

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة المسيلة
UNIVERSITE DE M'SILA



MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION : **BIOCHIMIE**

par

ZERGUI A ., ROAISSAT N ., HABACHE M et BEN EL BAR A Y

THEME :

**Contribution à l'étude de l'immunotoxicité du Benzène sur
quelques paramètres immunologiques**

BOUAOUICHE Abderrahmene
BOUAZIZ S

M.C. Classe B
M.A. Classe B

Encadreur
Examineur

Promotion : 2010/ 2011

Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant pour nous avoir donné la patience et la force morale et physique pour élaborer ce mémoire .

Un grand remerciement à notre encadreur Dr Bouaouiche A, pour nous avoir guidé dans notre travail .

Nous remercions le directeur et l'ensemble des enseignants du département de biologie .

Nous remercions les membres de jury d'avoir accepté de juger notre travail .

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire .

Zergui & Roaissat & Habache & Ben El Bar

Abréviation

8-OHdG: 8- hydroxy Guanine.

ADH : Alcool déshydrogénase.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ALDH: Aldéhyde déshydrogénase.

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

BFU-E: Bone Forming Units érythrocyte.

Calpaine: Calcium activated neutral protéase.

CFC: Colony Forming Cells.

CFU-B: Basophilic colony forming unit culture.

CFU-E: Eosinophilic colony forming unit culture.

CFU-G: Granulocyte colony forming unit culture.

CFU-GM: Granulocyte macrophage colony forming unit.

CFU -MK: Colony Forming Units Megakaryocytes.

CFU-S: Cellule souche pluripotente (Colony Forming Unit Stimulating).

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer.

CSF : Colony Stimulating Factor.

CYP 450: Cytochrome.

DHDD: Dihydrodiol dihydrogénase.

EH: Epoxyde hydrolase.

G 2: Gap2.

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor.

GR: Globule rouge.

CSH: cellules souches hématopoïétiques.

GTP: Guanine triphosphate.

IgA : Immunoglobuline A.

IgG : Immunoglobuline G.

IgM : Immunoglobuline M.

IL : Interleukine.

LPs : Lipopolysaccharide.

LT : Lymphocyte T.

LTF : fibroblastoides stromales.

Abréviation Contribution à l'étude de l'immunotoxicité du Benzène sur quelques paramètres immunologiques

M : Mitose.

MPO : Myéloperoxydase.

NQ01 : NADPH quinone oxydoréductase.

PB: Polynucléaire basophile.

PE : Polynucléaire éosinophile.

PGG2: Hydroperoxidase.

PGH2: Hydro-Prostaglandine.

PHA : Prostaglandine-H-Synthetase.

PISC : Programme international sur la sécurité des substances chimiques.

ppm : Partie par million .

Sommaire

Sommaire

Introduction.....	01
Chapitre I	
I. Les Sources d'exposition au Benzène.....	02
I.1. L'eau	02
I.2. L'air.....	02
I.3. Le Sol.....	02
I.4. Les Aliments.....	02
I.5. Les produits de consommation.....	03
I.6. Au travail.....	03
I.6.1. Des métiers plus exposés.....	03
Chapitre II	
II. Le mouvement de benzène	05
II.1. L'absorption.....	05
II.1.1. Travers les poumons	05
II.1.2. Travers oral.....	05
II.1.3. Travers la peau	05
II.2. La Distribution	05
II.3. Le Métabolisme	06
II.4. L'élimination.....	09
Chapitre III	
III. L'impact de benzène sur les molécules géantes	11
III.1. L'impact de benzène sur l'ADN.....	11
III.2. L'impact de benzène sur les protéines	13
III.3. Les variations des taux de la prostaglandine	13
Chapitre IV	
IV. L'effet de benzène sur le système immunitaire	15
Chapitre V	
IV. L'effet de benzène sur le tissu sanguin	18
Conclusion.....	20
Bibliographie.....	

Introduction

Introduction

Les maladies professionnelles caractérisées par la continuité de l'exposition aux substances nocives, en particulier ceux utilisés dans l'industrie moderne, parmi ces articles mentionnent les composés aromatiques qui est le benzène le plus important étendue à une échelle commerciale et en raison de la formule chimique active qui lui permet de basculer facilement vers le matériel nécessaire au niveau mondial.

Les résultats de l'exposition continue à des quantités infimes de benzène à une lésion tissulaire provoquent l'anémie (maladie de sang) et souvent enregistré des cas d'anémie hémolytique (Snyder & Kocsis, 1975).

Pour cette raison, de nombreuses études sont réalisées pour déterminer l'effet de benzène sur les composantes du sang et compte tenu de la gravité de cette maladie qui se tient actuellement des études approfondies sur l'impact du métabolisme de cet article sur le tissu sanglante et le système immunitaire (Richard et al ,1981 ; Kalf & Snyder ,1995).

Avant nous décidons de transformer la recherche, visant à préciser la gravité de l'utilisation de benzène pour étudier son effet sur certains composants du sang (globules rouges, globules blancs) et quelques-uns des facteurs du système immunitaire (gammaglobulines et les ganglions lymphatiques) grâce à trois types d'études: étude hémoglobulinique, étude biochimique et étude histologique.

Chapitre I

Les sources d'exposition au benzène

I. Les sources d'exposition au benzène

Le principale source d'exposition au benzène est l'air ambiant (98 à 99 %) et une faible partie de l'exposition se fait par l'eau potable (1 à 2 %).

Les volcans, le pétrole brut, les feux de forêts et certaines espèces végétales qui produisent des composés volatils comptent parmi les sources naturelles de benzène (Graedel, 1978; CIRC, 1982).

Le benzène est présent dans certains aliments et une certaine exposition peut découler d'activités liées à l'automobile. Les fumeurs peuvent être exposés chaque jour à ces concentrations de benzène beaucoup plus élevées qu'un non-fumeur, soit environ 10 fois plus.

I.1. L'eau

Les eaux souterraines peuvent contenir du benzène libéré par des roches pétrolifères

I.2. L'air

En général, les concentrations moyennes de benzène dans l'air ambiant sont plus élevées là où il y a exposition à des sources industrielles et dans les régions urbaines; elles sont plus basses dans les régions rurales et dans les banlieues (Environnement Canada, 2001).

Les concentrations de benzène dans l'air sont généralement plus élevées à l'intérieur qu'à l'extérieur (Zhu *et al.*, 2005). Les sources de benzène dans l'air intérieur comprennent les colles, les peintures, les cires à meubles et certains détergents.

I.3. Le sol

La contamination du sol par le benzène résulte généralement du déversement ou de fuites d'essence ou d'autres produits du pétrole contenant du benzène à partir des réservoirs de stockage par exemple les réservoirs souterrains.

La contamination du sol n'est pas directement à l'origine d'une exposition humaine importante au benzène car ce dernier s'évapore rapidement du sol (Pisc, 1993).

I.4. Les Aliments

Le benzène a été détecté dans divers aliments notamment : les produits laitiers , la viande , le poisson , les desserts , les produits de boulangerie , les noix , les produits à base de noix, les fruits , les légumes et les oeufs.

Les concentrations de benzène dans les aliments variaient généralement de 1 à 190 µg/kg par exemple le boeuf haché en contenait de 9 à 190 µg/kg, les bananes de 11 à 132 µg/kg, les colas gazéifiés de 1 à 138 µg/kg et la salade de chou avec vinaigrette de 11 à 102 µg/kg (Fleming-Jones & Smith, 2003).

I.5. Les produits de consommation

La population générale peut aussi être exposée au benzène en raison d'activités liées à l'automobile ou à cause du tabagisme. Un fumeur moyen (qui fume quotidiennement 32 cigarettes ayant un contenu moyen en goudron) inhale environ 1.8 mg de benzène par jour ce qui représente environ 10 fois la dose quotidienne d'un non-fumeur de plus la fumée de tabac présente dans l'environnement peut causer une augmentation mesurable de la dose de benzène inhalée (Wallace, 1989b, 1996; Thomas *et al.*, 1993).

Les activités liées à l'automobile peuvent contribuer à augmenter la dose de benzène absorbée par l'inhalation de vapeurs d'essence et de gaz d'échappement. Une exposition accrue au benzène a été associée à la durée de la conduite automobile, au remplissage des réservoirs d'essence et à l'inhalation de l'air intérieur des résidences ayant un garage attenant (Wallace, 1989b).

I.6. Au travail

Dans les pays occidentaux, 90 % du benzène est utilisé comme réactif de base dans la production de plusieurs substances chimiques tels que l'éthylbenzène, le cumène et le cyclohexane.

Plus loin dans la chaîne, ces produits secondaires sont employés dans la production de styrène, de phénol, d'acétone, de résines de nylon... etc. Jusqu'à tout récemment, le benzène était employé dans l'industrie de la chaussure, du cuir et du vêtement, de la rotogravure, du caoutchouc et des pneus comme composant de la colle utilisée.

