

# TOXICOLOGIE DES SOLVANTS

Pr. Alain Botta

Laboratoire de Biogénotoxicologie  
et Mutagenèse Environnementale

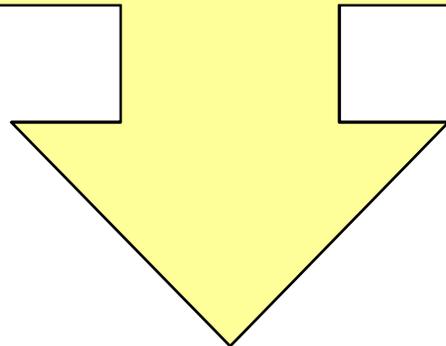


Labo Biogénotoxicologie - Pr A. Botta

# TOXICOCINÉTIQUE ET TOXICODYNAMIQUE DES SOLVANTS

## ADME

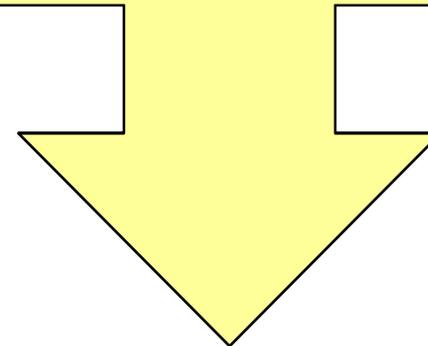
Absorption  
Distribution  
Métabolisation  
Excrétion



