

Dr. Sedjelmaci Nesrine
Maitre de conférences en Toxicologie

DERIVES NITRES ET AMINES AROMATIQUES

-Ensemble de composés possédant un ou plusieurs groupements (-NH₂) ou (-NO₂) sur des structures hydrocarbures aromatiques simples ou complexes : benzène, toluène, xylène, naphthalène, anthracène,...

-Très réactifs et toxiques (cancérogènes, irritants et sensibilisants, Methemoglobinisants), très utilisés surtout en milieu professionnel.

-Utilisés dans la fabrication des colorants alimentaires (tartrazine) et industriels, colorants azoïques, peintures, vernis, matières plastiques, caoutchouc, explosifs (TNT), solvants en chimie,.... Le PPDA est associée au Moyen-Orient et en Inde au henné (intensifier la coloration).

Dérivés aminés :

Monocycliques : Aniline, O-toluidine, acetanilide

Polycycliques : Benzidine, Xénylamine, B naphtylamine, Diamino diphenyl méthane = Méthylène dianiline (MDA), Méthylène Bis orthochloroaniline (MBOCA ou MOCA)

Propriétés physico-chimiques : Solides ou liquides, liposolubles, odeur désagréable, **peu volatils** [sauf l'aniline et homologues], s'adsorbent facilement sur tous les supports environnementaux : murs, machines, plans et vêtements de travail. Certains produits s'oxydent à la lumière : benzidine et aniline →couleur brune.

La pyrolyse dégage des gaz caustiques (vapeurs nitreuses, ammoniac) et toxiques (CO, HCN).

Dérivés nitrés :

Dérivés du Benzène : nitrobenzene

Dérivés du Toluène : nitrotoluene

Dérivés du Phénol : nitrophenol

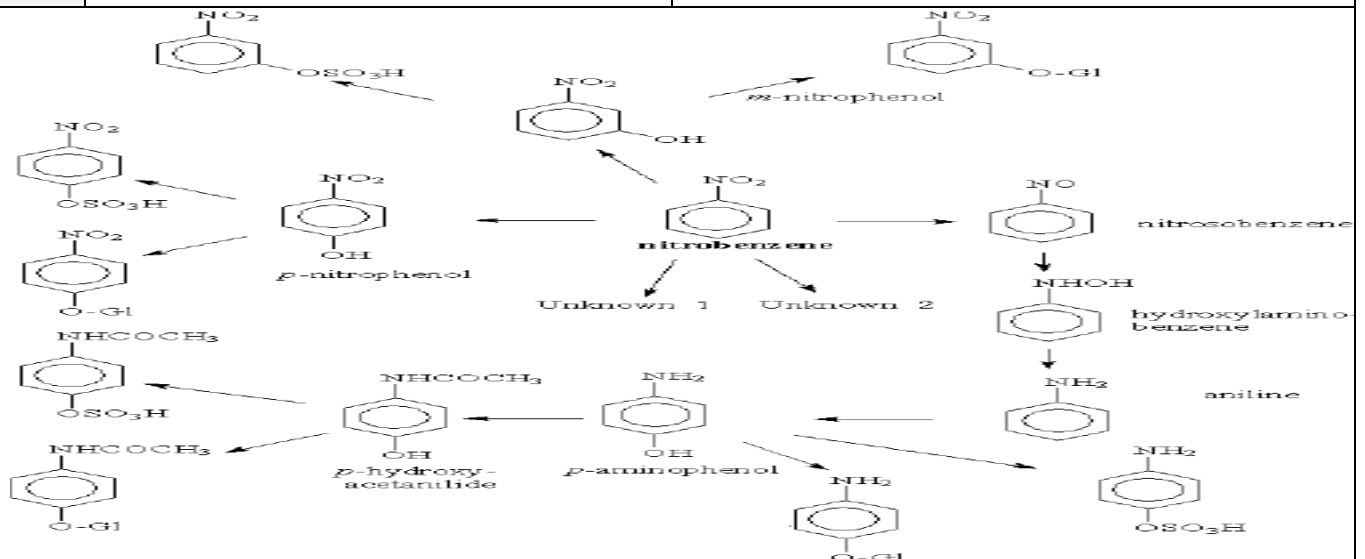
Propriétés physicochimiques : Liquides huileux volatils : nitrobenzène ou solides (DNT, TNT), peu ou pas hydrosolubles, très liposolubles (+++ Peau, SNC). Affinité pour les protéines ce qui provoque des réactions de sensibilisation.

Toxicocinétique

Absorption	<ul style="list-style-type: none"> ☞ <i>cutanée</i> : +++ en milieu professionnel, favorisée par l'hypersudation et la présence de solvants organiques (nitrobenzène, DNT, TNT, aniline). ☞ <i>pulmonaire</i> : mineure vu la faible volatilité de la majorité des dérivés (l'absorption porte sur 80% de la dose inhalée dans le cas du nitrobenzène). ☞ <i>digestive</i> : par déglutition des poussières inhalées ou contact avec les mains souillées, peut être non négligeable.
Distribution	La distribution tissulaire est large et rapide. Ces composés sont véhiculés par le sang vers les différents tissus en particulier le tissu adipeux. La plupart des amines traversent la barrière placentaire.
Elimination	Les métabolites hydrosolubles sont excrétés dans les urines s/f sulfo et glucuroconjugués. Certains dérivés sont partiellement éliminés dans les fèces. Une fraction variable selon les molécules est éliminée s/f inchangée.