I.6.1. Des métiers plus exposés

Certaines professions sont à surveiller puisqu'elles peuvent être exposées quotidiennement aux effets toxiques du benzène :

- Les citernistes lors des phases de chargement dans les camions citernes (chargement en vrac ou par le dessus).
- Les réparateurs de pompes à essence et mécaniciens garagistes ont été exposés lors du nettoyage de pièces mécaniques ou de vidange de cuves.
- Les chauffeurs-livreurs et chauffeurs de taxi subissant les émanations de benzène de la circulation automobile (gaz d'échappement et réservoirs d'essence).
- Les ouvriers de la maintenance et du nettoyage dans l'industrie chimique, lors d'interventions sur des équipements de synthèse chimique.
- Les techniciens des laboratoires de contrôle et de recherche utilisant le benzène pur dans leurs protocoles .

➤ Les salariés de l'industrie des parfums ou du cuir .Outre les bûcherons, une étude récente a montré la nécessité d'améliorer les conditions de travail et du suivi médical chez les citernistes et les mécaniciens. 12% des citernistes et 3% des mécaniciens sont en effet exposés à une concentration de benzène supérieure à 1 ppm.

Chapitre II

Le mouvement de benzène

II. Le mouvement de benzène

II.1. L'absorption

II.1.1. Travers les poumons

Elle est la voie de pénétration prépondérante avec un stockage pulmonaire variant de 30 à 80 % de la quantité inhalée. Le benzène passe auparavant par les voies pulmonaires supérieures où une absorption importante est souvent possible. Les parois des alvéoles et des capillaires sont très minces; la distance de diffusion est ainsi réduite en minimum donc le benzène atteint le sang assez facilement.

La solubilité du benzène dans le sang détermine le taux de transfert entre les alvéoles et le sang.

II.1.2. Travers oral

Cette voie est exceptionnelle et ne concerne que les ingestions accidentelles ou involontaires comme on dit dans l'air expiré.

II.1.3. Travers la peau

Cette voie est loin d'être négligeable surtout quand le benzène entre en contact avec la peau par des vêtements souillés ou lors du trempage des mains nues dans le solvant. La peau est peu perméable offrant ainsi une barrière généralement très efficace mais certains toxiques tel que le benzène pourront être suffisamment absorbés par la peau pour produire des effets systémiques.

Pour traverser la peau le benzène doit traverser l'épiderme où se trouvent les appendices cutanés.

II.2. La Distribution

Le benzène absorbé par l'inhalation est distribué dans la plupart des organites mais il s'accumule principalement dans les tissus adipeux comme le cerveau (Rikert & Bakerts, 1979). Chez les souris qui avaient inhalé (500ppm) de benzène pendant six heures, le benzène est réparti comme suit (Rikert & Bakerts, 1979; Dowty *et al.*, 1976).

Le Sang	11.5mg/kg
La moelle osseuse.....	37.7mg/kg
Le tissu adipeux.....	164.0mg/kg

En dernier dans la rate, les reins, les poumons et le foie. Le pourcentage de benzène (0.004mg/m^3) absorbé par la peau après 48 heures a été la suivante (Skowronski *et al.*, 1988).

Reins.....	0.026%.
Foie.....	0.013%.
peau.....	0.11%.

II.3. Le Métabolisme

Le métabolisme du benzène a été beaucoup étudié mais les étapes conduisant à la toxicité du benzène ne sont pas encore complètement comprises. Les données concernant le métabolisme chez l'homme proviennent dans un premier temps d'études sur inhalation. Qualitativement, le métabolisme et l'élimination du benzène apparaissent comme étant similaires chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie mais aussi dans d'autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse. Un schéma du métabolisme du benzène extrait du profil toxicologique du benzène publié par l'ATSDR en 2007 est présenté ci-après figure (1).

La première étape consiste en une oxydation du benzène en époxybenzène et en oxépine de benzène (formation en équilibre). Cette étape est catalysée par le CYP450 2E1 (Lindstrom *et al.*, 1997). Plusieurs voies sont ensuite impliquées dans le métabolisme de l'époxybenzène : la voie prédominante est un réarrangement non enzymatique conduisant à la formation de phénol (Jerina *et al.*, 1968). Le phénol est ensuite oxydé, en présence de CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone qui sont respectivement oxydés en 1,2 et 1,4-benzoquinone via la myéloperoxydase (MPO) (Nebert *et al.*, 2002). Le catéchol et l'hydroquinone peuvent être métabolisés via le CYP450 2E1 en 1,2,3-benzènetriol. L'époxybenzène peut également former via l'époxyde hydrolase du dihydrodiol de benzène qui peut conduire à la formation de catéchol grâce à la dihydrodiol déhydrogénase (Nebert *et al.*, 2002 ; Snyder *et al.*, 1993a, 1999b). D'autres voies métaboliques de l'époxybenzène incluent :

(1) Une réaction avec le glutathion afin de former l'acide S-phénylmercapturique (Nebert *et al.*, 2002; Sabourin *et al.*, 1988; Van Sittert *et al.*, 1993).

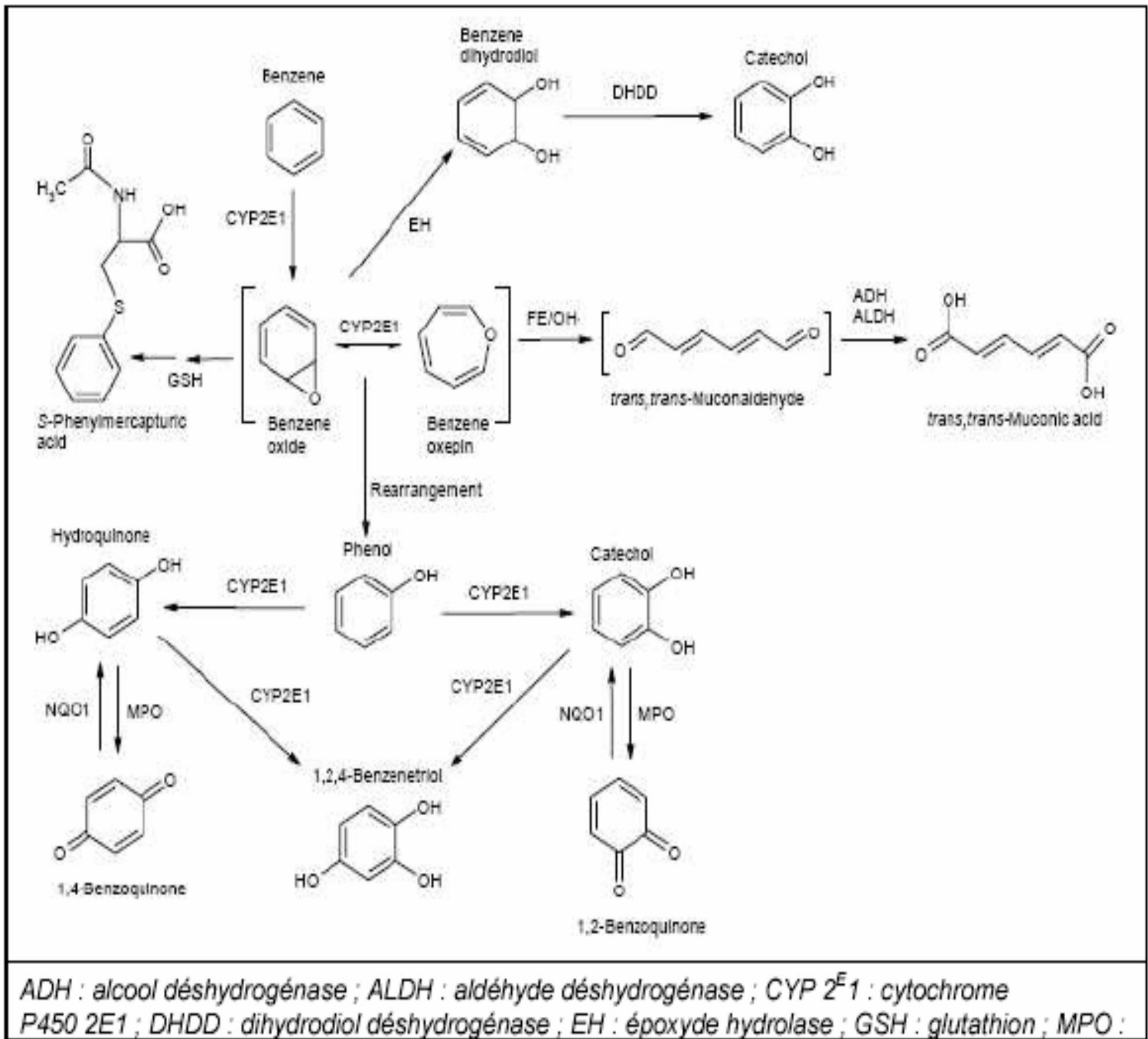
(2) La formation d'acide trans, trans-muconique via le réactif intermédiaire trans, trans-muconaldéhyde (Nebert *et al.*, 2002; Ross, 2000). Les voies métaboliques responsables de la formation de métabolites présumés toxiques (benzoquinone et hexa-2,4-diènedial) correspondraient à un processus saturable à des doses relativement faibles (Hendersen *et al.*, 1989, 1990; Medinsky *et al.*, 1989).

