

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)



R Garnier

HAP

□ Définition

- Substances formées exclusivement d'atomes de carbone et d'hydrogène
- Organisés en cycles aromatiques
- Chaque molécule est constituée d'au moins deux cycles accolés

HAP

Figure 1. Structural formulae of polycyclic aromatic hydrocarbons covered in this monograph

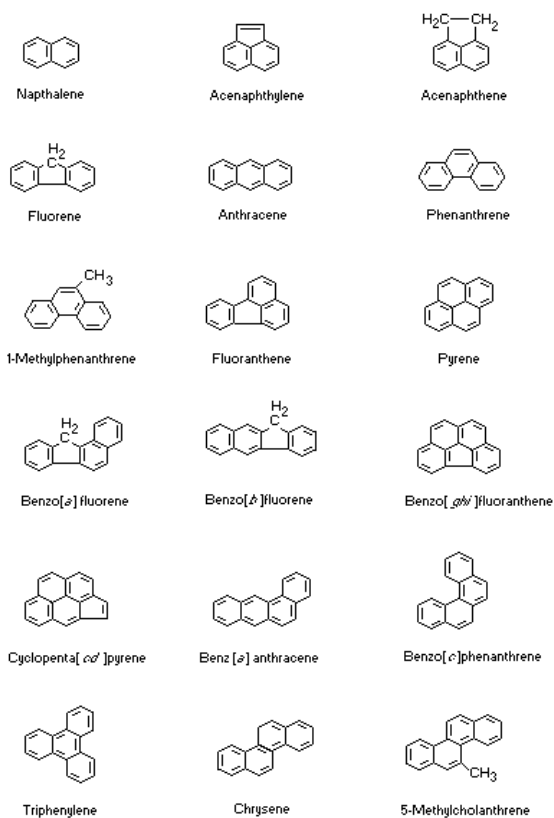
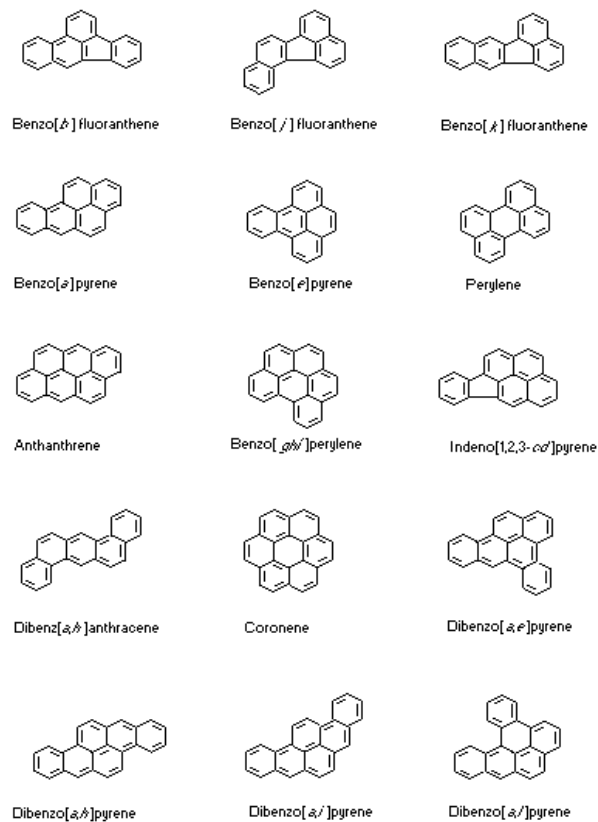


Figure 1. (contd)



HAP

- Classés en fonction du nombre de cycles en :
 - Légers : < 4 cycles
 - Lourds : ≥ 4 cycles
- Plus de 500 HAP détectés dans l'air ambiant
- HAP lourds solides aux températures ambiantes habituelles
- Lipophiles et hydrophobes
- Faible tension de vapeur

