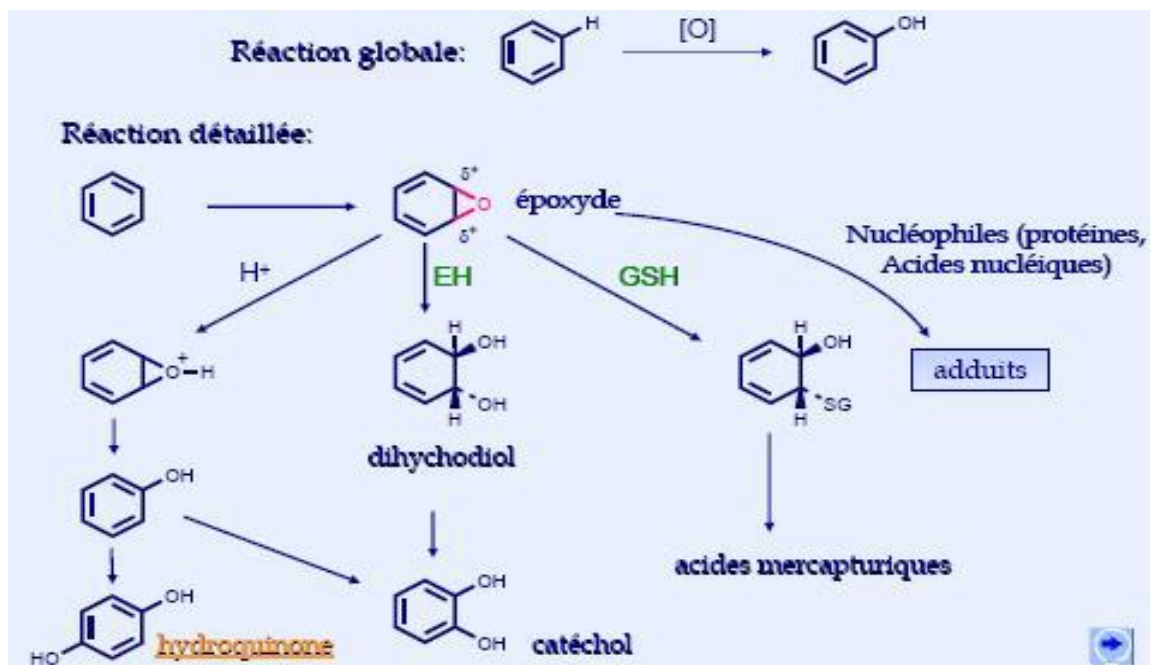


Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira
Faculté SNV – Département de Biologie – Master2 Biochimie appliquée

Exemple de toxicité des additifs alimentaires

Les dérivés benzéniques

Vu que la plupart des additifs alimentaires sont des dérivés du benzène, contenant un ou deux noyaux benzène, généralement, l'étude de la toxicité de cet élément chimique est particulièrement importante. C'est le cas notamment des molécules de conservateurs dotées de propriétés antioxydantes (comme les dérivés du tocophérol ; Lycopène et les caroténoïdes). De plus, les groupements greffés sur les noyaux benzéniques (chaînes aliphatiques généralement) subissent un métabolisme cellulaire simple, et sont facilement éliminés par le foie suivie d'un traitement physiologique biliaire et excrétion fécale ou urinaire. Cependant, ce sont les noyaux benzène qui présente une certaine difficulté métabolique, imposée aux cellules, ce qui nécessite la mise en place d'équipement enzymatiques inordinaire afin de les éliminer. Néanmoins, dans le cas où les doses des substances dérivées du benzène sont importantes, les teneurs stockées dans les tissus sont importantes et engendrent des problèmes pathologiques connus sous le nom de benzolisme. Il s'agit d'une maladie professionnelle due à l'intoxication au benzène et homologues supérieurs (comme le toluène et le xylène et autres dérivés), qui touche le personnel industriel. Elle est due à la contraction d'éléments dérivés du benzène, impliqué notamment dans les processus de synthèse chimique. Elle se manifeste notamment par : anémie ; purpura (irritabilité épidermique) ; leucémies aiguës ; effets cancérigènes. Le benzène est justement classé comme produit cancérigène de catégorie I. La figure ci-dessous illustre les mécanismes biochimiques qui expliquent le métabolisme et l'élimination des noyaux benzéniques (selon l'International Agency for Research on Cancer : IARC).



Il est demandé à l'étudiant d'approfondir le détail sur le métabolisme de ces dérivés toxiques, par les différents types cellulaires, en soulignant à chaque fois, les conséquences pathologiques.

Propriétés physico-chimiques

- Formule brute : C₆H₆.
- Liquide incolore, odeur caractéristique.
- Point d'ébullition : 80°C (à 760 mm Hg).
- Tension de vapeur élevée (volatilité supérieure à celle de ces homologues).
- Très inflammable.
- Mélangées à l'air, ces vapeurs sont explosives.
- Densité de vapeur élevée : 2,7 (celle de l'air est de 1).
- Très peu soluble dans l'eau.
- Liposoluble, très miscible à l'alcool, l'éther, l'acétone et les corps gras.
- Excellent solvant des graisses, des caoutchoucs, vernie, peintures et colles.
- Absorbé par le charbon actif.
- Absorbe dans l'UV à 184, 204 et 254 nm.
- Son dérivé, le Chlorobenzène est utilisé comme précurseur dans la synthèse des pesticides, amines aromatiques, colorants, médicaments, explosifs et détergents.

