

Faculté des Sciences de la Nature et de
la Vie
Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

**Effet toxique des polluants organiques persistants et la
prévention de cette toxicité par les flavonoïdes**

Membres de Jury

Président : Dr. Boulassel A

Examinatrice: Dr. Chebab S

Encadrant : Dr. Lekroun Z

Présenté par:

M^{elle} : Belilet Loubna

M^{elle} : Boulebtina Loubna

M^{elle} : Boumendjel Rima

Année Universitaire: 2019-2020

Nombre d'ordre :

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah qui nous a donné la force, la santé et la volonté de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur de mémoire Lekroun Zehoura pour ces précieux conseils, sa disponibilité, la confiance qu'il nous a toujours témoigné et la sollicitude dont il nous a entouré, et ce tout au long de l'élaboration du présent travail.

Nous remercions également les membres du jury Dr Chebab S et Dr Boulassel A pour avoir accepté d'évaluer notre travail de recherche.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues et n'ont jamais oublié dans leurs prières.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Dédicace

Tout d'abord louange à **Allah** qui m'a guide sur le droit chemin tout au

Long de mes études et m'a inspiré les bons pas

A ma colonne mon père **Ali**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime le dévouement et le

Respect que j'ai toujours eu pour vous

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et

mon bien être

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation

et ma formation

à ma très chère mères **Fadjria**

Affable honorable aimable tu représentes pour moi le symbole de la bonté

Par excellence la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé

de m'encourager et de prier pour moi

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu

Mérites pour tous les

Sacrifices que tu n'as cessé de ne donner depuis ma naissance durant mon

Enfance et même à l'âge adulte

A ma chère et belle sœur : **Soumia**

A mes très chère frères : **Radwane, Fateh et Ammar**

A toute ma famille paternelle et maternelle oncles et tantes et leurs enfants

Cousins et cousines

A mes amies : **Rania, Fouzia, Sara, Sabah, Loubna, Abir, Samira, Bekhoucha**

A tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi...

Je n'oublierai pas le petit fils de mon frère **Ayoub**, Qui est le secret de mon joie



Loubna Belilet



Dédicace

♥♥ *Le premier et la grande dédicace à mon cher père. Toutes les paroles du monde ne peuvent pas exprimer l'immense amour que j'ai pour vous, et je ne peux pas non plus vous remercier profondément pour tous les efforts, votre énorme sacrifice à m'offrir le repos et le bonheur, pour mon éducation que vous m'avez inculquée, pour votre entier engagement à être mes cotés à chaque fois que j'ai besoin d'un soutien moral et matériel.*

Très cher papa je ne vous remercierai jamais assez pour vos actes J'espère que les espoirs que vous avez placés en moi ont été exaucés

Je souhaite de Allah de rester toujours de bon santé et de grand vie. je suis très contente et très très fier d'être mon père et j'espère qu'un jour je pourrai rendre toute ta beauté, votre parole et tes conseils toujours dans mes oreilles. Je vous aime beaucoup ♥♥♥♥♥

♥ *A mes chers frères Mohammed et Mabrouk, je suis très fier de vous.*

♥ *A mes très belles sœurs Saïda et Ibtissem et Dalila merci pour votre soutient qui je n'ai jamais oublié, je vous aime beaucoup.*

♥ *Un grand merci pour ma grande et belle famille de petit à grand pour votre amour en moi.*

♥ *A mes chères amies : Imen, Manel, Loubna, Sabah, Fouzia, Hayat, Ahlem, Nasrine, Warda ♥ A chaque personne que je connais et qui me connaît de près ou de loin.*

Loubna Boulebtina

Dédicace

Avec l'aide de dieu tout puissant, qui a tracé le chemin de ma vie, j'ai l'honneur de

Dédie ce modeste travail:

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie

et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que

Dieu te garde dans son vaste paradis, à vous mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie

et mon bonheur, que dieu le puissant vous procure, santé et

Longue vie, maman que j'adore.

*A mes sœurs : **Wahida, Fatiha, Ratiba, et Hadjer.***

*A mes frères : **Mohamed, Rafik, Houcin, Abd Elhadi, et Haroun.***

*Toute la famille: **Boumendjel et Bessicel.***

Merci pour votre amour, conseils, aides, et encouragements.

A tous mes amies et collègues.

A tous ceux que j'aime.

BOUMENDJEL Rima

Sommaire

Sommaire:

Remerciement	
Liste des abréviations.....	i
Liste des figures	iii
Liste des tableaux.....	iv
Introduction.....	1
Chapitre I : Les Polluants Organiques Persistants	
I. Généralité	3
I.1.Définition des polluants organiques persistants	3
I.2.Modes de production des POP	5
II. Types des POP	5
II.1.Les pesticides	5
II.1.1.Définition	5
II.1.2.Structure chimique	5
II.2.Les polychlorobiphényles (PCB)	6
II.2.1.Définition	6
II.2.2.Propriétés physico-chimiques.	7
II.3.Les dioxines et furanes (PCDD/F)	7
II.3.1.Définition	7
II.3.2.Structure	8
II.4.Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).....	8
II.4.1.Définition	8
II.4.2.Structure	8
Chapitre II : Les flavonoïdes	
I. Généralité	11
I.1.Définition.....	11
I.2.Structure	11
I.3.Classification	12

I.4.Rôle dans les plantes	13
II. Pharmacocinétique des flavonoïdes	14
II.1.Absorption.....	14
II.2. Distribution	14
II.3.Métabolisme	14
II.4.Excrétion	15
III. Propriétés biologiques des flavonoïdes.....	15
III.1. Propriétés anti-inflammatoires.....	15
III.2.Propriétés antioxydantes	15
III.3.Propriétés pro-oxydantes des flavonoïdes	16
III.4.Propriétés anti-carcinogènes	16
Chapitre III : La toxicité des polluants organiques persistants et sa prévention par les flavonoïdes	
I. Exposition de l'homme aux POP	17
II. Transfert des POP dans la chaîne alimentaire.....	17
III. Impact des POP sur l'organisme.....	18
III.1. Pesticides	19
III.1.1.Mécanisme d'action.....	19
III.1.2.Toxicité	20
III.2. HAP	21
III.2.1.Mode d'action.....	21
III.2.2.Toxicité	22
III.3.PCB	23
III.3.1.Mode d'action.....	23
III.3.2.Toxicité	24
III.4.Dioxine.....	25
IV. Les polluants organiques persistants et le stress oxydatif	26
IV.1.Définition de stress oxydatif.....	26
IV.2.Le stress induit par les pesticides	27
IV.3.Les radicaux libres.....	27

IV.3.1.Définition.....	27
IV.3.2.Les espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	28
IV.4 .Sources des radicaux libres.....	29
IV.4.1.Sources endogènes.....	29
IV.4.2.Sources exogènes.....	31
IV.5.Effet délétère du stress oxydant sur l'organisme.....	31
IV.5.1.Oxydation de l'ADN	31
IV.5.2.Oxydation des protéines	32
IV.5.3. Peroxydation lipidiques	32
IV.6.Les antioxydants et système de défense	32
IV.6.1.Définition.....	32
IV.6.2.Système de défense enzymatique	33
IV.6.3.Système de défense non enzymatique	34
V. La prévention d'effet toxique de POP par flavonoïdes.....	36
V.1.Mécanisme antioxydant des flavonoïdes	36
V.1.1.Piégeage des radicaux libres	36
V.1.2.Inhibition enzymatique	37
V.1.3.Chélation des ions métalliques.....	37
V.2.Effet préventif de quercétine sur la toxicité d'endosulfan.....	38
Conclusion	41
Référence	42

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

- **ACh** : Acétylcholine
- **AChE** : Acétylcholinestérase
- **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique
- **B(a)P** : Benzo(a)pyrène
- **BHC** : Benzène Hexachloride
- **BPDE** : Benzo(a)Pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde
- **CAT** : Catalase
- **Cu** : Cuivre
- **CYP450** : Cytochrome P450
- **CYT c**: Cytochrome c
- **DDT** : Dichloro diphényl trichloroéthane
- **DL50** : Doses létales 50
- **END** : Endosulfan
- **ERN** : Espèces réactifs d'azote
- **ERO** : Espèces réactifs de l'oxygène
- **Fe** : Fer
- **Fe⁺²** : Fer réduit
- **Fe⁺³** : Fer oxydé
- **GABA** : Gamma-aminobutyric acid
- **GPx** : Glutathion peroxydase
- **GR** : Glutathion réductase
- **GSH** : Glutathion réduit
- **GSSG** : Glutathion désulfite
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)
- **HAP** : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- **HNE** : 4-hydroxynonéal
- **IARC** : International Association for Research on Cancer
- **IgA** : Immunoglobuline A

- **IgM** : Immunoglobuline
- **Kow** : Coefficients de partage octanol-eau
- **LDL** : Lipoprotéine à base densité
- **MDA** : Malondialdéhyde
- **Mn** : Manganèse
- **NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
- **NADPHO** : NADPH oxydase
- **O₂** : Oxygène moléculaire
- **O₂^{o-}** : Anion superoxyde dismutase
- **OH⁻** : Anion hydroxyle
- **OH^o** : Radicale hydroxyle
- **OPS** : Organophosphorés
- **PCB** : Polychlorobiphényle
- **PCDD** : Polychloro-dibenzo dioxines
- **PCDF** : Polychloro-dibenzo furanes
- **POP** : Polluants Organiques Persistants
- **Que** : Quercétine
- **RO^o** : Alkoxyles
- **ROO^o** : Radicaux peroxyles
- **Se** : Sélénium
- **SH** : Groupement thiol
- **SOD** : Superoxyde dismutase
- **TCDD** : Tétra-Chloro-Dibenzo para-Dioxine
- **US-EPA** : United States Environmental Protection Agency
- **XO** : Xanthine oxydase
- **Zn** : Zinc