Chaque métabolite phénolique du benzène (phénol, catéchol, hydroquinone et 1,2,4-benzènetriol) peut se glucuro ou se sulfo-conjuguer. Le phénol et l'hydroquinone ainsi

conjugués sont les métabolites majeurs du benzène qui se retrouvent dans les urines après une exposition à des doses élevées de benzène (Sabourin *et al.*, 1998a ; Wells & Nerland ,1991).

Le métabolisme du benzène dans la moelle osseuse est complet et indépendant du métabolisme dans le foie (les concentrations de phénol dans la moelle sont plus élevées que le catéchol et l'hydroquinone). La concentration des métabolites dans la moelle osseuse excède celle du sang.

Les données disponibles chez l'homme à la suite d'une exposition par inhalation au benzène ont montré que la principale voie d'élimination du benzène non métabolisé est l'exhalation. Le benzène absorbé est également excrété via le métabolisme du phénol et de l'acide muconique. Ainsi, les dérivés conjugués (sulfates et glucuronides) sont excrétés dans les urines (Kok & Ong , 1994; Lagorio *et al.*, 1994). Ces dérivés peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'exposition au benzène



Myélopéroxydase ; NQO1 : NAD(P)H : quinone oxydoréductase

Figure (1) : Métabolisme du benzène, issu de ATSDR, 2007: adapté de (Nebert *et al.*,2002; Ross,2000).

II.4. L'élimination

Après inhalation, ingestion ou application cutanée, le benzène se retrouve principalement tel que dans l'air expiré et sous forme métabolisée dans les urines.

Chez la souris après ingestion de faibles quantités, 90% de la dose est excrétée dans les urines alors que pour des doses plus élevées, une proportion plus importante est exhalée sous forme non métabolisée ce qui indique une saturation du métabolisme du benzène.

Lors d'une exposition chronique, l'élimination pulmonaire varie entre 10 et 50% de la quantité absorbée ; elle se poursuit au moins 24 heures après l'arrêt de l'exposition. Les phénols urinaires correspondent au métabolisme de 30 à 40% du benzène et sont à 90% sous forme sulfo-conjuguée. Les métabolites conjugués de l'hydroquinone, du catéchol et l'acide muconique sont également présents dans l'urine. La quantité urinaire de benzène non métabolisé représente moins de 1 % de benzène administré. L'élimination urinaire se poursuit pendant 24 à 36 heures. Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut également être retrouvée dans les fèces après passage dans la bile.

Willams et Park (1953) injectés le benzène saturée de concentration (34 mg / kg) chez le lapin par la bouche, et ont noté que 43 % de benzène non transformé peut flotter dans l'air expiré, alors que le pourcentage estimé de la moins urinaires produits contenant métabolisé par 33 % divisé ce rapport en tant que dans le tableau (1)

Tableau (1) : Le pourcentage des points soulevés dans l'urine de lapin.

substance	%
Phénol lié	23.5
Hydroquinone	4.8
Catéchols	2.2
Acide Muconique	1.3
acide phényliques Marcaptric	0.5

On remarque aussi le reste des produits métabolisé, mais en faible quantités comme Catéchols, benzotriol, Hydroquinone.

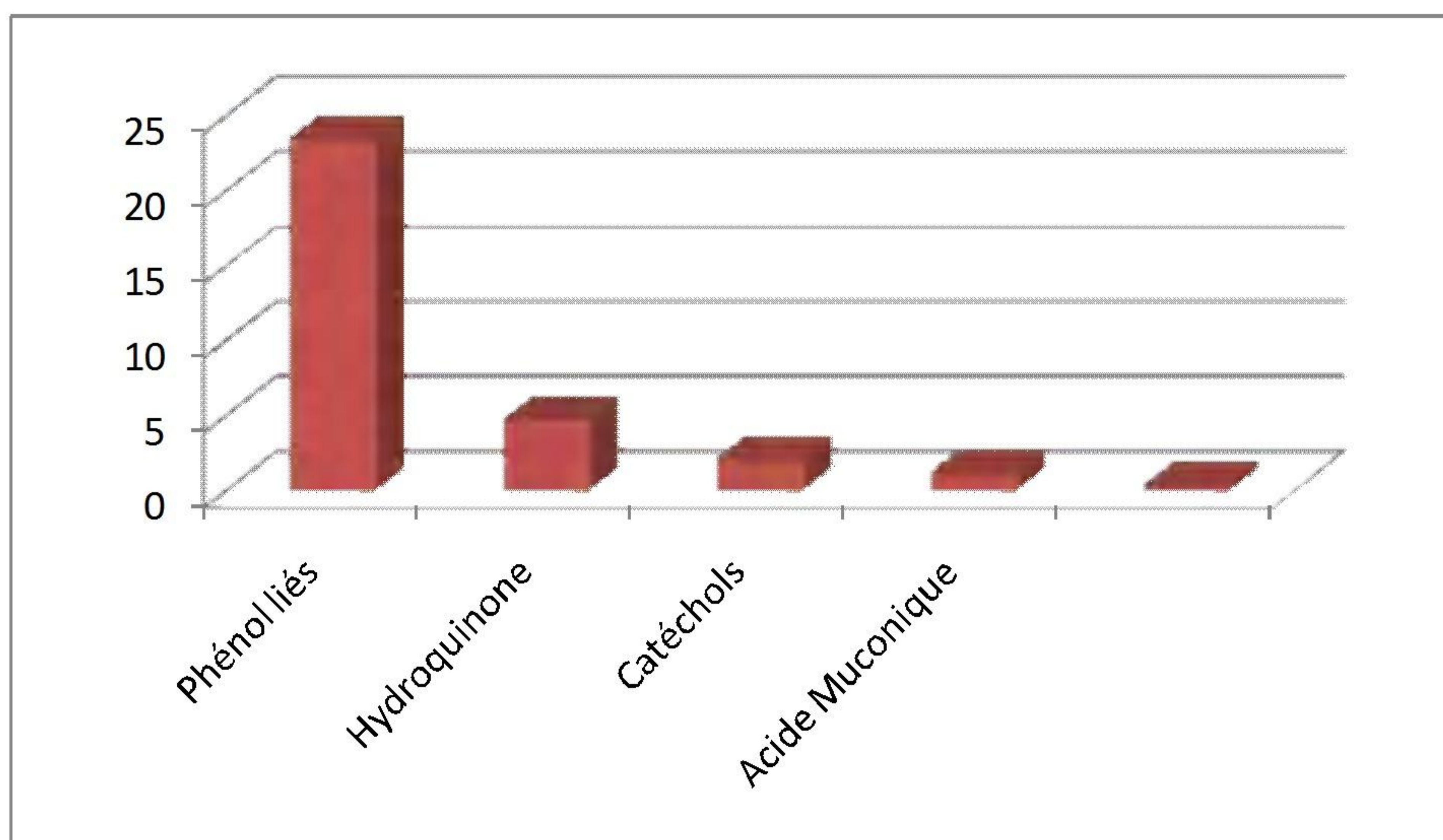


Figure (2) : Le pourcentage des points soulevés (benzène) dans l'urine de lapin.

Chapitre III

L'impact de benzène sur les molécules géantes

III. L'impact de benzène sur les molécules géantes

Il y a des nombreuses études pour démontrer les molécules et les cellules ciblées par le benzène et leur dérivés.