**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**

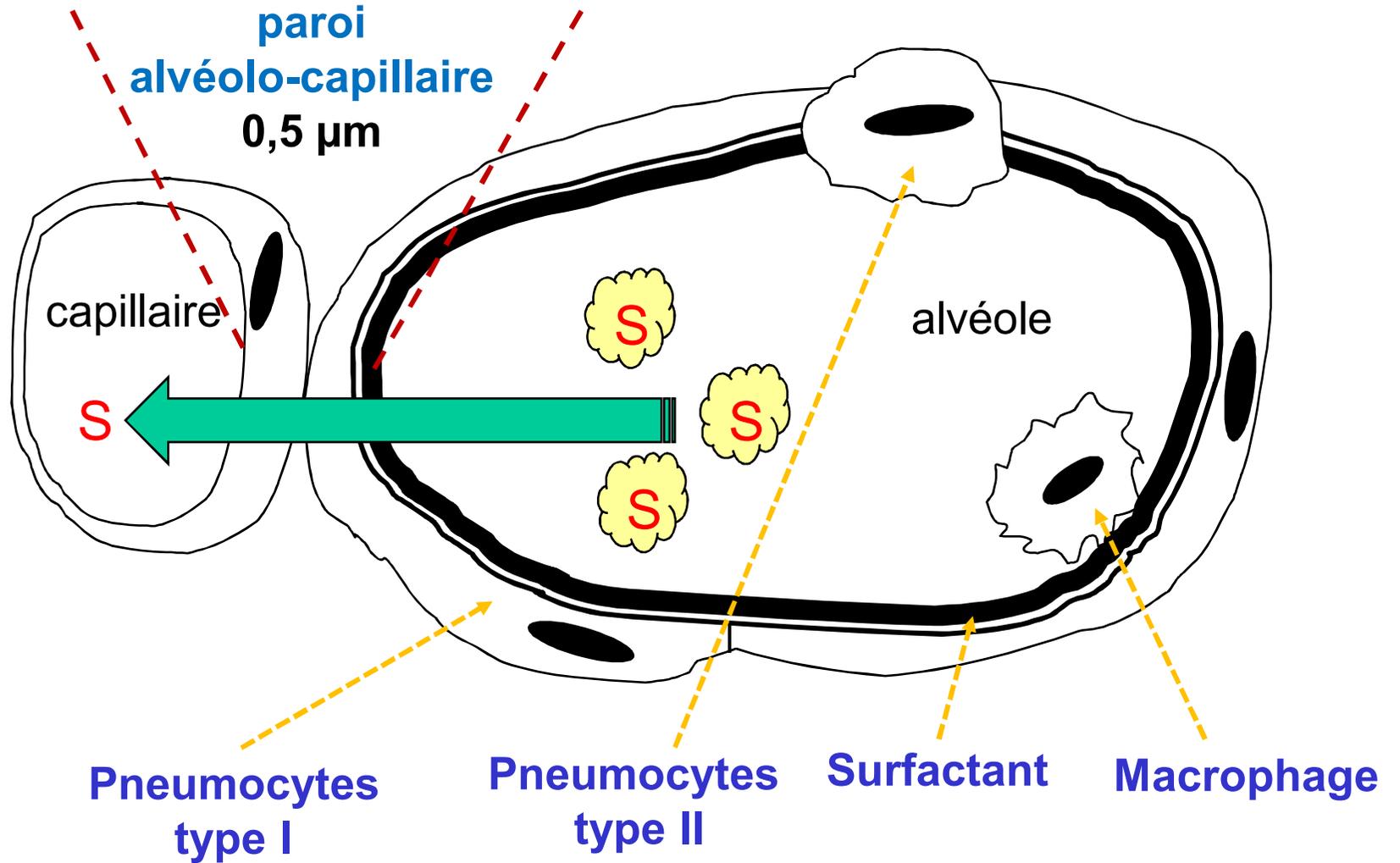
# Absorption par voie pulmonaire

Surface d'échange alvéolaire : **80 m<sup>2</sup>**

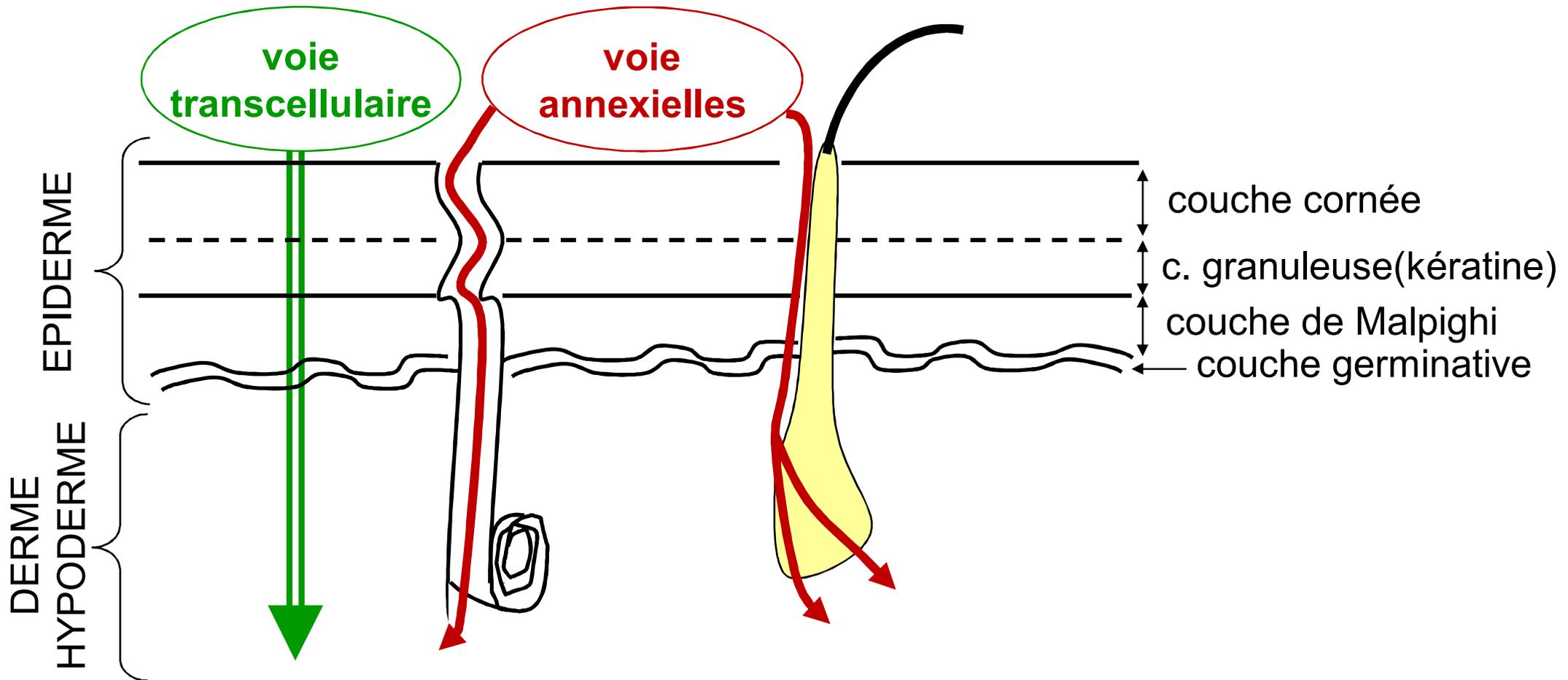
Absorption par **diffusion passive** favorisée par :

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

# Surface d'échange alvéolaire **80 m<sup>2</sup>**



## Absorption par voie transcutanée

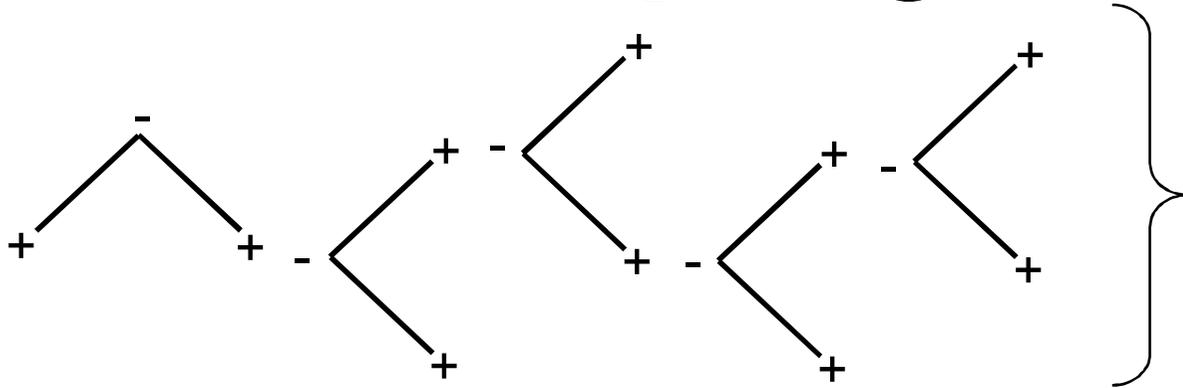
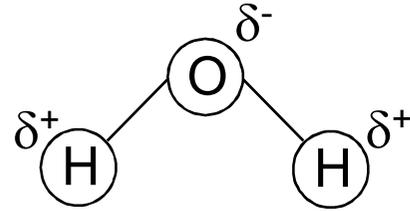


Couche cornée : tapis de cellules entourées d'une enveloppe réticulée et accolées entre elles par un « ciment » lipidique contenant 10 à 20 % de lipides et 7 à 15 % d'eau

