

Les amines

Antoine VILLA

Centre Antipoison de Paris

Consultation de pathologie professionnelle

Hôpital Fernand Widal

Les amines aliphatiques et alicycliques

Principales substances

- Hydrocarbures

- linéaires
- cycliques

Substitués par -NH₂

- Classification

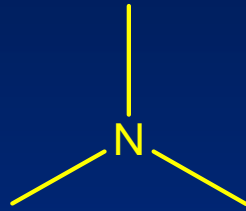
- Monoamines

- aliphatiques (saturées ou insaturées)
- alicycliques et hétérocycliques

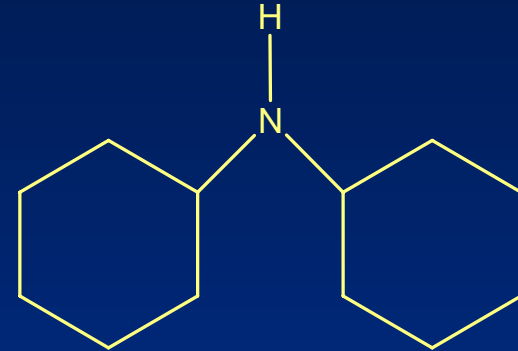
- Polyamines aliphatiques et alicycliques

- Alcanolamines

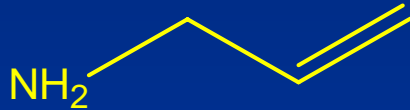
Principales substances



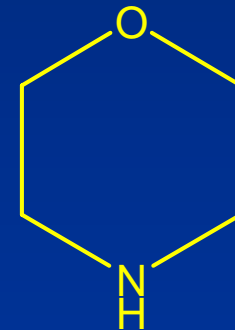
Triéthylamine (C₃H₉N)



Dicyclohexylamine

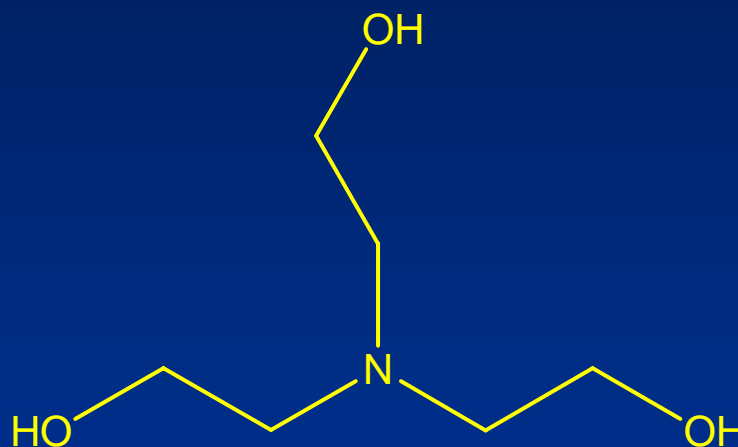


Allylamine (C₃H₇N)



Morpholine

Principales substances



Triéthanolamine

Utilisations

- Catalyseur de polymérisation
- Intermédiaire de synthèse
- Accélérateur de vulcanisation du caoutchouc (éthanolamine)
- Désulfuration du gaz naturel (éthanolamine)
- Solvant et inhibiteur de corrosion (morpholine)

Utilisations

- Biocides (de lubrifiants ou huiles de coupes)
- Entrent dans la composition
 - antiseptiques
 - cosmétiques
 - alimentaires (gélifiants)

Utilisations

- Apports alimentaires (poissons, viandes, œufs, fromages) :
 - choline
 - carnitine
 - lécithine
- Triéthylamine

Toxicocinétique

- Absorption :
 - respiratoire
 - percutanée
 - digestive
- En milieu de travail
 - liaison aux protéines des tissus limite absorption

Toxicocinétique

- Biotransformation
 - N-oxydation (monoamines et diamines oxydases)
 - foie
 - rein
 - intestin
- Elimination
 - urinaire

Toxicité Aiguë

- Brûlure chimique
- Bronchospasme
- Vision floue

Toxicité chronique

- Irritation
 - Dermates d'irritations
 - Bronchites chimiques

- Sensibilisation
 - Dermates allergiques
 - Asthme par sensibilisation

Toxicité chronique

- Cancérogenèse (non prouvée chez l'homme)
 - formation de nitrosamines dans l'estomac (pH acide) en présence de nitrites
 - certaines nitrosamines sont cancérogènes
- Toxicité sur la reproduction
 - pas de données disponibles

Surveillance

- Examen clinique
- \pm EFR
- Biométrie
– pas d'indicateur validé

49

REGIME GENERAL

Affections cutanées provoquées par les amines aliphatiques, alicycliques ou les éthanolamines

Date de création : 9 novembre 1972

Dernière mise à jour : 13 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Dermites eczématiformes provoquées confirmées par des tests épicutanés ou par la récurrence à une nouvelle exposition.	15 jours	Préparation, emploi et manipulation des amines aliphatiques, alicycliques ou des éthanolamines ou de produits en contenant à l'état libre.