HAP

□ Sources

- Principalement, pyrolyse des matières organiques
 - Carburants (gaz d'échappement, fumées de Diesel)
 - Combustions domestiques (suies)
 - Productions industrielles (fonderies, usinage, cokeries etc.)
 - Incinérateurs
 - Produits alimentaires grillés ou fumés
 - Tabac...
- Produits pétroliers et autres hydrocarbures fossiles
 - Goudrons et brais de houille, créosotes
 - Asphaltes et bitumes
 - Noirs de carbone
 - Huiles minérales (mal raffinées ou vieilles : riches en HAP)

HAP

□ Expositions

■ Professionnelles

- Industrie du caoutchouc
- Pose d'enrobés routiers, de bitumes
- Raffinage du pétrole
- Fonderies et sidérurgie
- Cokeries
- Incinération de déchets
- Affinage de l'aluminium
 - Procédé Söderberg (électrodes en brai de houille)
- Utilisation d'huiles mal raffinées ou vieilles (huiles de décoffrage, rivetage, usinage...)
- Emissions moteurs Diesel et gaz d'échappement.

■ Extraprofessionnelles

- Viandes et poissons grillés
- Tabac

HAP

□ Toxicocinétique

■ Absorption

□ Respiratoire

- HAP peu volatils, mais peuvent s'adsorber sur poussières
- Absorption des fumées en cas de chauffage
- Absorption des aérosols en cas d'usinage, de poussières contaminées

□ Cutanée

- Passage important quand le contact est prolongé
 - Contamination vestimentaire

□ Digestive

- Activité main-bouche
- Aliments contaminés

HAP

□ Toxicocinétique

■ Métabolisme

- Complexe
- Oxydations : formation d'époxydes, de phénols et de quinones
 - Catalysées par divers isoenzymes du cytochrome P450
 - En particulier, CYP1A1 et CYP1A2
- Conjugaisons des métabolites oxydés
- Métabolites réactifs (par exemple, époxydiols)
 - Formation d'adduits à l'ADN

Figure 4. Structures of some types of metabolite of benzo[a]pyrene

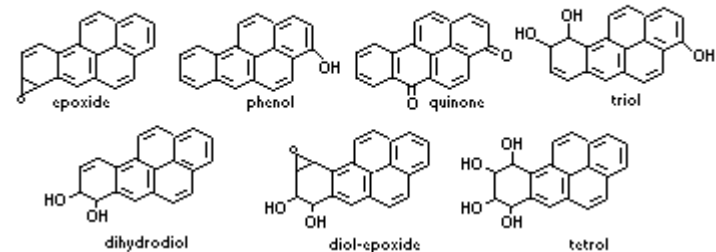
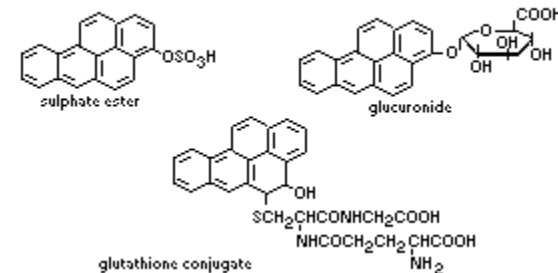
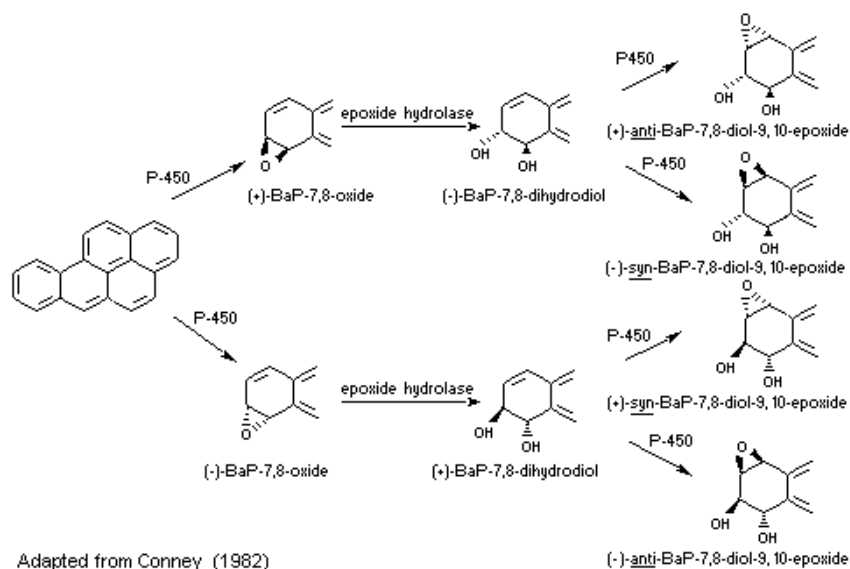