# SOLVANTS POLAIRES PROTIQUES

La polarité met en jeu des liaisons hydrogènes

- le plus simple H<sub>2</sub>O

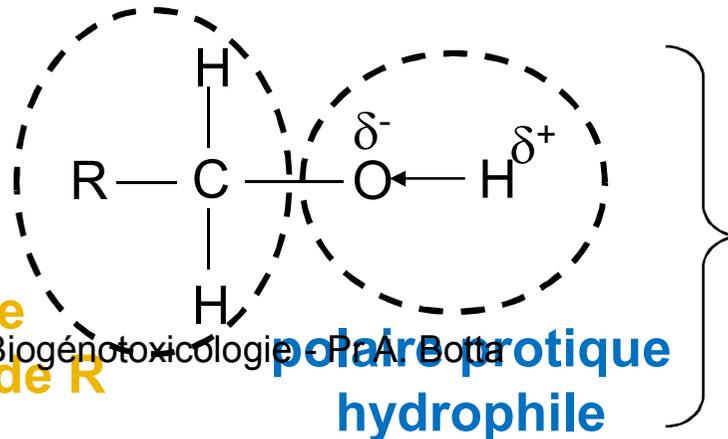


**hydrophile strict**  
pas ou très peu de  
dissolution lipidique



lipide

- Le cas des alcools



apolaire lipophile  
± suivant la nature de R

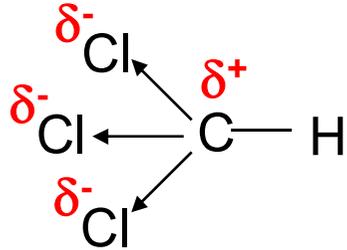
polaire protique  
hydrophile

peut dissoudre  
± de lipides  
suivant R

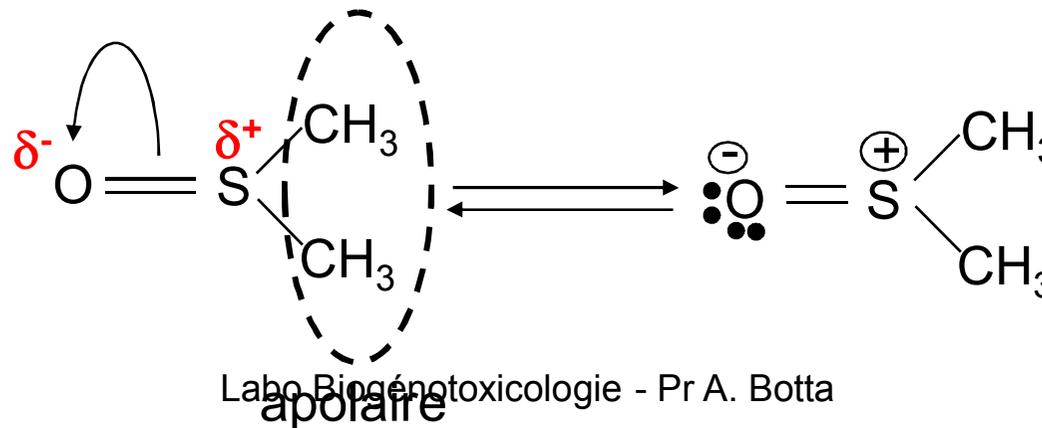
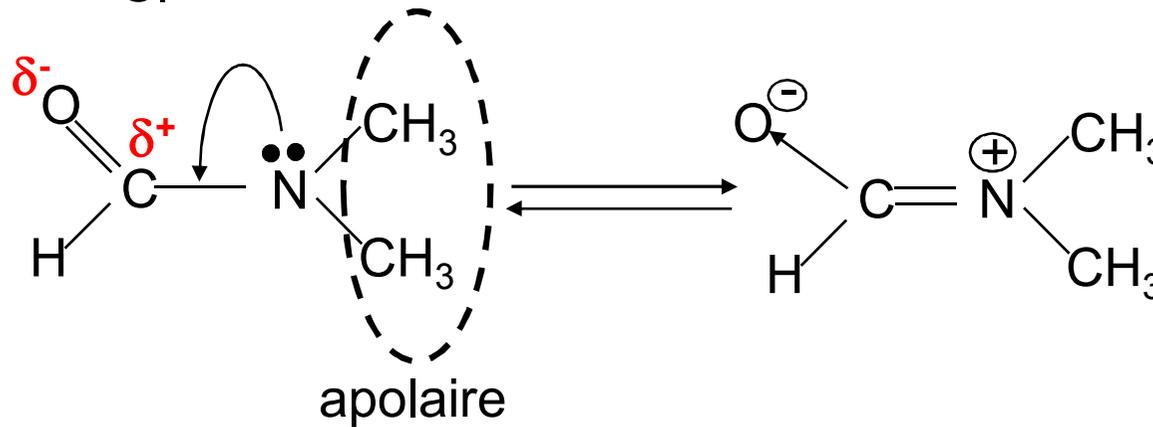
# SOLVANTS POLAIRES APROTIQUES

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

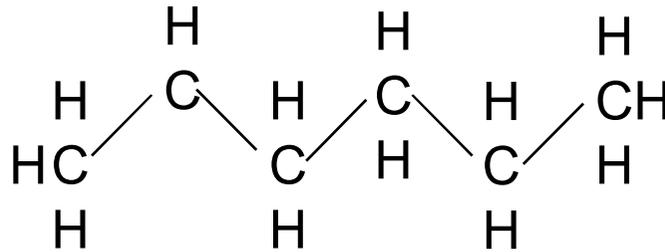
exemple : **DMF, DMSO, Trichlorométhane (chloroforme)**



un centre hydrophile et  
un centre lipophile



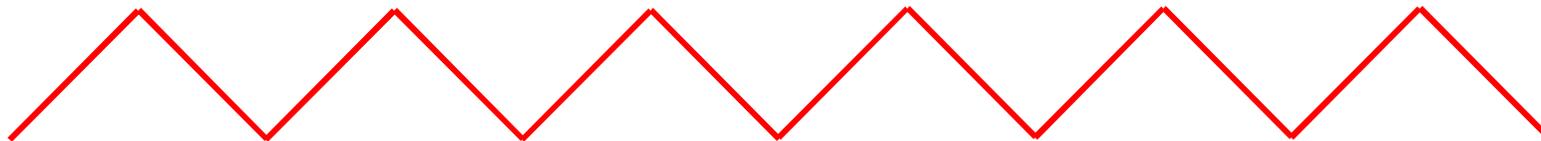
# SOLVANTS APOLAIRES LIPOPHILES (1)



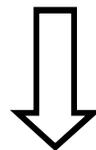
Lipophile strict



**n-hexane** solvant



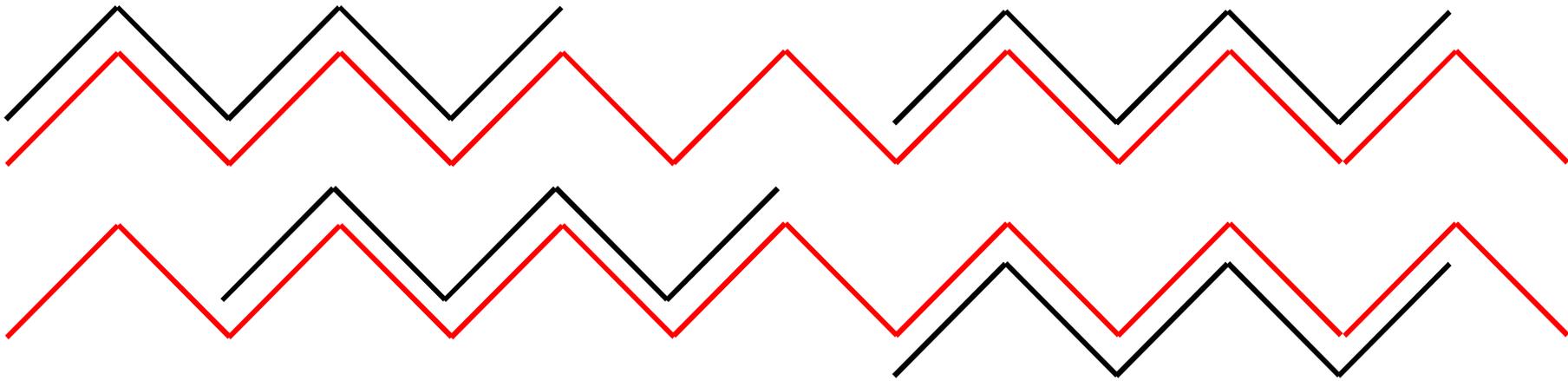
**lipide soluté**  
(surface cutanée, membranes cellulaires, SNC)



**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

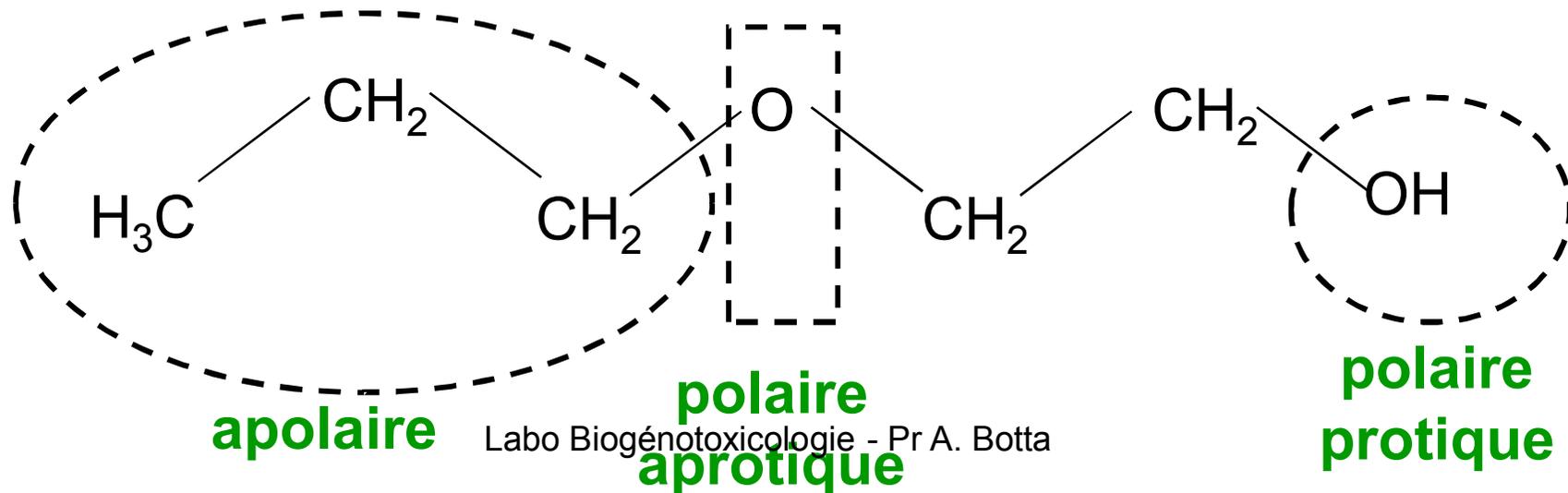
- passage transcutané par voies annexielles
- passage barrière hémato-encéphaliques
- dissolution des lipides de l'épiderme : peau sèche et crevassée
- dissolution des lipides du cerveau : troubles de la conduction de l'influx nerveux