Liste des Figures

Liste des figures :

Figure 1 : Bioaccumulation des POP dans l'environnement.....	4
Figure 2 : Structure de différents pesticides	6
Figure 3 : Structure générale des PCB.....	7
Figure 4 : Structure générale des dioxines et des furanes.....	8
Figure 5 : Nom et structure de quelques HAP	10
Figure 6 : Squelette de base des flavonoïdes et numérotation adoptée	12
Figure 7 : Structures des différentes classes de flavonoïdes.....	13
Figure 8 : Le transfert des POP dans la chaîne alimentaire.....	18
Figure 9 : Effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire	19
Figure 10 : Formation du dérivé diol-époxyde du B(a)P.....	22
Figure 11 : Schéma des différentes formes des radicaux libres.....	28
Figure 12 : Sites de production d'ERO au niveau de la chaîne respiratoire.....	29
Figure 13 : Piégeage d'un radical libre par les flavonoïdes.....	37

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

Tableau 1: Liste des 16 HAP classés prioritaires par l'US-EPA 9

Tableau 2 : Les doses létales 50 (DL50) après administration orale de 2,3,7,8-TCDD chez les différentes espèces..... 25

Introduction

Introduction :

Après la Seconde Guerre mondiale, les scientifiques ont commencé à reconnaître que certains polluants chimiques étaient capables de persister dans l'environnement, migrer dans l'air, l'eau, le sol et les sédiments et s'accumuler à des niveaux pouvant être nuisibles pour la faune et la santé humaine (El-Shahawi *et al.*, 2010). Ces polluants chimiques sont appelés polluants organiques persistants (POP). Les POP regroupent deux types de composés : les composés chimiques produits intentionnellement comme les pesticides et les produits à usage industriel ; et les composés produits de manière non intentionnelle comme les polychlorobiphényles (PCB), dioxines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) durant la combustion à l'air libre des déchets, de la biomasse, de l'incinération des déchets, ou encore durant les processus industriels (Jones et Voogt, 1999).

Les polluants organiques persistants comptent parmi les polluants les plus dangereux rejetés chaque année par l'homme dans l'environnement (Diouf, 2008). En se déposant dans tous ces endroits, les POP s'introduisent dans la chaîne alimentaire. Effectivement, quand un être vivant consomme des aliments qui ont été contaminés par les POP, le polluant n'est ni éliminé, métabolisé ou détruit, mais s'accumule dans l'organisme. Ce processus est appelé la bioaccumulation (Verhaert *et al.*, 2017). Les POP se distinguent par une lipophilie élevée et par conséquent s'accumulent particulièrement dans les tissus riches en lipides (Schechter *et al.*, 2001 ; Fattore *et al.*, 2006).

Les POP sont dangereux pour la population et l'environnement, même à très faibles doses ; sont notamment à l'origine de lésions du système nerveux central et périphérique, de troubles des fonctions reproductives et de dérèglements du système immunitaire et des effets cutanés, cancérogènes (Mbengue, 2001).

Des études récentes indiquent que l'exposition aux POP produit le stress oxydant par la génération des radicaux libres et induit la peroxydation lipidique dans les tissus des mammifères et des autres organismes. Ses études et autres sont révélés que le stress oxydatif pourrait être un facteur très important du mécanisme d'intoxication des POP (Shah et Iqbal, 2010).

Le stress oxydatif est le résultat de déséquilibre entre les oxydants, et les antioxydants qui neutralisent les espèces réactifs de l'oxygène (ERO) tels que la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), le glutathion réduit (GSH), et la catalase (CAT). De

nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont démontré le rôle des ERO dans le développement de plusieurs processus pathologiques comme la cancérogenèse (Badraoui *et al.*, 2007).

Pour lutter contre les radicaux libres nocifs, notre organisme humain possède des systèmes de défense antioxydants. Certains sont endogènes, alors que d'autres sont exogènes. Tels que les vitamines C, E et A, ainsi que les flavonoïdes (Marfak, 2003).

Les flavonoïdes constituent un groupe de produits naturels appartenant à la famille des polyphénols. L'effet protecteur des flavonoïdes a été attribué à leurs propriétés antioxydants, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires qui induisant diverses pathologies (cancers, neurotoxicité, immunotoxicité...) (Ghedira, 2005).

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'étudier les effets toxiques induits par les POP sur l'organisme d'une part. D'une autre part on identifie les propriétés bénéfiques des flavonoïdes et son rôle protecteur sur la toxicité des POP.

Ce travail est présenté sous trois chapitres : Le premier chapitre et le deuxième présentent des données générales sur les POP et les flavonoïdes respectivement. Le dernier chapitre représente l'impact des POP sur l'organisme, le lien entre le stress oxydant, l'exposition des POP et l'apparition des maladies, et la prévention par les flavonoïdes.

Chapitre I :
Les Polluants Organiques
Persistants

I. Généralité :

I.1. Définition des Polluants Organiques Persistants (POP) :

Les POP sont des composés organiques persistants dans l'environnement à des degrés divers, comprennent en particulier, des substances chimiques industrielles ou des sous-produits involontaires de procédés industriels ou d'autres processus tels les polychlorobiphényle (PCB), les dioxines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des pesticides. Ils ont en commun quatre (04) propriétés (Surchamp, 2016).

✓ Persistance :

Les POP sont très résistantes à des différentes transformations (biotransformation, oxydation abiotique, hydrolyse et photolyse) de fait de leurs propriétés chimiques. La persistance d'un polluant dans un milieu est décrite par son temps de demi-vie dans ce milieu, ce qui correspond au temps nécessaire pour que la moitié du polluant disparaisse (elles se dégradent lentement) (Loizeau, 2014).

✓ Bioaccumulation :

Pour se concentrer dans les organismes présents dans l'environnement, les POP doivent également avoir une autre propriété qui leur permet de se déplacer dans les organismes. Cette propriété est la lipophilie ou la tendance à se fixer sur les tissus adipeux et s'accumulent dans les organismes vivants (Figure 1) (Wania et Mackay, 1996).

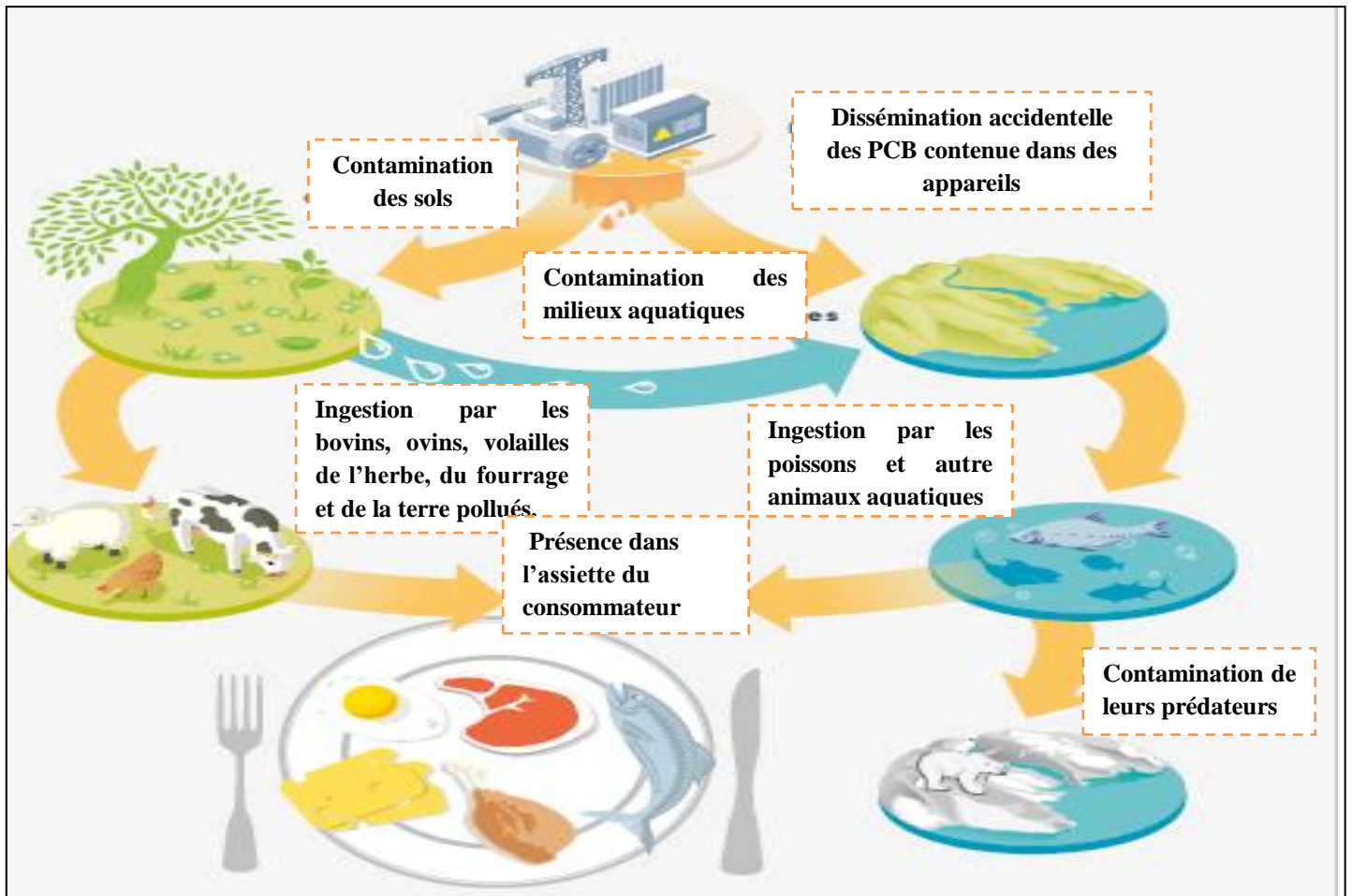


Figure 1 : bioaccumulation des POP dans l'environnement (Ghaya Rziga, 2019).