Métabolisme (réactions de phase I)

Dérivés aminés	Dérivés nitrés
<ul style="list-style-type: none"> ☞ N-acétylation: par N-acétyl-transférase hépatique, polymorphisme génétique : *acétylateur rapide : Nacétylation + hydroxylation aromatique ⇒ N-acétyl-p-aminophénol *acétylateur lent: hydroxylation aromatique ⇒ o- ou p-aminophénol ☞ N-hydroxylation : CYP 450, catalases, peroxydases ☞ Oxydation du cycle aromatique : CYP450, des peroxydases et catalase 	<p>En général mal connu :</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Nitroréduction : par une glutathion réductase initiale au niveau des GR et du foie, avec libération d'ions nitrites, puis probablement une ou plusieurs oxydations par les CYP450. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrobenzène : ½ vie ~ 1 semaine. ▪ TNT : métabolisé en dérivés oxydés encore non identifiés. Il donne une coloration orange ou rouge des urines.



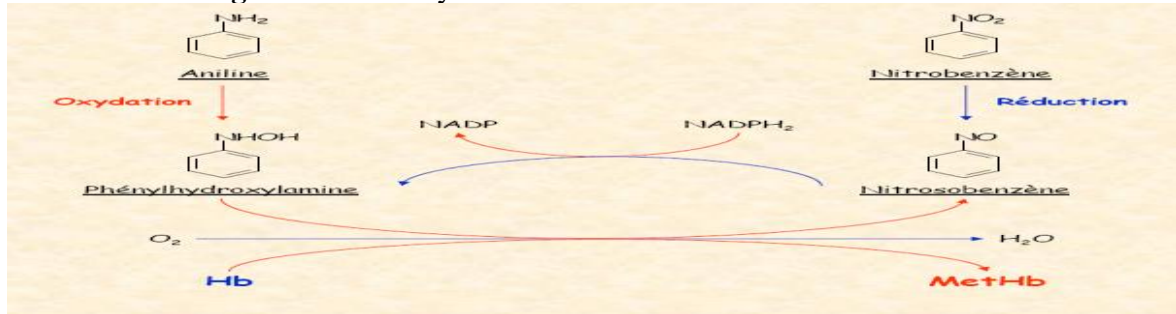
Réactions de phase II : sulfo et glucoroconjugaison.

N.B : Nitrobenzène et aniline donnent tout les deux le même métabolite final **paraminophénol** avec le même stade intermédiaire qui est le **phényle hydroxyle amine**, métabolite oxydatif

Mécanismes d'action toxique

1)- Hematotoxicite :

- **Methemoglobinemie** : oxydation du $Fe^{+II} \Rightarrow Fe^{+III}$ (voir cours MethHb)



- **Anémie aplasique** : TNT, certains colorants pour cheveux à base d'amines aromatiques (*2-méthyl-1,4-phénylènediamine*, *2,5-diaminotoluène*)

2)- Hepatotoxicite :

- Production des RL, peroxydation membranaires (+++TNT).
- Autres dérivés hépatotoxiques : *Nitrobenzène*, *Dinitrobenzène*, *2,4-diaminotoluène*, *paratoluidine*, *4,4méthylènedianiline* (MDA)

3)- Nephrotoxite :

- Reins polykystiques: *diphénylamine*.
- Nécrose tubulaire: *p-phénylènediamine*.
- Conjugaison avec le GSH: action sur Tube Contourné Proximal: *p-aminophénol*
- Action toxique des dérivés halogénés de l'aniline (*monochloroaniline*, *dichloroaniline*)

4)- Cardiotoxicite :

- Myocardite toxique au cours d'intoxications massives: *Paraphénylènediamine*:
- Cardiomyopathie: *Méthylènedianiline*

5)- Immunotoxicite : formation d'auto Ac (antinucleaires), irritation et sensibilisation (+++ dans les colorants capillaires: *paraphénylènediamine (PPDA)*)

6)- Reprotoxicite : Études Chez l'animal (le rat)

- 2.6 dinitrotoлуène* : atrophie testiculaire.
- 2.4-dinitrotoлуène*, *1.3 dinitrobenzène* : inhibe la spermatogenèse (atteinte des cellules de Sertoli).

