

TITRE DE LA THESE : « Toxicité de l'éthylbenzène et du *m*-xylène seuls et en mélange binaire dans un modèle de cellules épithéliales bronchiques humaines (BEAS-2B) exposées en interface air-liquide »

RESUME :

Le benzène, le toluène, l'éthylbenzène et les xylènes (*o*-, *m*-, *p*- xylènes) constituent un mélange ubiquitaire, généralement dénommé BTEX, connu pour ses effets toxiques. Ces composés organiques volatils (COV) sont couramment rencontrés en air intérieur et dans les environnements professionnels. La plupart des études toxicologiques *in vitro* se concentrent sur les mécanismes d'action du benzène et de son substitut, le toluène. Très peu d'études de toxicologie expérimentale ont caractérisé les mécanismes d'action du *m*-xylène et de l'éthylbenzène, a fortiori du mélange binaire. Il en résulte des données incomplètes quant aux conséquences de l'exposition humaine à ces deux COV. Dans ce contexte, l'objectif du travail de recherche est d'étudier la toxicité aiguë de l'éthylbenzène et du *m*-xylène, seuls et en mélange binaire, sur des cellules épithéliales bronchiques humaines exposées à l'interface air-liquide (ALI). Les cellules ont été exposées aux COV seuls et en mélange à leurs VLEP-8h et VLCT-15min pendant 1 heure, suivie de 5, 23 et 47 heures d'incubation afin de caractériser la cinétique des effets toxiques suivants : cytotoxicité, biotransformation des xénobiotiques, système de défense antioxydante, réponse inflammatoire et apoptose. Les réponses biologiques à l'exposition à l'éthylbenzène et au *m*-xylène sont spécifiques, qu'ils soient seuls ou en mélange binaire. Ainsi, l'éthylbenzène ne semble pas métabolisé dans les cellules BEAS-2B car il inhibe l'expression génique des enzymes de métabolisation des xénobiotiques (EMX) étudiées. Il n'induit pas les systèmes de défense antioxydante, ni l'apoptose. Toutefois, une légère réponse inflammatoire a été observée après exposition à la VLCT-15min. De son côté, le *m*-xylène est métabolisé dans les cellules BEAS-2B en induisant plusieurs EMX. Par ailleurs, il régule à la hausse certaines enzymes impliquées dans le système de défense antioxydante, ainsi que des marqueurs de l'inflammation et de l'apoptose. Concernant la co-exposition au mélange binaire, un phénomène d'inhibition est observé engendré par l'inhibition des mécanismes d'actions toxiques étudiés. En conclusion, les résultats de ce projet ont fourni de nouvelles informations sur la toxicité de l'éthylbenzène et du *m*-xylène. Ils montrent également l'importance de mener des expositions à l'ALI aux mélanges de toxiques, car les réponses observées ne sont pas forcément prévisibles par les hypothèses classiques telles que l'additivité. Ces résultats peuvent contribuer à une meilleure compréhension des effets de ces composés sur la santé humaine.