du caoutchouc, des vernis, des peintures, des colles et de nombreuses matières plastiques
- Adsorbé par le charbon actif
- **Absorbe dans l'ultraviolet à 184, 204 et 254 nm** ; cette propriété est à l'origine des réactions colorées permettant son identification.
- Obtenu initialement par distillation de la houille, aujourd'hui le benzène est produit à partir du pétrole par le procédé du *steam-cracking* sous forme de produit pur ou mélangé à d'autres solvants.

Les **benzols** sont des mélanges d'hydrocarbures aromatiques, produits de distillation recueillis entre certaines marges de température et faits de benzène, de toluène et de xylène.

Les **toluols** contiennent essentiellement du toluène (moins de 2% de benzène)

Les **xylols** ne renferment pas de benzène.

Le terme de benzène doit être bien distingué de celui de **benzine**. Ce dernier désigne le produit de distillation du pétrole contenant principalement des hydrocarbures aliphatiques (hexane et heptane) mais qui peut contenir 2 à 5 % de benzène.

Le benzène est **également ajouté dans les carburants comme améliorant de l'indice d'octane**. Les essences spéciales obtenues par distillation fractionnée du pétrole sont des mélanges d'hydrocarbures aliphatiques qui peuvent contenir du benzène. Actuellement il est interdit de commercialiser des carburants contenant plus de 0,1% en poids de benzène.

- Le benzène reste très employé dans l'industrie chimique pour la synthèse de :
 - o Hydrocarbures phénoliques
 - o Hydrocarbures aliphatiques
 - o Cétones
 - o Styrène, précurseur dans la fabrication des matières plastiques (polystyrène) acrylonitrile, butadiène...
 - o Chlorobenzène, utilisé pour la synthèse des pesticides
 - o Amines aromatiques, colorants, détergents et explosifs.

A. II- UTILISATIONS

Le benzène est employé dans de nombreux **procédés industriels** et entre dans la composition des carburants. Les produits ménagers n'en contiennent pratiquement pas. Le toluène et le xylène sont utilisés dans de nombreux procédés industriels. Ils sont également employés comme solvants dans les colles, les peintures et les diluants à usage domestique ou professionnel.

Certaines personnes détournent de leurs usages les colles qu'elles **inhalent ou sniffent**, ou d'autres produits contenant du toluène, du benzène ou du trichloréthylène. C'est une **pratique toxicomaniaque**.

A. III-TOXICOCINETIQUE

1-ABSORPTION

Les voies de pénétration du solvant sont diverses.

1.1 La voie pulmonaire.

Elle est la voie de pénétration prépondérante avec un stockage pulmonaire variant de 30 à 80 % de la quantité inhalée.

1.2 La voie percutanée

Elle est loin d'être négligeable, surtout quand le benzène entre en contact avec la peau par des vêtements souillés ou lors du trempage des mains nues dans le solvant.

1.3 La voie digestive

Elle est exceptionnelle et ne concerne que les ingestions accidentelles ou les tentatives d'autolyse. Une interdiction formelle de prendre les repas au niveau des ateliers de manipulations et par conséquent, une cantine pour la restauration des ouvriers s'impose.

2- DISTRIBUTION

Le benzène absorbé est transporté par le sang fixé aux **protéines plasmatiques et aux hématies**. Du fait de sa lipophilie il se distribue rapidement dans les **organes riches en lipides** : foie, système nerveux, moelle osseuse, glandes surrénales.

La **fixation du B.** dans les **centres nerveux** est préférentielle dans les intoxications massives. En cas d'exposition chronique, elle sera essentiellement **hépatique**.

3-METABOLISME

Les transformations métaboliques du B. s'effectuent en majorité au niveau du **foie** mais aussi dans les autres tissus où il s'est fixé, en particulier au niveau de la **moelle osseuse**.

Ces transformations métaboliques ont pour finalité de rendre le B. plus hydrosoluble et de faciliter son élimination par voie rénale.

Il s'agit essentiellement d'**oxydation** portant sur le noyau benzénique, ce qui le rend plus toxique à long terme.