49 bis

REGIME GENERAL

Affections respiratoires provoquées par les amines aliphatiques, les éthanolamines ou l'isophorediamine

Date de création : 9 novembre 1972

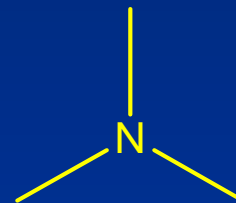
Dernière mise à jour : 13 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Rhinites récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	Préparation, emploi et manipulation des amines aliphatiques, des éthanolamines ou de produits en contenant à l'état libre ou de l'isophoronediamine.
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	

Les amines aromatiques

Introduction

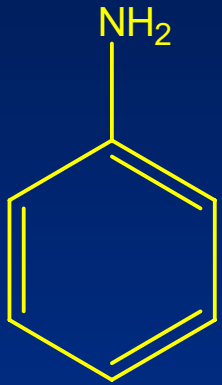
- Noyau benzénique
– avec fonction amine



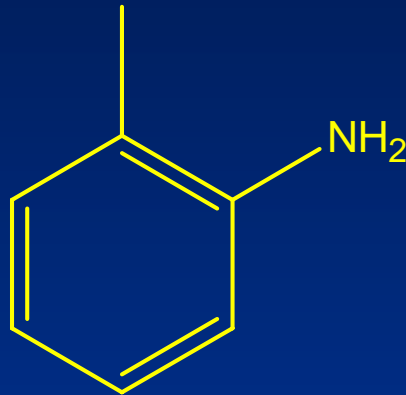
Propriétés physicochimiques

- Formes :
 - solides ou liquides à température ambiante
- Liposolubles
- Peu volatils
- S'absorbe très facilement sur les supports environnants :
 - Murs, machines
 - Vêtements de travail

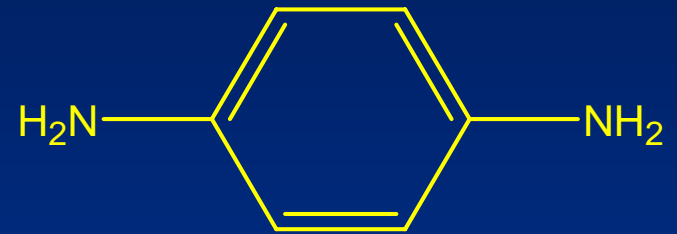
Classification



Aniline

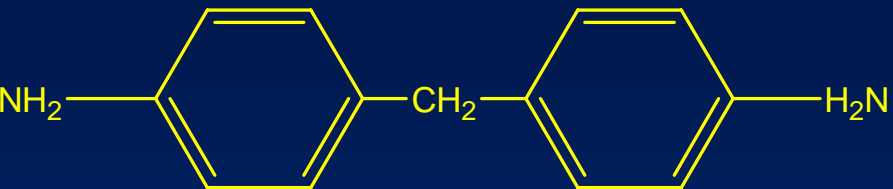


O-toluidine
($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$)



p-phénylènediamine

Classification



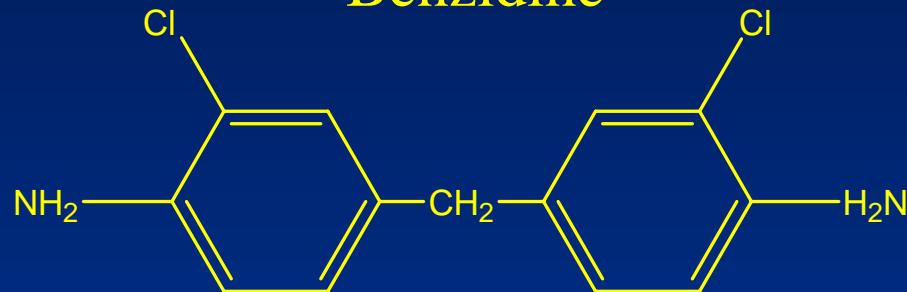
MDA



4-aminobiphényle



Benzidine



MOCA



2-naphtylamine

Utilisation

- Industries synthétisant et utilisant des colorants
 - fabrication de colorants azoïques
 - utilisation de colorants (peintures, teintures capillaires, textiles, fabrication de papier, transformation du cuir)
 - synthèse de médicaments (sulfamides, dapsons, anesthésiques locaux,...)
 - synthèse de pesticides

Utilisation

- Industrie des matières plastiques
 - intermédiaire de synthèse des di-isocyanates
 - catalyseur de polymérisation des polyuréthanes
 - durcisseur des résines époxydiques
- Industrie du caoutchouc
 - Antioxydants
 - Accélérateur de vulcanisation
- Laboratoires d'analyse et de recherche
- Laboratoires photographiques
 - Révélateurs chromogènes