Toxicocinétique et métabolisme**Exposition :**

a-inhalation par voie pulmonaire : c'est la voie la plus importante, avec un stockage pulmonaire variant de 30 à 80% de la quantité inhalée.

b-passage percutané : le benzène entre en contact de la peau (vêtements souillés, trempage des mains).

Une fois absorbé, il est transporté par le sang, fixé aux lipoprotéines plasmatiques et aux hématies. Du fait de sa lipophilie, il se distribue rapidement dans les organes riches en lipides : foie, système nerveux, moelle osseuse, surrénales. Sa fixation dans les centres nerveux est préférentielle dans les intoxications massives. En cas d'exposition chronique, elle sera essentiellement hépatique.

Transformation métabolique :

En majeure partie dans le foie, mais aussi dans les autres tissus où il est fixé, surtout la moelle osseuse. Dans le foie, les transformations ont pour finalité de rendre le benzène plus hydrosoluble et faciliter son élimination par voie rénale.

1-Oxydation par le mono-oxygénases (*MOX*) associées au cytochrome CYT-P450 du réticulum endoplasmique (RE), ce qui induit la formation d'époxy-benzène (intermédiaire électrophile) très réactif, très instable, qui pourra se fixer sur les macromolécules cellulaires ou conduire à la formation d'autres métabolites :

- phénol par réarrangement spontané non enzymatique.
- transdiol (trans 1,2-dihydro-1,2-dihydroxybenzène) par une hypoxyde hydratase. Ce dérivé diol conduisant au pyrocatecol par dihydrogénation, puis à l'acide muconique.
- acide phénylmercapturique par conjugaison au glutathion, en présence de glutathion S-transférase. Les dérivés phénoliques peuvent être transformés ensuite en sulfo- et glucurono-conjugués, puis éliminés enfin dans les urines.

C'est la transformation *In Situ* de phénols qui serait responsable de la toxicité du benzène :

-les homologues supérieurs, toluène et xylène sont oxydés directement au niveau de leurs chaînes latérales, ils ne subissent qu'une hydroxylation faible de leur noyau aromatique et ne présentent pas de toxicité hématopoïétique du benzène.

-la toxicité médullaire du benzène s'expliquerait par les transformations métaboliques réalisées au niveau de la moelle osseuse. Les phénols et les diphénols formés subiraient l'action de *MOX* induisant la formation d'intermédiaires radicalaires (dérivés phénoxy- ; semiquinones,...) extrêmement réactifs, capables de se combiner irréversiblement avec les protéines et les acides nucléiques cellulaires. Cette oxydation serait favorisée par les concentrations élevées d'anions superoxydes présentes au niveau de la moelle osseuse, du fait de l'absence de Superoxyde Dismutase (*SOD*) dans ce tissu. Au niveau hépatique en revanche, la *SOD* est suffisamment importante pour assurer la destruction de l'anion superoxyde formés au cours du métabolisme et inhiber ainsi les réactions radicalaires.

Les mécanismes d'action toxique

a-atteinte nerveuse : également retrouvée avec les homologues supérieurs du benzène, elle résulte de la lipophilie de ce solvant et se traduit, à forte dose, par une action dépressive sur le SNC, aboutissant à la narcose dans les intoxications aiguës.

b-atteinte cutanée :

- action dissolvante des lipides cutanés protecteurs.
- effet irritant et sensibilisant.

c-atteinte des tissus hématopoïétiques : dominante avec pancytopénie (déformation des globules rouges) spécifiques de l'intoxication chronique. Elle serait liée à la formation de métabolites intermédiaires réactifs lors de l'oxydation du phénol et responsable de toxicité directe : aplasie médullaire et leucémies.

d-Génotoxicité :

-In vitro :

Le benzène n'est pas mutagène sur les bactéries (*Salmonella typhimurium* His⁻. TA98 et TA100), mais l'essai de mutation ponctuelle au locus *HPRT* (*Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase*) sur cellules humaines ayant gardé leurs capacités métaboliques, est positif.

-In vivo :

- formation de micronoyaux chez le rat et la souris, dose-dépendante.
- augmentation des échanges de chromatides-sœurs sur cultures de lymphocytes humaines.
- aberrations chromosomiques sur les lymphocytes de populations exposées.

e-Activité promotrice de tumeurs : participation dans les mécanismes de tumorigénèse, en association avec d'autres agents, physiques ou chimiques, initiateurs de cancers.

f-activités enzymatiques :

- induction des *MOX* Cyt-P450 dépendantes qui participent au métabolisme du benzène.

- diminution des phosphatases alcalines (*PAL*).
- inhibition des peroxydases et catalases érythrocytaires.
- inhibition de l'alanine synthase.

g-effet immunosuppresseurs

- diminution du taux des protéines du complément dans le sérum.
- diminution de la production d'IgA et d'IgG.
- augmentation de la production d'IgM.

L'action indirecte du benzène se traduit par :

- la spoliation soufrée qui s'explique par l'intensité des réactions de conjugaison lors de l'exposition au benzène.
- carence en vitamine C.
- avitaminose B.

L'exposition répétée des rats au benzène induit non seulement des atteintes hématopoïétiques, mais des carences hépatiques et des glandes mammaires. L'incidence des carences oropharyngées est également élevée lorsque le solvant est administré en *per-os* (Voie orale). Enfin, le benzène traverse la barrière foetoplacentaire, il est foetotoxique, mais ne semble pas tératogène.