✓ **Toxicité :**

L'exposition aux POP susceptible de provoquer des effets nocifs sur l'environnement et la santé humaine. L'homme peut être exposé aux POP (Ross et Birnbaum, 2003).

Des recherches ont associé les POP à la perturbation du système endocrinien, au dérèglement de la fonction de reproduction et du système immunitaire (baisse de l'immunité), à des troubles neurocomportementaux et au cancer (l'induction ou à la promotion de tumeurs) (Fry, 1995).

✓ **Mobilité :**

Les POP sont transportés par les matrices environnementales (air, sol, eau) sur de longues distances ; par leur semi-volatilité dans l'air et leur affinité avec l'eau, qui entraînant la contamination des tissus et des compartiments environnementaux sur une échelle mondiale (Loizeau, 2014).

I.2. Les modes de production de POP :

Ils peuvent être produits essentiellement de deux manières :

- ✓ **de manière intentionnelle, industriellement** : pesticides, produits pour usages industriels...
- ✓ **de manière non intentionnelle** : durant la combustion à l'air libre ou l'incinération des déchets et durant la combustion de la biomasse (feux de forêts, feux domestiques) ; durant certains processus industriels, comme la production de substances chimiques. Les Principales polluantes organiques persistantes émis non intentionnellement par l'industrie sont les polychlorobiphényles (PCB), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines/furanes (PCDD/F) (Larkani *et al*, 2017).

II.Types de POP :

II.1. Les pesticides :

II.1.1. Définition:

Le terme pesticide est un mot latin. Il contient la racine anglaise « pest », qui signifie animal, insecte ou plante nuisible et le suffixe « cide » qui signifie tuer. Il désigne donc toutes les substances chimiques naturelles ou de synthèse destinées à prévenir, contrôler, attirer, repousser, détruire ou combattre les différentes sortes d'agents nuisibles y compris tous les vecteurs de maladies humaines et animales. Les pesticides sont disponibles en différentes formes (liquide, solide ou gazeuse) (Mairif, 2014). Ils regroupent ainsi un grand nombre de composés aux usages variés (insecticides, herbicides, fongicides,...etc.) et de familles chimiques très différentes (organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyrèthriinoïdes,...etc) (Mosbah, 2008).

Leur utilisation massive et incorrecte fait encourir des risques écologiques et sanitaires. Leurs résidus qui s'accumulent dans les tissus végétaux ou animaux, dans les eaux souterraines et de surface menacent la santé des humains et des animaux conduisant à des effets toxicologiques différents (Mosbah, 2008).

II.1.2. Structure chimique:

Les pesticides organochlorés sont composés d'atomes de carbone et de chlore dans plusieurs conformations isomères de l'hexachlorocyclohexane et des cyclodiènes. Les principales substances représentatives de ce groupe sont les cyclohexanes (BHC, DDT,

lindane, pentachlorophénol) et les cyclodiènes (aldrine, endrine, endosulfan). Les organophosphorés ont, sans exception, un atome central de phosphore pentavalent lié à un atome d'oxygène ou de soufre par une double liaison covalente et peuvent être représentés par les composés Malathion, Parathion et autres. Enfin, les pesticides carbamates sont des composés dérivés de l'acide carbamique, et leurs principales substances sont l'aldicarbe, le carbofuran et le carbaril (Figure 2) (Sabino *et al.*, 2011).

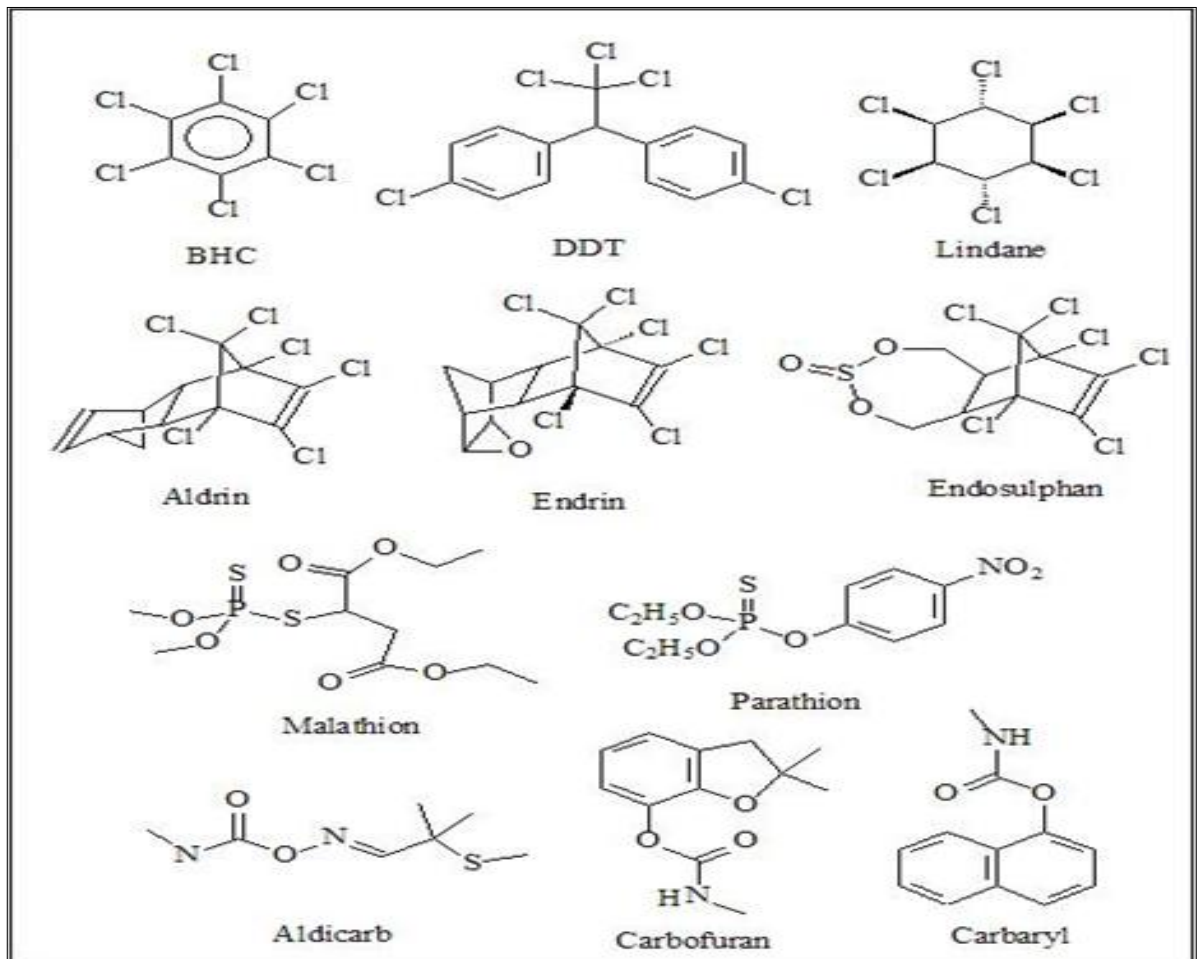


Figure 2 : La structure de différents pesticides (Sabino *et al.*, 2011).

II.2. les polychlorobiphényles (PCB) :

II.2.1. Définition :

Les PCB, polluants organiques ubiquistes retrouvés dans l'environnement, sont des molécules synthétisées par l'homme pour un usage industriel sur une même structure générique (Thompson, 1999). Sont des composés organiques faisant partie de la famille des hydrocarbures aromatiques halogènes. Leur structure moléculaire est constituée d'un noyau

biphényle comportant jusqu'à cinq atomes de chlore par cycle phényle ($C_6H_5C_6H_5$) (Figure 3) (Rousseau, 1989).

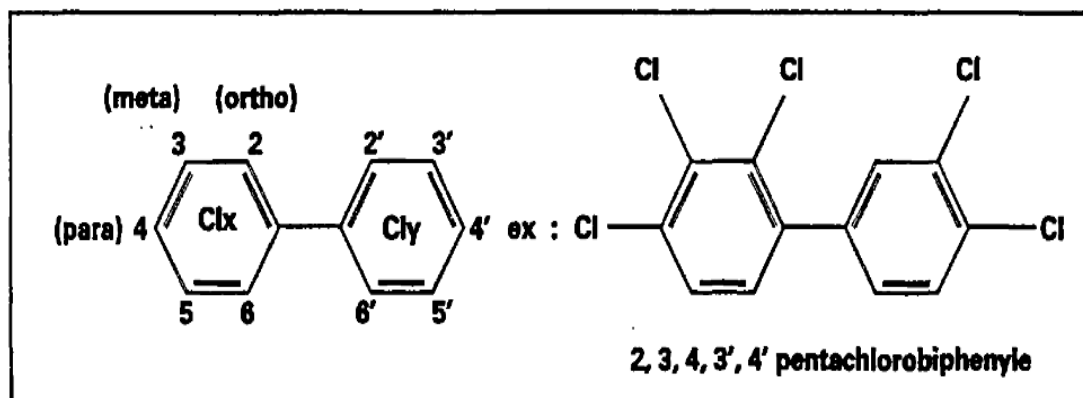


Figure 3: Structure générale des PCB (Rousseau, 1989).

II.2.2. Propriétés physico-chimiques :

Les propriétés physico-chimiques des PCB dépendent du degré de substitution et de la Position des atomes de chlore sur le biphenyle. Ces composés sont très stables, ils résistent aux acides et aux bases. Ils sont très peu hydrosolubles, les composés les plus chlorés sont donc les moins solubles. Les PCB présentent également des coefficients de partage octanol-eau (Log Kow) élevés, ce qui leur confèrent une forte lipophilie, et par conséquent une forte capacité d'accumulation dans la graisse des organismes (Tapie *et al.*, 2006).