Source d'exposition de la population générale

- Le tabagisme
 - principale source d'exposition au 4-aminobiphényle
 - De 4,6 à 140 ng par cigarette
 - on retrouve également :
 - 2-naphtylamine
 - o-toluidine
- En milieu domestique
 - additifs alimentaires
 - colorants capillaires
 - Médicaments
 - Pesticides

Toxicocinétique

- Absorption (possible par toutes les voies)
 - percutanée accentuée par :
 - solvants
 - sudation
 - digestive
 - déglutition de poussières inhalées
 - contact avec les mains souillées
 - respiratoire faible :
 - sauf si chauffage

Toxicocinétique

- Distribution :
 - distribution tissulaire large et rapide
- Métabolisation :
 - souvent plusieurs voies métaboliques
 - biotransformation hépatique

Toxicocinétique

- Elimination :
 - urinaire (sulfo ou glucuroconjugués) :
 - métabolites
 - \pm formes inchangées
 - \pm fécès

Toxicité aiguë

- Méthémoglobinémie
- Insuffisance rénale et rabdomyolyse
- Cytolyse hépatique
- Atteinte oculaire
- Atteinte cardiaque

Méthémoglobinémie

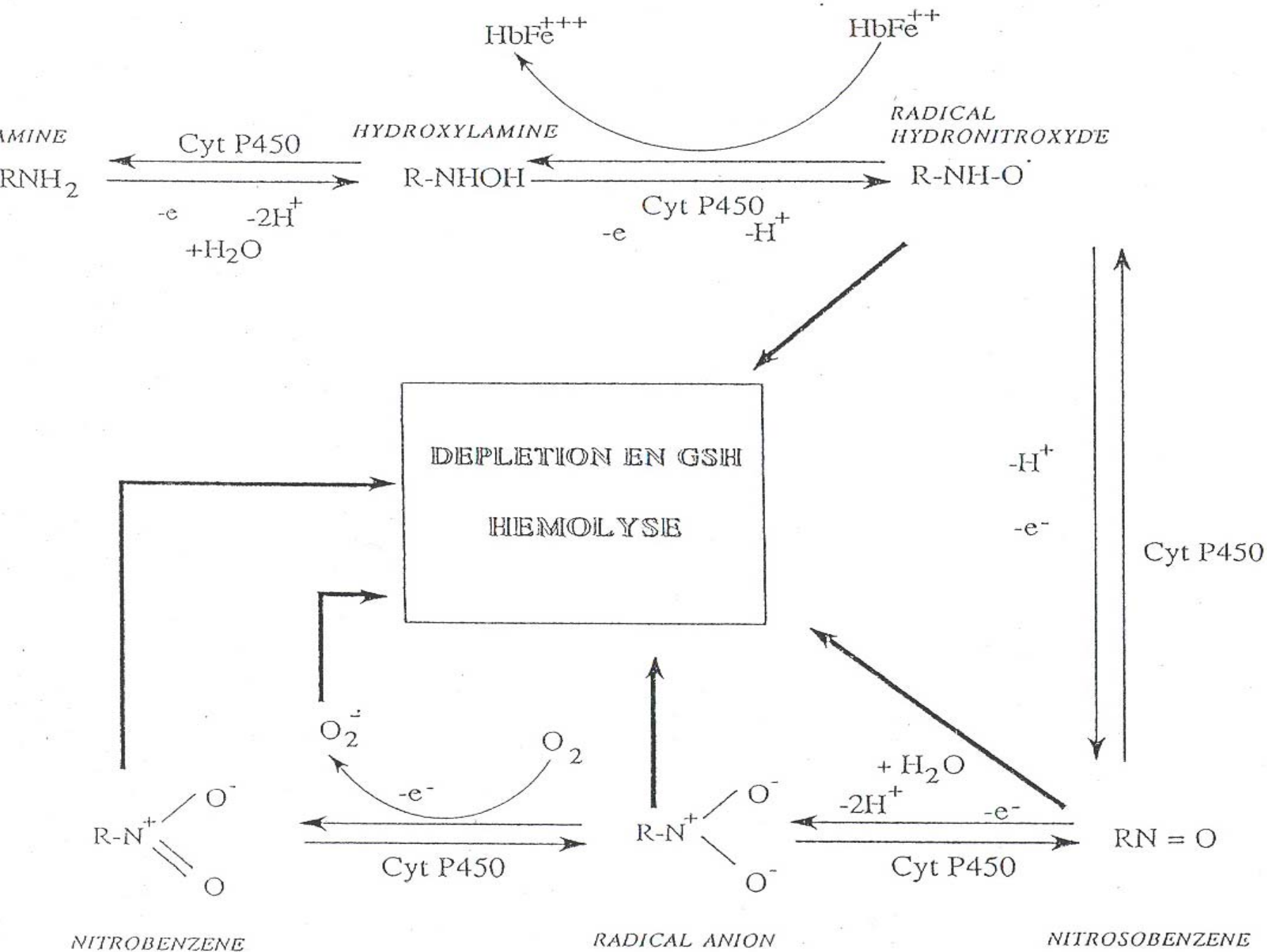
- Aniline
- Dichloro 3,3 ' diamino
4,4 ' diphénylméthane
- Diphénylamine
- m Toluidine
- NN. dyméthylaniline
- N isopropylaniline
- N méthylaniline
- o. anisidine
- o. toluidine
- p. anisidine
- p. nitroaniline
- p. toluidine
- xylidine