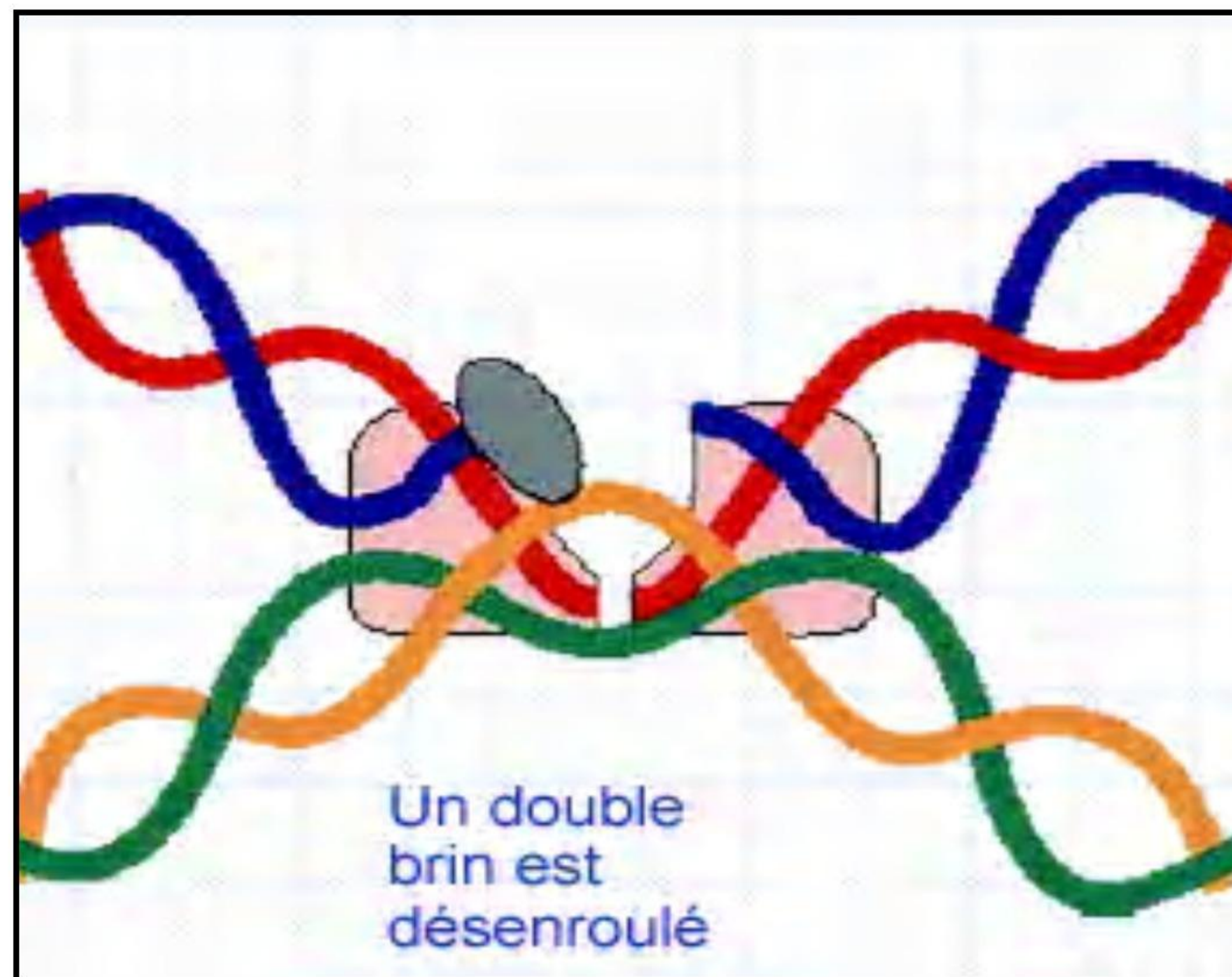
La plupart des études ont porté sur l'impact de 1-4 Benzoquinone et des produits du métabolisme phénolique parce que ces composés possèdent des caractéristiques particulières qui interviennent dans le processus de Myelotoxicité et disponibles sur le marché commercial.

III.1. L'impact de benzène sur l'ADN

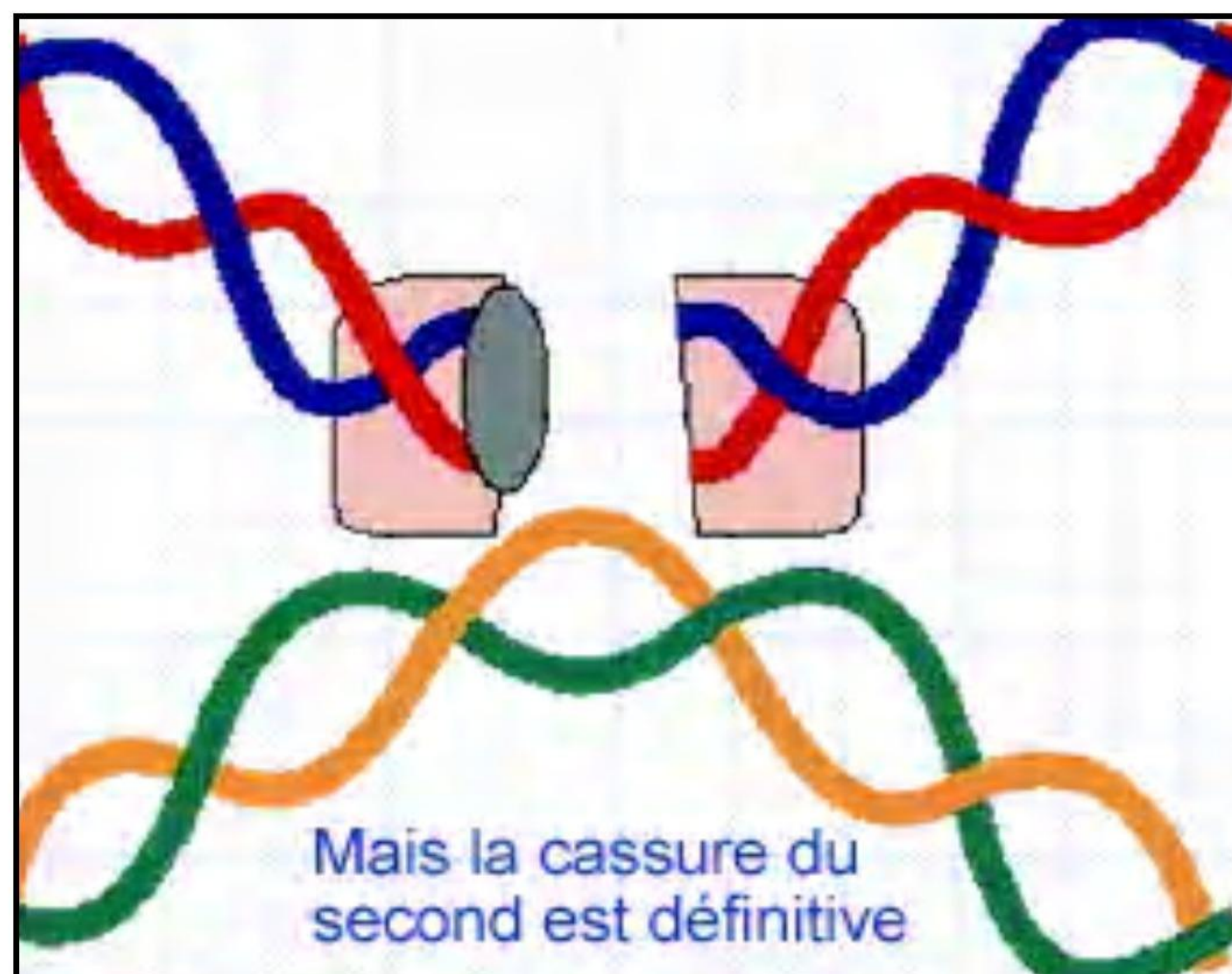
Après l'oxydation de l'hydroquinone par le Prostaglandine-H-Synthetase vers 1,4 Benzoquinone (Michael *et al.*, 1989 ; Richard *et al.*, 1982). Celle-ci produit une interruption similaires au niveau des ADN et inhibe le processus de duplication (figure 3.A.B) (Pellack & Blumer ,1986 ; Michael *et al.*, 1990 ; Kalf *et al.*, 1989). Conduisant à la formation de Micronucleaire au niveau des globules rouges (Polychromatique) situé dans le sang périphérique (Shimada & Satoand ,1988 ; Suzane *et al.*, 1989 ; Ciranni *et al.*,1988 ; Morimoto, 1983 ; Kreike ,1972).

Plusieurs des chercheurs ont montré qu'il y'a une dénaturation d' ADN (Vangala *et al.*,1990 ; Yamasaki *et al.*,1977 ; Jowa., 1986 ; Norpoth *et al.*, 1988 ; Truchmore ,1984) à différents type : N7-phényl guanine8-Hydroxyguanine (8-OHdG), Deoxyguanosine1, N2 3-OH Benzophénol (Christine *et al.*, 1990 ; Snyder *et al.*, 1989 ; Haseltine *et al.*, 1983).

A ce jour , il a été prouvé que le benzène provoque la déformation d'ADN mais il n'a pas des modifications apportées sur le nombre des chromosomes.



A : Un double brin est désenroulé



B : Mais la cassure du second est définitive

Figure (3. A. B) : Le Mécanisme d'action de benzène au niveau d'ADN (Vangala *et al.*, 1990).

III.2. L'impact de benzène sur les protéines

Des études récentes ont montré que le peroxydase des Macrophages possède un processus actif de transformation d'Hydroquinone en 1,4 Benzoquinone, celui-ci associé rapidement avec des groupes sulfate de la protéine de cystéine (Schlosser & Kalf, 1989 ; Lunte & Kissinger, 1983).

Actuellement ; il a été trouvé que l'hydroquinone inhibe la tubuline en raison de sa liaison avec GTP-Tubuline par l'oxydation du sulfate, résultant l'arrêt de la division cellulaire au cours de la phase G2 et M chez les animaux, (Richard & Douglas, 1980 ; Mann *et al.*, 1974 ; Pfierfer & Richard, 1983 ; Richard *et al.*, 1981 ; Richard & Douglas, 1980).