Figure 5. Structures of some benzo[a]pyrene conjugates



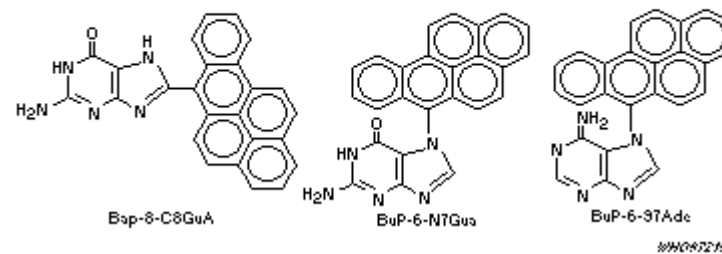
HAP

Figure 6. Stereoselective pathways involved in the formation of 'bay-region' vicinal diol epoxides of benzo[*a*]pyrene



Adapted from Conney (1982)

Figure 7. Benzo[*a*]pyrene adducts in which the 6 position is covalently linked to the C8 and N7 positions of guanine and the N7 position of adenine



HAP

- Elimination urinaire
 - De métabolites hydroxylés libres et conjugués
 - Utilisables pour la surveillance biologique de l'exposition
 - Naphtalène : 1-naphtol et 2-naphtol
 - Pyrène : 1-hydroxypyrène
 - Benzo(a)pyrène : 3-hydroxybenzo(a)pyrène
- Adduits à l'ADN
 - Théoriquement utilisables pour surveillance biométriologique de l'exposition
 - Indicateurs de la dose biologiquement active
 - Mais mesurage techniquement complexe et coûteux
 - Encore du domaine de la recherche
- Une seule valeur limite de concentration atmosphérique
 - Benzo(a)pyrène : 150 ng/m³ (recommandation CNAM)
 - Concentrations urinaires correspondantes du métabolite (3-OHBaP)
 - 0,83 ng/g créatinine début de poste J2
 - 0,95 ng/g créatinine, début de poste J5

HAP

- Génotoxicité et cancérogénicité
 - De nombreux HAP sont génotoxiques et cancérogènes
 - Ce sont tous des HAP lourds (4-7 cycles)
 - Prototype : benzo(a)pyrène
 - Sur les substances pures, données seulement expérimentales
 - Tumeurs cutanées après application locale
 - Tumeurs gastriques après administration orale
 - Tumeurs pulmonaires après inhalation
 - Tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphatiques

HAP

□ Cancers

■ Données épidémiologiques

□ Cancers cutanés

- Chez les ramoneurs, les travailleurs exposés aux fumées de goudron, les conducteurs de four de coke, les salariés des unités d'affinage de l'aluminium (procédé Söderberg), les personnes exposées à des huiles minérales mal raffinées ou vieilles