Méthémoglobinémie

- Monoxyde d 'azote
- Trifluorure d 'azote
- Dérivés nitrés aliphatiques
 - nitroalcanes
 - nitrométhane
 - tétranitrométhane
 - 1 nitropropane
- Dérivés nitrés aromatiques
 - nitrobenzène (essence de mirbane)
 - nitrotoluène
 - p. nitrochlorobenzène (p.NCB)
 - dinitrobenzène
 - dinitrotoluène
- Chlorate de sodium

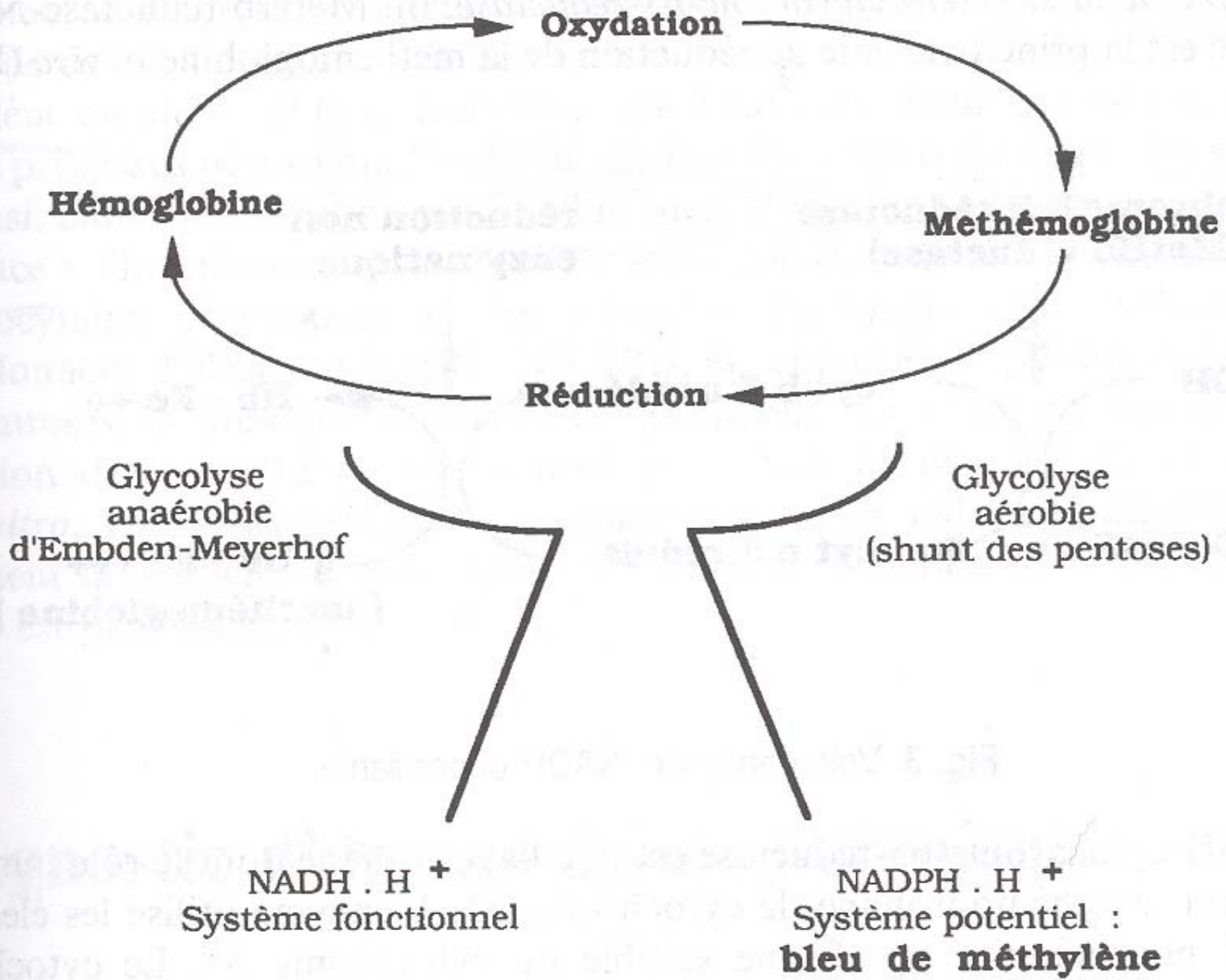
Méthémoglobinémie

- **Physiologie :**
 - action d'agents oxydants
 - Transformation de Fe^{2+} (fer ferreux) en Fe^{3+} (fer Ferrique)
 - accumulation intraérythrocytaire de méthémoglobine (MetHb)
 - MetHb : impropre au transport de l'oxygène
 - < 0,8 % chez l'adulte
 - 1,5 % chez le nouveau-né
 - 2 % chez le prématuré
 - Oxydation directe dépend de :