II.3. Les dioxines et furane (PCDD/F) :

II.3.1. Définition:

Les dioxines : polychloro-dibenzo dioxines (PCDD) et les furanes: polychloro-dibenzo furanes (PCDF), sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés polysubstitués regroupant une série de congénères. Chacun de ces congénères est défini par la position et le nombre de chlores qui sont associés à leurs cycles aromatiques (Figure 4).

Les PCDD regroupent 75 molécules différentes dont la 2,3,7,8-Tétra-Chloro-Dibenzo para-Dioxine (TCDD) qui est le plus toxique. Les PCDF sont au nombre de 135.

Ces composés présentent un mécanisme d'action commun qui explique la similarité de leur effet toxique (Fraisie, 2003).

II.3.2. Structure:

En fait les dioxines (PCDD) existent dans la nature et sont donc constituées de deux noyaux de benzène, deux molécules d'oxygène et de molécules de chlore, de fluor ou de brome (1 à 8). Les furanes (PCDF) se différencient des dioxines par la présence d'un seul atome d'oxygène dans le cycle central (Figure 4) (Alexander *et al.*, 2000).

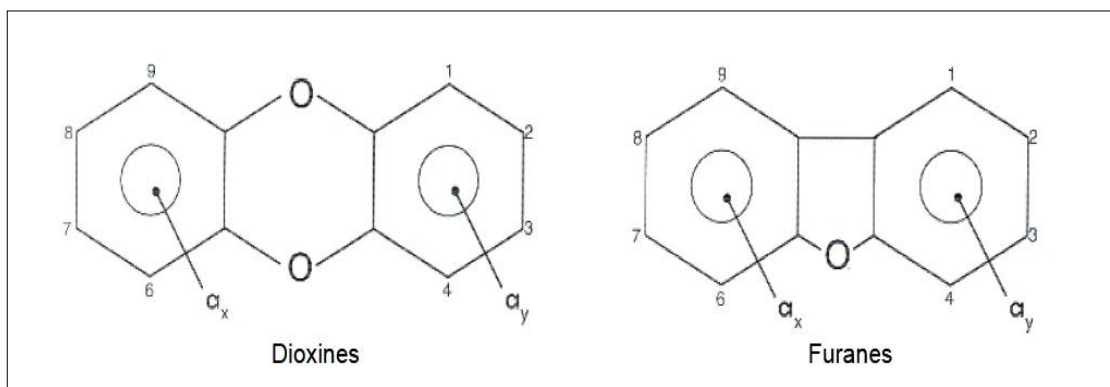


Figure 4: Structure générale des dioxines et des furanes (Alexander *et al.*, 2000).

II.4. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

II.4.1. Définition :

Ce sont des composés organiques aromatiques hydrophobes fréquemment retrouvés dans l'environnement ; considérés comme une des principales familles de polluants atmosphériques. Les HAP sont des constituants naturels du charbon et du pétrole, ils peuvent être également générés pendant la pyrolyse ou la combustion incomplète de matières organiques (Doornaert et Pichard, 2005).

II.4.2. Structure :

Les HAP sont des composés aromatiques hétérocycliques constitués d'atomes de carbone et d'hydrogène. Ces molécules organiques possèdent au moins deux cycles benzéniques (Menzie *et al.*, 1992 ; Li et Chen, 2002). Les structures des 16 HAP retenus comme polluants prioritaires par l'American Environmental Protection Agency (EPA) sont présentés dans le tableau 1 et la figure 5.

Tableau 1: Liste des 16 HAP classés prioritaires par l'US-EPA.

Nom	Nombre de cycles	Formule chimique
Naphtalène	2	C ₁₀ H ₈
Acénaphtylène	3	C ₁₂ H ₈
Acénaphtène		C ₁₂ H ₁₀
Fluorène		C ₁₃ H ₁₀
Anthracène		C ₁₄ H ₁₀
Phénanthrène		C ₁₄ H ₁₀
Fluoranthène		C ₁₆ H ₁₀
Pyrène	4	C ₁₆ H ₁₀
Benzo(a)anthracène		C ₁₈ H ₁₂
Chrysène		C ₁₈ H ₁₂
Benzo(a)pyrène		C ₂₀ H ₁₂
Benzo(b)fluoranthène	5	C ₂₀ H ₁₂
Dibenzo(ah)anthracène		C ₂₂ H ₁₄
Benzo(k)fluoranthène		C ₂₀ H ₁₂
Benzo(ghi)pérylène	6	C ₂₀ H ₁₂
Indeno(1,2,3-cd)pyrène		C ₂₂ H ₁₂

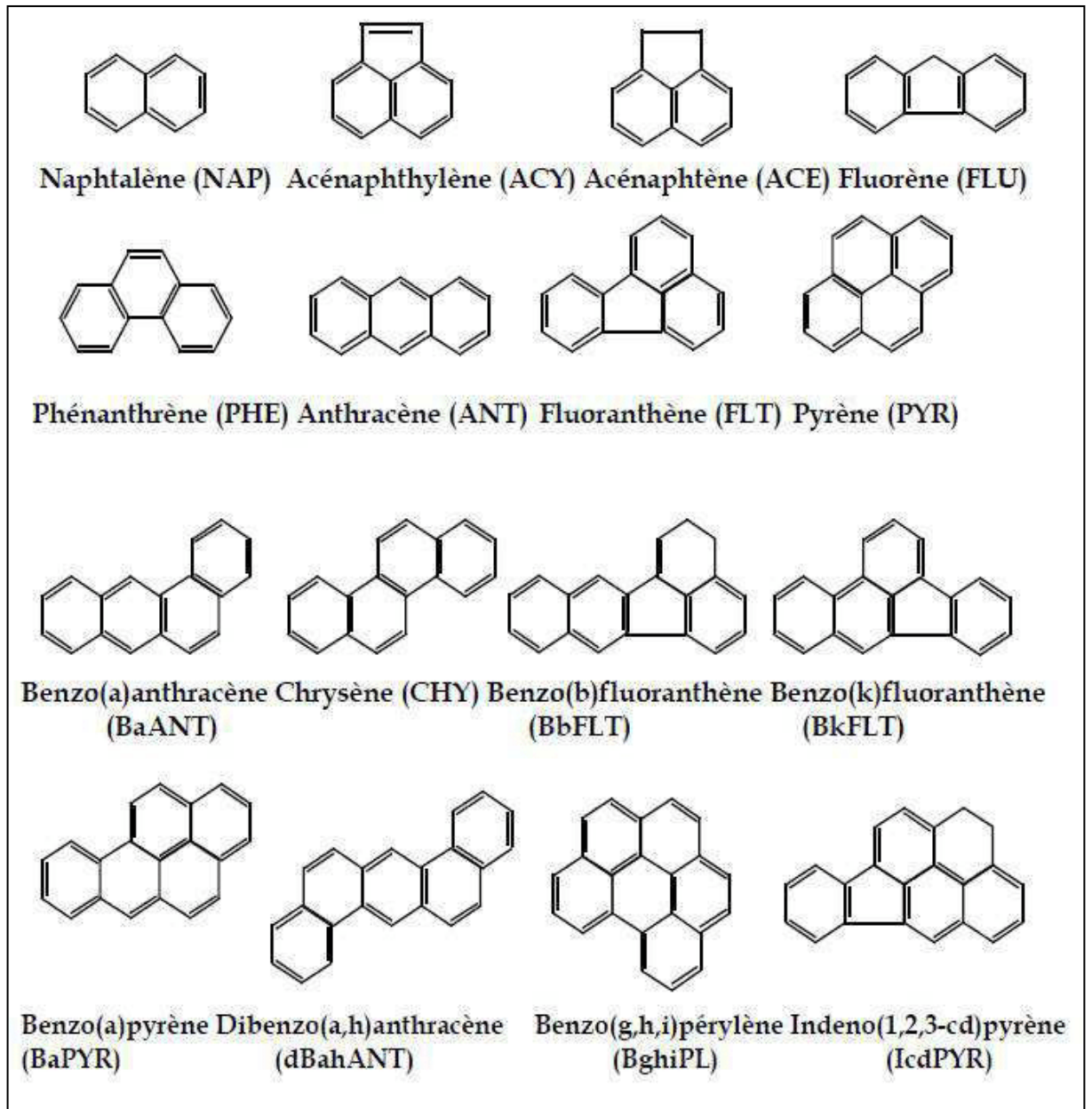


Figure 5 : Nom et structure de quelques HAP (US-EPA, 1976).

Chapitre II:
Les flavonoïdes

I. Généralité :

I.1. Définition :

Le mot flavonoïde a été introduit en 1952 par Hinreier (Macheix *et al.*, 2005). Le nom flavonoïde proviendrait du terme flavedo, désignant la couche externe des écorces d'orange, cependant d'autres auteurs supposaient que le terme flavonoïde a été plutôt prêté du flavus ; (flavus = jaune) (Malasev et Kuntic, 2007).

Les flavonoïdes désignent une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (Hanifa, 2013). On les trouve dissous dans la vacuole des cellules à l'état d'hétérosides ou comme constituants de plastes particuliers, les chromoplastes (Guignard, 1996).

Ils sont présents dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce: racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines, bois...etc. Aussi, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal (Fritch et Griesbach, 1975). Les flavonoïdes sont considérés comme des micronutriments importants puisqu'ils possèdent des propriétés biologiques diverses (Hanifa, 2013).

I.2. Structure :

Les flavonoïdes ont tous la même structure chimique de base, ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux noyaux benzéniques A et B reliés par un « noyau C » qui est un hétérocycle pyranique (Emerenciano *et al.*, 2007). Généralement, la structure des flavonoïdes est représentée selon le système C₆-C₃-C₆ (Macheix *et al.*, 2005 ; Collin et Creast, 2011). En formant une structure de type diphényle propane dont des groupements hydroxyles, oxygènes, méthyles, ou des sucres peuvent être attachés sur les noyaux de cette molécule (Figure 6) (Narayana *et al.*, 2001 ; Malesev et Kuntic, 2007).