□ Cancers bronchopulmonaires

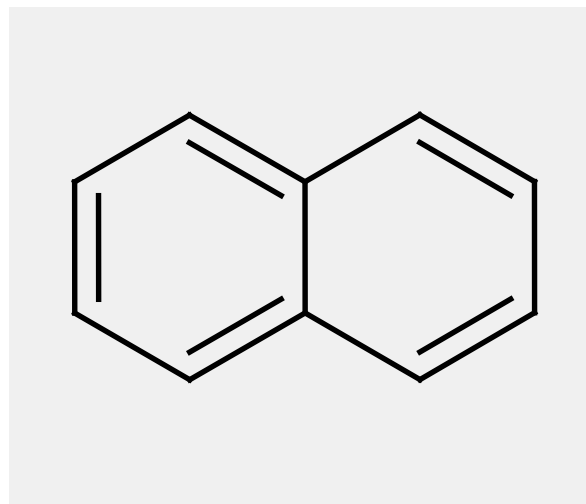
- Ramoneurs, expositions aux fumées de goudron, cokeries, affinage de l'aluminium, fumées de Diesel, fluides de coupe aux huiles entières
- Tabac

□ Cancers des voies urinaires, fluides de coupe aux huiles entières

- Affinage de l'aluminium
- Tabac

Naphtalène

- ❑ Le plus léger des HAP
- ❑ Solide assez volatil
- ❑ Autrefois utilisé comme antimite
- ❑ Présent en forte concentration dans créosotes
- ❑ Bien absorbé par voies respiratoire, cutanée et digestive
- ❑ Oxydations produisant des métabolites hydroxylés, dihydroxylés, puis des quinones
- ❑ Conjugaison possible des métabolites hydroxylés
- ❑ 1-Naphtol et 2-naphtol utilisables pour la surveillance biométriologique



Naphtalène

- Toxicité aiguë
 - Dépression du système nerveux central
 - Méthémoglobinémie
 - Hémolyse
- Toxicité chronique
 - Troubles mentaux organiques
 - Anémie hémolytique
 - Cataracte
 - Irritation des voies aériennes
- Cancérogénicité (inhalation)
 - Induction de cancers bronchopulmonaires chez le rat et la souris
 - Induction de neuroblastomes nasaux chez le rat
 - Catégorie 3 UE (2 CLP); groupe 2B IARC
- VME : 10 ppm (50 mg/m³)
- VGAI : 10 µg/m³

Effets non-cancérogènes des autres HAP

- Irritation
- Effet phototoxique
 - Anthracène

Huiles minérales



Robert Garnier

Huiles minérales

- Définition
 - Mélanges d'hydrocarbures en C15-C50
 - Paraffiniques
 - Oléfiniques
 - Alicycliques
 - Aromatiques
 - Peuvent contenir des impuretés
 - Métaux
 - Produits azotés ou soufrés...
 - Peuvent contenir des additifs
 - Thiophosphates
 - Phénols
 - Biocides
 - Tensioactifs
 - Solvants divers
 - Polyacrylates, etc.

Huiles minérales

- Teneur en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
 - Très faible dans les huiles neuves sévèrement raffinées
 - Augmente dans les huiles chauffées ($> 600^{\circ}\text{C}$)
 - Peut être évaluée par l'indice DMSO-UV (seulement sur les huiles neuves)
 - Indice < 300 : teneur faible en HAP
 - Ou extrait DMSO en poids $< 3\%$ (méthode IP 346)
 - ***Attention aux huiles recyclées.***

Huiles minérales

□ Utilisations

- Huiles de graissage
- Huiles de mouvement (moteurs, boîte de vitesse...)
- Huiles de trempe (acier)
- Fluides diélectriques (transformateurs)
- Huiles de coupe (tournage, fraisage, décolletage...)
- Huiles de décoffrage
- Traitement anticorrosion des métaux
- Encres
- Cosmétiques, laxatifs et autres médicaments
- Additifs du caoutchouc
- Imperméabilisant du carton (emballages, vaisselle jetable...)
- Protection des carrosseries automobiles avant la vente...

