

TOXICOLOGIE DES SOLVANTS

Pr. Alain Botta

Laboratoire de Biogénotoxicologie
et Mutagenèse Environnementale

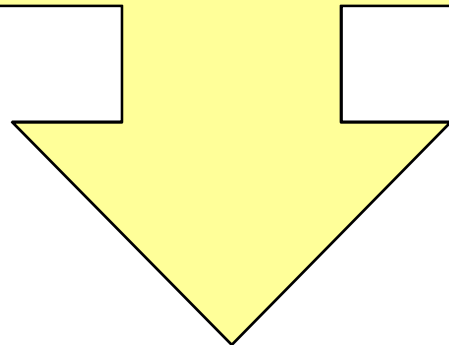


Labo Biogénotoxicologie - Pr A. Botta

TOXICOCINÉTIQUE ET TOXICODYNAMIQUE DES SOLVANTS

ADME

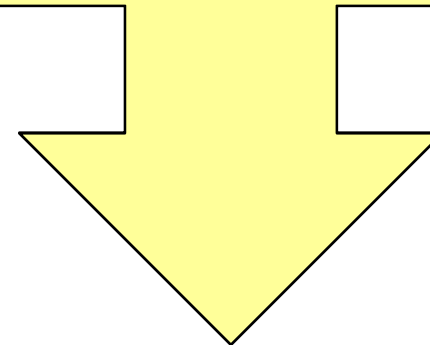
Absorption
Distribution
Métabolisation
Excrétion



phase toxicocinétique

Biodisponibilité

- ❖ *quantité relative de principe actif (toxique originel ou catabolite bioactivé) qui atteint la circulation systémique*
- ❖ *vitesse de production de ce principe actif*



phase toxicodynamique

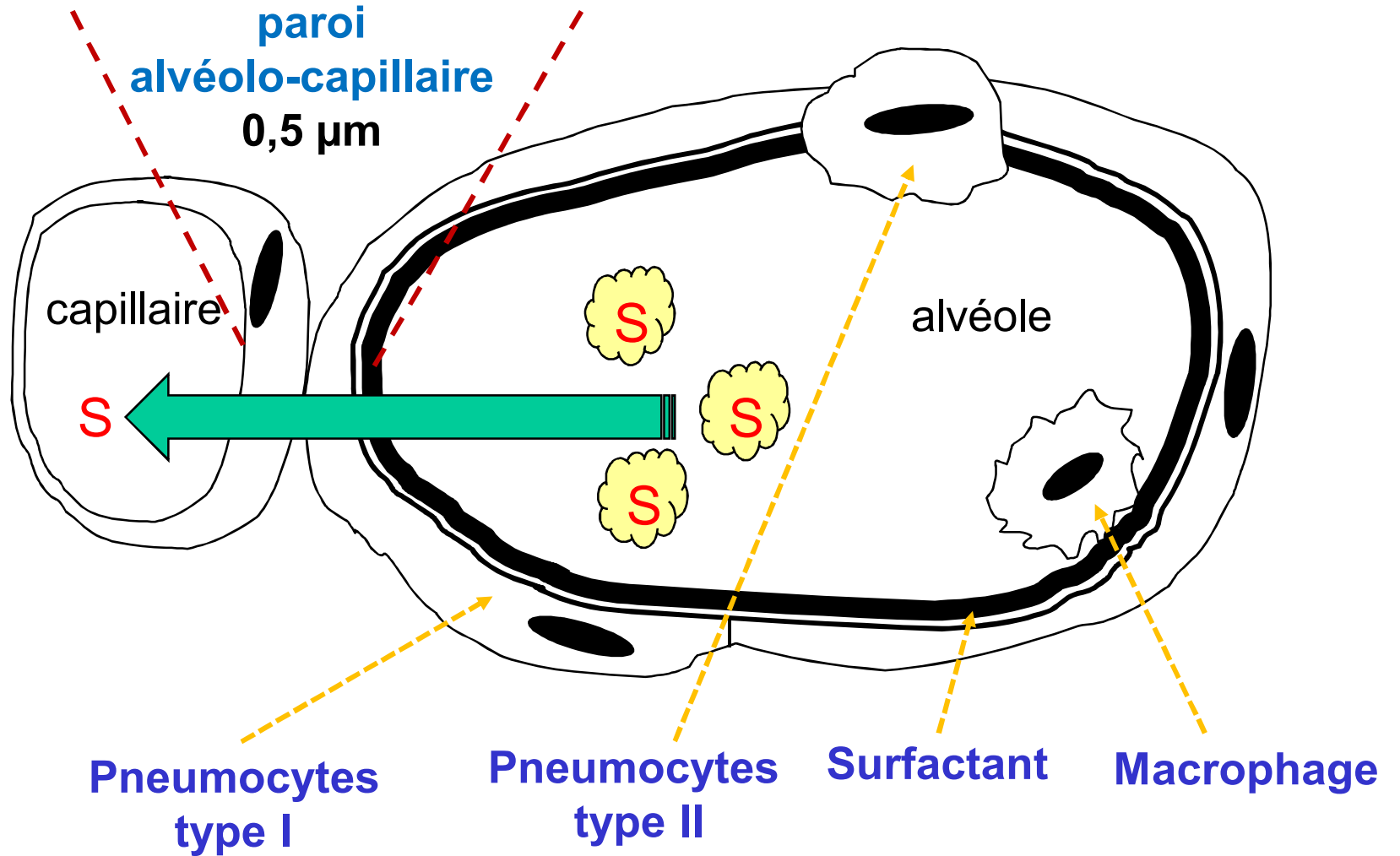
Absorption par voie pulmonaire

Surface d'échange alvéolaire : **80 m²**

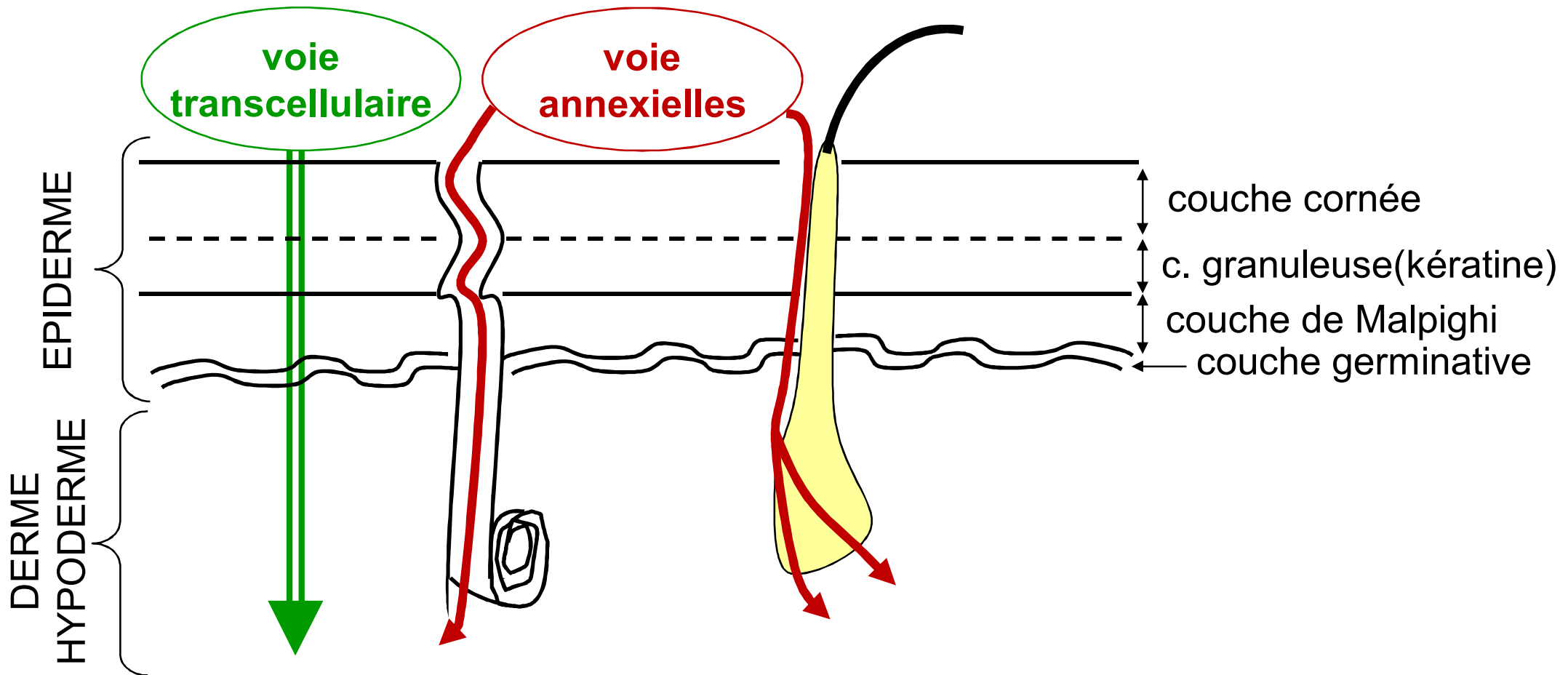
Absorption par **diffusion passive** favorisée par :

- le caractère apolaire (non ionisé, lipophile) des vapeurs
- la pulvérisation des produits
- la chaleur
- le confinement
- l'hyperventilation