## 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

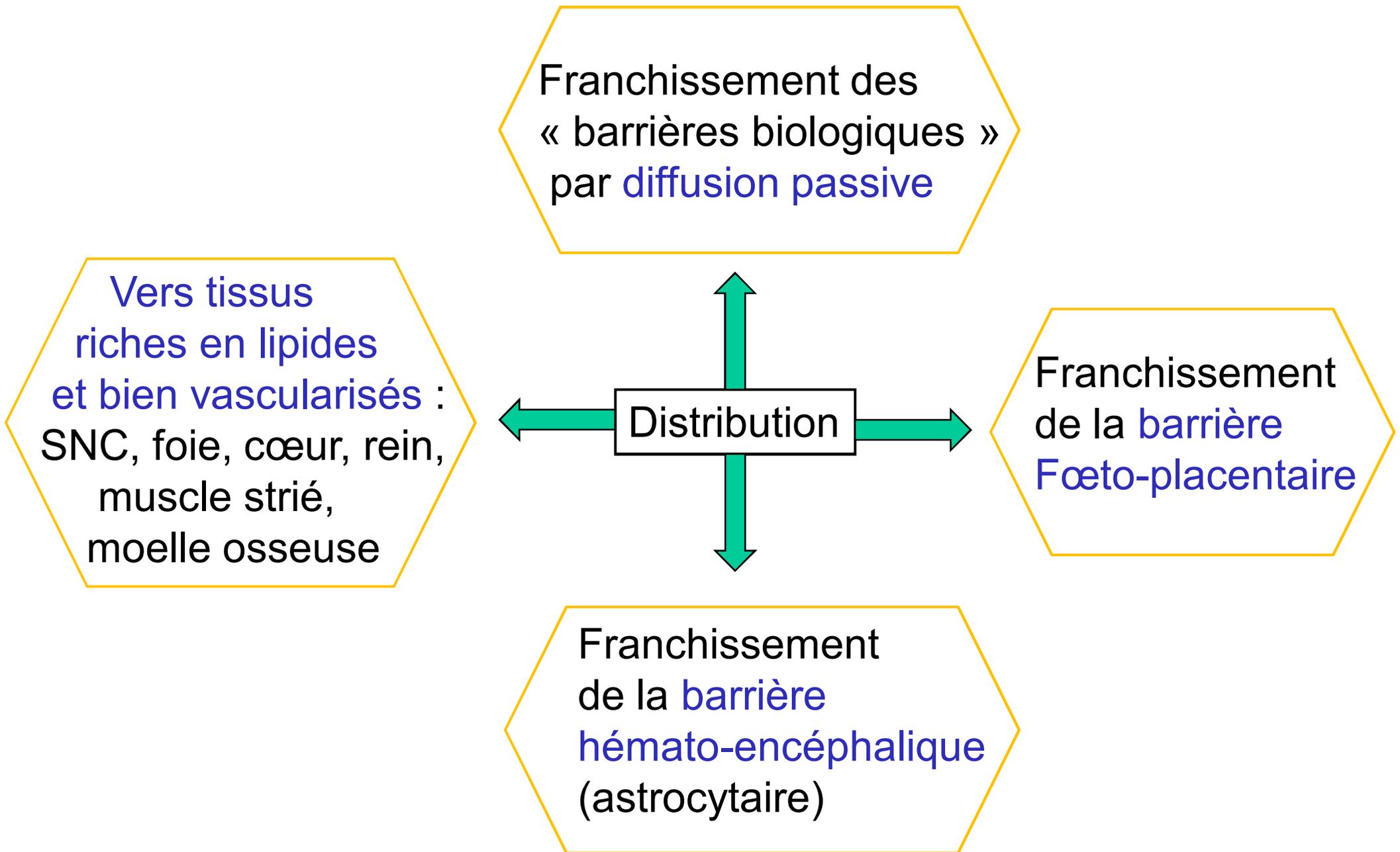
Toluène

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)*

alcane → alcool

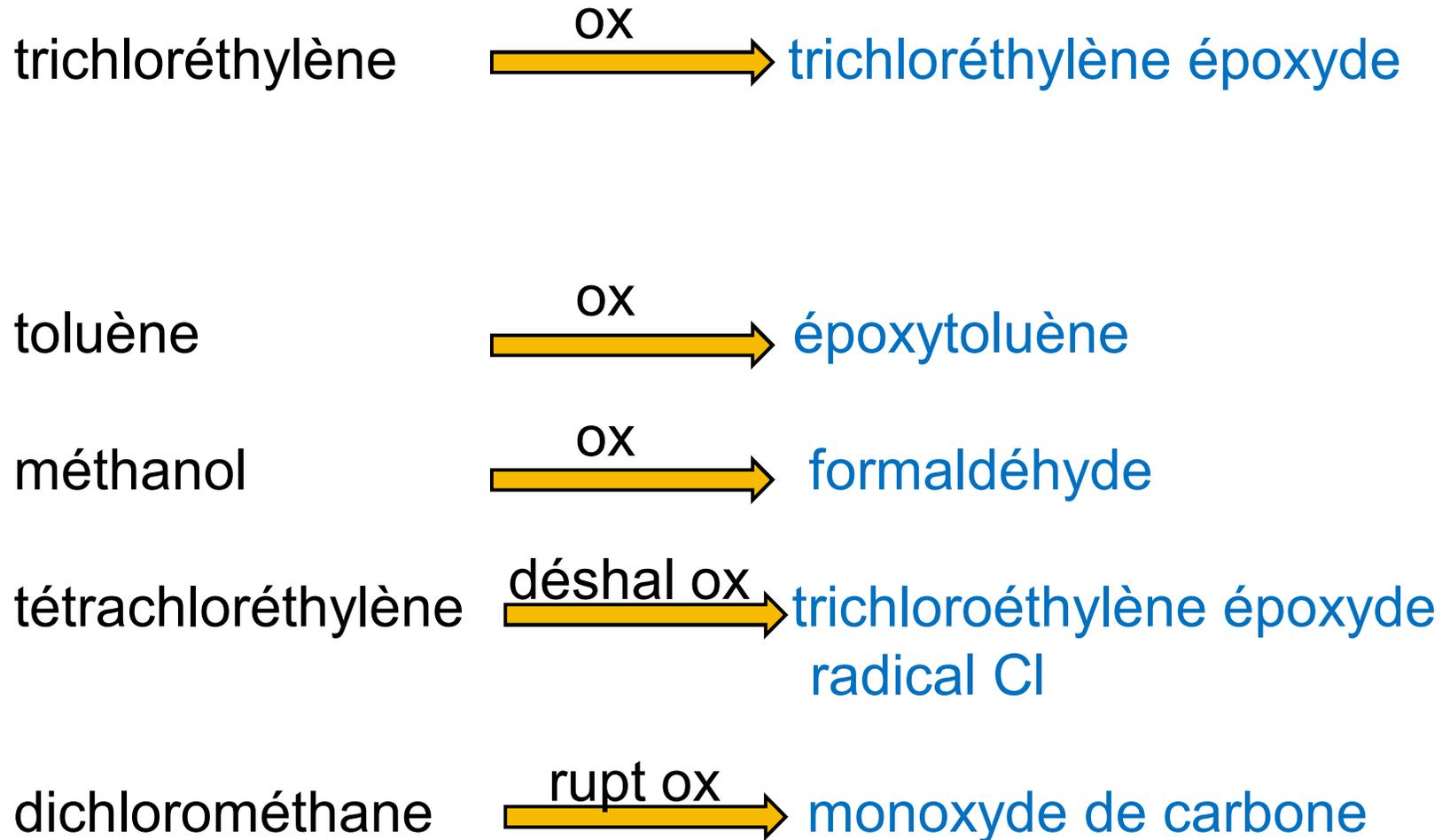
cycloalcanes → cycloalcools

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

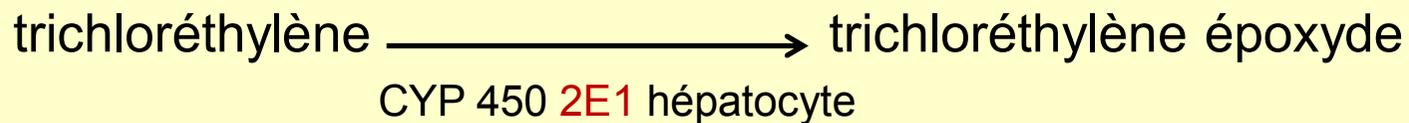
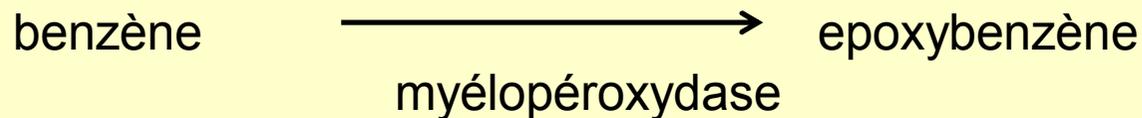
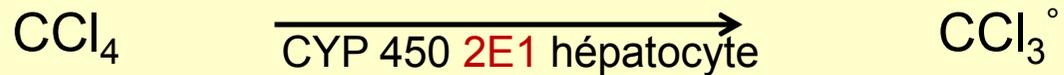
inducteurs