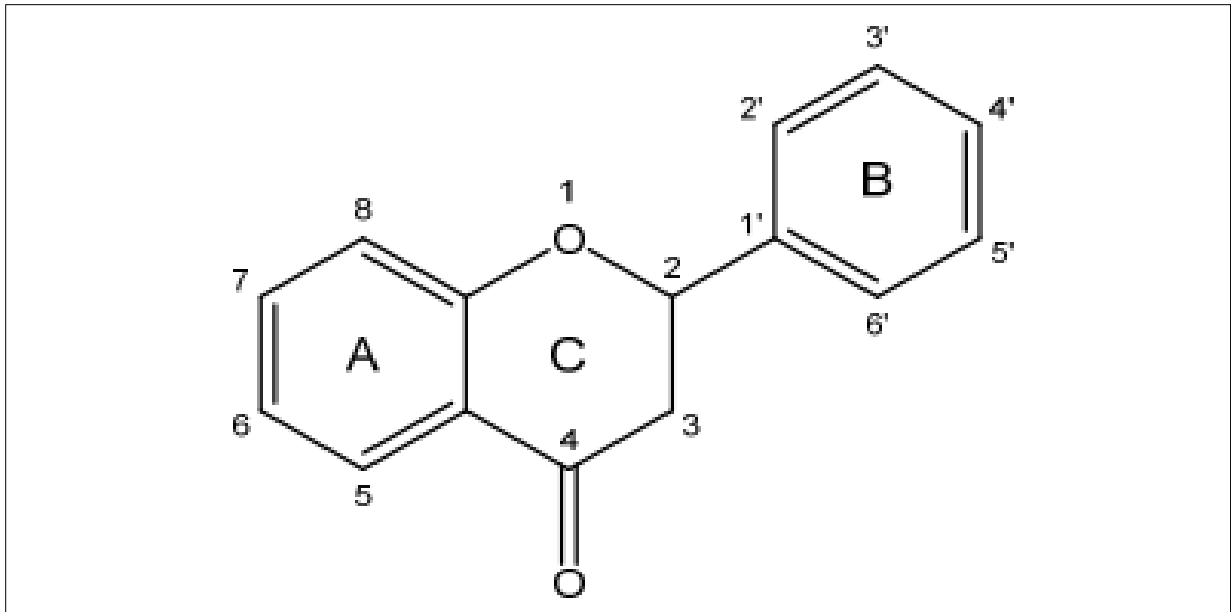


Figure 6 : Squelette de base des flavonoïdes et numérotation adoptée (Bruneton, 1993 ; Middleton, 2000).

I.3. Classification :

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C (Pietta, 2000) , dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones et les anthocyanes (figure 7). Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre ou sous forme de glycosides (Heim *et al.*, 2002).

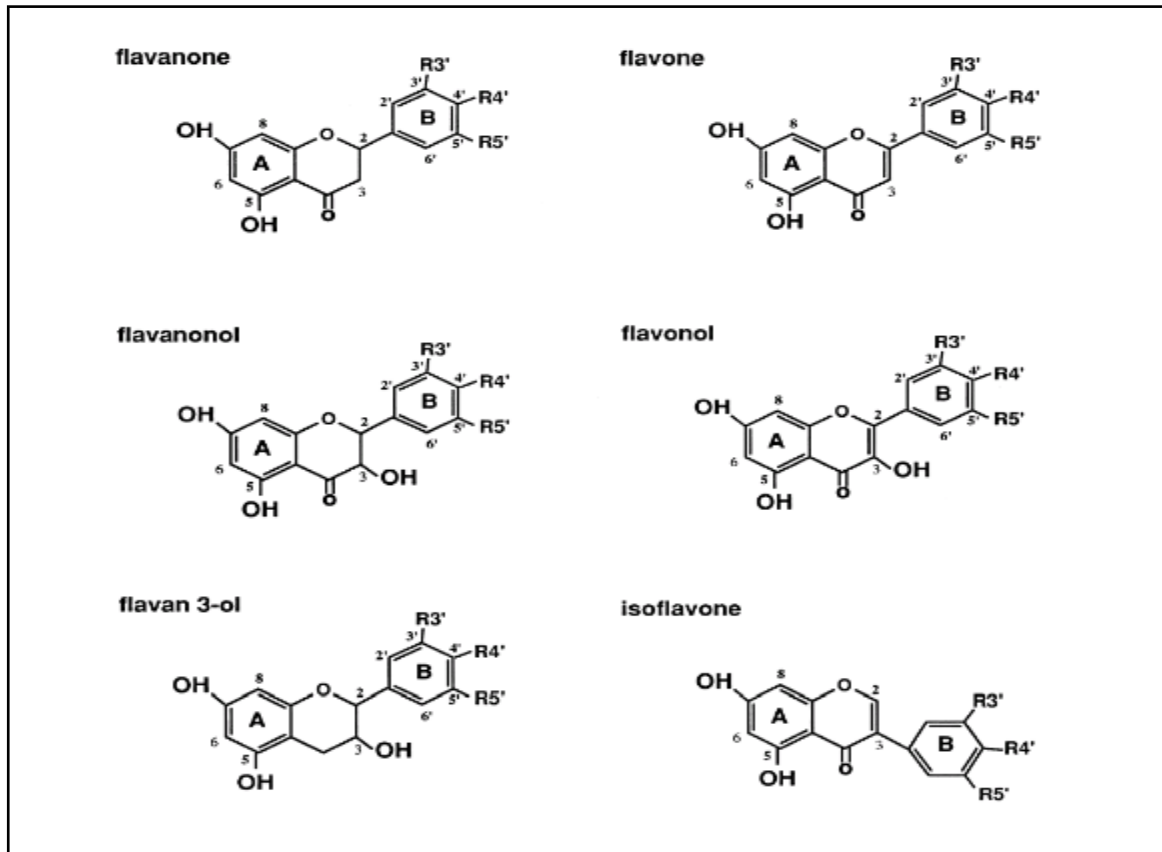


Figure 7 : Structures des différentes classes de flavonoïdes (Gamet-Payrastré *et al.*, 1999).

I.4. Rôle dans les plantes :

De ce fait, ils jouent un rôle important dans les interactions avec les insectes (attraction et rôle dans la pollinisation entomophile et la dispersion des graines). Ils sont impliqués dans les interactions plantes-microorganismes : dans les pathogénèses comme dans les symbioses (nodules des légumineuses) (Bremness, 1994).

Ils agissent dans les systèmes de défense des cellules végétales en réponses à certains stress tels que les radiations ultraviolettes. Ce sont également des inhibiteurs d'enzymes, des agents chélatants des métaux nocifs aux plantes. De plus ils sont impliqués dans la photosensibilisation et les transferts d'énergie, la morphogénèse et la détermination sexuelle, la photosynthèse et la régulation des hormones de croissance des plantes (Bruneton, 1999).

On trouve également des flavonoïdes dans de nombreuses plantes médicinales et des préparations à base de plantes contenant de flavonoïdes sont utilisées en médecine traditionnelle partout dans le monde (Guignard, 1972-1998).

II. Pharmacocinétique des flavonoïdes :

Les flavonoïdes alimentaire sont absorbés par la voie gastro-intestinale, tandis que es flavonoïdes médicales sont appliqués soit directement au tissu malade comme la peau, ou pénétrés à travers la voie qui menant directement au cible, par exemple : voie nasale ou les systèmes vasculaires (Havsteen, 2002).

II.1. Absorption :

Les études récentes montrent qu'une variété des flavonoïdes sont capable d'être absorbés dans le tube digestif avec ou sans conversion métabolique, bien que la région, le taux et le mécanisme d'absorption sont différentes de l'un à l'autre selon leur structure (Terao *et al.*, 2008).

Certain des flavonoïdes sont présents dans les plantes sous forme glycosylée (liés aux sucres par des liaisons β osidiques) seuls les aglycones peuvent être absorbés par l'intestin grêle, tandis que les glycosides sont hydrolysés tout d'abord en aglycones par l'intermédiaire de la microflore colique qui dispose des enzymes capables de cliver les liaisons β osidiques (Manach *et al.*, 2004). Environ de 15% d'aglycones sont absorbés avec des micelles de la bile dans les cellules épithéliales et passés à la lymphe (Havsteen, 2002).

II. 2. Distribution :

La lymphe porte les flavonoïdes vers le sang de veine portique près de foie et la majorité des flavonoïdes (80%) sont absorbée probablement dans le premier passage. Une partie des flavonoïdes sont attachés probablement à l'albumine de sérum. Une autre partie est trouvée conjugué cela maintenu leurs propriétés antioxydantes (Nijveldt *et al.*, 2001 ; Havsteen, 2002).

II. 3. Métabolisme :

Deux compartiments considérablement importants pour le métabolisme des composés phénoliques :

✓ **Les tissus (foie et les reins)** : ou des enzymes de biotransformation agissent directement sur les flavonoïdes aglycones ainsi que sur des métabolites coliques absorbés, ces enzymes sont principalement localisés au niveau du foie, des reins, ainsi qu'au niveau de l'intestin grêle (Haslam, 1998).

✓ **Colon** : où la microflore colique dégrade les flavonoïdes aglycones libérés (après hydrolyse des glycosides) par ouverture de leur hétérocycle aux différents endroits selon le type de flavonoïde concerné (Hollman et Katan, 1999).

II. 4. L'excrétion :

L'élimination des métabolites de flavonoïdes se fait par deux voies essentielles d'excrétion ; soit par voie biliaire ou par voie urinaire (Manach *et al.*, 2004).

Les métabolites hautement conjugués sont préférentiellement éliminés via la bile tandis que les moins conjugués comme les monosulfatés sont préférentiellement excrétés via l'urine. La quantité totale de métabolites éliminés dans les urines est hautement corrélée à la concentration plasmatique maximale (Tabart, 2011).