Surface d'échange alvéolaire **80 m²**



Absorption par voie transcutanée

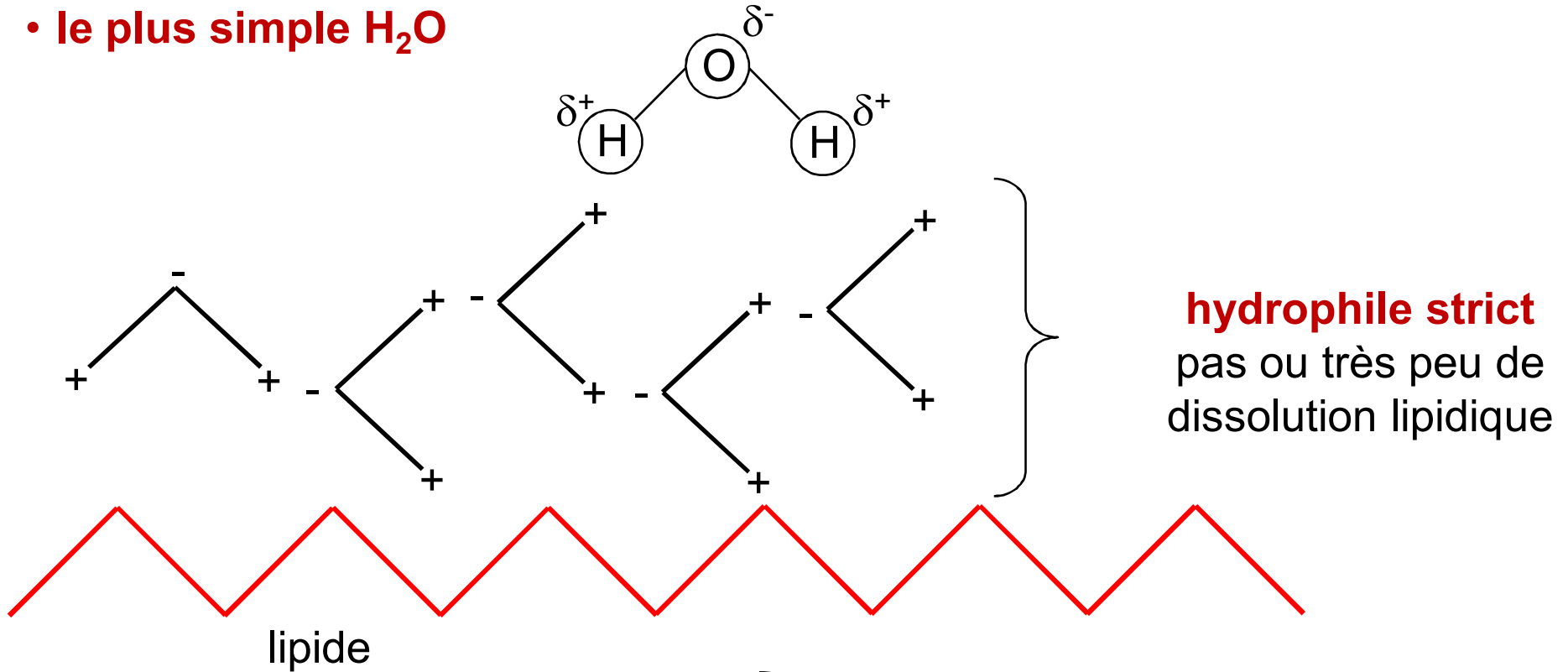


Couche cornée : tapis de cellules entourées d'une enveloppe réticulée et accolées entre elles par un « ciment » lipidique contenant 10 à 20 % de lipides et 7 à 15 % d'eau

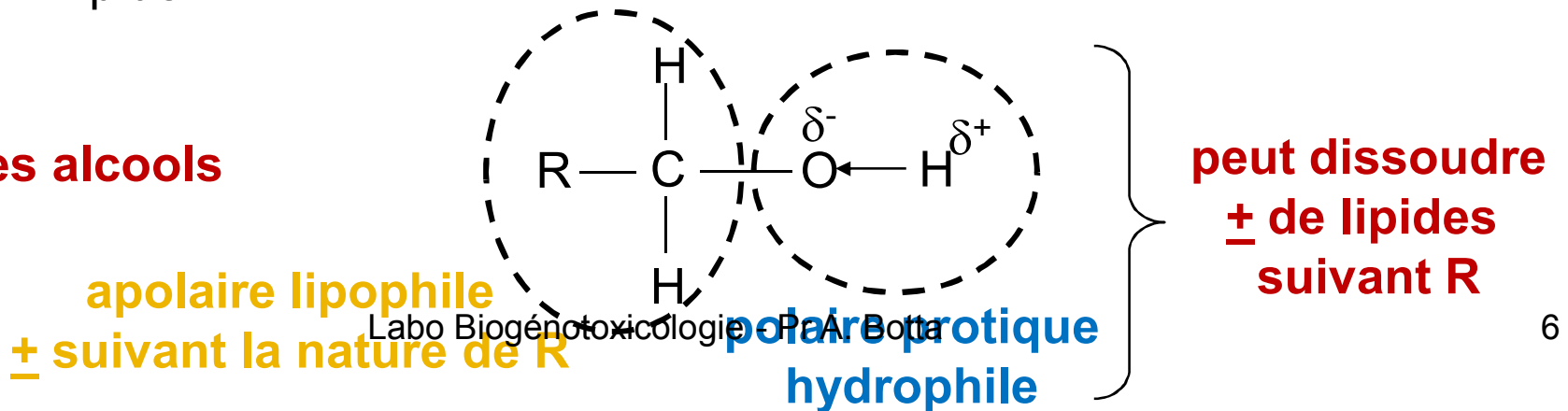
SOLVANTS POLAIRES PROTIQUES

La polarité met en jeu des liaisons hydrogènes

- le plus simple H₂O



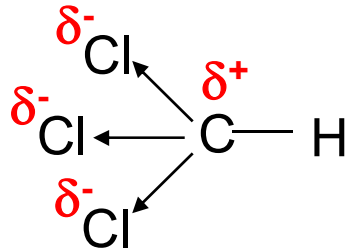
- Le cas des alcools



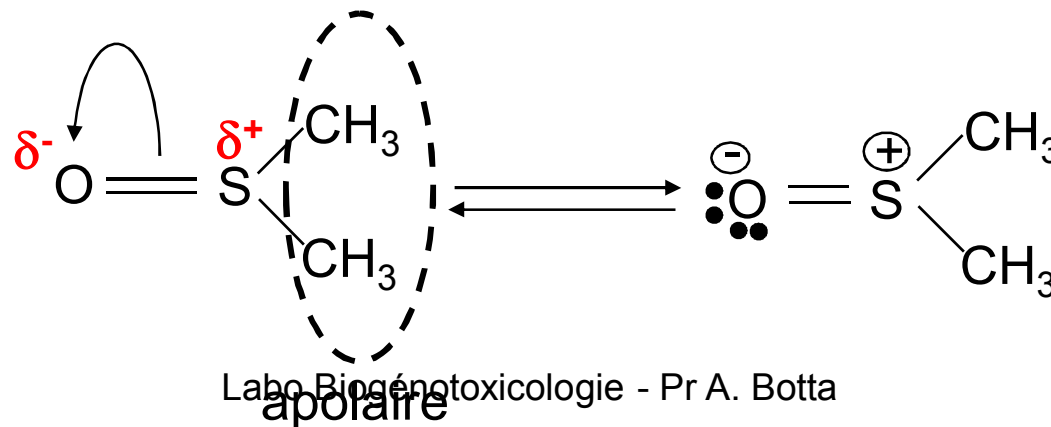
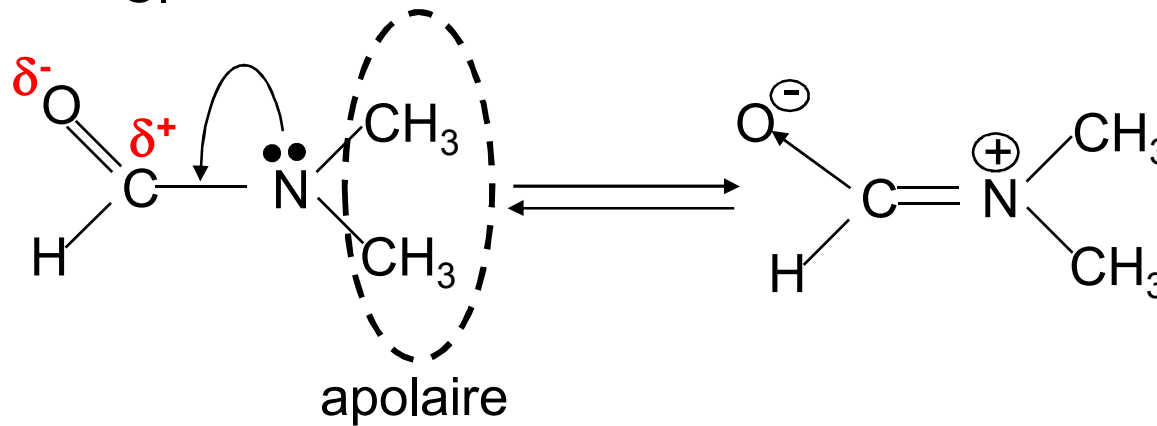
SOLVANTS POLAIRES APROTIQUES