*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

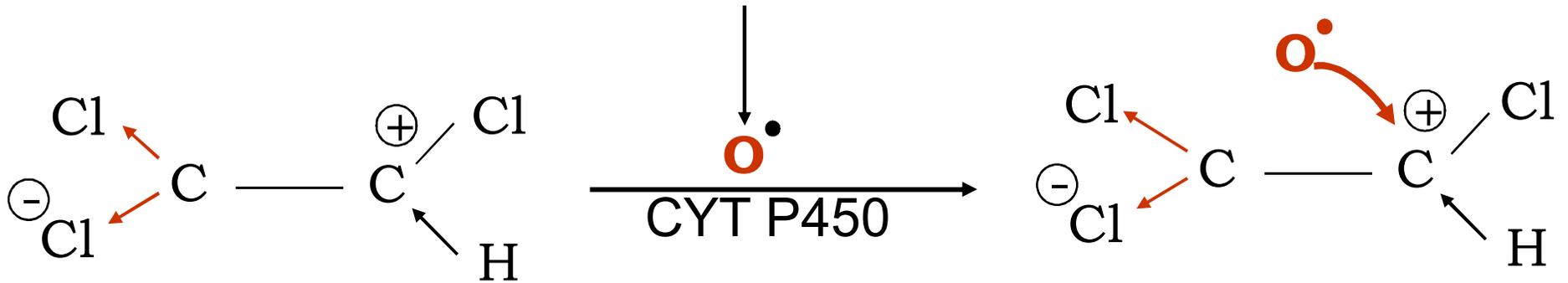
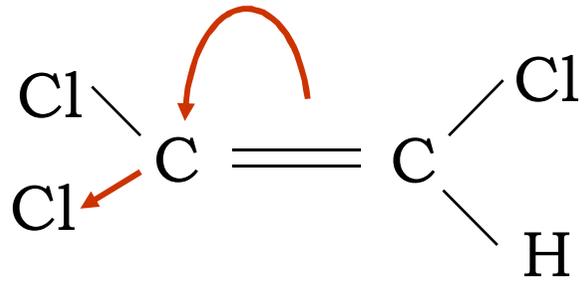
que dérivés alcanes et alicycliques

dérivés halogénés

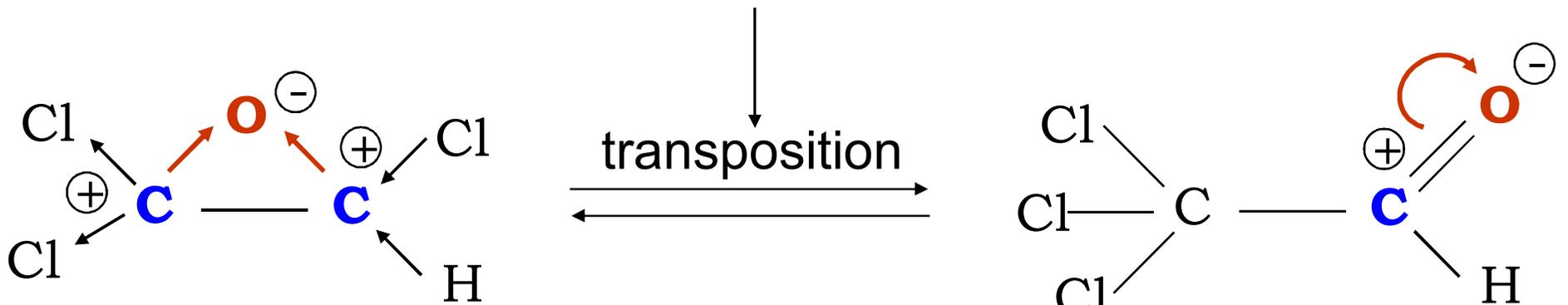
plus toxiques

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



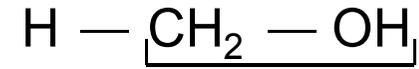
acétaldéhyde



acétate



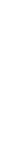
$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$