 - Potentiel Redox : les agents avec un plus fort potentiel Redox que l'hémoglobine sont capables de l'oxyder
 - Capacité de l'agent à pénétrer dans l'hématie
 - Oxydation indirecte :
 - Agent méthémoglobinisant co-oxydé avec le fer de l'hème
 - Production d'espèces réactives de l'oxygène
- **Physiopathologie**
 - systèmes enzymatiques réducteurs dépassés



Méthémoglobinémie

- **Système de réduction de la méthémoglobine:**
 - Glycolyse intra-érythrocytaire (voie principale)
 - Voie d'Embden-Meyerhof (Glycolyse anaérobie)
 - Shunt des pentose (voie accessoire) :
 - Glycolyse aérobie



Oxydation

Hémoglobine

Methémoglobine

Réduction

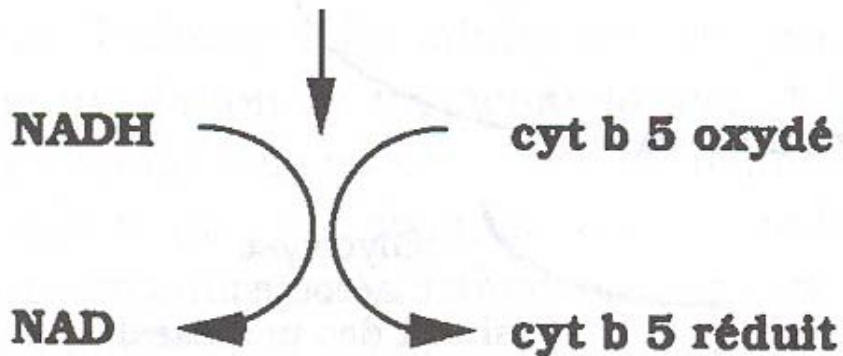
Glycolyse anaérobie d'Embden-Meyerohof

Glycolyse aérobie (shunt des pentoses)