Une oxydation du B. est réalisée dans un 1^{er} temps par les mono- amines oxygénases associées au cytochrome P-450 du réticulum endoplasmique. Elle aboutit à la formation d'un **époxy- benzène** intermédiaire électrophile très réactif, très instable, qui pourra se fixer sur les macromolécules cellulaires (protéines, ADN) pour donner des adduits, ou conduire à la formation d'autres métabolites :

- **phénol**
- **trans-diol**
- **pyrocatechol**
- **acide muconique**
- **acide phényl mercapturique.**

Les dérivés phénoliques peuvent être transformés ensuite en **sulfo et glucuronoconjugués**, puis être éliminés par voie urinaire. C'est la formation in situ des phénols qui serait responsable de la toxicité du B. Les homologues supérieurs toluène et xylène, sont oxydés directement au niveau de leur chaîne latérale. Ils ne subissent qu'une hydroxylation très faible de leur noyau aromatique et ne présentent pas la toxicité hématopoïétique du B. La toxicité médullaire spécifique du B. s'expliquerait par les transformations métaboliques réalisées au niveau de la moelle osseuse.

4- ELIMINATION

Les voies d'excrétion les plus importantes sont la voie respiratoire et la voie urinaire.

4.1 La voie respiratoire

Elle permet l'élimination du B. non métabolisé dans l'air expiré. Cette élimination se poursuit au moins 24 heures après l'exposition. La mesure du **B. dans l'air expiré** est préconisée comme **indicateur d'exposition récente**.

4.2 La voie urinaire

L'élimination urinaire du B. non métabolisé représente moins de 1%. Le B. est surtout éliminé sous forme de phénols. **Le dosage des phénols urinaires** est proposé comme moyen de **contrôle de l'exposition professionnelle. Ce dosage est complémentaire des contrôles dans l'atmosphère.**

On admet que la moitié du B. inhalé est rejetée avec l'air expiré lors d'une exposition professionnelle. Une proportion de 30 à 40% est éliminée par voie rénale après oxydation en phénols. Une petite quantité reste fixée au niveau tissulaire.

A. IV- MECANISME D'ACTION TOXIQUE

Il semblerait que le véritable mécanisme par lequel le B. agresse l'organisme soit à ce jour non élucidé. Nous nous contenterons de citer les différents points d'impact du B. sur l'homme...

1- Atteinte du système nerveux

On la retrouve avec les homologues supérieurs du B. Elle résulte de la lipophilie du solvant. Elle se traduit à forte dose par **une action dépressive sur le SNC** aboutissant à la **narcose** dans les intoxications aiguës.

La narcose est une forme d'ébriété plus intense que la phase ébrieuse éthylique.

2- Atteinte cutanée

Les SO sont capables de dissoudre les lipides cutanés protecteurs, déterminant à ce niveau des phénomènes **d'irritation et de sensibilisation**.

3- Atteinte des tissus hématopoïétiques

Elle est dominante avec **pancytopénie**. Elle est spécifique de l'intoxication chronique au B. Elle serait liée à la formation de métabolites intermédiaires réactifs formés lors de l'oxydation en phénols et responsables d'effets de toxicité directe : **aplasie médullaire, leucémie**.

La pancytopénie est la diminution de tous les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.

4- Génotoxicité

In vitro le B. n'est pas mutagène sur les bactéries. Mais in vivo on relève des **aberrations chromosomiques sur les lymphocytes des populations exposées**.

5- Activité promotrice de tumeurs

6- Activités enzymatiques

On cite :

- l'induction des mono oxygénases cytochromes P-450 dépendantes qui participent au métabolisme du B.
- la diminution des phosphatases alcalines
- l'inhibition des peroxydases et catalases érythrocytaires
- l'inhibition de l'ALA synthétase

7- Effet immunosuppresseur

On note :

- une baisse du taux de complément sérique
- une diminution de la production d'immunoglobulines A et G
- une augmentation des IgM

8- Action toxique indirecte

Elle se traduit par :

- la spoliation soufrée qui s'expliquerait par l'intensité des réactions de conjugaison lors de l'exposition au B.
- la carence en vitamine C
- l'avitaminose B