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  $\geq 10$  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 ?**

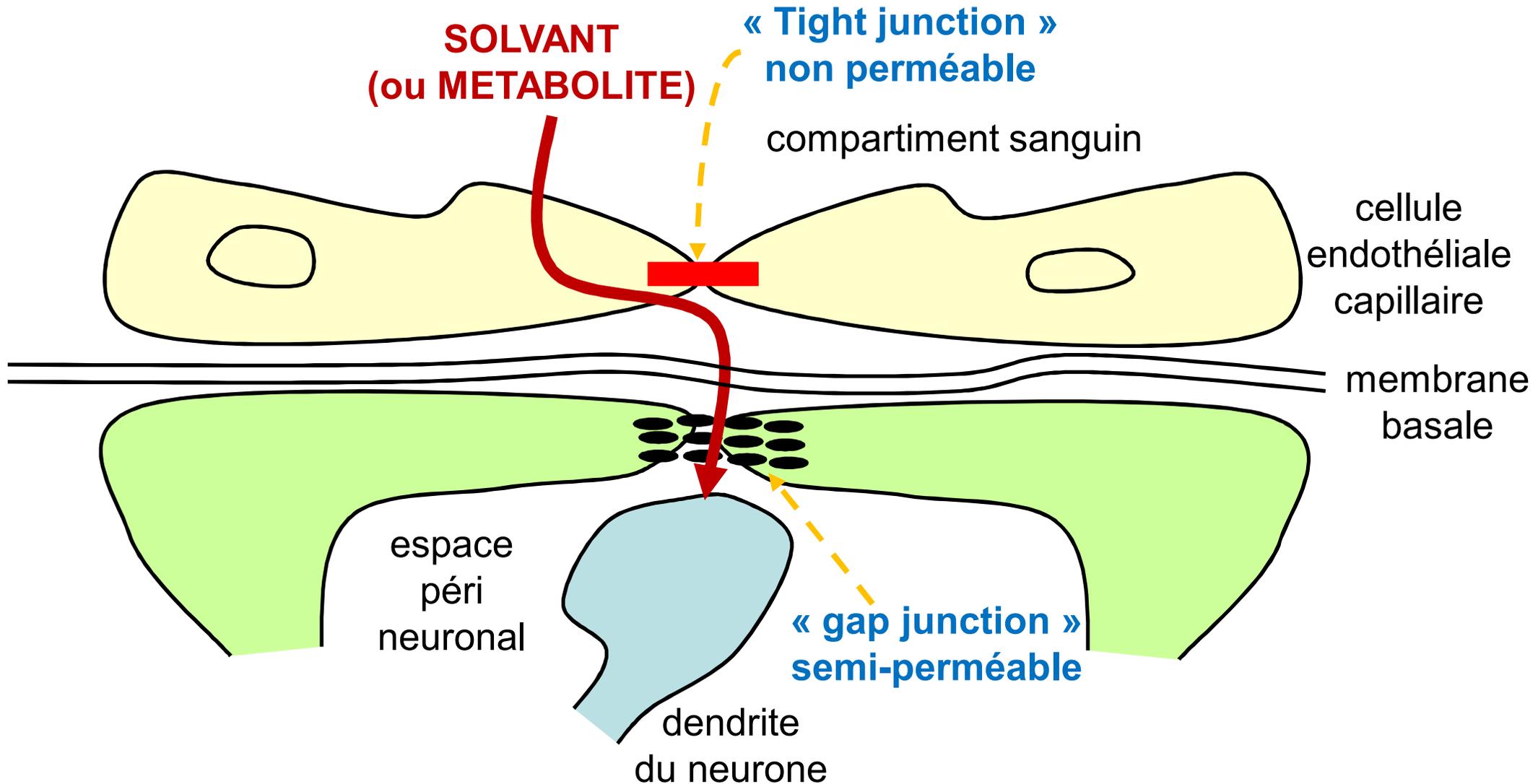
## Maladie d'Alzheimer :

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



$M^+$

+

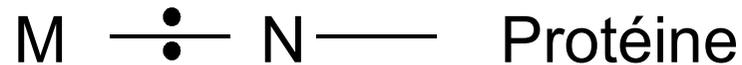


N – Protéine

(surtout alcéniques  
ou aromatiques)

métabolite  
électrophile

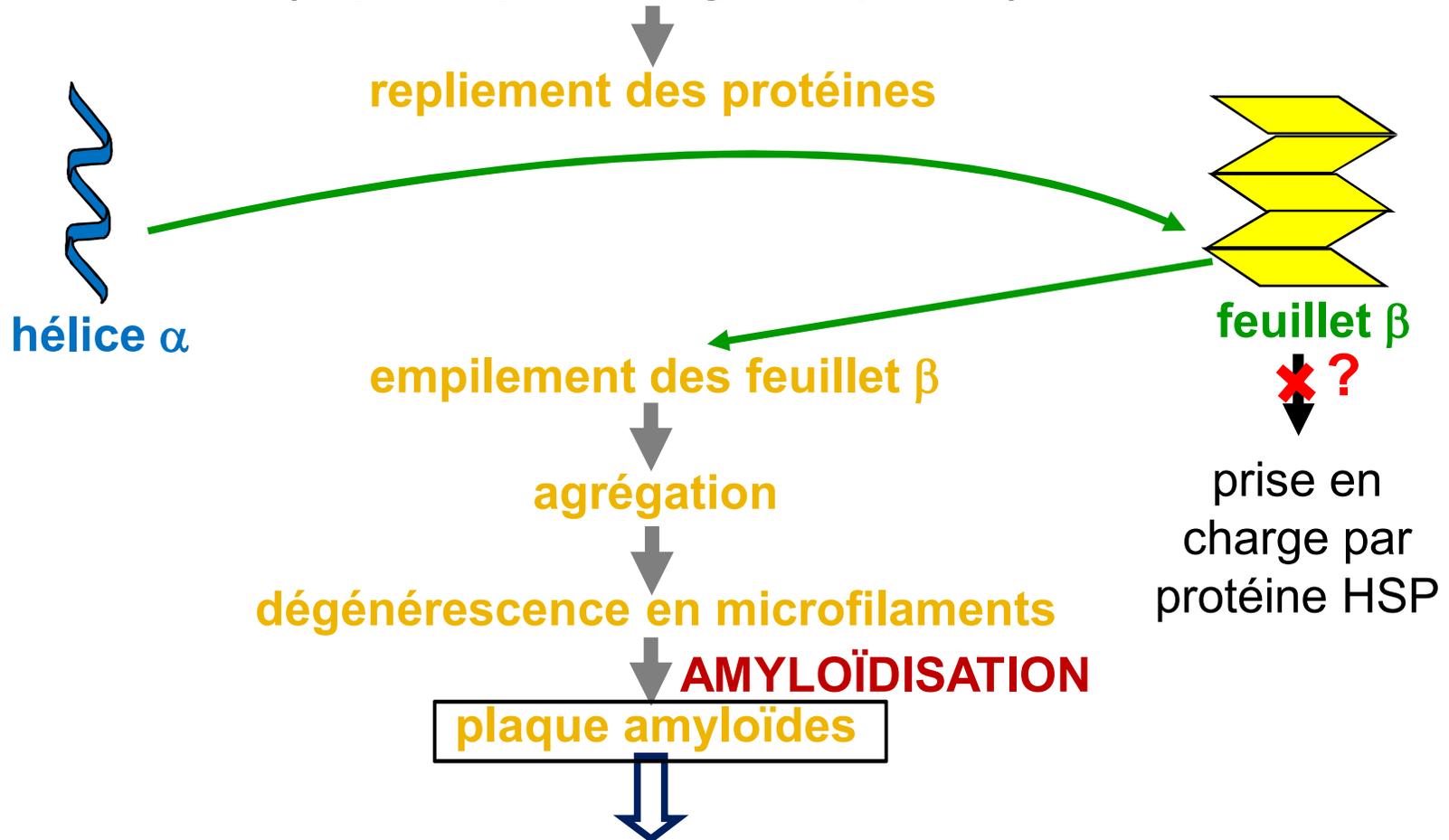
extrémité  
N-terminale  
nucléophile de  
la protéine