III. Propriété biologique des flavonoïdes :

Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités : anti-inflammatoires, préventions des maladies cardiovasculaires, Propriétés antivirales, antimicrobienne, antiulcéreux, anticancéreux, antiallergique, pro-oxydant et antioxydants (Sharma *et al.*, 2008).

La majorité des activités biologiques des flavonoïdes est due à leur pouvoir antioxydant et chélateur. Les principales propriétés sont :

III. 1. Propriétés anti-inflammatoires :

L'effet antiprolifératif des flavonoïdes pourrait s'expliquer par leur capacité à inhiber l'activité de certaines protéines kinases (protéine Kinase "C" ou protéine tyrosine kinase). Par ailleurs, les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine, des basophiles et des mastocytes (Kebieche, 2009). La phagocytose qui accompagne une infection virale ou bactérienne est suivie d'une production d'espèces réactive d'oxygènes par les neutrophiles ce qui va promouvoir l'inflammation (Laifaoui et Aissaoui, 2019).

III. 2. Propriétés antioxydantes :

En effet, leur rôle d'antioxydants naturels permet à l'organisme de lutter contre les agressions de l'oxygène qui sont à l'origine d'un grand nombre de maladies, ce qui suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaire (Van Acker *et al.*, 1996).

Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique. Ils formeraient des espèces radicalaires intermédiaires peu réactives (Laughton *et al.*, 1989 ; Puppo, 1992). De plus, ils ont une activité chélatrice des métaux tels que cuivre et fer qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton (Puppo, 1992 ; Van Acker *et al.*, 1996). Les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de l'oxydation des LDL (Laughton *et al.*, 1989 ; De Whalley *et al.*, 1990).

III. 3. Propriétés pro-oxydantes des flavonoïdes :

Nous avons décrit précédemment des propriétés antioxydantes des flavonoïdes mais il ne faut pas négliger leurs propriétés pro-oxydantes (Kessler *et al.*, 2002). En effet, plusieurs d'entre eux ont été décrits comme responsables d'auto-oxydation et de la génération de radicaux oxygénés actifs, comme le peroxyde d'hydrogène (Laughton *et al.*, 1989). L'activité pro-oxydante de ces substances est le résultat de leur capacité à réduire les métaux comme le Fe^{+3} pour donner Fe^{+2} lequel réagira avec O_2 ou H_2O_2 avec génération d'initiateurs de l'oxydation (Kessler *et al.*, 2002).

En définitive, certains flavonoïdes pourraient accélérer la survenue de l'atteinte oxydative de l'ADN, des protéines et des glucides *in vitro* (Kessler *et al.*, 2002).

III. 4. Propriétés anti-carcinogènes :

Les études réalisées chez la souris abondent dans le même sens et mettent en évidence les effets protecteurs des flavonoïdes vis-à-vis des promoteurs des tumeurs. Parmi les flavonoïdes les plus actifs sur les cellules tumorales, nous citons la quercétine et la catéchine qui sont très abondantes dans les aliments. Les flavonoïdes peuvent également interférer avec le métabolisme des xénobiotiques, notamment en stimulant les systèmes de détoxification (Laifaoui et Aissaoui, 2019).

Chapitre III :

*La toxicité des polluants organiques
persistants Et sa prévention par les
flavonoïdes*

I. Exposition de l'homme aux POP :

L'homme peut quant à lui être exposé aux POP par inhalation ou ingestion d'aliments. La relation de cause à effet entre une exposition à des polluants et des maladies sur l'homme ou la faune n'est généralement pas aisée à mettre en évidence. Cette difficulté est accentuée pour les POP qui s'accumulent dans les tissus adipeux jusqu'à atteindre des concentrations toxiques alors que l'exposition peut sembler initialement limitée. De plus, les POP sont rarement trouvés seuls et il n'est alors pas évident de déterminer lequel des POP a un effet sur la santé (Loizeau, 2014).

L'exposition aiguë à certains POP dans le cadre du travail ou d'incidents est préoccupante pour les travailleurs et peut causer la mort. On peut citer par exemple le cas d'intoxications à l'endosulfan chez les producteurs de riz de subsistance et les applicateurs de pesticides sur les mangues aux Philippines en 1990. L'exposition chronique aux POP à de moindres concentrations peut aussi affecter la santé humaine. On peut ainsi mentionner une épidémie de 4000 cas de porphyrie cutanée survenue en Turquie entre 1955 et 1959 suite à la contamination de céréales traitées avec de l'hexachlorobenzène, les symptômes s'étant manifestés après une longue période d'exposition (Bouvier, 2005).

II. Transfert des POP dans la chaîne alimentaire :

Le comportement des POP dans la chaîne alimentaire joue un rôle majeur dans l'étude de l'exposition de l'homme et des animaux à ces contaminants. Les POP se caractérisent par une bioaccumulation dans les chaînes alimentaires (Loizeau, 2014).

Le devenir des POP en terme de transfert sur les couverts végétaux, dans l'eau et le sol, et en terme de transfert dans la chaîne alimentaire jusqu'à l'homme (sol et végétaux vers l'animal, et animal vers l'homme). Les diverses sources d'exposition humaine sont par ordre décroissant d'importance, l'alimentation, la pollution intérieure (tabagisme actif et passif entre autres) et extérieure (respiration, transferts cutanés). L'importance de l'exposition au POP par voie alimentaire dépend de la nature des aliments eux-mêmes (sucres, céréales, poissons, viandes, huiles...), mais également des procédés alimentaires auxquels ils ont été soumis avant ingestion (fumaison, cuisson, grillade) (Figure 8) (Efsa, 2008).



Figure 8: Le transfert des POP dans la chaîne alimentaire (Verhulst *et al.*, 2009).

✓ **Transfert des HAP dans les œufs des poules :**

Fournier *et al.*, (2011) ont étudié la cinétique du transfert des HAP dans les jaunes d'œufs. Un mélange de 6 mg de 3 HAP (phénanthrène, pyrène et B(a)P) a été administré par voie orale pendant 3 jours consécutifs à des poules. Les concentrations maximales mesurées après 3 jours étaient confirmées la biotransformation active et rapide des HAP chez les poules et le faible taux de récupération dans le jaune d'œufs.

III. Impact des POP sur l'organisme :

Des recherches ont associé les POP à la perturbation du système endocrinien, au dérèglement de la fonction de reproduction et du système immunitaire, à des troubles neurocomportementaux. Plus récemment, certains POP ont également été liés à une baisse de l'immunité chez les enfants et à une augmentation concomitante des infections, à des anomalies du développement, ainsi qu'au cancer et à l'induction ou à la promotion de tumeurs (Loiazeau, 2014).

III. 1. Pesticides :

III. 1.1. Mécanisme d'action:

✓ Action sur La mitochondrie / chaîne respiratoire mitochondrial :

Le rôle crucial des mitochondries dans la physiologie neuronale en fait l'une des principales cibles des insecticides (Zhang *et al.*, 2000).

Plusieurs hypothèses suggèrent que les pesticides pourraient pénétrer dans les cellules directement au travers de la membrane ou grâce à des mécanismes de transport. Ainsi, ils pourraient agir directement sur l'équilibre NADH/NAD^+ en augmentant les espèces réactives oxygénées qui perturberaient le fonctionnement mitochondrial. Mais ils pourraient également agir directement sur le complexe I de la chaîne respiratoire entraînant une augmentation des ERO, une induction des mécanismes apoptotiques par une libération du cytochrome C (CYTc) et une activation des caspases, une altération de l'ADN nucléaire, ainsi qu'une oxydation et une agrégation des protéines, telles que l' α -synucléine (Figure 9) (Sherer *et al.*, 2007 ; Choi *et al.*, 2011).

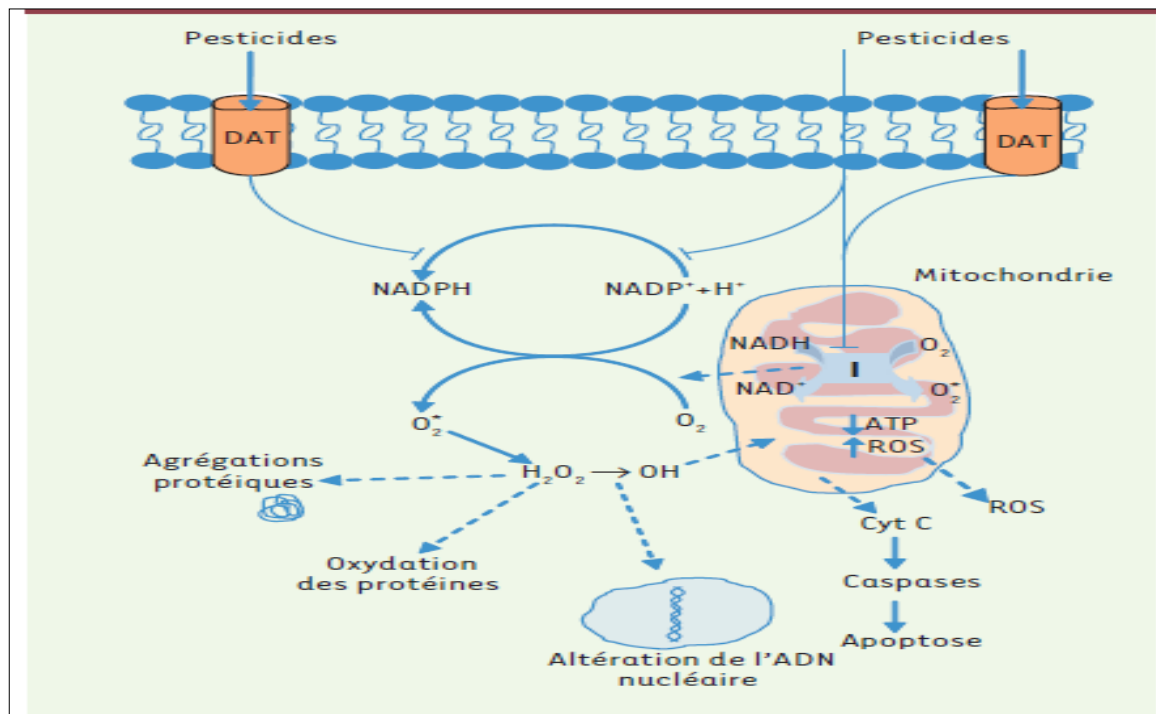


Figure 9 : Effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire (Thany *et al.*, 2013) .