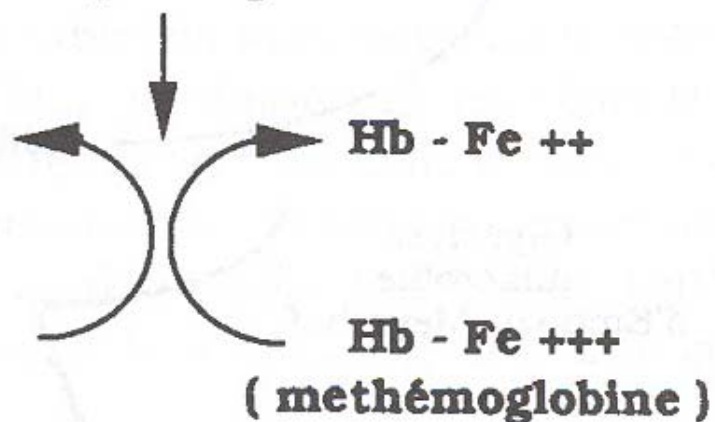
NADH . H⁺
Système fonctionnel

NADPH . H⁺
Système potentiel : bleu de méthylène

**cytochrome b 5 réductase
(MetHb réductase)**

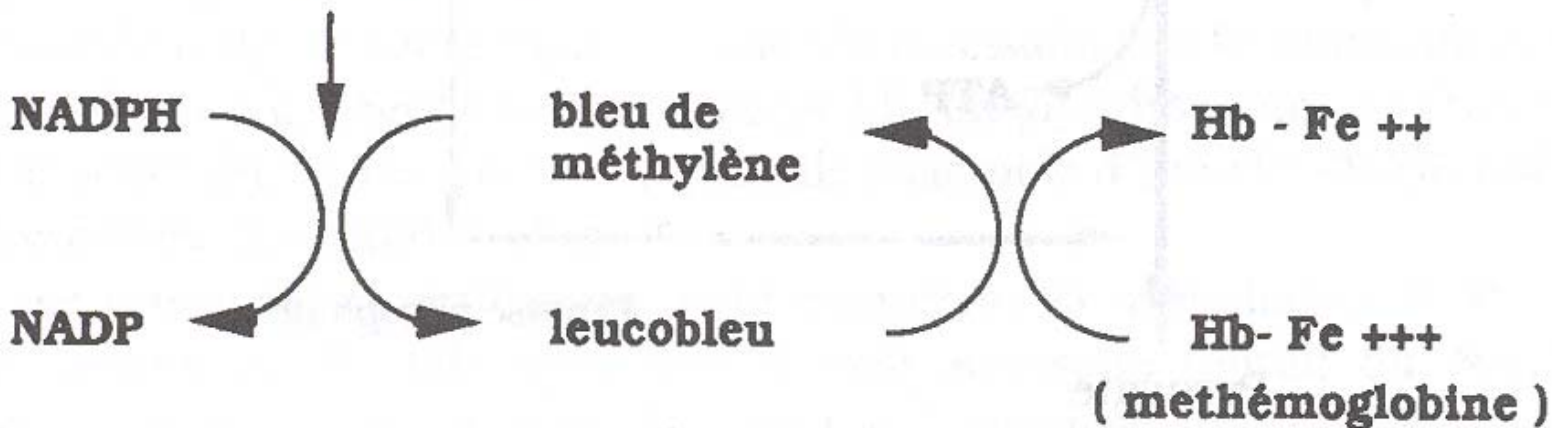


**réduction non
enzymatique**



Voie principale NADH dépendante

NADPH réductase



Voie secondaire NADPH dépendante

Méthémoglobinémie

Taux de méthémoglobine (% l'Hb totale)	Symptômes
0-15	Aucun
15-20	Cyanose clinique Sang « chocolat »
20-45	Dyspnée, asthénie, Vertiges, céphalées Syncopes
45-55	Dépression du système nerveux central
55-70	Coma, convulsions, insuffisance circulatoire Troubles du rythme
> 70	Décès possible

Méthémoglobinémie

- Traitement :
 - déshabillage, décontamination
 - traitement des symptômes associés
 - oxygène

Méthémoglobinémie

- bleu de méthylène
 - indication :
 - symptômes d'hypoxie
 - et / ou méthémoglobine > 30%
 - la cyanose seule n'est pas une indication
 - posologie :
 - 1 à 2 mg/kg dans une solution à 1%

Méthémoglobinémie

- Exsanguinotransfusion :
 - indications :
 - MethHb > 70%
 - Bleu de méthylène inefficace
 - hémolyse associée à une MetHb

Rhabdomyolyse

- Substances en cause :
 - p-phénylènediamine
 - et probablement avec les amines substituées en para
- Cosmétiques :
 - Utilisé au Soudan, en Inde, au Pakistan, au Maroc
 - Teinture capillaire, teinture des paumes des mains, des pieds et des ongles
- Utilisation dans l'industrie des cosmétiques et des fourrures

Rhabdomyolyse

- Si ingestion accidentelle de PPD :
 - Symptomatologie évolue en deux phases :
 - Première phase
 - œdème de la face et des voies aériennes
 - Deuxième phase
 - Rhabdomyolyse, cardiomyopathie
 - insuffisance rénale aiguë :
 - » Myoglobinurie
 - » Anoxie
 - » Déshydratation
 - Biopsie musculaires :
 - Nécrose massive et hétérogène

Hépatite

- Molécule en cause
 - MDA (hépatite mixte : cholestatique et cytolytique)
 - 1965, 84 habitants d'une ville d'Angleterre développent un ictère après ingestion de pain fabriqué à partir de farine contaminés par des résidus de MDA
- Symptomatologie :
 - Début des symptômes de quelques jours à plus de 10 jours
 - ictère fébrile et hépatalgie sans hépatomégalie

Hépatite

- PBH :
 - Inflammation portale avec de nombreux polynucléaires éosinophiles, nécrose focale
 - Cholestase et cholangite
- Evolution :
 - guérison sans séquelles en 3 à 5 semaines

Atteinte oculaire

- Atteinte oculaire

- MDA :

- Expérimentalement rétinopathie après inhalation à forte concentration de MDA chez le cobaye
 - Un cas rapporté chez l'homme :
 - Rétinopathie pigmentaire après intoxication aiguë par ingestion de MDA

- PPD :

- Exophtalmie après intoxication aiguë par la PPD
 - Atrophie optique et cécité

Atteinte cardiaque

- PPD :
 - De nombreuses myocardites toxiques ont été rapportées lors d'intoxication massive
 - Atteinte directe du myocarde
- MDA :
 - Associé à une hépatite un patient de 20 ans avait développé une myocardite

