

Les amines aromatiques (dont l'aniline est la plus simple) sont des hydrocarbures aromatiques qui portent une fonction amine $-NH_2$ soit directement sur le noyau aromatique (amine aromatique vraie comme l'aniline) soit sur une chaîne latérale (amine extranucléaire) ils ont une ressemblance très forte aux amines aliphatiques.

Les dérivés nitrés aromatiques sont des hydrocarbures portant un ou plusieurs groupements « NO_2 ».

Sommaire

- 1 USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION
- 2 Toxicocinétique
 - 2.1 Absorption
 - 2.2 Distribution
 - 2.3 Métabolisme
- 3 Actions toxiques
- 4 Symptomatologie
 - 4.1 Intoxication aiguë
 - 4.2 Intoxication chronique
- 5 Traitement
- 6 Prévention
 - 6.1 Mesures techniques
 - 6.2 Médicale
- 7 TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION

En milieu professionnel l'exposition est généralement importante lors de la fabrication et conditionnement des composés chimiques à base d'amines ainsi que lors de leur utilisation.

L'Exposition est possible aussi lors de la combustion incomplète du brai (résidu goudronneux) qui est utilisé dans la construction des routes.

Industrie alimentaire (additifs alimentaires : tartrazine).

Les dérivés aminés sont utilisés :

- Pour la synthèse de matière colorante, ancras et peintures (liquide de stylo à fibre et à bille), teinture capillaire (produits cosmétiques), textiles.
- Dans l'industrie pharmaceutique : antalgiques, sulfamides, antiseptique.
- Comme pesticide exp : dinitro-o-crésol (aniline 2%).
- Importante application: l'industrie des matières plastiques (85% d'utilisation d'aniline).
- Comme chromogène dans diverses analyse biologique.

Les dérivés nitrés aromatiques sont utilisés dans :

- Fabrication d'explosifs et munitions (dinitrobenzène, TNT).
- Parfumerie (nitrobenzène, essence de mirbane).

Toxicocinétique

Absorption

Peut avoir lieu par toutes les voies.

La voie percutanée est importante en milieu professionnel.

Per os : se fait par déglutition des poussières inhalées ou par contact avec des mains souillées.

Voie respiratoire : en absence de chauffage, c'est une voie mineure.

Distribution

Leur distribution dans l'organisme est large et rapide.

Ces composés sont véhiculés par le sang vers les différents tissus en particulier les tissus lipidiques.

Métabolisme

a-dérivés aminés : subissent une biotransformation hépatique à savoir :

- Acétylation : $Ar-NH_2 \rightarrow Ar-NH-C-CH_3$
- N-hydroxylation $Ar-NH_2 \rightarrow Ar-NH-OH$ (hydroxylamine)
- Acétylation.
- Glucuroconjugaison.
- Sulfoconjugaison.
- Une fraction du produit d'origine, variable selon la molécule est éliminée sous forme inchangée.

Actions toxiques

Formation de Méthémoglobine

Plusieurs dérivés aromatiques aminés et nitrés peuvent oxyder le fer ferreux (Fe^{2+}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{3+}). La méthémoglobine ne peut transporter l'oxygène vers les tissus.

La plupart des corps aromatiques nitrés et aminés ne sont pas directement méthémoglobinaisants, mais sont transformés dans l'organisme en métabolites actifs. Ainsi, la phénylhydroxylamine constitue le métabolite responsable de l'action méthémoglobinaisante de l'aniline et du nitrobenzène.

Il est intéressant de remarquer que la méthémoglobinémie engendrée par les dérivés nitrés et aminés aromatiques est souvent associée à une élévation de la sulfhémoglobinémie.

Les corps aromatiques nitrés et aminés ne sont pas tous méthémoglobinaisants.

Le p-nitrotoluène le dinitrophénol, le dinitrocrésol ne causent pratiquement pas de méthémoglobinémie.

Certains sont par contre, très actifs, tels que : Le p-dinitrobenzène, le p-aminopropiophénone, la phénylhydroxylamine, le 4- diméthylaminophénol

Allergies

Certains corps sont de puissants allergisants cutanés et parfois pulmonaires (asthme) par exemple: le dinitrochlorobenzène responsable d'une dermatite de contact chez 60 à 70% des travailleurs exposés. L'isopropylaminodiphénylamine (antioxydant du caoutchouc), la p- phénylènediamine, fréquemment présente dans les colorants capillaires, peut engendrer aussi bien une urticaire allergique qu'un eczéma de

contacte.