L'hydroquinone et le phénol ont un effet inhibiteur sur le processus de doublement en raison de l'impact direct sur l'ADN polymérase Gamma et la Topoisomérase II (Schwartz *et al.*, 1986 ; Hangwei & David, 1995).

III.3. Les variations des taux de la prostaglandine

Rhogani *et al.* (1987) ont montré que le benzène peut activer la protéine Kinase C de cerveau et aussi les enzymes des plaquettes. Les activateurs de Kinase C augmentent la libération de l'acide Arachidonique des phospholipides des plaquettes (Halenda *et al.*, 1985), et des macrophages (Pfankuche *et al.*, 1986).

Alternativement, une grande partie des métabolites réactives comme le P-benzoquinone interagit avec ces activateurs et endommage les composants de la membrane, causant le turnover des phospholipides et la libération d'acide Arachidonique (Smith & Borgeat, 1985). L'acide Arachidonique doit être transformé par la cyclo-oxygénase (composant de la synthase de prostaglandine) en hydroperoxyde (PGG₂). L'hydroperoxyde active l'endoxygénase. La cooxydation d'hydroquinone ou phénol durant la conversion de PGG₂ en PGH₂ (molécule précurseur de prostaglandine) par la peroxydase conduit à une augmentation du taux de prostaglandine (figure 4). La cooxydation d'hydroquinone aboutit à la formation de P-benzoquinone qui cause la cassure d'ADN (Pellack *et al.*, 1986). Inhibe sa réplication (Pellack *et al.*, 1985 ; Schwartz *et al.*, 1986). Interagit avec les groupes du sulfhydryl des tubulines.

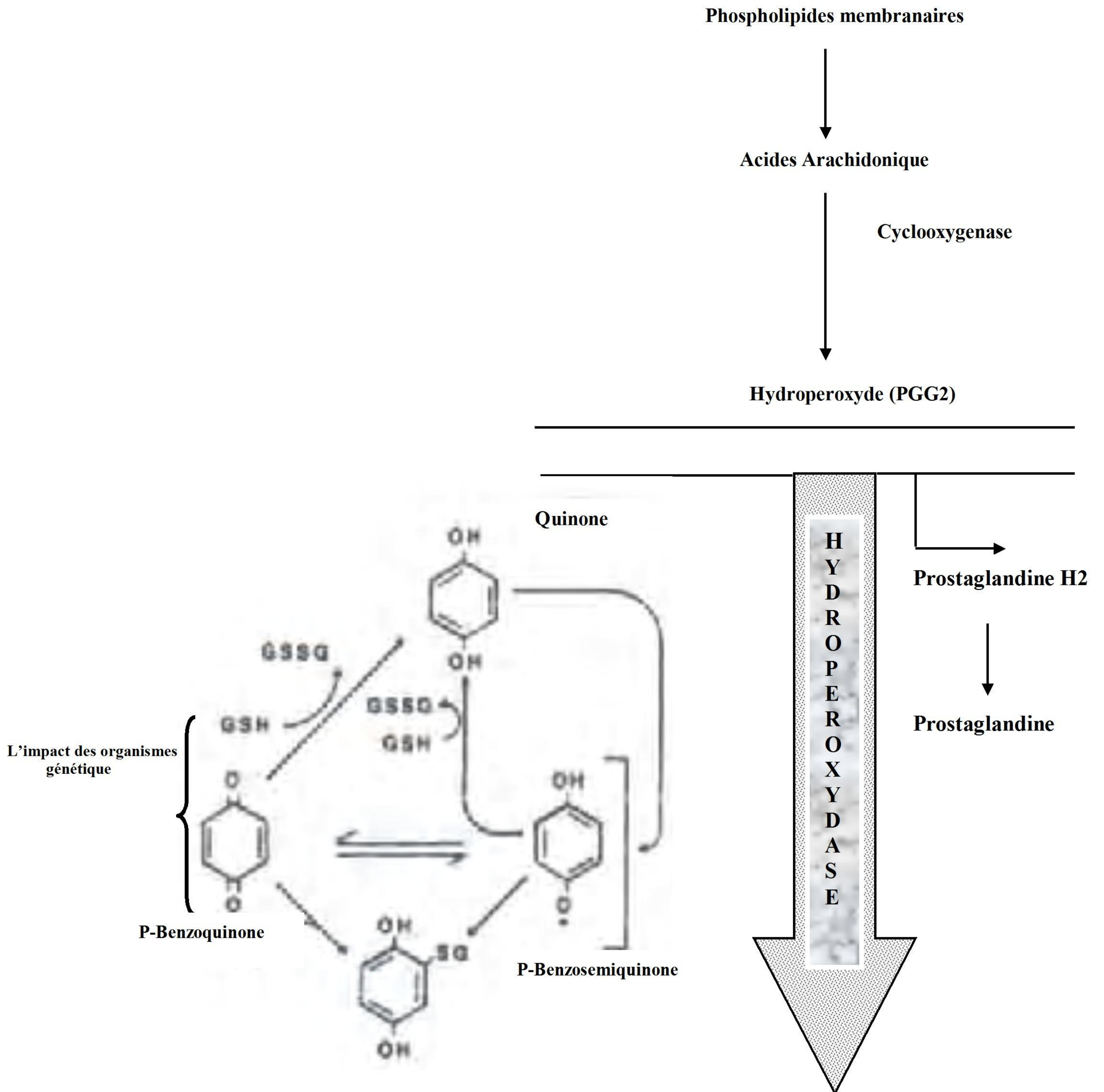


Figure (4) : le métabolisme de l'hydroquinone au niveau du système phagocytaire (Macrophage) selon (Lau & Monks, 1987).

Chapitre IV

L'effet de benzène sur le système immunitaire

IV. L'effet de benzène sur le système immunitaire

Beaucoup de médicaments et produits chimiques industriels sont des substances toxiques sur le système immunitaire, ont des préjudices différents: la diminution des éléments de la lymphe (ganglions lymphatiques, la rate) coïncide avec un manque de résistance aux blessures infection (Paul-p *et al.*, 1990). En outre, il y a des composés qui l'inhibent, tels que: Benzopyrène (Urso *et al.*, 1986), benzidine (Luster *et al.*, 1985), Biphenyl (Bekesi *et al.*, 1978), et l' inhalation de benzène (Rosenthal & Snyder ,1985 ; Aoyama ,1986 ; Snyder & Spivack , 1979). La moelle osseuse est un organe des lymphocytes primaires responsable de la composition initiale des cellules mères des lymphocytes B et T et se compose principalement de:

- Macrophages.
- Les cellules fibroblastoides stromales (LTF).

Il a été constaté que les macrophages sont plus sensibles que les (LTF) (Dori *et al.*, 1989). lorsqu'elles sont exposées au benzène; pour les raisons suivantes:

1. Les macrophages contiennent des enzymes Peroxydases qui travaillent sur la conversion d'hydroquinone à 1,4 benzoquinone en présence de peroxyde d'hydrogène (Lunte & Kissinger ,1983).
2. Les macrophages sont incapable d'éliminer l'effet toxique des benzoquinones car elles contiennent des quantités insuffisantes de l'enzyme DT-diaphorase qui est une enzyme protectrice contre l'impact de quinone (Gaido & Wierda ,1984 ; Betsy *et al.*,1995 ; Ross & Siegel ,1989), et cela a lié à benzoquinone avec des sites actifs (les totaux de soufre)qui sont destinés pour les enzymes Calpaine (Calcium activated neutral protease) et les transforme comme des sites inactifs entraînant l'inhibition de la transformation de l'Avant- interleukine1 α (34 KD) à interleukine1 mûr (17 KD) (Richard ,1981 ; Dori & David ,1988 ; John & Kalf ,1991), et dans ce cas, les cellules fibroblastoides inhibent la production de:

- CFS (Colony Stimulating Factor) est nécessaire pour générer des cellules dans les tissus sanguins.
- Interleukine 4: qui interfère dans le processus de maturation des lymphocytes B (Gaido & Wierda ,1984). C'est ce qui explique l'augmentation de ces cellules au niveau de la moelle osseuse (Suzane *et al.*, 1989 ; Michael & Snyder ,1985). Il y a une diminution du nombre de cellules Lymphocytes B (Daniel *et al.*, 1989 ; Andrew *et al.*,1987 ; Daniel & Richad .,1982), (Figure 5).