Molécules polaires mais dont la polarité ne met pas en jeu des liaisons hydrogène

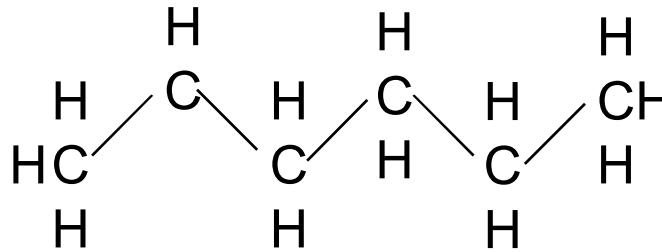
exemple : **DMF, DMSO, Trichlorométhane (chloroforme)**



un centre hydrophile et
un centre lipophile



SOLVANTS APOLAIRES LIPOPHILES (1)



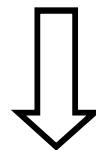
Lipophile strict



n-hexane solvant



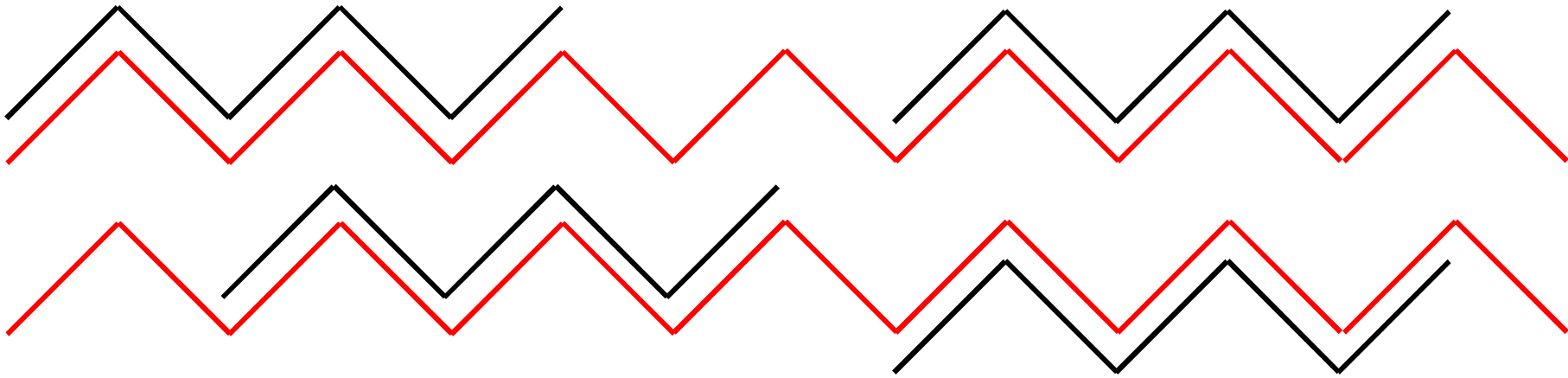
lipide soluté
(surface cutanée, membranes cellulaires, SNC)



Dissolution

SOLVANTS APOLAIRES LIPOPHILES (2)

Dissolution



Le soluté (lipide) est dissout par le solvant (hexane) car les deux molécules ont un environnement électronique de même nature



Conséquences

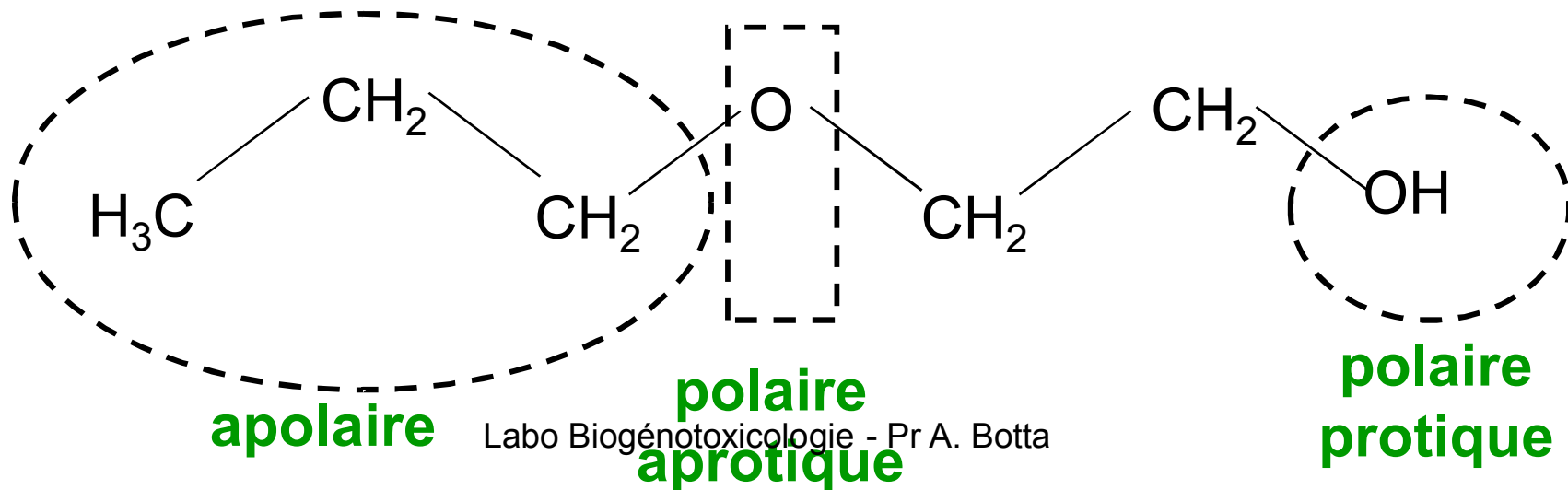
- passage transcutané par voies annexielles
- passage barrière hémato-encéphaliques
- dissolution des lipides de l'épiderme : peau sèche et crevassée
- dissolution des lipides du cerveau : troubles de la conduction de l'influx nerveux

SOLVANTS MIXTES COMPLEXES

- Molécules possédant :
- 1 partie apolaire
 - 1 pont oxygène polaire aprotique (fonction éther)
 - 1 fonction alcool polaire protique

Très bon solvants

Exemple : propyléther de l'éthylène glycol



Absorption des solvants par voie transcutanée (1)

VOIE TRANSCELLULAIRE

Traversée alternative
de zones lipophiles
et hydrophiles

SOLVANTS AMPHIPHILES MOYENNEMENT LIPOPHILES

Exemple

- Polaires aprotiques :
DMSO, DMF, Solvants chlorés
- mixtes complexes
Ethers de glycol

VOIES ANNEXIELLES

Passage par les
glandes sudoripares et
les follicules pilo-sébacés

SOLVANTS LIPOPHILES

Exemple :

Hydrocarbures
non substitués

Absorption des solvants par voie transcutanée(2)

varie avec :

- ❖ le degré d'hydratation de la peau
- ❖ la densité de glandes sébacées
- ❖ l'intégrité de la couche cornée

- Une molécule polaire aprotique ou mixte complexe est plus pénétrante qu'une molécule lipophile stricte
- Une molécule hydrophile stricte n'est pas pénétrante

SOLVANTS EVALUES POUR LEUR PENETRATION CUTANEE PAR :

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)
DFG (Deutsche Forschungs Gemeinschaft)

Benzène

2-butanone

2-butoxy éthanol et son acétate (Eg)

Diméthyl formamide

Disulfure de carbone

2-éthoxyéthanol et son acétate (EG)

Ethyl benzène

Ethylène glycol

n-hexane

2-hexane

Méthanol

2-méthoxy-1-propanl (Eg)

2-méthoxy éthanol et son acétate (Eg)