B -SOLVANTS CHLORES

La toxicité (aiguë et chronique) du benzène a conduit à son remplacement par les solvants chlorés. On regroupe sous le vocable de « solvants chlorés » les dérivés halogénés des carbures aliphatiques. Ils présentent surtout un intérêt industriel (industrie du froid, extincteurs d'incendie, solvants). Il s'agit de solvants des graisses, inertes chimiquement, peu inflammables ce qui les rend plus faciles à utiliser que les hydrocarbures aliphatiques correspondants. Leur utilisation se trouve limitée par leur prix de revient élevé et leur toxicité non négligeable mais variable selon le dérivé considéré. L'acquisition de données toxicologiques a conduit au remplacement de différents produits (ainsi le trichloréthylène qui avait déjà remplacé le tétrachlorure de carbone dans nombre de ses utilisations, se voit actuellement supplanté par le -1,1,1 trichloroéthane ou le -1,2 dichloroéthane) et à la diminution des concentrations maxima admissibles à plusieurs reprises. Un nouveau groupe chimiquement proche, celui des fréons, s'est développé aux dépens des solvants chlorés classiques. Leur utilisation est à l'heure actuelle en régression suite à leur effet néfaste sur la couche d'ozone.

B.I- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les premiers termes sont des **gaz**, les autres sont des **liquides volatils**, ce qui conditionne leur pénétration par voie pulmonaire.

Ils sont **liposolubles** : il en résulte que l'exposition non protégée à ces solvants ne doit pas être concomitante à l'administration d'aliments gras, en l'occurrence le lait que des préjugés voudraient imposer comme antidote...

Dans les solvants chlorés, l'halogène est masqué à son réactif de caractérisation (AgNO_3). Il faut donc libérer l'atome de chlore soit par pyrolyse, soit par saponification.

La réaction la plus caractéristique que donnent certains solvants chlorés est la réaction alcalinopyridinique de Fujiwara- Ross.

Certaines propriétés chimiques doivent être signalées car susceptibles de modifier les propriétés toxiques de ces solvants. En effet, nombreux solvants chlorés sont instables et peuvent se décomposer lors du contact avec des métaux ou sous l'effet de la lumière. Ils nécessitent donc pour l'usage industriel l'adjonction de stabilisants (tels que le chloroforme ou l'éthanol) qui ajoutent leur propre toxicité à celle du dérivé chloré. Par ailleurs dans ces solvants sont présentes des impuretés résiduelles de fabrication, toxiques en elles-mêmes. Enfin, lors des opérations de dégraissage ou de soudure, la dégradation chimique fait apparaître des produits de décomposition à savoir la libération

de chlore (Cl_2), d'acide chlorhydrique (HCl) et de phosgène (COCl_2) qui ajoutent leur toxicité à celle du solvant.

B. II- UTILISATIONS DES SOLVANTS CHLORES, ETIOLOGIES DES INTOXICATIONS.

Les SC donnent lieu, dans certains cas, à des intoxications volontaires soit par **ingestion** du produit, soit par **inhalation** : il s'agit alors de la toxicomanie de l'adolescent (*sniffing syndrom*) .

Cependant leur toxicologie est essentiellement **accidentelle** et entre dans le cadre de **l'hygiène industrielle**. Elle s'observe dans plusieurs circonstances...

Rappelons, pour mémoire, les accidents survenus lors de leur emploi en thérapeutique comme anthelminthique ou comme anesthésique.

Lors de leur utilisation comme produits ménagers, apparaissent les risques d'ingestion de solvants introduits à tort dans un flaconnage alimentaire et d'intoxication chez l'enfant. Lors de leur emploi comme insecticide en phytopharmacie par des utilisateurs non avertis.

Lors de l'inhalation massive liée à une atmosphère confinée ou riche en vapeurs de solvants (travail dans une cuve mal ventilée, catastrophe humaine et écologique en Côte d'Ivoire en août 2006)

Lors de leur utilisation en milieu industriel comme générateur de froid (monochlorométhane, fréons), extincteurs d'incendie et surtout comme solvants.

Les usages des solvants chlorés peuvent être répartis en quatre (4) catégories selon qu'ils sont employés :

- comme agents de dégraissage dans les industries mécaniques, les teintureries, les instruments d'optique,
- comme agents d'extraction pour la préparation des alcaloïdes, en parfumerie, dans l'industrie du café,
- dans l'industrie du caoutchouc,
- dans la constitution des produits de revêtements tels que les laques, peintures classiques, peintures au pistolet...

C. III- TOXICOCINETIQUE ET MECANISME D'ACTION DES SC

1. Absorption

La principale voie de pénétration des hydrocarbures chlorés aliphatiques est la voie respiratoire : ils traversent très rapidement la membrane alvéolo-capillaire et leur concentration dans le sang artériel est en équilibre avec leur concentration dans l'air alvéolaire.