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**

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

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

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

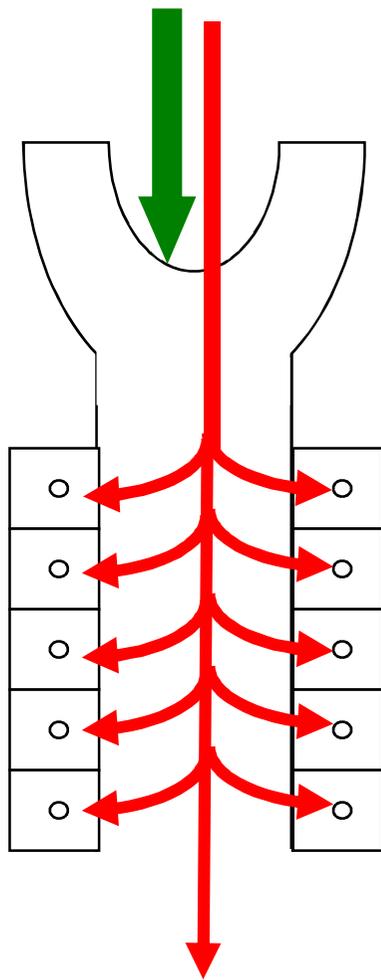
Solvant	Cible	Mécanisme Conséquences
Trichloréthylène	Nerf trijumeau	Neuropathie trigéminal Perte de sensibilité faciale
Hydrocarbures aliphatiques non substitués Trichloréthylène	Nerf auditif	Altérations vestibulaires
Mélanges de solvants	Nerf olfactif	Diminution de la fonction olfactive jusqu'à l'anosmie

## Néphrotoxicité

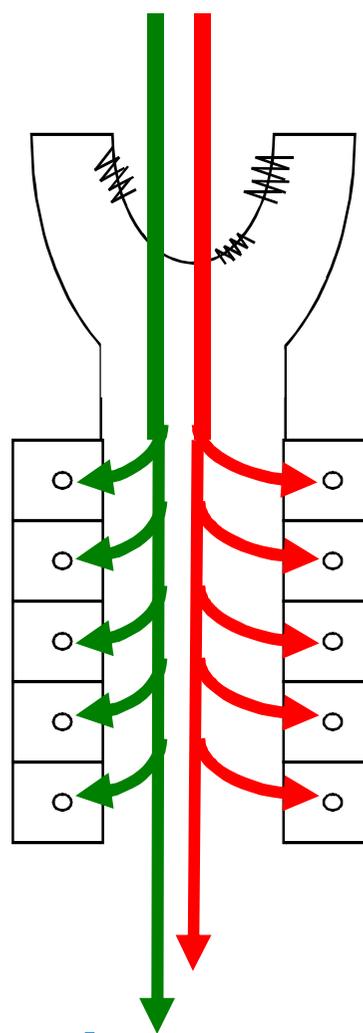
Aggravation  
d'une atteinte  
glomérulaire ou  
tubulo-intersticielle  
pré-existante

Induction  
d'une néphropathie  
glomérulaire  
ou tubulaire  
  
discutée

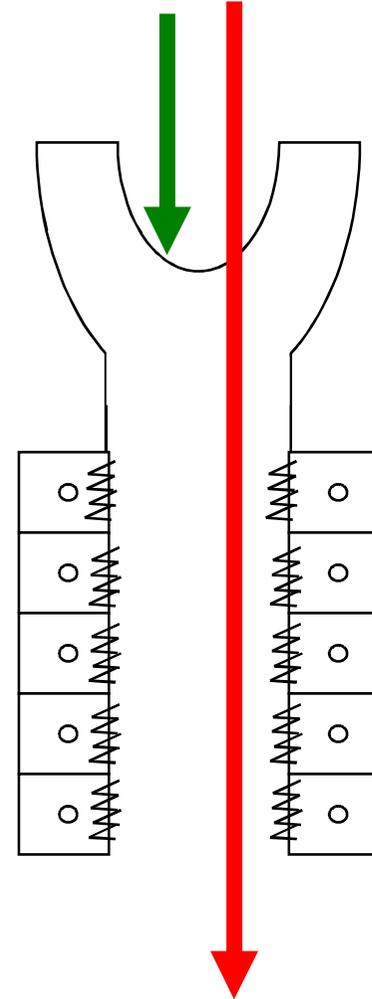
# MECANISMES DE LA NEPHROTOXICITE



**Normal**



**Glomérulopathie**



**Tubulopathie**

-  Albumine (PM60Kd)
-   $\beta$ 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  $\gamma$ -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