4-méthyl-2-pentanone

2-phénoxy éthanol

Tétrachlorométhane

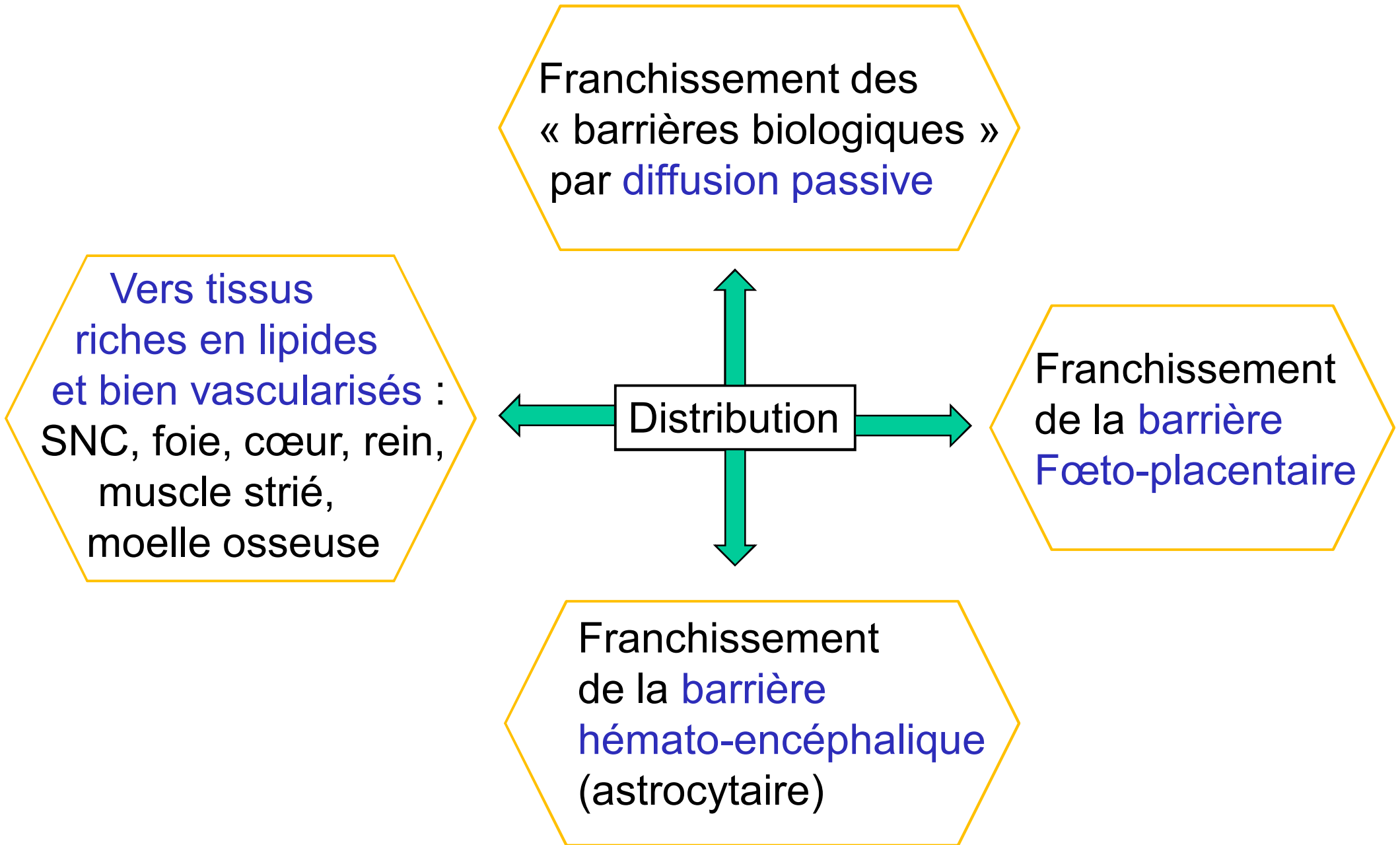
Toluène

Trichloréthylène

1,1,1-tricloroéthane

Trichlorométhane (chloroforme)

Xylènes



Biotransformations (Métabolisme)

Pourquoi ?

Pour transformer le solvant lipophile en métabolite hydrophile détoxifié et éliminable

Comment ?

Les plus importantes : oxydations microsomales catalysées par les mono-oxygénases couplées au CYP 450, hémoprotéine dont il existe plusieurs isoformes

Où ?

- dans les microsomes du réticulum endoplasmique : oxydations, réductions
- dans les mitochondries : oxydations non microsomales
- dans le plasma et les tissus : hydrolyses (estérases, amidases)

Biotransformation des solvants

résultats

détoxification

toxification

*métabolites réactifs électrophiles
(époxydes, espèces radicalaires)*

alcanes → alcools

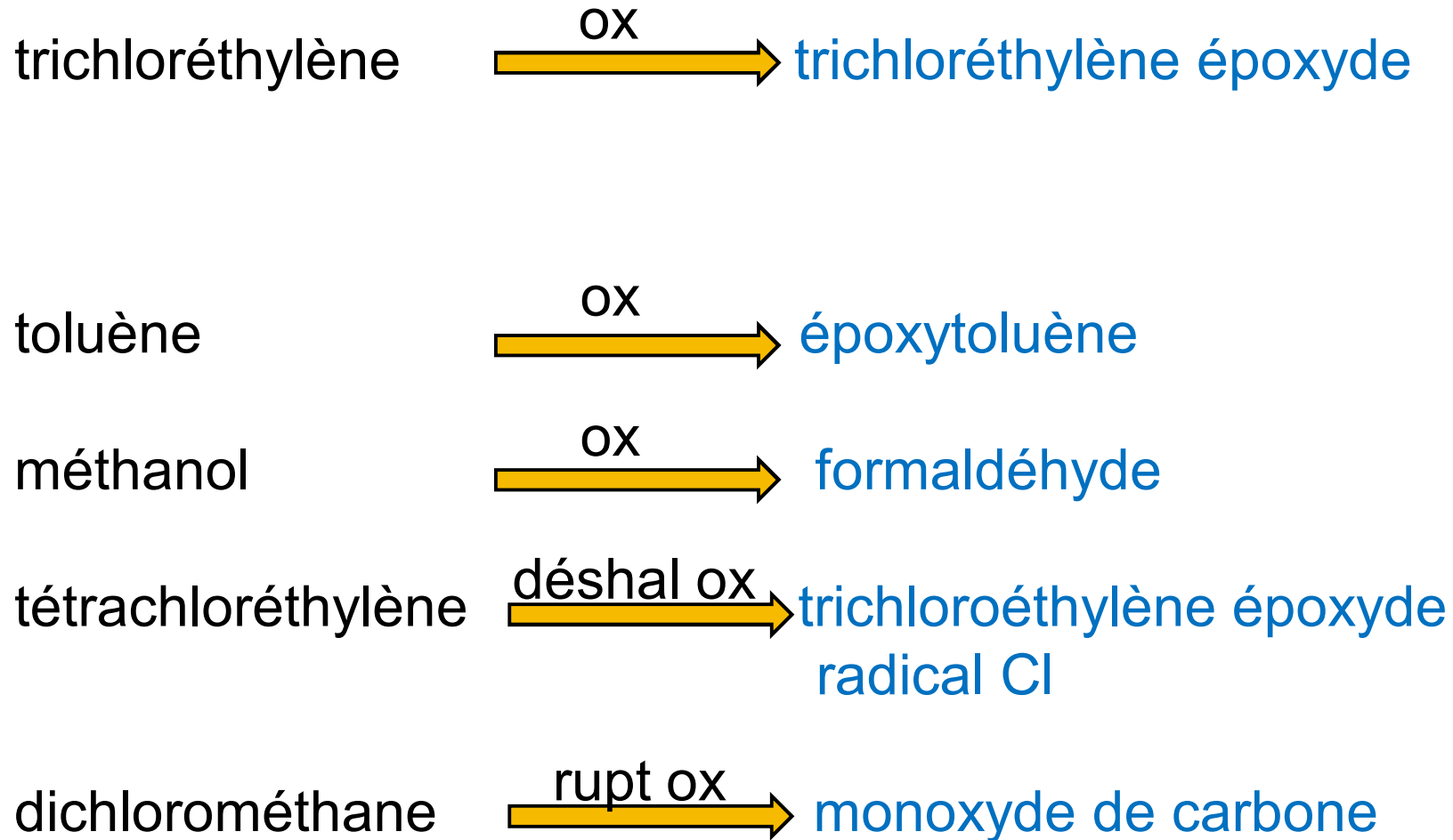
cycloalcanes → cycloalcools

exception : hexane → hexane dione

Attaque des sites nucléophiles
des macromolécules

Cytolyse
Nécrose tissulaire
Immunotoxicité
cancers

Exemples de biotoxification



Facteurs influençant les biotransformations des solvants

facteurs innés

génomiques déterministes

polymorphismes génétiques
(biotransformations)

biomarqueurs de
susceptibilité

Ex. trichloréthylène et cancer

facteurs acquis

environnementaux probabilistes

induction / inhibition
enzymatiques

co-expositions

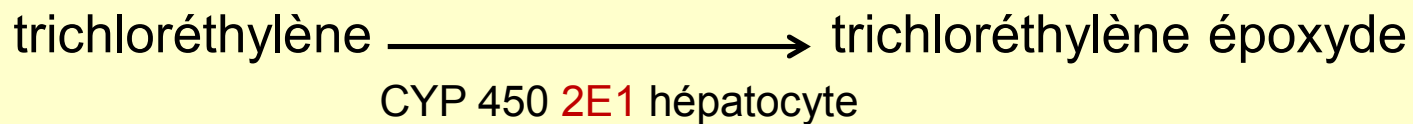
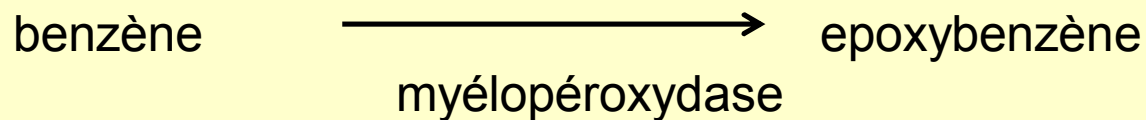
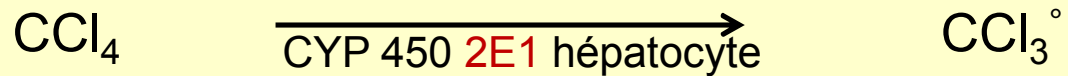
inducteurs