La rétention dans l'organisme du solvant ainsi capté varie suivant sa liposolubilité, elle est de 75% environ pour le trichloréthylène. Elle est majorée par l'effort physique.

La voie cutanée est une voie accessoire de pénétration dont l'importance est difficile à évaluer.

Bien qu'exceptionnelle, l'absorption des SC par le tractus gastro-intestinal est importante.

2. Distribution

La distribution dans l'organisme se fait schématiquement dans trois secteurs en fonction de la liposolubilité du produit :

- le sang et les tissus très vascularisés
- la peau et les muscles
- les tissus adipeux.

La cinétique de libération de chacun de ces 3 secteurs se fait de façon différente. En particulier, le relargage du solvant stocké dans les graisses est extrêmement lent et peut permettre des diagnostics rétrospectifs d'intoxication.

Les différents solvants chlorés traversent la barrière foeto-placentaire.

3. Métabolisme et élimination

En règle générale, ces hydrocarbures sont très volatils et sont éliminés en majeure partie sous forme inchangée. Cette élimination alvéolaire dépend des propriétés physico-chimiques que sont la tension de vapeur, le point d'ébullition et la liposolubilité. Cette dernière augmente avec le nombre d'atome de chlore. L'élimination pulmonaire varie énormément d'un composé à un autre : plus de 90% du chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) sont éliminés par cette voie contre seulement 10% dans le cas du trichloroéthylène ($\text{C}_2\text{Cl}_2 = \text{CHCl}$).

Cette fraction expirée permet soit un diagnostic qualitatif lors d'une intoxication aiguë, soit une surveillance de l'exposition industrielle au produit.

La fraction non exhalée va subir une transformation métabolique variable selon la structure chimique de ces composés.

Pour les dérivés saturés tels que le tétrachlorure de carbone (CCl_4), on observe des réactions de déchloruration hydrolytique aboutissant à la libération d'un atome de chlore (Cl) et de l'hydrocarbure oxydé. C'est au niveau du système d'oxydation microsomiale hépatique que se déroule cette biotransformation. Des études montrent que 50% de la dose inhalée est retenue dans l'organisme. Au niveau du parenchyme hépatique, CCl_4 subit une réduction qui induit de façon concomitante le passage du fer du cytochrome de l'état ferreux (Fe^{2+}) à l'état ferrique (Fe^{3+}). Il se forme dans ces conditions un radical trichlorométhyle et du chlore monoactif. Ces composés radicalaires extrêmement réactifs vont agir sur les structures membranaires avoisinantes induisant la peroxydation des acides gras polyinsaturés et des phospholipides des membranes du réticulum endoplasmique avec induction de réactions autocatalytiques en chaîne. Le radical trichlorométhyle peut conduire à la formation d'hexachloroéthane ou de trichlorométhane, ce dernier étant finalement dégradé en dioxyde de carbone. En présence d'une forte tension en oxygène dans les tissus, le radical trichlorométhyle se transforme en dérivé trichlorométhylepéroxyde dont le catabolisme aboutit finalement à la création de phosgène (COCl_2) et d'acide chlorhydrique (HCl). En cas de diminution de la pression partielle en oxygène, condition réalisée dans la région centrolobulaire du foie où prédominent les lésions anatomopathologiques lors des intoxications, il se forme un

carbène, dérivé encore plus réactif. En raison de la faible tension en oxygène, la compétition d'électronégativité entre l'atome de chlore et celui d'oxygène, se joue en faveur du chlore qui s'élimine du radical trichlorométhyl sous forme d'un atome chargé négativement donnant une fonction carbène caractérisée par une lacune électronique ($\text{Cl}_2 : \text{C}$). Ce dichlocarbène serait l'élément le plus toxique qui se fixerait sur le fer ferreux du cytochrome P-450, inhibant sa possibilité de réoxydation et par conséquent son activité. Sa fixation par des liaisons covalentes sur des protéines proches de son lieu de formation serait à l'origine des réactions de lyse cellulaire observées lors de ces intoxications.

Pour les dérivés insaturés

Exemples :

- le trichloréthylène : $\text{CCl}_2 = \text{CHCl}$,
- le chlorure de vinyle monomère : $\text{ClCH} = \text{CH}_2$.

Le métabolisme s'effectue au niveau des enzymes microsomaux oxydatifs et passe par un dérivé intermédiaire époxydé instable pour donner des dérivés trichlorés qui, sous forme conjuguée, sont éliminées dans les urines.