✓ **Action sur l'acétylcholine :**

La quasi-totalité des insecticides ciblent le système nerveux central des insectes, en agissant comme agonistes des récepteurs de l'acétylcholine (ACh) de type nicotinique, ou comme inhibiteurs des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), en perturbant la transmission synaptique par une action sur les canaux dépendant du sodium et du voltage, ou encore en bloquant l'action de l'acétylcholinestérase (AChE). Ces effets ubiquitaires sont à l'origine de leurs actions sur les récepteurs des mammifères, et expliquent leur nocivité chez l'homme (Thany *et al.*, 2013).

III. 1.2. Toxicité :

Les effets aigus d'une contamination, surviennent en cas d'empoisonnements accidentels ou volontaires faisant suite à une exposition à de fortes doses. Les signes de contamination témoignant la transmission de ces molécules sont bien connus, et présentent en générale des brûlures chimiques oculaires, des lésions cutanées, des manifestations digestives et respiratoires, des effets neurologiques voire des troubles hépatiques (El-Azzouzi, 2013).

Les effets chroniques des pesticides en lien avec des expositions répétées et prolongées à de faibles quantités de pesticides sont eux moins bien connus (Errami, 2012).

Les pesticides peuvent nuire la survie humaine par la perturbation des fonctions de différents organes dans le corps, y compris les systèmes nerveux, endocrinien, immunitaire, reproducteur, rénal, cardiovasculaire et respiratoire. À cet égard, il existe un lien entre l'exposition aux pesticides et l'incidence des maladies chroniques de l'homme, y compris le cancer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, le diabète, le vieillissement, les maladies cardiovasculaires et la maladie rénale chronique (Moustafalou et Abdollahi, 2017).

Plusieurs études de santé ont démontré les risques d'effets aigus et chroniques pour les agriculteurs exposés aux pesticides. On a observé des problèmes d'ordre respiratoire, cutané, neurologique, reproductif, de développement et bien d'autres (Errami, 2012).

Buckley *et al.*, (1989) ont observé certaines associations entre l'exposition résidentielle aux pesticides (produits non spécifiés) et la survenue de leucémie chez les enfants. Les associations étaient significatives dans les cas où les mères étaient exposées de façon

intensive à des pesticides domestiques pendant la grossesse et dans les cas d'exposition directe des enfants moins d'une fois par semaine ou de façon plus intensive.

Lowengart *et al.*, (1987) ont aussi démontré la possibilité d'un risque accru de leucémie chez les enfants dont les parents utilisaient des pesticides dans la maison une fois ou plus par semaine ou dans le jardin et/ou dans la cour une fois ou plus par mois pendant la grossesse et l'allaitement.

Meinert *et al.*, (1996) notent une association significative entre l'utilisation de pesticides dans le jardin et la survenue de leucémie chez les enfants. Les auteurs notent que, dans les communautés ayant eu une incidence élevée de leucémie chez les enfants entre 1984 et 1993, la prévalence d'utilisation de pesticides dans le jardin était de 21 % comparativement à 10 % dans les autres communautés étudiées.

III.2. HAP :

III.2.1. Mode d'action:

Le Benzo(a)pyrène B(a)P est un des HAP les plus toxiques. En effet, il est reconnu comme cancérigène par l'IARC. Ceci est lié à sa capacité à former des adduits avec l'ADN (IRAC, 2010).

Il existe plusieurs voies d'activation du B(a)P, mais la plus importante est celle des diols époxydes car elle conduit à la formation d'adduits stables. Le B(a)P va être oxydé par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450 (CYP450), pour finalement former un époxyde. Ce dernier produit, le Benzo(a)Pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE), est susceptible de réagir avec l'ADN mais également capables de générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ainsi, la toxicité du B(a)P est en partie directement liée au pouvoir cancérigène de l'un de ses métabolites, le BPDE, qui se fixe au niveau de l'ADN des cellules et entraîne des mutations pouvant à terme aboutir au développement de cancers (Figure10) (Auby *et al.*, 2013).

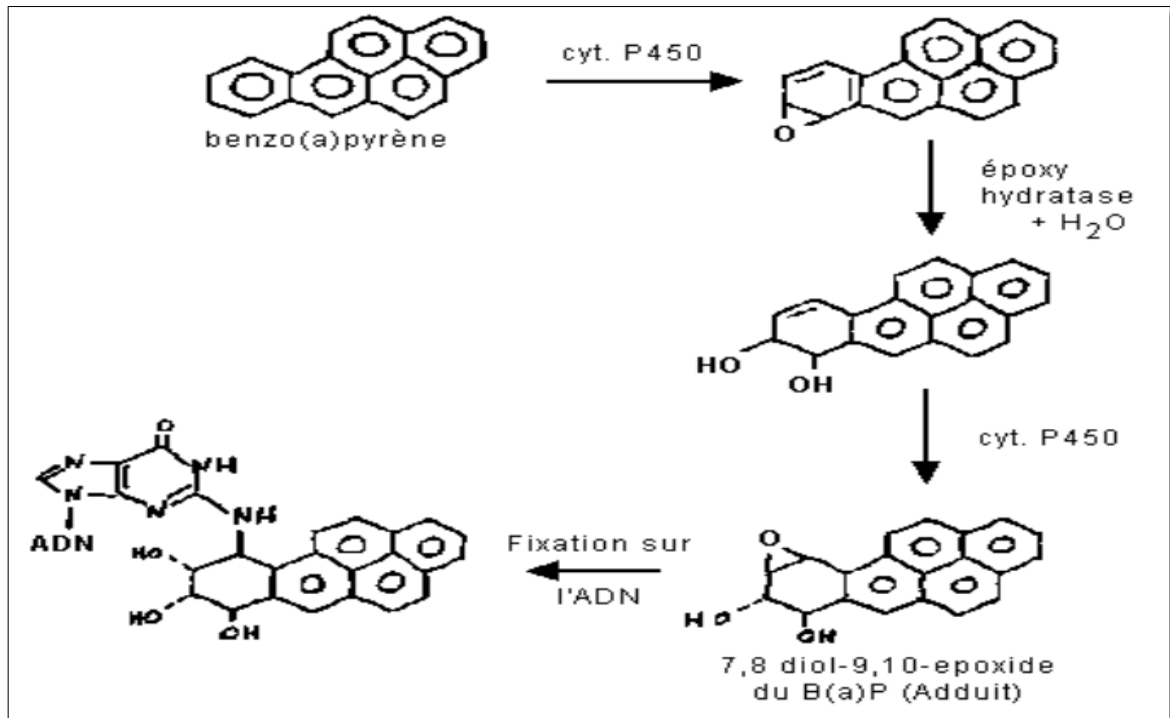


Figure 10 : Formation du dérivé diol-époxyde du B(a)P (Thomas Déséchallier, 2016).

III.2.2. Toxicité :

La toxicité est la capacité inhérente à une substance de produire des effets délétères sur un organisme. Les HAP n'ont pas tous les mêmes propriétés toxiques ni les mêmes effets toxiques. De nombreuses études ont évalué les toxicités aiguë et chronique des HAP sur différents organismes (Dû-Lacoste, 2008).

✓ Toxicité aiguë :

Les HAP ne possèdent pas une toxicité aiguë ou subaiguë très importante. Aucun effet toxique n'a ainsi été observé après administration par voie nasale d'un aérosol contenant 7,7 mg/m³ de B(a)P, 2 h/j ; 5 jours par semaine, pendant 4 semaines, à des rats (Wolff, 1989).

Chez l'homme, l'ingestion de Naphtalène peut provoquer des troubles digestifs, l'inhalation peut engendrer des céphalées, une agitation et une confusion et l'intoxication aiguë se caractérise par une anémie hémolytique (IARC, 2002).

✓ **Toxicité chronique :**

L'exposition chronique aux HAP peut provoquer une diminution des immunoglobulines sériques G et A (Szczeklik *et al.*, 1994). Récemment, ils ont été associés à une diminution de l'autonomie de la fréquence cardiaque qui est un des facteurs de maladies cardiovasculaires (IARC, 2010).

Cependant, la toxicité chronique principale des HAP est leur cancérogénicité (Szeliga et Dipple, 1998; Xue et Warshawsky, 2005). Tel que les cancers du poumon, le cancer de la peau tandis que l'apparition de cancers de la vessie (Boffetta, 1997).

On a signalé des effets génotoxiques et néoplasiques liés au métabolisme de certains HAP chez des organismes vertébrés et invertébrés. Parmi les composés choisis pour cette évaluation environnementale, le B(a)P, le phénanthrène et le naphthalène ont été responsables d'effets semblables en laboratoire (Shugart, 1988 ; Black *et al.*, 1983 ; Hose *et al.*, 1984; Hose, 1985).

L'exposition des poissons aux HAP peut avoir des effets clastogènes provenant d'une détérioration de l'ADN. Par exemple, on observe la formation de nombreux micronucléus secondaires dans les globules rouges d'embryons de truite arc-en-ciel exposés pendant 36 jours à du B(a)P à une concentration de 0,1 µg/L (Hose *et al.*, 1984). Une exposition de 24 semaines (2 x 6 heures par semaine) à du B(a)P, à raison de 150 à 240 µg/L, a causé des tumeurs néoplasiques malignes hépatiques chez 10 % des guppys exposés (Hawkins *et al.*, 1990).