*éthanol
psychotropes
HAP
PCB
organochlorés
plusieurs solvants
en co-exposition*

inhibiteurs

*organophosphorés
ozone
CO*

**Les catabolites réactifs les plus dangereux
sont ceux qui réagissent au lieu même
où ils ont été produits**



Conséquences

dérivés alcènes et aromatiques

plus toxiques

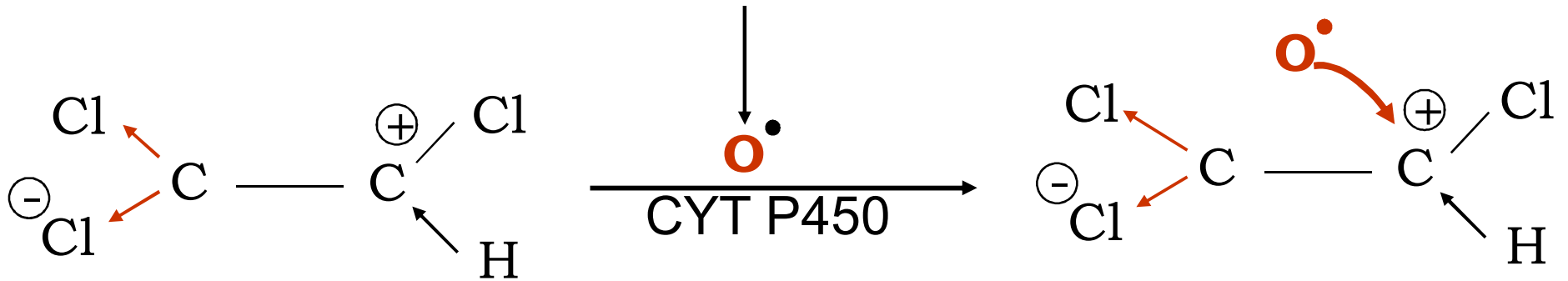
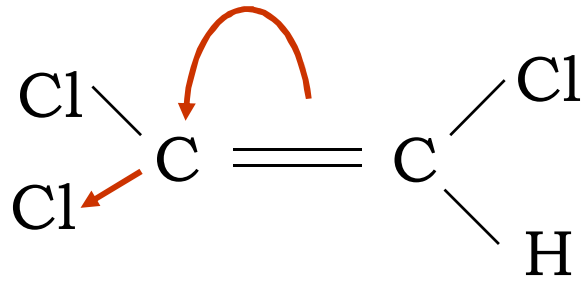
que dérivés alcanes et alicycliques

dérivés halogénés

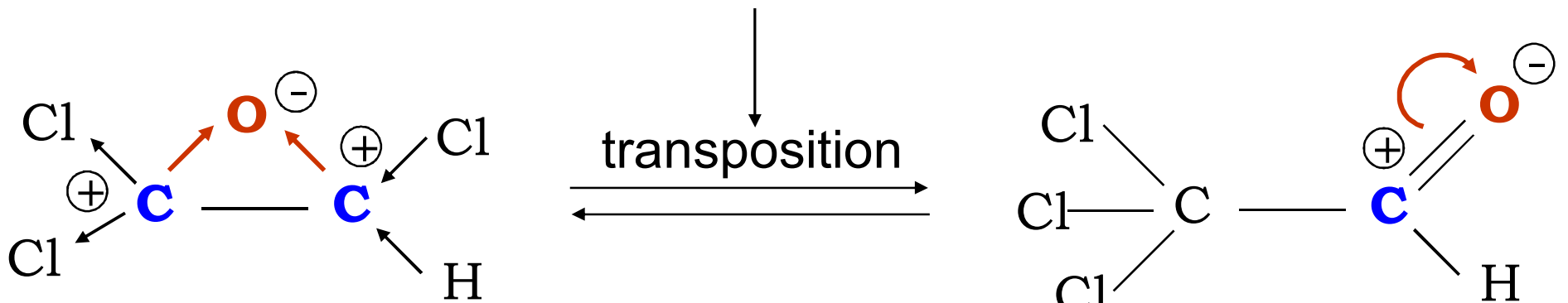
plus toxiques

que composés non substitués

Les catabolites les plus réactifs sont les états de transitions énergétiques de la matière (*espèces radicalaires, molécules excitées*) qui se transforment en états intermédiaires réactifs (époxyde).

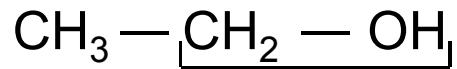


État de transition énergétique



Intermédiaire électrophile

Bioactivation comparée Ethanol / Méthanol



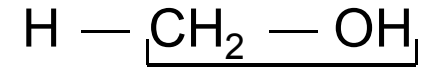
acétaldéhyde



acétate



$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$



formaldéhyde



formiate



cerveau

acidose, dégradation protéines



Dégradation nerf optique

Cutanéo-muqueux

démontrés

Neuro-psychiques

démontrés

Les effets communs

Néphrologiques

Fortement suspectés

Foeto/embryo-toxiques

fortement suspectés

Effets cutanéomuqueux

Dissolution du film
hydrolipidique

Irritation

cutanée, oculaire,
laryngo-pharyngée,
trachéo-bronchique
gastro-duodénale

habituellement
modérée

intense
(≈ brûlure chimique)
pour THF, trichlo,
perchlo, pyridine

Dermite
eczématiforme
récidivante

Toxicité neuro-psychique

Syndrome ébrio -narcotique dose/dépendant

Toluène dès
100 ppm

Acétone dès
250 ppm

Tolérance
Dépendance
psychique
et/ou
physique

Intolérance
aux odeurs
chimiques
pour des doses
minimes
après une
surexposition

Syndrome
subjectif
associant C,V,N

Syndrome
psycho-organique

longtemps
contesté

Le syndrome psycho-organique

- Exposition chronique ≥ 10 ans
- Semble possible pour de faibles expositions $<$ valeurs limites
- Classé en 3 niveaux (classification de WHO/Raleigh)

Encéphalopathie à type de souffrance cérébrale diffuse avec :

- ❖ désorganisation des activités électrique
- ❖ altération des fonctions cognitives

Le syndrome psycho-organique

Type I

**syndromes subjectifs
neuropsychologiques**

troubles de l'humeur
déficit émotionnel

Type II

**encéphalopathie
chronique modérée**

signes du type I
+
troubles objectifs
(mémorisation, attention)
dysphorie
troubles du sommeil
axonopathies périphériques
anomalies EEG
(hyperexcitabilité, paroxysmes)

Type III

**encéphalopathie
aggravée ou sévère**

EEG : ondes delta \pm lentes,
diffuses et symétriques,
traduisant une
synchronisation de
l'activité électrique
cérébrale s'accompagnant
d'un fonctionnement dégradé
des processus de cognition
peut évoluer vers un
état démentiel

Étude actuelle des modifications anatomiques détectable (tomodensitométrie, IRM)
Aujourd'hui différencié de la maladie d'Alzheimer et de la démence sénile
(diagnostic d'exclusion)
et demain ?

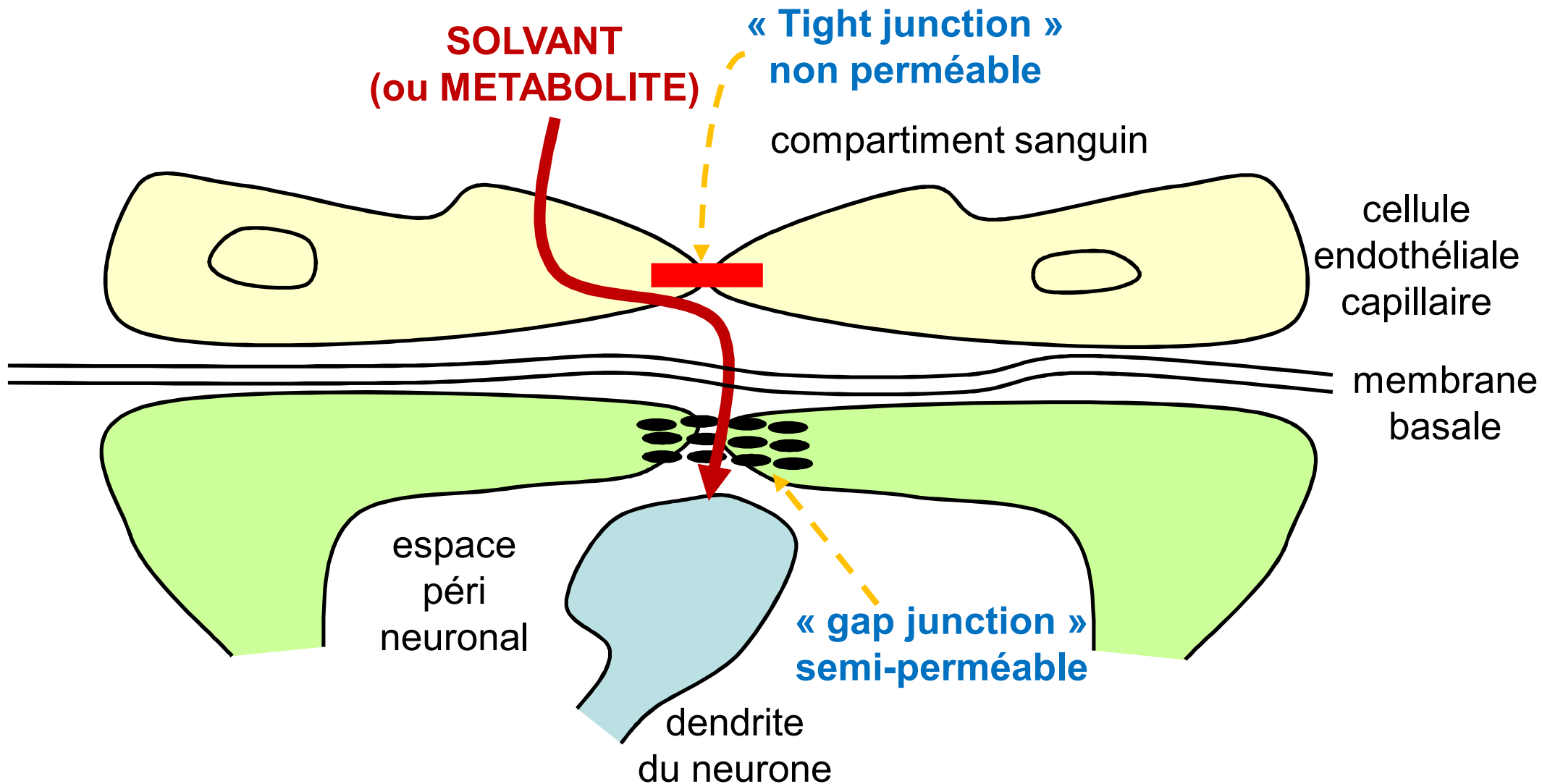
Maladie d'Alzheimer :