Fluides d'usinage

- Huiles minérales entières
 - Sévèrement raffinées ou non
 - Rarement aujourd'hui
- Émulsions d'huiles minérales dans l'eau
 - 2-10 % d'huile
 - Additifs divers
- Fluides de synthèse
 - À base de polyols
 - + Additifs divers

Fluides d'usinage

- En cours d'utilisation ils peuvent s'enrichir de :
 - Débris des métaux usinés
 - HAP
 - Aldéhydes
 - Produits de réaction de certains additifs entre eux :
 - Nitrites + amines secondaires \Rightarrow nitrosamines

Huiles minérales

- Toxicité aiguë
 - Pas d'absorption cutanée, digestive ou respiratoire
 - Ingestion
 - Effet laxatif
 - Rares cas de fausse route:
 - Pneumopathie d'inhalation
 - Évoluant vers la fibrose et/ou
 - La formation de paraffinomes
 - Pseudo-tumeurs constituées par des globules d'huile inclus dans du tissu fibreux.



© 2008 Elsevier Inc.

Huiles minérales

□ Toxicité aiguë

■ Inhalation de fumées d'huile

- Produites par le chauffage à haute températures
- Riches en produits irritants
 - En particulier des aldéhydes : formaldéhyde, acroléine, acétaldéhyde
- Voir inhalation de gaz irritants

Huiles minérales

□ Toxicité aiguë

■ Injection sous pression

- Réaction inflammatoire locale
- Distension tissulaire susceptible d'entraîner des compressions vasculaires et nerveuses
- Surinfection possible
- Nécrose probable, en l'absence d'intervention
- Constitution à terme d'une lipogranulomatose sclérosante
 - Si les tissus ne sont pas décontaminés
 - Réaction à corps étranger avec granulome et fibrose

Huiles minérales

□ Toxicité aiguë

■ Injection sous pression

- Tableau initial (effraction punctiforme et réaction locale modérée) risque de faire sous-estimer gravité
- Urgence chirurgicale
 - Décompression, décontamination, excision des tissus nécrosés)
 - Séquelles invalidantes fréquentes, même quand la prise en charge initiale a été adaptée.

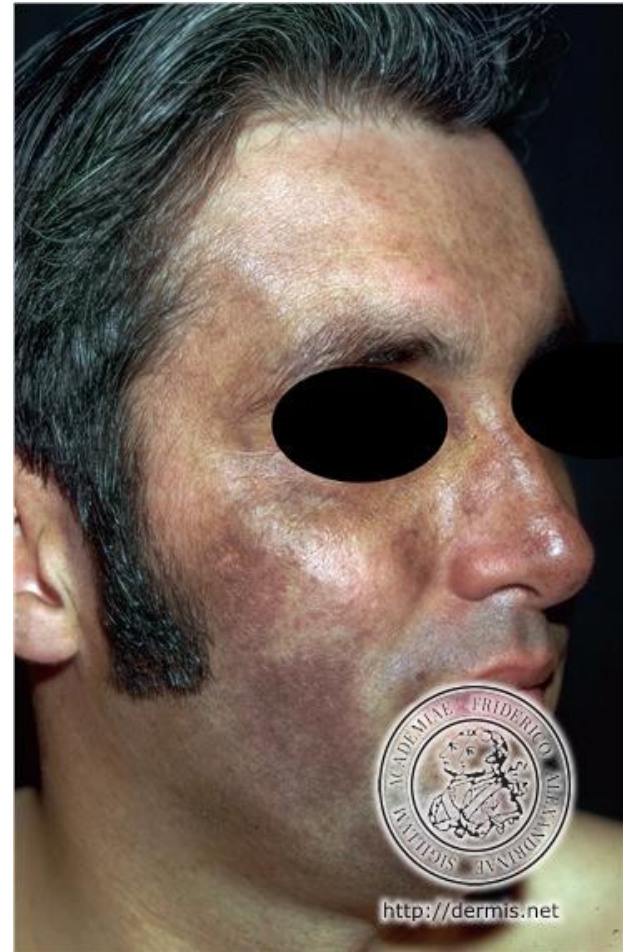
Huiles minérales

- Toxicité chronique
 - Élaïoconiose
 - Folliculite (prédominant sur parties pileuses exposées)
 - Très influencée par hygiène individuelle
 - Dermite d'irritation
 - Rôle ++ des additifs
 - Eczéma de contact
 - Rôle ++ des additifs