Toxicité hépatique

Par exemple, nitrobenzène, dinitrobenzène, 2,4-diaminotoluène, trinitrotoluène (TNT), paratoluidine.

TNT : l'hépatotoxicité est attribuée à la production des radicaux libres super oxydes et peroxydation des phospholipides membranaires.

Toxicité rénale

La diphenylamine est un toxique tubulaire . Elle provoque l'apparition de reins polykystiques. L'intoxication aiguë par la p-phénylènediamine peut être accompagnée d'une nécrose tubulaire.

Le p-aminophénol est aussi néphrotoxique. Il est activée par conjugaison avec le glutathion.

Les dérivés halogénés de l'aniline (monochloroaniline, dichloroaniline) sont aussi néphrotoxiques.

Stimulation du métabolisme (découplement des phosphorylations oxydatives)

Par exemple : dinitrophénol, dinitro-o-crésol

Anémie aplastique

Le trinitrotoluène peut exercer une action aplasante sur la moelle osseuse. Certains colorants pour cheveux à base d'amines aromatiques (2-méthyl-1,4- phénylènediamine, 2,5-diaminotoluène) qui se sont révélés mutagènes par le test de Ames, pourraient engendrer une anémie aplastique.

Coloration de la peau : Par exemple : tétryl0

Action cancérogène

Des amines aromatiques ont engendré un cancer vésical chez l'homme. Ce cancer fut principalement mis en évidence chez les travailleurs occupés à la synthèse des matières colorantes (auramine, magenta), dans l'industrie du caoutchouc et dans l'industrie de synthèse de certains pesticides.

Les substances qui ont été démontrées cancérogènes pour l'homme sont : Bêta naphtylamine, Benzidine , 4-aminodiphényle , Auramine , Magenta, 4-chloro-o-toluidine.

Si la vessie constitue le principal site d'action des amines aromatiques cancérigènes, il a été suggéré qu'elles puissent aussi induire chez l'homme des cancers du foie, des voies biliaires, de l'intestin et peut être aussi du poumon et du système hématopoïétique.

Ces corps ne sont pas directement cancérigènes, mais sont transformés dans l'organisme en métabolites actifs.

La N-hydroxylation par des monooxygénases dépendant du cytochrome P450, la prostaglandine synthase et des peroxydases dont la myéloperoxydase. Formation d'un adduit avec l'ADN sous l'action d'une acyltransférase.

Dans le cas de la benzidine la N-glucuronidation du dérivé N-hydroxylé pourrait aussi être critique car son hydrolyse par les beta-glucuronidases dans la vessie libérerait un métabolite réactif.

NB: Les N-acétylateurs lents sont soumis à un risque de cancérogenèse (vésicale) plus important que les acétylateurs rapides.

Induction de Lupus

Certaines amines aromatiques utilisées essentiellement comme médicaments (par exemple procainamide, sulfadiazine, aminoglutéthimide) peuvent engendrer un lupus.

Action mutagène

De nombreuses amines aromatiques utilisées comme colorants ou intermédiaires de synthèse sont mutagènes. Exp : 1,3-diamino-4-méthoxy benzène; 2-méthyl-1,4-phénylènediamine, 2,4 diaminotoluène; 4-chloroaniline o-toluidine.

Symptomatologie

Intoxication aiguë

Résulte de la projection massives sur la peau et muqueuses, du port prolongée de vêtements souillés. Aussi de l'inhalation de vapeur ou d'aérosols concentrés.

Signes :

1/Méthémoglobinémie: l'importance dépend de la dose

Le tableau symptomatologique de l'intoxication aiguë est le suivant :

Méthémoglobinémie	Symptômes
15%	Cyanose décelable (ongles, lèvres, oreilles)
40%	Cyanose plus intense : teinte ardoisée de la peau, parfois aucune plainte subjective
40 - 60	Vertige, ataxie, dyspnée à l'effort, tachycardie, éventuellement crise angineuse
> 60%	Somnolence évoluant vers le coma

L'évolution peut se faire en dents de scie (réduction transitoire du taux de méthémoglobine avec amélioration clinique) suite sans doute à la mobilisation secondaire du toxique stocké dans la peau et les tissus graisseux.

Pour un même niveau d'exposition, les N-acétylateurs lents forment plus de méthémoglobine que les « acétylateurs rapides ».