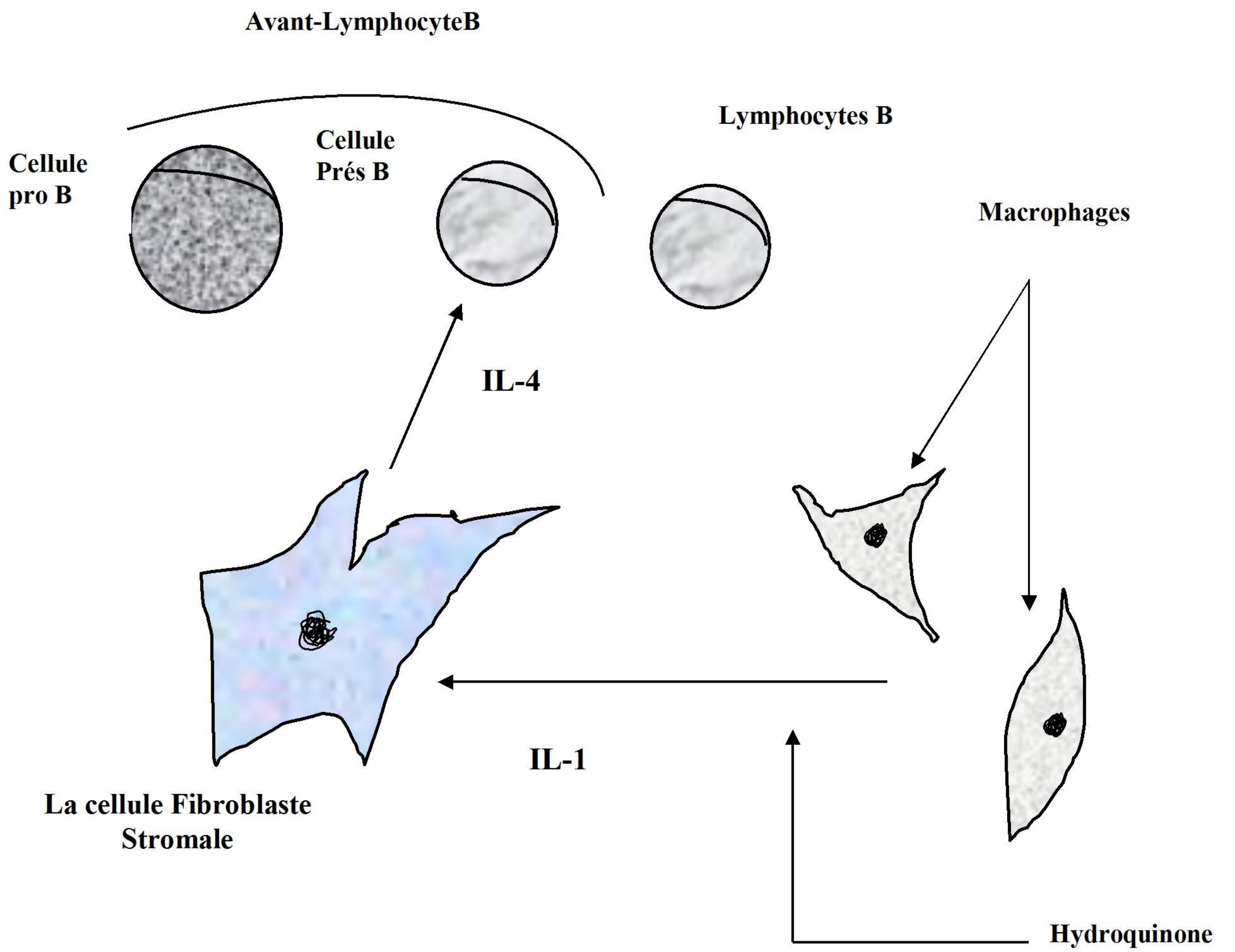


Figure (5): L'impact d'hydroquinone sur les Macrophages
(Kalf *et al.*, 1989 ;Andrew *et al.*,1989).

La concanavaline A induit la production des lymphokines (interleukine-2) par les lymphocytes. Cette production est inhibée par le benzoquinone (Suzone *et al.*, 1989).

Une exposition continue au benzène entraîne un manque de mitogène comme lipopolysaccharides (LPS) et Phytohemmaglutunine (PHA) (Michael *et al.*, 1984).

Plusieurs études ont décrit l'augmentation de la tuberculose et pneumonia chez les lapins inhalés le benzène et la diminution de la réponse immunitaire (White & Gammon, 1914 ; Simonds & Jones, 1915). La dépression de la fonction immunitaire dépend de l'effet lymphocytotoxique.

Lange *et al.* (1973) ont étudié l'immunoglobuline sérique chez les travailleurs exposés chroniquement au benzène, toluène et xylène, ils ont noté une diminution des taux d'immunoglobuline A (IgA) et (IgG) chez les individus exposés chroniquement, alors que le taux d'IgM reste normal.

Chapitre V

L'effet de benzène sur le tissu sanguin

V. L'effet de benzène sur le tissu sanguin

Les premières étapes de l'effet toxique du benzène présumé des maladies de la moelle osseuse, l'émergence de ce qui suit: un manque des plaquettes sanguines, faible nombre des globules blancs, l'anémie aplasique (Sindey & Goldstein, 1988; Suzane & Snyder, 1996 ; Lowell & Rhods ,1939; Goldstein ,1989; Ronald *et al.*, 1993; Snyder *et al.*, 1980). L'anémie aplasique est une des effets hématologiques les plus sévères induit par inhalation de benzène et peut évoluer vers un syndrome myéloprolifératif puis vers une leucémie. Le processus de formation du tissu sanguin dans la moelle osseuse et la figure (6) illustre les différentes cellules souches sangunes et l'organisation de leur hématopoïétique (Germaine, 1981).

les chercheurs Snyder et kalf (1994) ont prouvé que l'exposition chronique au benzène conduit à l'activation de la différenciation des cellules souches (myéloblastes) à des cellules matures (basophiles, neutrophiles, eosinophiles) (Infont & White, 1983 ; Seidel *et al.*, 1989). Au cours de cet étape de la différenciation , le benzène augmente l'expression de protéine kinase C , résultant de la phosphorylation P 53 excessive , un catalyseur de phase de la division cellulaire G1.

L'hématotoxicité provoqué par les métabolites du benzène est plus complexe qu'une toxicité directe par le benzène seul .

Irons *et al* (1992) ont montré comment les métabolites de benzène (hydroquinone) peuvent provoquer des altérations lors de différenciation dans la moelle osseuse.

Ross et Siegel (2000) ont montré que les métabolites de benzene provoquent l'appoptose des cellules progéniteurs. Ces deux effets causent la diminution des cellules souches de la moelle osseuse.

De plus le benzoquinone inhibe le processus de la formation finale des globule rouges (Uyeki *et al* .,1977) .

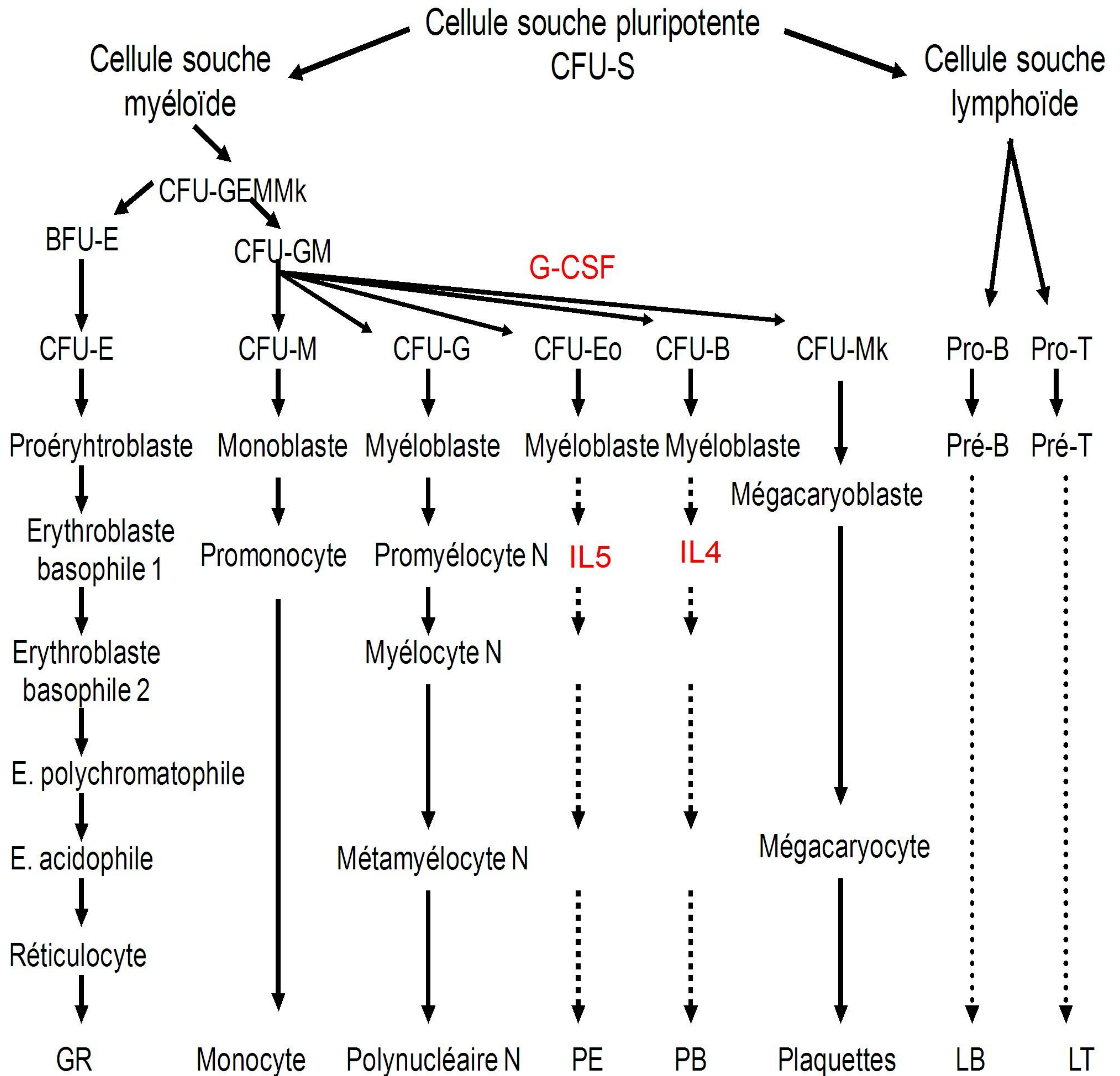


Figure (6): les cellules souches au cours du processus hématopoïétique

(Germaine *et al.*, 1981).