Huiles minérales

- Photodermatoses
 - Mélanose de Riehl
 - Mélanodermie d'Hoffmann-Habermann
- Dermites infectieuses
 - Bactériennes
 - Fongiques



Huiles minérales

□ Cancers cutanés

- Carcinomes épidermoïdes baso-et spino-cellulaires
- Dus aux HAP
- Au niveau des zones de contact
 - Parties découvertes (mains, avant-bras, visage)
 - Mais aussi périnée, cuisses
- Généralement précédée par lésions dyskératosiques
 - Hyperkératose plane ou végétante

Huiles minérales

- Ingestion répétée
 - Généralement prise de laxatifs
 - Dépôts huileux avec réaction à corps étranger au niveau des intestins
 - Diffusion possible, responsable de surcharges ganglionnaires, spléniques et hépatiques
 - Fausses routes responsables de paraffinomes et de pneumopathie fibrosante

Huiles minérales

□ Brouillard d'huile

■ Produits par

- l'usinage de métaux protégés par des huiles et/ou à l'aide de fluides de coupe contenant des huiles
- Le trempage de pièces métalliques très chaudes

■ Aérosols d'huile avec leurs additifs et leurs impuretés

- Enrichissement fréquent en HAP, du fait du chauffage

Huiles minérales

- Exposition répétée à des brouillards d'huile
 - Irritation oculaire et des voies aériennes
 - Rhino-conjonctivite ou asthme allergique, pneumopathie d'hypersensibilité
 - Imputables aux additifs, ou aux impuretés biologiques ou chimiques
 - Hyperréactivité bronchique et troubles ventilatoires obstructifs et/ou restrictifs possibles
 - Mais la plupart des études épidémiologiques disponibles ne montrent pas d'altération fonctionnelle respiratoire
 - Risque de paraffinome et de pneumopathie fibrosante,
 - En cas d'exposition massive répétée

Huiles minérales

- Exposition répétée à des brouillards d'huile
 - Excès de risque de cancers
 - Des voies aériennes supérieures
 - Broncho-pulmonaires
 - De l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du rectum, du pancréas
 - Des voies urinaires
 - Inconstamment retrouvés
 - Rôle des additifs (amines aromatiques, par exemple) et des impuretés (nitrosamines) ?
 - Les études épidémiologiques les plus récentes sont plutôt en faveur de la responsabilité des HAP
 - Au moins, pour les tumeurs pulmonaires et urothéliales

Huiles minérales

□ Indemnisation

- TRG 36 : dermites d'irritation, eczéma, boutons d'huile, granulomes cutanés, pneumopathies huileuses
- TRG 36 bis : carcinomes épidermoïdes cutanés

Fumées de Diesel



Fumées de Diesel

- Sources d'exposition professionnelle
 - Motrices de trains
 - Camions,
 - Engins de chantier
 - Tracteurs, machines agricoles
 - Automobiles
 - Groupes électrogènes

Fumées de Diesel

□ Composition

- Mélange complexe de gaz et d'un aérosol particulaire
- Variable d'une machine à l'autre
 - En fonction de la machine émettrice
 - En fonction du régime de fonctionnement de la machine
 - En fonction des carburants, de l'huile
 - En fonction de l'existence de systèmes de post-traitement et de leur nature
- Elle a beaucoup évolué au cours des dernières décennies

Fumées de Diesel

- Phase gazeuse
 - Oxydes d'azote
 - Monoxyde de carbone
 - Dioxyde de carbone
 - Dioxyde de soufre
 - Hydrocarbures volatils
 - Aldéhydes
 - Eau

Fumées de Diesel

□ Phase particulaire

- Particules émises comme telles ou formées par condensation de composants de la phase gazeuse
- Diamètre aérodynamique compris entre 20 et 2500 nm
 - Particules ultra-fines (< 100 nm) :
 - 1-20 % de la masse des particules
 - 50-90 % du nombre des particules
- Particules solides composées de carbone élémentaire
 - Sur lesquelles s'adsorbent divers composés organiques ou inorganiques
- Particules liquides ne comportant que peu ou pas de carbone