Dans le cas du trichloréthylène, le métabolisme aboutit à la formation de deux composés principaux : l'acide trichloracétique et le trichloréthanol libre et conjugué. L'acide trichloracétique apparaît rapidement dans les urines, environ 3 heures après une intoxication par inhalation et représente 18% du trichloréthylène absorbé. Il possède une demi-vie longue, voisine de 100 heures contrairement au trichloréthanol dont l'élimination rapide (demi-vie de l'ordre de 12 heures) représente 33% du trichloréthylène absorbé.

L'acide trichloracétique et le trichloréthanol, dérivés métaboliques terminaux de nombreux produits chlorés (trichloréthylène, tétrachloroéthane) sont éliminés dans les urines de façon parallèle à l'exposition à ces solvants

Dans l'ensemble des voies métaboliques de ces solvants, il se forme des dérivés époxydés très réactifs, responsables de la toxicité aiguë (nécrose cellulaire) et chronique (alkylation responsable de la mutagénèse et de la cancérogénèse). La plupart de ces hydrocarbures chlorés sont des inducteurs enzymatiques, en particulier du cytochrome P-450.

C- LES DERIVES AMINES AROMATIQUES

Introduction

Ces composés, d'une grande importance industrielle et commerciale, exercent des effets toxiques, notamment chez les personnes exposées professionnellement. Certains d'entre eux ont des propriétés cancérogènes.

C.I- PROPRIETES PHYSIQUES ET EMPLOIS

Les amines aromatiques sont liquides ou solides, peu hydrosolubles, d'une grande liposolubilité. Elles présentent une certaine volatilité et s'adsorbent facilement sur les supports environnants : murs, sols, appareillages, vêtements, etc..

Elles sont absorbables par le charbon actifs et entraînaient par la vapeur d'eau.

Elles sont instables à la lumière et peuvent s'oxyder à l'air en dérivés quinoniques et quinone-imines de coloration brune. Par diazotation, elles peuvent conduire à l'obtention de matières colorantes.

Ce sont des matières premières utilisées en synthèse chimique :

- pour la fabrication de colorants organiques pour peintures, textiles, cuir, etc...
- dans les industries pharmaceutique, cosmétique (teintures capillaires) et phytosanitaire,
- dans l'industrie des matières plastiques et du caoutchouc.

Elles servent aussi en photographie comme révélateurs.

Elles sont présentes en petites quantités dans les effluents gazeux des fonderies.

Certaines d'entre elles (aniline, o-toluidine, etc...) existent dans la fumée de tabac.

Les molécules les plus utilisées sont :

- **l'aniline** : $C_6H_5-NH_2$
- **l'ortho dianisidine**
- **le paraphénylènediamine** ou PPDA ou 1,4-diaminobenzène
 $NH_2-C_6H_4-NH_2$
- la **benzidine** ou 4,4 diaminodiphényle $NH_2-C_6H_3-C_6H_5-NH_2$, strictement réglementée : son emploi à des concentrations supérieures à 0.1% est exclusivement réservé à des fins de recherche ou d'analyse.
- les **toluidines** $CH_3-C_6H_4-NH_2$
- la **phénacétine** (antalgique) : $CH_3-CH_2O-C_6H_4-NH-COCH_3$
- la **benzocaïne** (anesthésique local) $C_2H_5-C_6H_4-COO-C_2H_5$
- la **méthylène-bis-ortho-chloraniline** (MOCA) $(Cl-NH_2-C_6H_4)_2-CH_2$

C.II- TOXICOCINETIQUE

L'absorption avoir lieu par plusieurs voies :

- la voie transcutanée du fait de la liposolubilité
- la voie respiratoire favorisée par la température qui augmente la volatilité
- la voie digestive dans le cas de poussières en suspension dans l'air ou par contacts avec les mains souillées.

Les composés aminés sont alors véhiculés par le sang vers les tissus (lipidiques préférentiellement). Au niveau hépatique ils subissent des biotransformations importantes, par oxydation du groupement $-\text{NH}_2$ qui aboutit à une hydroxylamine (phénylhydroxylamine dans le cas de l'aniline, conduisant au nitrosobenzène) et par oxydation du cycle aromatique avec la formation de phénol (para aminophénols dans le cas de l'aniline, pouvant se transformer ensuite en quinone-imine).