dépôts amyloïdes liés à la phosphorylation anormale de la protéine TAU après agrégation dans les neurones de la région hippocampique

Connaissances toxicologiques :

- présence de métaux Fe, Cu, Zn, Mn, Al dans les plaques amyloïdes
- capacité élevée des solvants lipophiles à franchir la barrière hémato-encéphalique
- affinité de nombreux solvants (ou de leurs métabolites électrophiles pour les protéines)

Franchissement de la barrière hémato-encéphalique



Diffusion passive au travers des cellules endothéliales capillaires puis franchissement des « gap junctions » semi-perméables

Affinité solvant/protéine

Solvants



M⁺

+

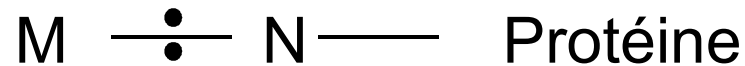


N – Protéine

(surtout alcéniques
ou aromatiques)

métabolite
électrophile

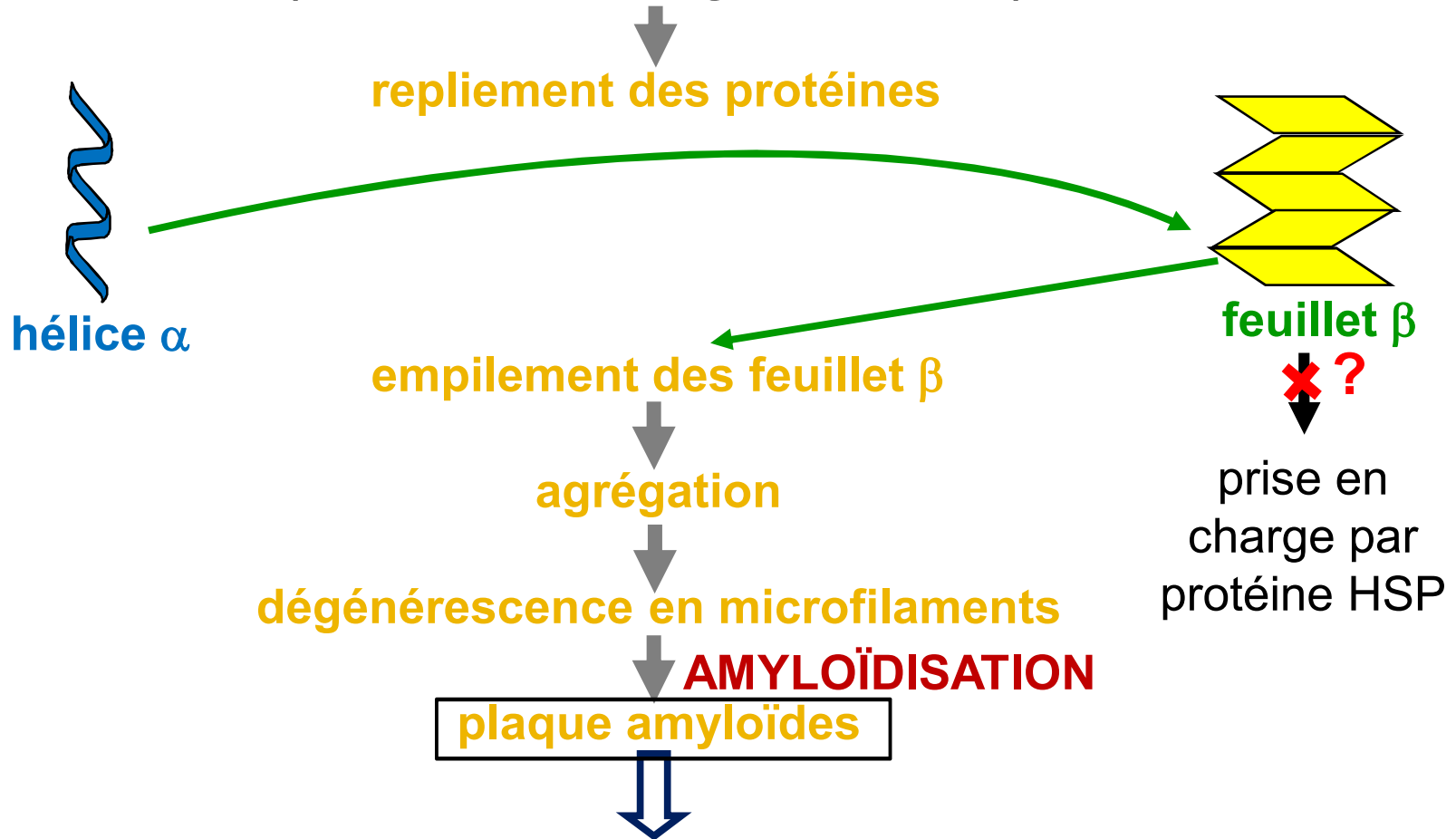
extrémité
N-terminale
nucléophile de
la protéine



liaison covalente
Métabolite-protéine

HYPOTHESE

Exposition prolongée aux métaux et solvants
(+ prédisposition génétiques ?)



- ❖ lien avec agrégation des protéines TAU dans les neurones de la région hippocampique ?
- ❖ lien avec la phosphorylation anormale des protéines TAU ?

NEUROTOXICITE DES SOLVANTS
Cibles mises en évidence

Solvant	Cible	Mécanisme Conséquences
<p>n-hexane Méthyl-n-butyl cétone Acrylamide</p>	<p>Axone</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Axonopathie distale prolifération des neurofilaments • Gonflement axonal • Dégénérescence distale
<p>Sulfure de carbone</p>	<p>Neurone Nerf optique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la transmission synaptique au niveau cérébral et/ou neuro-musculaire • Diminution de noradrénaline et dopamine • Altération vision des couleurs

Solvant	Cible	Mécanisme Conséquences
Méthanol	Cortex Nerf optique	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie • Acidose • Atteinte nerf optique : neuropathie optique par altération de la voie visuelle
Méthanol	Noyaux gris centraux	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome extrapyramidal • Syndrome parkinsonien • Nécrose bilatérale des noyaux gris (putamens surtout)

Solvant	Cible	Mécanisme Conséquences
Toluène et autres solvants aromatiques	Cortex	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées, nausées • Incoordination • Ataxie • Narcose
	Cervelet	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome cérébelleux
Cétones (méthyl-n-butyl cétone, 2,5-hexanedione métabolite de l'hexane Acrylamide	SNP	Neuropathie centrale, distale et périphérique Atteinte associée à une démyélinisation

Solvant	Cible	Mécanisme Conséquences
Trichloréthylène	Nerf trijumeau	Neuropathie trigéminal Perte de sensibilité faciale
Hydrocarbures aliphatiques non substitués Trichloréthylène	Nerf auditif	Altérations vestibulaires
Mélanges de solvants	Nerf olfactif	Diminution de la fonction olfactive jusqu'à l'anosmie