GR : Globule rouge.

PE : Polynucléaire éosinophile.

PB : Polynucléaire basophile.

LB : Lymphocyte B.

LT : Lymphocyte T.

BFU-E: Bone Forming Units érythrocyte.

CFU-E: Eosinophilic colony forming unit culture.

CFU-GM: Granulocyte macrophage colony forming unit.

Conclusion

Conclusion

Au terme de cette étude on conclut que :

L'Homme est exposé à la toxicité de benzène à cause de différentes sources d'exposition dans l'environnement.

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition et l'intoxication principale se fait par l'inhalation. Il est rapidement distribué préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La métabolisation a principalement lieu dans le foie et la moelle osseuse. Une partie du benzène est exhalée sous forme non métabolisée mais la plus grande partie est métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjugués dans l'urine.

Le benzène a un effet toxique sur l'organisme notamment l'ADN, le système immunitaire et le sang dont il provoque :

- Un dommage à l'ADN.
- Affaiblissement de système immunitaire causé par la diminution des éléments immunitaires (LB, LT, Macrophage, Ig ...).
- L'anémie résulte d'une part par la réduction des cellules souches hématopoïétiques qui sont à l'origine de la moelle osseuse et d'autre part par l'apoptose des cellules matures ce qui entraîne la leucémie (cancer du sang) .

Bibliographie

Bibliographie

1. **Bekesi, J.G; Holl, H.A & Anderson, J.F. 1978.** Lymphocyte function of Michigan daily farmers exposed to polybrominated Biphenyl. *Science*, 199.1207.
2. **Christine, C; Snyder, R & Chalotte, M.W. 1990.** Bone marrow DNA adducts and bone marrow cellularity following treatment with benzene metabolites in vivo .*Biological retractive intermediates plenum New-York*. pp 74:56-748.
3. **Ciranni, R; Barale, R; Marrazzini, A. 1988.** Benzene and the genotoxicity of its metabolites I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat, Res*, 208:61-67.
4. **CIRC. 1982.** Benzene. Dans : Some industrial chemicals and dyestuffs. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France. p. 93-148 (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, Vol. 29
5. **Dori, J .T; Albert, S.V.S; David, S.I; Mark, J.R; Daniel, W& David, R. 1989.** Bone marrow stromal cell bioactivation and detoxification of the benzene metabolite hydroquinone: comparison of macrophages and fibroblastoid cells. *Molecular pharmacology*, 37:255-262.
6. **Dowty, B.J; Laseter, J.L & Storer, J. 1976.** The tranplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr. Res* , 10:696-701.
7. **Environnement Canada. 2001.** Mesures du benzène dans l'atmosphère au Canada (1989-1998). Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA), Environnement (www.etccte.ec.gc.ca/publications/naps/benzene1989-98_f.html)
8. **Fleming-Jones, M.E & Smith, R.E. 2003.** Volatile organic compounds in foods: A five year study. *J Agric. Food Chem*, 51(27): 8120-8127.
9. **Gaido, K & Wierda. 1984.** In vitro effects of benzene metabolites in mouse bone marrow stromal cells. *Toxicol Appl pharmacol*. 76:45-55.
10. **Germain, D; Gentilhomme, O; Bryon, P.A; Coiffier, B. 1981.** Cellules sanguine et organes hématopoiétiques.
11. **Goldstein, B.D. 1989.** Clinical hematotoxicity of benwene. *Environmental and occupational health sciences institute*: 55-65.
12. **Graedel, T.C. 1978.** Chemical compounds in the atmosphere. Academic Press, New York, NY. p. 105.

13. **Hangwei, C & David, A. E. 1995.** Topoisomerase inhibition by phenolic metabolites: a potential mechanism for benzènes clastogenic effects. *Carcinogenesis* Vol 16 N°10 pp 2301-2307.
14. **Haseltine, W.A; Franklin, W & Lipke, J.A. 1983.** New methods for detection of low levels of DNA damage in human populations. *Environ. Health. Perspect.* 48:29-41.
15. **Infante, P.F & White, M.C. 1983.** Benzene epidemiologic observations of leukemia by cell type and adverse effects associated with low level exposure. *Environ Health Perspect:* 52:75-82.
16. **Irons, D; Stillmawns; Colagiovandnb, I; Henryv, A. 1992.** Synergistic action of the benzene metabolite hydroquinone on myelopoietic stimulating activity of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in vitro. *Proc Natl. Acad. Sci. USA:* 89: 3691-3695.
17. **Jeina, D; Dalley-Witkop, B.Z.N & Udenfriend, S. 1968.** Rôle of arene oxide oxipin system in the metabolism of aromatic substrates. In vitro conversion of benzene oxide to a premarcapturic acid and dihydrodiol, *Arch Biochem Biophys.* 128:176-183.
18. **John, F.R & Kalf, G.F. 1991.** Rôle for interleukin-1(IL-1) in benzene-induced hematotoxicity: inhibition of conversion of pre-IL-1, *Blood,* Vol 78, N°4 pp 938-944.
19. **Kalf, G.F; Michael, J.S; Jhon, F; Renz & Suzane, J.P. 1989.** Prevention of benzene induced myelotoxicity by non steroidal anti-inflammatory drugs *Environmental health perspectives,* 82: 57-64.
20. **Kalf, G.F & Snyder, R. 1995.** A Survey of studies on benzene- induced human leukemogenesis. *Aggiornamenti in Medicina Occpazionale Riabilizione* Vol 1 N°2 pp 39-67.
21. **Kreike. 1972.** Persistent binding of a new reaction product of the carcinogen N-hydroxy-N-2 acetylamino-fluorene with guanine in rat liver DNA in vitro. *Cancer Res* 32:2042-2048
22. **Lange, A; Smoligr; Zatonkwski; Szymanskj, A.S. 1973.** Erum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed,* 80:31-37.
23. **Lindstrom, A.B; Highsmith, V.R; Buckley, T.J; Pate, W.J & Michael, L.C. 1994.** Gasoline-contaminated groundwater as a source of residential benzene exposure: A case study. *Government Reports Announcements & Index ,* Numéro 23.
24. **Lowell, A & Rhods, C.P. 1939.** The hematological effects of benzene (benzol) poisoning. *Journal of industrial hygiene and toxicology.* 8 :421-435.

25. **Lunte, S.M & Kissinger, P.T. 1983.** Detection and identification of sulfhydryl conjugates of p-benzoquinone in microsomal incubation of benzene and phenol *Chem. Biol. interact* 47:195-212.
26. **Luster, M. I; Tucker, A.N; Hayes, H.T. 1985.** Immunosuppressive effects of benzididine evidence of alteration in arachidonic acid metabolism *J. Immunol*, 135, 2754.
27. **Michael, J. S; Robert, D.S & Kalf, G. F. 1989.** Metabolism of phenol and hydroquinone to reactive products by macrophage Peroxydase of purified prostaglandin H Synthase. *Environmental health perspectives* .Vol 82: pp 229-237.
28. **Michael, J.S; Robert, D.S & Kalf, G. 1990.** Prostaglandin-H-Synthase catalysed oxidation of hydroquinone to a sulfhydryl binding and DNA damaging metabolite. Reprinted from *chemicale rescherch in toxicology* .pp 333-339
29. **Morimoto, K. 1983.** Induction of sister chromatid exchanges and cell division delays in human lymphocytes by microsomal activation of benzene, *Cancer Res* .43: 133-134.
30. **Nebert, D.W; Roe, A.L; Vandale, S.E; Bingham, E; Oakley, G.G. 2002.** NAD(P) Hydroquinone oxidoreductase (NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: a HuGE review. *Genet Med*; 4(2):62-70
31. **Paul-p; André, G & Hervé, B. 1990.** *Immunologie animale Medecine-Science* Flammation. Vol.30.
32. **Pellack, W; Evans, J.H; Blumer, J. 1985.** Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites in their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178 YS cells. *Mol pharmacol* 28:560-66.
33. **Pellack, W.P & Blumer, J. 1986.** DNA damage in L 5178 YS cells following exposure to benzene metabolites *Mol, pharmacol*, 30-42.
34. **PISC. 1993.** Benzene, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse (Critère d'hygiène de l'environnement 150).
35. **Richard, D.I; Douglas, A.N & Richard, W.P. 1981.** Inhibition of lymphocyte transformation and microtubule assembly by quinines metabolites of benzene .Evidence for common mechanism. *Journal of the reticuloendothelial society* Vol.30 N°5.
36. **Richard, W; Pfeifer & Richard, D.I. 1982.** Effect of benzene metabolites on phytohemagglutinin- Stimulated lymphopoiesis in rat bone marrow. *Res : Journal of the Reticuloendothelial Society*.31: 155-170.