Les systèmes enzymatiques impliqués sont des mono-oxygénases à cytochrome P 450, des peroxydases et des catalases. La phénylhydroxylamine réagit avec l'hémoglobine pour former de la méthémoglobine (voir schéma).

Les métabolites formés, plus hydrosolubles, en particulier les dérivés phénoliques, sont excrétés dans l'urine, notamment sous forme de sulfo- et glucuronoconjugués. Certains sont partiellement excrétés avec les matières fécales. Une fraction du produit d'origine, variable selon les molécules en cause, est éliminée sous forme inchangée.

C.III- EFFETS TOXIQUES

La plupart des amines aromatiques sont méthémoglobinisantes par leurs métabolites d'oxydation (hydroxylamines, voire quinone-imines). Cet effet varie en intensité selon les composés et, pour un même produit, il est dose-dépendant.

Très souvent, avec les fortes doses, une action hémolytique se manifeste.

Certaines amines sont irritantes pour la peau et les muqueuses. Les diamines primaires en position para (PPDA par exemple) ont une action sensibilisante.

Des dérivés aminés aromatiques sont cancérigènes par leurs métabolites hydroxylés qui peuvent donner naissance à des intermédiaires électrophiles capables de former des adduits avec l'ADN. L'organe cible préférentiel est la vessie. Les métabolites conjugués hydrosolubles peuvent y subir, généralement à la faveur d'une urine acide, une hydrolyse enzymatique partielle, restituant les métabolites actifs qui vont se lier de manière covalente aux macromolécules de la paroi vésicale et jouer ainsi le rôle de promoteur de la tumeur. Ce phénomène explique en partie la localisation particulière des cancers, au niveau de la portion inférieure de la vessie où stagne l'urine. La β naphthylamine, le 4-aminobiphényle, la benzidine sont classés parmi les cancérigènes du groupe I du CIRC (« cancérigènes chez l'homme ») ; l'ortho-anisidine et la MOCA

figurent dans le groupe 2 (« assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme »).

D- DERIVES NITRES AROMATIQUES

D. I- PRINCIPAUX DERIVES, EMPLOIS, PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Ce sont des hydrocarbures portant un ou plusieurs groupements ---NO₂. Ils sont utilisés comme intermédiaires de synthèse (diisocyanates), en parfumerie, dans l'industrie des colorants, pour la fabrication d'explosifs et de munitions, etc...

Ils se présentent sous la forme de liquides volatils (cas du nitrobenzène, à odeur d'amandes amères) ou de solides (dinitro- ou trinitrotoluène par exemple). Ils sont peu ou ne sont pas hydrosolubles. Ils sont très liposolubles.

Les principaux représentants sont :

- le nitrobenzène (essence de Mirbane) $C_6H_5---NO_2$
- les dinitro benzène (ortho, méta, para) $NO_2---C_6H_5---NO_2$
- le 2,4 dinitrophénol $NO_2---C_6H_3-OH---NO_2$
- le nitrotoluène $NO_2---C_6H_4---CH_3$
- le 2,4 dinitrotoluène (DNT) $NO_2---C_6H_3---CH_3---NO_2$
- le 2,4,6 trinitrotoluène (TNT ou tolite) $NO_2---C_6H_2---CH_3---NO_2---NO_2$

D.II- TOXICOCINETIQUE

L'absorption des dérivés nitrés aromatiques est surtout respiratoire (vapeurs et/ou poussières) et transcutanée (nitro benzène, TNT).

Le métabolisme est essentiellement hépatique, variable selon les composés. Dans le cas du nitrobenzène par exemple, il y a d'abord réduction en nitrosobenzène puis N-hydroxylation en phénylhydroxylamine ; par ailleurs, le nitrobenzène est transformé en para nitrophénol qui s'élimine assez lentement dans l'urine en majeure partie sous forme de conjugués.

D.III- EFFETS TOXIQUES

Les dérivés nitrés aromatiques sont des méthémoglobinisants puissants (notamment le nitrobenzène). Ils sont aussi hémolytiques et hépatotoxiques. Certains, comme le 2,4-DNT, sont neurotoxiques. Le 2,4 dinitrophénol possède également des propriétés découplantes des phosphorylations oxydatives. La plupart sont irritants pour la peau, les muqueuses, les voies respiratoires. Le TNT est un sensibilisant cutané.