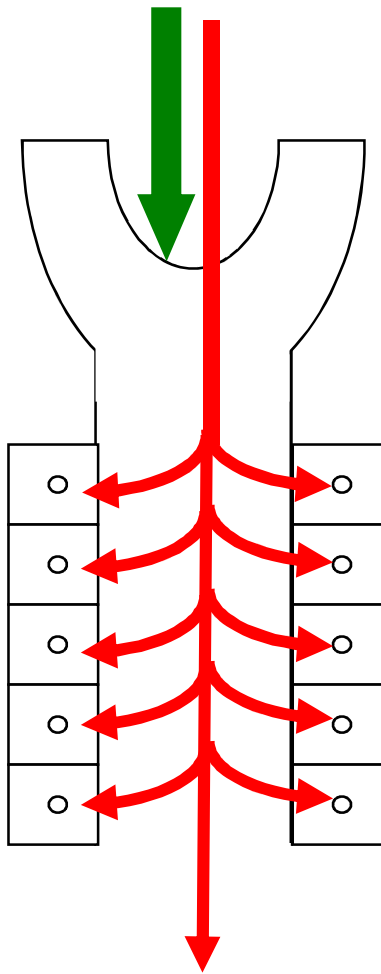
Néphrotoxicité

Aggravation
d'une atteinte
glomérulaire ou
tubulo-intersticielle
pré-existante

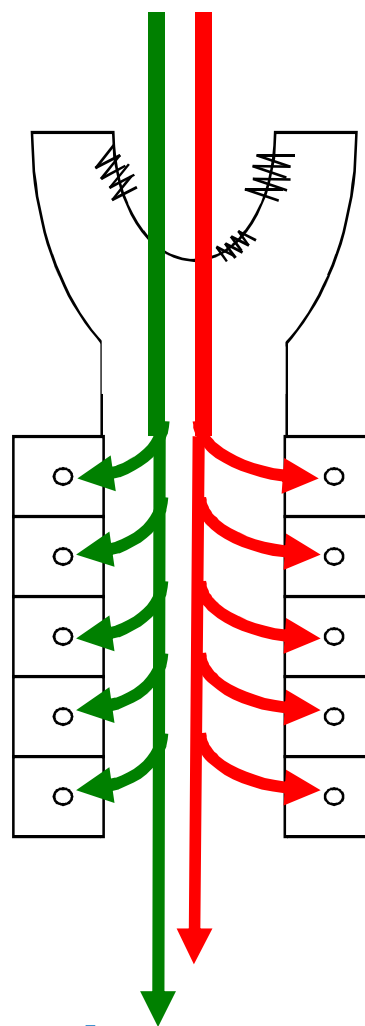
Induction
d'une néphropathie
glomérulaire
ou tubulaire

discutée

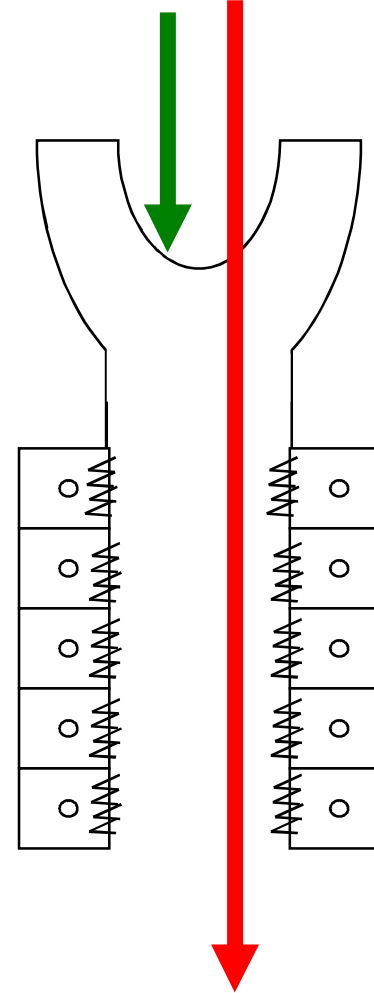
MECANISMES DE LA NEPHROTOXICITE





Normal



Glomérulopathie



Tubulopathie

-  Albumine (PM60Kd)
-  β 2 microglobuline (PM 11,8 Kd)
- Retinol Binding Protein (PM 21 Kd)

Principaux solvants néphrotoxiques étudiés

- Solvants oxygénés :
cétones, esters, alcools, glycols et leurs éthers
- Hydrocarbures non substitués :
Toluène, xylènes
mélanges d 'hydrocarbures
- Solvants halogénés :
rôle fortement suspecté dans les IRC d 'étiologie inconnue
- Dérivés aminés, nitrés, soufrés des hydrocarbures


Reprotoxicité (1)

Ethers de glycol série E

Ether éthylique de l'éthylène glycol
(EGEE)(CAS 110-80-5), et son acétate
(EGEEA)(CAS 111-15-9),
Ether méthylique de l'éthylène glycol
(EGME)(CAS 109-86-4),
Ether diméthylique de l'éthylène glycol
(EGDME)(CAS 110-71-4),

Ether diméthylique du diéthylèneglycol
(DEGDME)(CAS 111-96-6),
Ether diméthylique du triéthylène glycol
(TEGDME)(CAS 112-49-2)
Acétate de l'éther méthylique de l'éthylène
glycol (EGMEA)(CAS 110-49-6)

Mécanisme (animal)

Blocage de la différenciation des spermatocytes I au stade pachytène
Apoptose massive  oligoasthénospermie

Résultat (homme)

Diminution volume de l'éjaculat et du nombre de spermatozoïdes

Reprotoxicité (2)

Haloalcanes

Solvants de substitution des CFC altérant la couche d'ozone

- 1 et 2-bromo propanes (1 BP et 2 BP) les plus étudiés
- dibromopropane DBP
- dibromochloropropane (DBCP)

1 BP altère la spermiation
génère des anomalies morphologiques des spermatozoïdes

2 BP altère les spermatogonies

Mécanismes de l'hépatotoxicité des solvants halogénés

Toxicité indirecte

Bioactivation métabolique nécessaire \Rightarrow entité électrophile

Lésions à prédominance centro-lobulaire

Toxicité dose-dépendante

mais modulée par le polymorphisme génétique des gènes métaboliques et la présence d'inducteurs/inhibiteurs E

Lésions retrouvées :
nécrose
cholestase
cirrhose

Formes anatomo-cliniques décrites avec les solvants halogénés

Hépatites cholestatiques

augmentation de l'excrétion urinaire de bilirubine conjuguée
de l'expression des phosphatases alcalines
de la γ -GT plasmatiques

Hépatites cytolytiques

Elévation des transaminases AST (GOTS) et ALAT (GPTS)
Lésions cellulaires à type de nécrose souvent centro-lobulaire
Stéatose souvent associée

Evolution favorable (80%) mais possibilité (20%) d'évoluer vers
insuffisance hépato-cellulaire, voire hépatite chronique (risque ++ de
cirrhose)

Solvants chlorés et cancérogénèse

Dichloro et trichlorométhane CIRC Gr 2B

Tétrachlorométhane CIRC Gr 1

Trichloroéthane 1,1,1 et 1,1,2 CIRC Gr 3
(destruction complète 2004 (couche d'ozone !))

Trichloréthylène CIRC Gr 2A

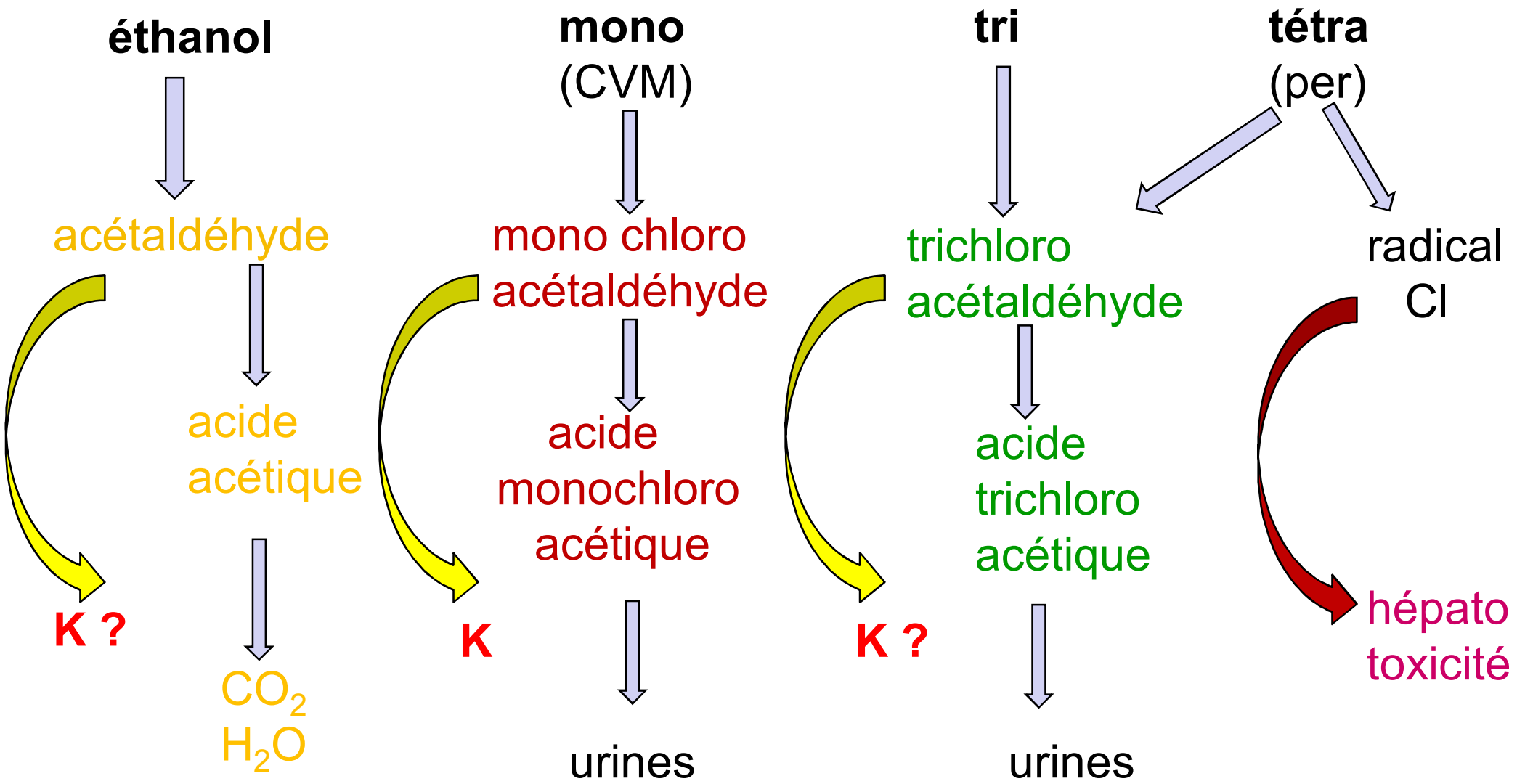
Tétrachloréthylène CIRC Gr 2A

Sites d'action : foie ? Rein ?