Toxicité chronique

- Irritantes
 - les amines aromatiques sont basiques
- Sensibilisantes
 - diamines primaires en position para (ex:PPDA)
- Cancérogènes
- Toxiques pour la reproduction

Toxicité chronique

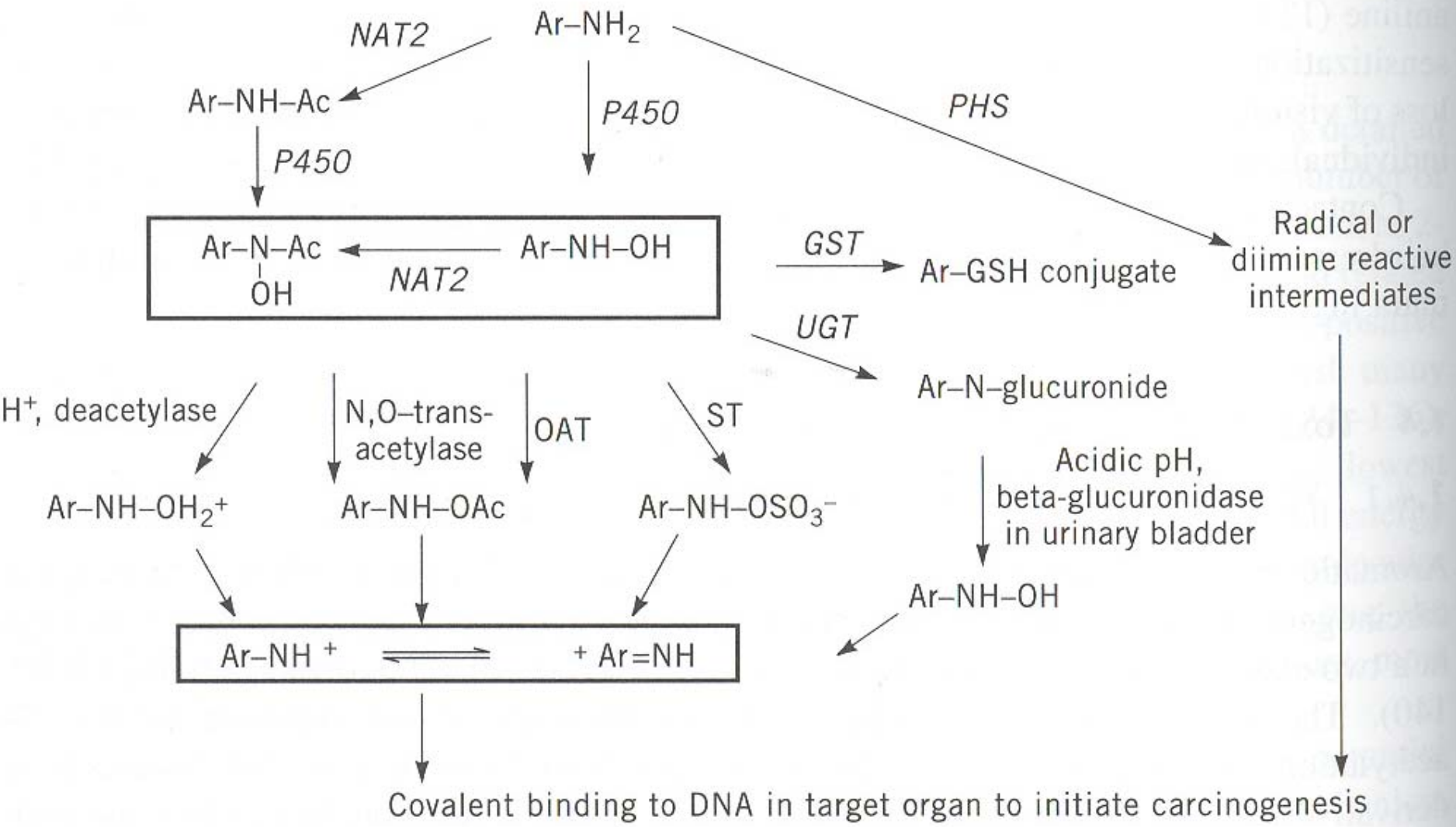
- Dermites allergiques et irritatives
 - PPD :
 - Population générale :
 - sensibilisation à la PPD : 0,1 à 1 %
 - Utilisation réglementée en France
 - Arrêté du 6 février 2001 (modifié par l'arrêté du 22 janvier 2003)
 - La concentration maximale autorisée dans les produits cosmétiques fini est de 6 %.
 - De nombreuses autres amines aromatiques sont sensibilisantes
- Asthme
 - Mécanisme controversé