Les formes sévères : hémolyse (touchant surtout les déficients en G6PD) avec hémoglobinurie et insuffisance rénale aiguë, insuffisance circulatoire aiguë, plus rarement cytolysé hépatique retardé (p.toluidine).

2/ Hépatite mixte associant nécrose hépatocytaire et choléstase : TNT.

3/ Dermite : coloration jaunâtre de la peau, une dermatite allergique est possible : TNT.

4/Anémie aplasique : avec une réduction de hémoglobine, hématocrite et une augmentation des réticulocytes et leucocytes mononuclée (TNT).

5/Cataracte (TNT) par perte de l'acuité visuelle (irréversible après 6mois).

6/ Rhabdomyolyse avec PPDA.

Intoxication chronique

Dermites de contact irritative et allergiques : colorants capillaires;

Il y a de nombreuses allergies croisées entre divers diamines en para -7 la sensibilisation professionnelle peut être responsable d'une intolérance à certains médicaments comme anesthésiques locaux à fonction ester (benzocaïne, procaine) et les sulfamides qui possèdent le même déterminant antigénique.

Traitement

En cas d'accident aiguë il faut :

- Décontaminer soigneusement la peau et les muqueuses après enlèvement des vêtements souillés;
- Instaurer des mesures de réanimation (ventilation assistée et au besoin oxygénothérapie);
- Administration de bleu de méthylène, et la vitamine C;
- L'exsanguino-transfusion (forme massive);
- Pour limiter la nécrose hépatique (causés par les dérivés nitrés) on peut administrer acétylcystéine.

Prévention

Mesures techniques

- Remplacer les produits concérogènes;

En milieu du travail, la prévention consiste à mesurer des concentrations atmosphériques des principaux dérivés. La prévention collective : ventilation, propreté générale. Individuelle : vêtements protecteur (gants imperméable, tablier...), bain ou douche obligatoire après chaque journée de travail.

Composé	VME
Aniline	2ppm (10mg/m ³)
4 aminobiphenyl	0.001ppm (0.007mg/m ³)
β naphtylamine	0.001 ppm (0.005 mg/m ³)
PPDA	0.1 mg/m ³
Toluidine	2 ppm (9mg/m ³)
Benzidine	0.001 ppm (0.008 mg/m ³)
Nitrobenzène	1 ppm (5mg/m ³)
DNB	0.15 ppm (1 mg/m ³)
Nitrotoluène	2 ppm (11mg/m ³)
TNT	0.5 mg/m ³

Médicale

Examen de pré-embauche (écarter les personnes souffrantes de troubles sanguins, cardiaques, hépatiques et rénales)

Examen périodique : tests d'évaluation d'exposition :

a/Dosage de la méthémoglobinémie chez les :

- non exposés < 2%;

- exposés (vue la réduction rapide de la méthémoglobinémie le dosage doit se faire rapidement) : ACGIH propose des valeurs 1.5%.

b/Sulfohémoglobine : l'intérêt n'est pas évalué

c/Corps de Heinz : n'est pas un indicateur valable de l'intensité de l'exposition

d/Recherche des toxiques et/ou leurs métabolites :

- Dosage de la molécules mère dans les urines, pour les métabolites urinaire : dosage indirect de l'Aniline par dosage de paraminophénol (non exposés (p-aminophenol = 3-4 mg/l) exposés = inférieur 10mg/l).

→ Dérivés nitrés: Nitrobenzène: p.nitrophenol \leq 5mg/g de créatinine chez les exposés.

→ TNT : Concentration urinaire de 2,4 et 2,6 dinitroamino toluène (principaux métabolite) : \leq 5-10 mg/l.

→ DNT : dosage de l'acide 2,4 dinitrobenzoïque.

e/ adduits des amines aromatiques avec des macromolécules :

Adduit avec l'Hb/ADN pour apprécier la dose interne des amines aromatiques tels que : aniline, 4 amino biphenyl, o-toluidine, benzidine.

f/évolution de l'effet toxique :

1/hématurie microscopique

2/recherche des cellules néoplasiques

3/marqueurs tumoraux

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

Méthodes chimiques

1/ recherche qualitatif de p.aminophenol: Applicable à l'urine (recherche à l'o-crésol et l'ammoniaque).

2/ réaction de diazocopulation.

Dosage chromatographique : par CPG ou HPLC.