Mécanisme d'action ? Mutagène ? Épigénétique ?

Influence des polymorphismes : oui

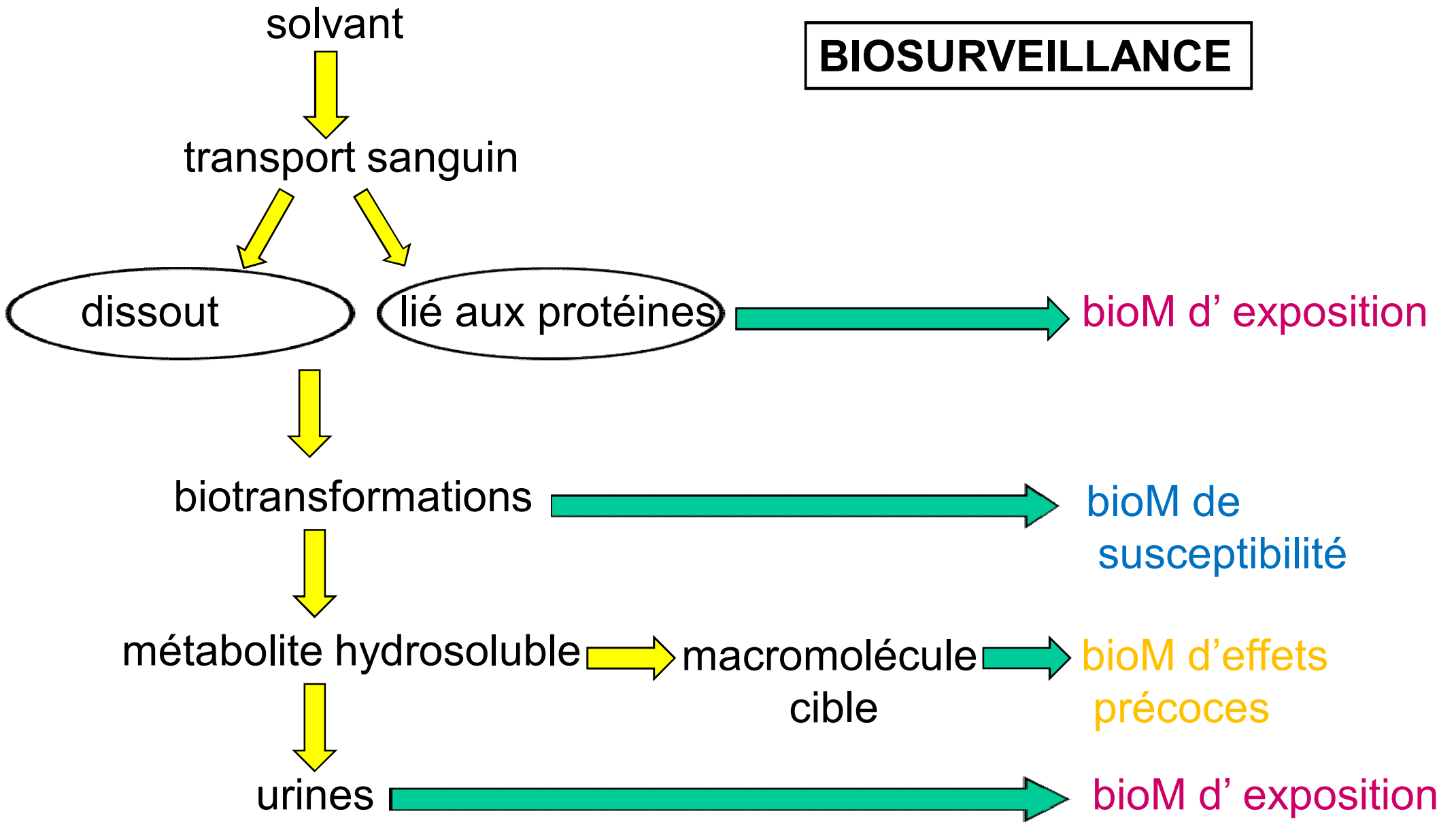
Cancérogenèse : le cas du mono, tri et tétrachloréthylène



Autres solvants hépatotoxiques

Diméthylformamide	cytolyse
THF (1,4-époxybutane)	cytolyse
Préparations de solvants stabilisés au dioxanne	mixte
Toluène	mixte
Sulfure de carbone	cholestase

BIOSURVEILLANCE



**BIOSURVEILLANCE DE L'EXPOSITION
AUX SOLVANTS BIOMARQUEURS DISPONIBLES**

1

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
Acétate d'éthyle	Acétate d'éthyle S,U
Acétone (diméthylcétone)	Acétone S,U Acide formique U
Benzène	Acide trans, transmuconique U Acide S-phénylmercapturique U Phénols totaux U
N-Butanol	N-butanol U

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
2-butanone (méthyl éthyl cétone, MEC, MEK)	2- butanone S,U
2- butoxy éthanol et son acétate (éther monobutylique de l'éthylène de glycol, EGBE, acétate de butylglycol)	Acide 2-butoxyacétique U
Cyclohexane	Cyclohexane S Cyclohexanol U
Dichlorométhane (chlorure de méthylène)	Carboxyhémoglobine S Dichlorométhane S,U
Diméthyl formamide (DMF)	N-méthyl formamide U

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
Disulfure de Carbone	Disulfure de carbone S,U Acide 2-thiothiazolidine -4-carboxylique (TTCA)
2-éthoxy-1-propanol (1-propylène glycol, 2-éthyléther, 1PG2EE)	Acide éthoxy propronique U
2-éthoxy éthanol et son acétate (monoéthyl éther de l'éthylène glycol, acétate d'éthylglycol)	Acide 2-éthoxy acétique U
Éthyl benzène et Vinyl benzène (Styrène)	Acide mandélique U Acide phényl glyoxylique U
Éthylène glycol et Diéthylène glycol	Acide oxalique U Éthylène glycol S,U

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
n-heptane	n-heptane S,U
n-hexane	2,5-hexane dione U 2-hexanol U n-hexane S
2-hexanone (méthyl-n-butyl cétone MBK)	2,5-hexane dione U 2-hexanone S,U
Isobutanol	Isobutanol S,U
Méthanol	Méthanol S,U Acide formique U

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
2-méthoxy-1-propanol (éther mono méthylique du propylène glycol)	Acide 2-méthoxy propionique U
2-méthoxy éthanol et son acétate (éther mono méthylique de l'éthylène glycol)	Acide 2-méthoxy acétique U
4-métyl-2-pentanone (méthyl iosobutyl cétone, MBK)	4-méthyl-2-pentanone U
2-phénoxy éthanol (éthylène glycol phényl éther)	Acide phénoxy acétique
2-propanol (isopropanol)	Acétone U Isopropanol S,U

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
2-propoxy éthanol (éthylène glycol monopropyl éther)	Acide n-propoxy acétique U
Tétrachloréthylène (perchloréthylène)	Acide trichloracétique U Tétrachloréthylène S
Tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone)	Tétrachlorométhane S,U
Tétrahydrofurane (THF)	THF S,U
Toluène	Acide hippurique U Ortho crésol Toluène S

SOLVANTS	BIOMARQUEURS D'EXPOSITION
Trichloréthylène	Acide trichloracétique Trichloréthanol U Trichloréthylène S,U
1,1,1-trichloréthane (méthyl chloroforme)	Acide trichloracétique U Trichloréthanol U Trichloréthane S,U
Trichlorométhane (chloroforme)	Trichlorométhane S,U
Xylènes (1,2 ou 1,3 ou 1,4-diméthyl benzène)	Acides méthylhippuriques U Xylènes S

Les nouveaux solvants : l'avenir ?

Les biosolvants

Produits à partir d'oléagineux
de plantes sucrières
de céréales
de dérivés du pin

Constitués de terpènes
esters méthyliques d'huiles végétales
éthanol végétal
cétal issu du glycérol

Propriétés et performances par rapport aux solvants
pétrochimiques ?

Toxicité à moyen et long terme ??