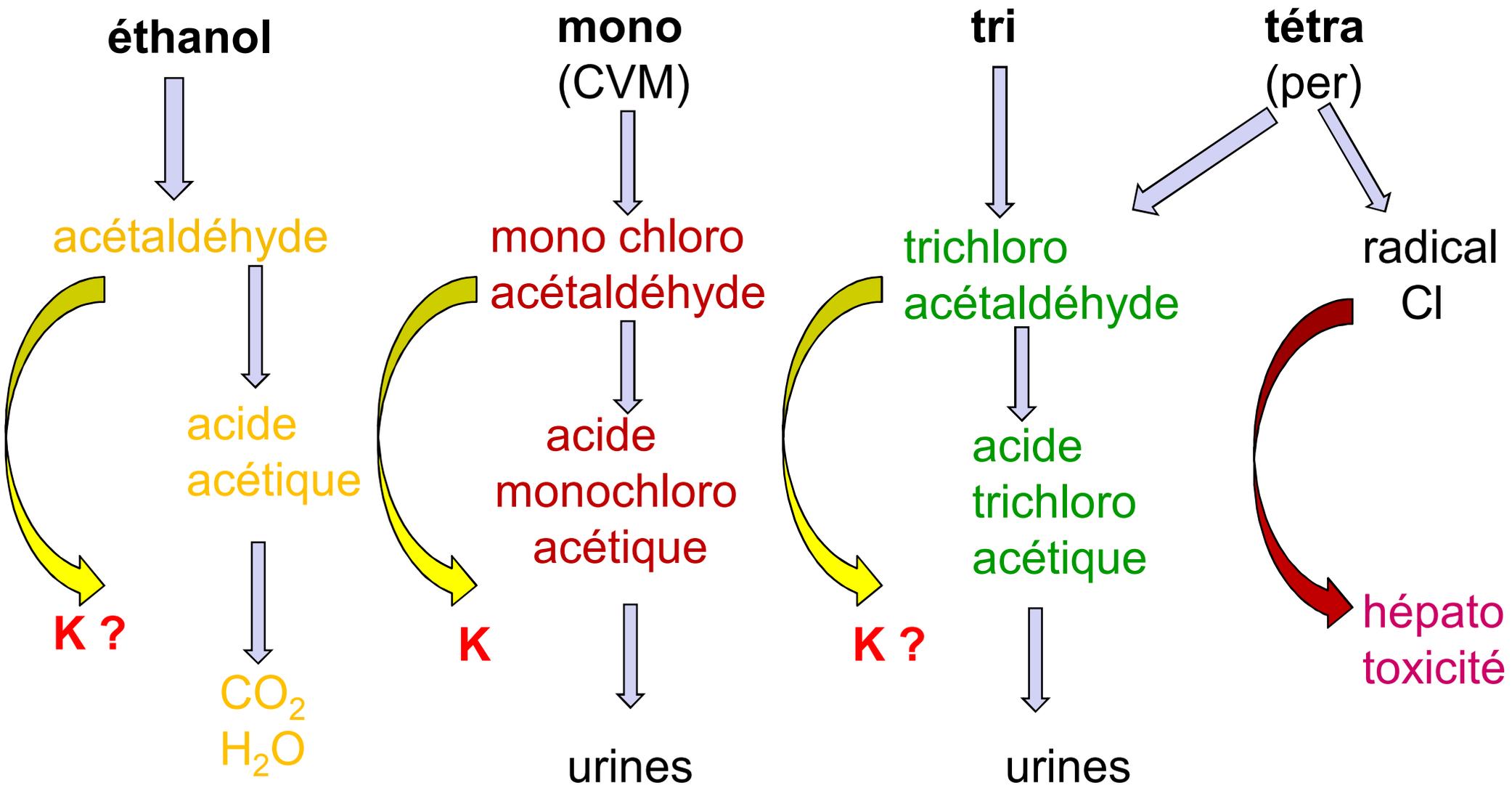
Tétrachloréthylène CIRC Gr 2A

Sites d'action : foie ? Rein ?

Mécanisme d'action ? Mutagène ? Épigénétique ?

**Influence des polymorphismes : oui**

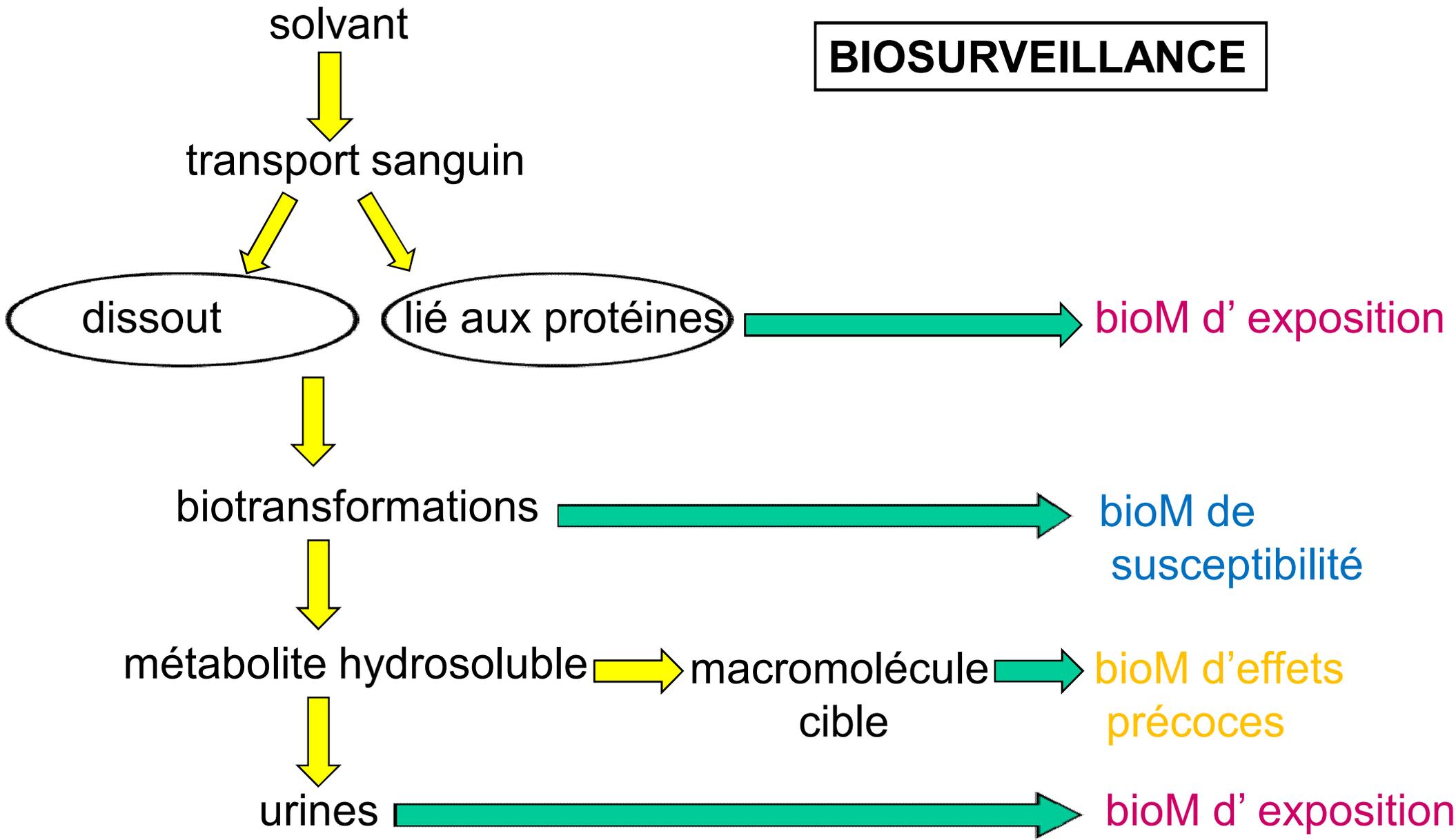
# Cancérogenèse : le cas du mono, tri et tétrachloréthylène



## 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

<b>SOLVANTS</b>	<b>BIOMARQUEURS D'EXPOSITION</b>
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 ??