37. **Rikert & Bakerts. 1979.** Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation-Toxicol App. pharmacol .49:417-423.
38. **Ronald, P.C; Willam, W.S; Howard, M.K. 1993.** Hematologic effects of benzene Jom, 8: 776-782.
39. **Rosenthal, G.J; Snyder, C.A. 1985.** Modulation of the immune response to Listeria monocytogenes by benzene inhalation. Toxicol Appl Pharmacol. 80,502.
40. **Ross, D. 2000.** The role of metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity: evidence and issues. J. Toxicol. Environ. Health, 61: 357-372.
41. **Sabourin, P.J; Chen, B.T; Lucier, G; Birnbaum, L.S; Fisher, E & Henderson, R.F.1987.** Effect of dose on the absorption and excretion of [C^{14}] benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol, 87: 325-336.
42. **Schlosser, M.J & Kalf, G.F. 1989.** Metabolic activation of hydroquinone by macrophage peroxydase. Chemi-biol interact 72:191-207.
43. **Schwartz, C; Snyder, R & Kalf, G.F. 1986.** The inhibition of mitochondrial DNA replication in vitro by metabolites of benzene, hydroquinone, and p-benzoquinone, Chem-Biol Interact 53:327.
44. **Seidel, H; Barthel, E; Zinser, D. 1989.** The hematopoietic stem cell compartments in mice during and after long-term inhalation of three doses of benzene. Exp. Hematol; 17:300-303.
45. **Shimada, H.T; Satoand, S .T. 1988.** Induction of micro-nuclei by benzene and its metabolites toxicologist, 8, 71.
46. **Simondjsp & Jonesh, M. 1915.** The effect of injections of benzol upon the production of antibodies. J. Med. Res: 33: 197 - 209.
47. **Sindey, L & Goldstein, B.D. 1988.** Benzene toxicity a critical evaluation Hemisphere publishing corporation Washington London.
48. **Skowronski, G.A; Turkall, R.M & Abdel-Rahman, M.S. 1988.** Soil adsorption alters bioavailability of benzene in dermally exposed male rats.Am ind Hyg Assoc.J.49 (10): 506-511.
49. **Snyder, R; Kocsis, J.J. 1975.** Current concepts of chronic benzene toxicity. CRC. Crit. Rev Toxicol, 265-268.
50. **Snyder, C.A; Goldstein, B. D; Arthur, R.S; Isabel, B; Sidney, L & Roy, E. 1980.** The inhalation toxicology of benzene: incidence of hematopoietic neoplasms and

- hematotoxicity in AKR/J and C57BL/6J mice toxicology and applied pharmacology 54:323-331.
- 51. Snyder, Dimitriadis E, Guy R, Cooper P, Hu K, Bauer H, Witz G .1989.** Studies on the mechanism of benzene toxicity. Environmental health perspective Vol 82, pp31-35.
- 52. Suzane, J .P; Renz, J. F & Geoge-Kalf, G.F .1989.** The prevention of benzene induced in genotoxicity in mice by indomethacin. Mutation research 222:291-298.
- 53. Suzanne, P.C & Snyder, R. P. 1990.** Mechanisms of benzene toxicity. Plenum Press New-York, pp 387-341.
- 54. Thomas, K.W; Pellizzari, E.D; Clayton, C.A; Perritt, R.L; Dietz, R.N; Goodrich, R.W; Nelson, W.C & Wallace, L.A. 1993.** Temporal variability of benzene exposures for residents in several New Jersey homes with attached garages or tobacco smoke. J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol, 3(1): 49-73.
- 55. Uyeki, E.M; Askar, A.E; Shoeman, D.W & Bissel, T.U. 1977.** Acute toxicity of benzene inhalation to precursor cells. Toxicol. Appl. Pharmacol 40:49.
- 56. Vangala, V. S; David, R; David, A.E & Martyn, S. 1990.** Potential role of free radicals in benzene induced myelotoxicity and leukemia. Free Radical Biology, Medicine, 11: 495-515.
- 57. Wallace, L.A. 1989b.** The exposure of the general population to benzene. Cell Biol. Toxicol., 5(3): 297-314.
- 58. Wallace, L. 1996.** Environmental exposure to benzene: an update. Environ. Health Perspect., 104 (Suppl 6) : 1129- 1136.
- 59. Whittew, C; Gammoanm. 1914.** The influence of benzol inhalation on experimental pulmonary tuberculosis in rabbits. Trans Assoc Amer Phys: 29: 332-337.
- 60. Yamasaki, H; Pulkrabek, P; Grunberger, D; Weinstein, J.B. 1977.** Differential excision from DNA of the C-8 and N-2 guanosine adducts of N-acetyl-2-amino fluorene by single strand specific endonucleases. Cancer Res, 37:3756-3760.
- 61. Zhu, J; Newhook, R; Marro, L & Chan, C.C. 2005.** Selected volatile organic compounds in residential air in the city of Ottawa, Canada. Environ. Sci. Technol, 39: 3964-3971.

Résumé

Résumé

En raison de l'utilisation large du benzène comme solvant organique des produits industriels et composant essentiel des carburants avec sa facilité de pénétration à l'organisme d'une manière spontanée par la voie respiratoire, il en résulte l'atteinte du tissu hématopoïétique par quelques maladies graves et chroniques parmi lesquelles, on cite l'anémie médullaire qui se manifeste à long terme.

En plus l'apparition de quelques variations au niveau du système immunitaire qui se caractérisent généralement par la diminution de quelques paramètres tels que les gamma-globuline et les cellules lymphoïdes.

Ainsi l'être humain exposé à cette substance sera dans un état sanitaire grave, afin de diminuer la gravité de l'utilisation de cette substance des mesures nécessaires doivent être proposés telles que :

1. L'utilisation des masques spéciaux pour diminuer le taux du benzène inspiré.
2. La substitution du benzène par des substances moins toxiques telles que xylène et toluène ou respecter le taux adopté 1ppm.
3. Education sanitaire des travailleurs.
4. Eviter la toxicité du benzène en administrant des médicaments à des doses convenables d'une part pour stimuler le système immunitaire et d'autre part pour activer le système de glutathion.

Mots clés : Benzène ; Toxicité ; Tissu sanguin ; Système immunitaire.

خلاصة

نظرا للاستعمال الواسع للبتزين كمادة مذيبة للمواد الصناعية و مكون أساسي للوقود العادي للسيارات مع سهولة دخوله إلى جسم الإنسان بصفة غير تحكيمية عن طريق استنشاق بخاره فقد نتج عن ذلك إصابة النسيج الدموي ببعض الأمراض الخطيرة و المزمنة في نفس الوقت نذكر على سبيل المثال مرض فقر الدم الانحلالي الذي تظهر آثاره على المدى البعيد.

أضف إلى ذلك ظهور عدة تغيرات على مستوى الجهاز المناعي التي تتميز عموما بانخفاض نسبة بعض عوامله من بينها غاما غلوبولين و الخلايا اللمفاوية. و هكذا يصبح الإنسان المعرض لهذه المادة في حالة صحية خطيرة.

لذا نقترح بعض الإجراءات من شأنها التخفيف من حدة خطورة استعمال هذه المادة و هي كمايلي:

- استخدام الأقنعة الخاصة للتقليل من استنشاق بخار البتزين
- تعويض البتزين بمحاليل أقل سمية مثل Toluène, Xylène و إلا استوجب احترام القيمة التي يمكن تحملها و هي 1ppm
- التأكد من صحة العمال بإجراء الفحوصات الدورية اللازمة.
- محاولة تفادي سمية البتزين وذلك بتناول جرعات مناسبة من الأدوية المحرزة للجهاز المناعي من جهة و تنشيط النظام الإنزيمي للجلوتاثيون من جهة أخرى.

الكلمات المفتاحية : البنزين ؛ السمية؛ النسيج الدموي؛ الجهاز المناعي.