Fumées de Diesel

□ Phase particulaire

- Carbone élémentaire (50-75 % de la masse)
- Carbone organique (19-43 % de la masse)
 - Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
 - Nitro-HAP
 - Hétérocycles soufrés et azotés
- Sulfates et nitrates
- Métaux

Fumées de Diesel

□ Toxicité aiguë

- Irritation, inflammation de l'arbre respiratoire et des yeux
 - Nombreux composés irritants dans les fumées
- Céphalées, nausées
 - Composants responsables pas identifiés, mais nombreux possibles
- Exacerbation des réponses aux allergènes respiratoires
 - Établie expérimentalement dans plusieurs espèces animales et chez l'homme

Fumées de Diesel

□ Toxicité chronique

- Prévalence élevée de toux et expectoration chez travailleurs exposés
 - Altérations fonctionnelles respiratoires inconstamment retrouvées
 - Et facteurs de confusion
 - Globalement pas d'altération fonctionnelle respiratoire démontrée chez l'homme
- Expérimentalement exposition répétée a induit inflammation de l'arbre respiratoire
 - Dans nombreuses espèces animales
 - Infiltrations macrophagique et de polynucléaires neutrophiles
 - Hyperplasie et métaplasie des épithéliums respiratoires
 - Destruction des pneumocytes
 - Fibrose
 - NOAEL : 144 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rat)
 - VTR proposée par EPA : 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Facteur sécurité : 30) pour une exposition vie entière

Fumées de Diesel

□ Cancérogénicité

■ Données épidémiologiques

- Excès de risque de cancer bronchopulmonaire
 - Dans 8(/10) études de cohortes
 - Dont 3 grandes études chez des mineurs, des employés des chemins de fer et des conducteurs de camions
 - Dans 10(/12) études cas-témoins
 - Et une méta-analyse de 11 d'entre elles

Fumées de Diesel

□ Cancérogénicité

■ Excès de risque de cancer broncho-pulmonaire

□ 3 grandes études de cohortes

■ Mineurs américains

- Augmentation avec l'exposition moyenne et l'exposition cumulée
- Persistant après ajustement sur tabagisme
- RR entre 2 et 3 pour les plus exposés

■ Employés chemins de fer US

- RR 1,4 chez exposés
- Pas explicable par tabagisme
- Augmentant avec durée exposition, mais pas avec exposition cumulée

■ Conducteurs de camions (et personnels des quais de déchargements)

- Augmentation du risque avec durée exposition (X 2 après 20 ans)
- Augmentation avec exposition cumulée
- Après ajustement sur tabagisme

Fumées de Diesel

□ Cancérogénicité

- Excès de risque de cancer broncho-pulmonaire
 - Dans Méta-analyse de 11 études cas-témoins
 - Augmentation avec la durée d'exposition et l'exposition cumulée
 - Après ajustement sur tabagisme
- Excès de risque de cancer des voies urinaires
 - Dans plusieurs études cas-témoin
 - Mais d'autres études sont négatives
- Globalement : preuves suffisantes de la cancérogénicité chez l'homme

Fumées de Diesel

□ Cancérogénicité

■ Données expérimentales

□ Inhalation

- Plusieurs études montrent une augmentation dose-dépendante du risque de cancer bronchopulmonaire chez le rat
 - Mais seulement à fortes concentrations
- Résultats discordants chez la souris
- Résultats négatifs chez le hamster
- Pas d'effet cancérogène de la fraction gazeuse chez le hamster, le rat et la souris

Fumées de Diesel

□ Cancérogénicité

■ Données expérimentales

- Instillation trachéale de la fraction particulaire
 - Induction de cancers pulmonaires chez le rat
- Application cutanée ou injection sous-cutanée d'extraits de la fraction particulaire chez la souris
 - Induction locale de tumeurs

■ Par ailleurs plusieurs composants des fumées de Diesel sont des agents cancérogènes

■ Évaluation CIRC

- Groupe 1