Cancérogènes

- Cancer de la vessie
 - Cinquième cause de mortalité par cancer en France
 - 4300 décès par an environ
 - Causes :
 - Le tabagisme et les facteurs professionnels sont les principales causes
 - Infections urinaires, bilharziose urinaire
 - Médicaments
 - latence de 15 à 20 ans
 - touchent volontiers le trigone vésical
 - précédé de :
 - lésions épithéliales inflammatoires
 - lésions dysplasiques précancéreuses
 - ces lésions sont à l'origine d'une hématurie microscopique

Cancérogènes

- Physiopathogénie :
 - Cf. figure



AA cancérogènes

- Concernées par l'arrêté du 5 avril 1985
- Non concernées par l'arrêté du 5 avril 1985

clinique

- Hématurie :
 - Terminale souvent isolée et indolore
- Pollakiurie
- Signe indirect :
 - Lombalgies (signe d'une stase urétérale)
 - Anurie obstructive
 - Signe de compression pelvienne
 - Oedème des membres inférieurs
 - Phlébite

Surveillance de l'exposition

- examen clinique
- NFS/plaquettes
- MetHb (N<1,5%)
- Transaminases, PAL (MDA)
- CPK
- Possibilité de dosage urinaire de certains composés ou de ces métabolites

Surveillance de l'exposition

- Amines cancérogènes (arrêté d'avril 1985)
 - cytologie urinaire tous les 6 mois
 - bandelette urinaire tous les 6 mois (recherche d'hématurie)
 - surveillance maintenue tout au long de l'activité professionnelle
 - surveillance maintenue au delà de l'activité professionnelle si les travailleurs sont exposés plus de 30 ans

Surveillance de l'exposition

- Tests de génotoxicité
 - mesure des adduits à l'hémoglobine
 - reflète l'exposition des 3 derniers mois
 - mesure des adduits à l'ADN
 - test des micronoyaux (sur cellules urothéliales)
 - recherche effet mutagène des urines...
- Ces tests ne sont pas effectués en routine
- Inutile pour une surveillance individuelle

Surveillance post-professionnelle

- Examen clinique tous les deux ans
- Bandelette urinaire (recherche d'hématurie) tous les 2 ans
- Cytologie urinaire tous les 2 ans

Affections provoquées par les amines aromatiques, leurs sels et leurs dérivés notamment hydroxylés, halogénés, nitrés, nitrosés et sulfonés

Date de création : 14 décembre 1938

Dernière mise à jour : 10 novembre 1995
(décret du 6 novembre 1995)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles neurologiques à type de somnolence, narcose, coma.	3 jours	Préparation, emploi, manipulation des amines aromatiques, de leurs sels, de leurs dérivés notamment hydroxylés, halogénés, nitrosés, nitrés et sulfonés.
Cyanose, subictère.	10 jours	
Hémoglobinurie lorsque ces maladies comportent une hémolyse et une méthémoglobinémie (en dehors des cas considérés comme accidents du travail).	10 jours	
Dermites irritatives	7 jours	

15 bis

REGIME GENERAL

Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés notamment hydroxylés, halogènes, nitrés, nitrosés, sulfonés et les produits qui en contiennent à l'air libre

Date de création : 10 novembre 1995
(décret du 6 novembre 1995)

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Dermites eczématiformes récidivant après nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test positif au produit manipulé.	15 jours	Utilisation des amines aromatiques, de leurs sels, de leurs dérivés et des produits qui en contiennent à l'état libre, tels que matière colorantes, produits pharmaceutiques, agents de conservation (caoutchouc, élastomères, plastomères), catalyseurs de polymérisation, graisses et huiles minérales..
Asthme ou dyspnée asthmatiforme confirmés par tests ou par épreuves fonctionnelles respiratoires, récidivant après nouvelle exposition	7 jours	

Lésions prolifératives de la vessie provoquées par les amines aromatiques et leurs sels et la N. nitroso-dibutylamine et ses sels.

Date de création : 10 novembre 1995

Dernière mise à jour : -

(décret du 6 novembre 1995)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A. Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions malignes ; - tumeurs bénignes. 	<p>30 ans sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans</p>	<p>A. Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 - amino biphényle et sels (xénylamine) ; 4,4' - diaminobiphényle et sels (benzidine) ; 2 - naphtylamine et sels ; 4,4' - méthylène bis (2 chloroniline) et sels (MBOCA dite MOCA).
<p>B. Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histo-pathologique ou cyto-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions malignes ; - tumeurs bénignes. 	<p>30 ans sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans</p>	<p>B. Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> 3,3' - diméthoxybenzidine et sels (o.dianisidine) ; 3,3' - diméthylbenzidine et sels (o.tolidine) ; 2 - méthyl aniline et sels (o.toluidine) ; 4,4' - méthylène bis (2 méthylaniline) et sels (ditolybase) ; Para chloro ortho toluidine et sels ; Auramine (qualité technique) Colorants dérivés de la benzidine : direct black 38, direct blue 6, direct brown 95 ; N. nitroso - dibutylamine et ses sels