7)- Mutagenese :

- Traverser facilement la barrière placentaire,
- Methemoglobinémie fœtale lors d'intoxication maternelle aigue
- Malformations congénitales le *2,5-diamino-toluène*:

8)- Cancerogenese :

- Certaines amines aromatiques sont des procancérogènes qui vont subir un métabolisme oxydatif d'activation, puis de détoxication par conjugaison
- Certains sont classés **Groupe 1** (CIRC)

Toxicité aigüe/ chronique

La plupart des intoxications sont chroniques en milieu professionnel ceci n'exclue pas des cas d'intoxications aigües

- ☞ **Méthémoglobinémie** : voir cours *MethHb*
- ☞ **Peau** : dermites irritatives de contact, eczémas par sensibilisation, photosensibilisation, urticaire, éruption purpurique voire choc anaphylactique avec certains dérivés.
- ☞ **Voies respiratoires** : irritations, asthme accompagné de rhinite et/ou eczéma
- ☞ **Sang et MO**: TNT ⇒ aplasie médullaire fatale avec pancytopenie et anémie hémolytique.
- ☞ **Divers** : troubles non spécifiques (asthénies, céphalées, nausées, anorexie), palpitation et tachycardie, élévation isolée des ASAT et LDH. Le PPDA peut causer des rhabdomyolyses.
- ☞ **Cancérogénèse** : **Groupe 1** : β naphtylamine, 4aminobiphényle, benzidine ⇒ tumeurs de la vessie "amino-tumeurs".
L'aniline est considérée non cancérogène.
MDA **Groupe3**, PPDA groupe 2B
- ☞ **Reprotoxicite** : passent la barrière placentaire ⇒
 - *MetHbmie fœtale lors d'intox aigüe maternelle.
 - *↑ de la prévalence des troubles menstruels et de l'incidence des fausses couches
 - *Atrophies testiculaires irréversibles avec dégénérescence des tubes séminifères et azoospermie : nitrobenzène, DNT, TNT a forte dose chez l'animal mais ne semblent pas être tératogènes.

Traitement de l'intoxication (+++ en cas d'intoxication aigüe)

- Evacuateur** : décontaminer soigneusement la peau et les muqueuses après enlèvement des vêtements souillés.
- Symptomatique** : oxygénothérapie hyper bar.
- Anti dotale** : traitement de la méthémoglobinémie selon le degré d'intoxication par le bleu de méthylène ou par la vitamine C, N-acetyl cysteine.
- Epurateur** : transfusion sanguine en cas de nécessité (cas grave).

Analyse

1)- Marqueurs d'exposition :

**Recherche du toxique lui-même (sang, urines, viscères)

- **Recherche de l'aniline** : l'aniline passe lentement à la distillation après alcalinisation. Le distillat d'aspect laiteux présente une odeur caractéristique et contiendra des gouttelettes d'aniline. on réalise les réactions suivantes sur le distillat :
 - 1ml de distillat+ goutte à goutte d'eau de brome : précipité blanc formé d'aiguilles cristallines de tribromoaniline.
 - Réaction de la mauvéine : 1ml de distillat + 2gttes de soude 2N ou 6 gouttes de solution d'hypochlorite de Na 1%. Il se développe une coloration pourpre violette.
- **Recherche du nitrobenzène** : le distillat d'aspect laiteux dégage une odeur caractéristique d'amande amère. Souvent des gouttelettes huileuses peuvent se rassembler au fond du tube. Le nitrobenzène ne peut être identifié directement parce qu'il ne présente pas de réaction spécifique. Il est nécessaire de le transformer en aniline en le réduisant par l'hydrogène naissant. L'aniline libérée est extraite au moyen de 5ml d'éther.

*Recherche des métabolites dans les urines : (**para-aminophénol**)

- **Recherche qualitative de p.aminophenol** : l'hydrolyse à HCl (0.5ml) à chaud (à 100°C pd 10 min) permet de libérer le p-aminophenol de ses dérivés sulfo et glucuro conjugué → ajouter une solution d'o-cresol (1ml) et l'ammoniaque → coloration **bleu roi intense**
NB : interférence avec paracétamol
- **Recherche quantitative (dosage) par la réaction de diazocopulation**: Après hydrolyse à chaud par HCL, réaction de l'acide nitreux et le NED en présence d'une solution de sulfamate d'ammonium → **coloration violette.**

2)- Marqueurs d'effets (marqueurs biologiques) :

- 1-**Methemoglobinemie** : non spécifique, directement lié au potentiel toxique. (Normes <2%)
- 2- **Sulfohémoglobine** : formation de la Sulfohémoglobine plus stable que la MetHb
- 3- **Corps de Heinz** : n'est pas un indicateur valable de l'intensité de l'exposition
- 4- **Adduits à l'hémoglobine** : Métabolisme → réactifs (n-hydroxyarylamine et nitrosoarènes) liaison covalente aux résidus cystéine de l'hémoglobine pour former des adduits stables.
- 5- **Adduits à l'ADN** : *benzidine, 4-aminobiphényle et 4,4-méthylène-bi (2- chloroaniline)*
- 6- **Recherche d'hématurie microscopique**: *tardive et non spécifique*
- 7- **Cytologie urinaire conventionnelle**: *lecture au microscope d'un frottis cellulaire urinaire après coloration*
- 8- **Cytométrie analytique**: *recherche de cellules dysploïdes*

3)- **Examens médicaux** : *exploration fonctionnelle des reins, examen cutanée (allergie, cyanose).*