III.3. Polychlorobiphényle PCB :

III. 3.1. Mode d'action:

Lorsqu'ils sont présents dans un organisme, les PCB sont présents dans tous les tissus, mais leur quantité est plus importante dans ceux contenant relativement plus de lipides et selon les congénères (certains sont métabolisables) le transport et le stockage dans les organes diffèrent (Boon et Duinker, 1984). Une fois dans le cytoplasme, vont se fixer et activer le récepteur Aryl hydrocarbure (Ah). L'association PCB-Ah va ensuite entrer dans le noyau cellulaire et induire une production anormale de protéines : ce phénomène constitue la réponse toxique (Monosson *et al.*, 2003).

III.3.2. Toxicité:

Les PCB sont responsables de toxicités aiguës et chroniques sur les organismes vivants. La toxicité aiguë a été largement étudiée lors des accidents de Kyushu en 1968 (Japon) et de Yushen en 1979 à Taïwan. Celle-ci peut entraîner à court terme une chloracnée (irritation de la peau), des troubles oculaires (irritations et sécrétion), des troubles hépatiques, des problèmes pulmonaires, et des troubles nerveux (Chovancová *et al.*, 2011).

La toxicité chronique entraîne à long terme des troubles hépatiques, des déficiences du système immunitaire, des infections respiratoires, l'apparition de tumeurs et cancers, ainsi que des troubles du développement et de la croissance chez l'enfant. D'autres troubles ont aussi été répertoriés, mais le lien avec les PCB n'a pas pu être établi correctement dû à la présence probable d'autres contaminants lors de l'apparition des symptômes (Péan, 2012).

✓ Effets sur la reproduction :

Les effets des mélanges commerciaux de PCB sur la reproduction des mammifères sont bien documentés. Plusieurs études indiquent :

- chez des rattes : un allongement de la période d'oestrus ou une augmentation du poids de l'utérus (Brezner *et al*, 1984 ; Jansen *et al*, 1993), chez le rat une réduction significative de la fertilité et de la qualité du sperme (Gray *et al*, 1993).
- chez les singes: une augmentation des fausses couches, des avortements spontanés ainsi qu'une diminution du taux de conception (Arnold, 1995), une réduction significative de la fertilité et de la qualité du sperme (Gray *et al*, 1993).
- chez les visons (Heaton *et al*, 1995 ; Harding *et al*, 1999): des troubles tels qu'une réduction de la survie des fœtus (Wren *et al*, 1987).

✓ Effets sur le système immunitaire :

Les accidents de Yusho et de Yu-Cheng ont exposés accidentellement les populations aux PCB. Dans ces deux cas, chez les adultes comme chez les enfants, les affections respiratoires étaient significativement plus élevées que pour d'autres populations (Chao *et al*, 1997 ; Yu *et al*, 1998). De même, les enfants Inuits dont les mères ont consommé des quantités importantes de graisses de mammifères marins riches en PCB ont souffert plus

Chapitre III : La toxicité des polluants organiques persistants et sa prévention par les flavonoïdes

fréquemment que les autres d'otites (Dewailly *et al.*, 2000). Les niveaux sériques d'IgA et d'IgM ont également été diminués chez les populations de Yusho et Yu-Cheng ainsi que chez les enfants Inuits. D'autres effets, tels qu'une réduction des monocytes ou des modifications des lymphocytes T et cellules qui en dérivent, ont été signalés dans plusieurs études (Tryphonas *et al.*, 2001).

III.4. Dioxine :

Une exposition brève de l'homme à de forte concentration en dioxine peut entraîner de lésions dermiques, comme la chloracné. La formation de taches sombres sur la peau et une altération de la fonction hépatique. L'exposition de longue durée s'associe à une dégradation du système immunitaire, du développement du système nerveux, du système endocrinien et des fonctions génésiques. Chez l'animale, l'exposition chronique aux dioxines a entraîné plusieurs types de cancers (Fraisie, 2003).

La 2,3,7,8-TCDD est le type le plus toxiques des dioxines. Leur toxicité a été démontrée expérimentalement sur de nombreuses espèces animales. Les doses létales n'entraînent pas la mort immédiatement après le traitement ; elle survient quelques jours ou quelques semaines plus tard selon le tableau 2 (INSERM, 2000).

Tableau 2 : Les doses létales 50 (DL50) après administration orale de 2,3,7,8-TCDD chez les différentes espèces (IARC, 1997):

Espèce/souche (sexe)	DL ₅₀ (µg/kg)
Cobaye Hartley (M)	0,6 - 2,0
Poulet IIR	< 25
Singe rhésus (F)	70
Rat Sherman, Spartan (M)	22
(F)	13 - 43
Rat Sprague-Dawley (M)	43
Rat Fisher Harlan (M)	340
Souris C57BL/6 (M)	181
Souris DBA2/2J (M)	2 570
Souris B6D2F1 (M)	296
Lapin/I lew Zeland	115
Hamster syrien (M et F)	1 157 - 5 051

M : mâle, F : femelle

Ces valeurs montrent que la toxicité aiguë varie fortement en fonction de l'espèce, de la souche et du sexe. Elle varie aussi en fonction de l'âge et de la voie d'administration (INSERM, 2000). A doses élevées, la 2,3,7,8-TCDD provoque une réduction du poids et des tissus adipeux et musculaires (Max et Silbergeld, 1987). Le foie est la première cible chez les rongeurs et les lapins, mais, chez le cobaye, l'atrophie du thymus et des tissus lymphatiques semble être un marqueur plus sensible (INSERM, 2000). Chez le rat, la 2,3,7,8-TCDD induit une nécrose hépatique, sclérose portale, stéatose et une réaction inflammatoire (Hudson *et al.*, 1985).

Autres effets : Après administration de 2,3,7,8-TCDD, on observe les altérations suivantes : hémorragies dans divers organes, atrophie testiculaire, réduction des poids de la prostate et de l'utérus, augmentation du poids de la thyroïde, inhibition de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse (INSERM, 2000).

IV. Les polluants organiques persistants et le stress oxydatif :

Les POP d'une manière générale sont des générateurs du stress oxydatif (Tartu, 2014) dont la production d'ERO participe à la genèse de leur toxicité qui est la cause principale du développement des différentes conditions physiologiques conduisant à un certain nombre de maladies chroniques (Agrawal et Sharma, 2010).

IV.1. Définition de stress :

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants. Ce déséquilibre provient, soit d'une production exagérée d'agents oxydants (radicaux libres et ERO), soit d'une altération des mécanismes de défense (Almasiova *et al.*, 2012).

Les premiers travaux dans le domaine ont montré le rôle important joué par les intermédiaires oxygénés, appelés également radicaux libres, dans les phénomènes physiologiques et leurs effets délétères dans les processus cellulaires (Gerschman *et al.*, 1954 ; Gilbert, 2000).

IV.2. Le stress induit par les pesticides :

Avec l'utilisation massive des pesticides des signes évidents de toxicité et d'effets néfastes pour l'environnement et pour l'homme sont apparus (ben zidan, 2012). L'exposition aux pesticides peut induire un stress oxydatif, par une augmentation de la production des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule, qui en résultent par la modification de mécanismes de défense anti-oxydants, y compris la perturbation des taux des enzymes, ou par l'augmentation de l'oxydation des lipides, comme un résultat d'interaction entre les espèces réactivés oxygénés (ERO) et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (Abdollahi *et al.*, 2004).

Il a été signalé que le stress oxydatif joue un rôle important dans la toxicité des divers pesticides, y compris les organophosphorés (OPS). Des études épidémiologiques à long terme ont rapporté que l'exposition de l'homme à un mélange de pesticides, a stimulé les enzymes antioxydantes et la peroxydation lipidique dans les érythrocytes, même en l'absence d'une diminution de la acétylcholinestérase (Pert et Pompon, 1998).

IV.3. Les radicaux libres :

IV.3.1. Définition :

L'oxygène est un élément essentiel pour les organismes multicellulaires parce qu'il permet de produire l'énergie en oxydant la matière organique. Mais les cellules convertissent une partie de cet oxygène en métabolites toxiques: les radicaux libres (Favier, 2003). Un radical libre est une espèce chimique possédant, sur sa couche externe, un ou plusieurs électrons célibataires (Zweier et HassanTalukder, 2006). La présence de cet électron lui confère une certaine instabilité et haute réactivité (demi-vie courte) (Afanas'ev, 2009).

Ces radicaux peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (RNS) (Favier, 2003). Du fait de leur caractère très électrophile, les espèces radicalaires vont tenter de rapatrier leurs électrons célibataires en agressant toute molécule susceptible de se faire arracher un électron (Lehucher-Michel *et al.*, 2001). L'espèce agressée devient à son tour radicalaire initiant de cette façon un processus de réaction en chaîne (Kocchilin-Ramonatxo, 2006).

IV.3.2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

Plusieurs réactions biologiques impliquent l'oxydation de substrats où l'accepteur d'électrons est l'oxygène moléculaire (O_2). Ces types de réactions sont catalysés par un groupe d'enzymes métalloprotéiques appelées "oxydases". Plus de 90%, de l'oxygène consommé par les cellules est catalytiquement réduit par quatre électrons pour produire deux molécules d'eau. Cependant, l' O_2 peut être réduit par moins de quatre électrons, par certaines oxydases, donnant ainsi naissance à des espèces oxygénées partiellement réduites et hautement réactives appelées espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Taniyama *et al.*, 2003).

Parmi les espèces réactives de l'oxygène : Les radicaux libres de l'oxygène comme le superoxyde d'oxygène ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). Les dérivés oxygénés non radicalaires qui peuvent être des précurseurs de radicaux tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxygène singulier ($1O_2$) (Figure 11) (Garait, 2006).

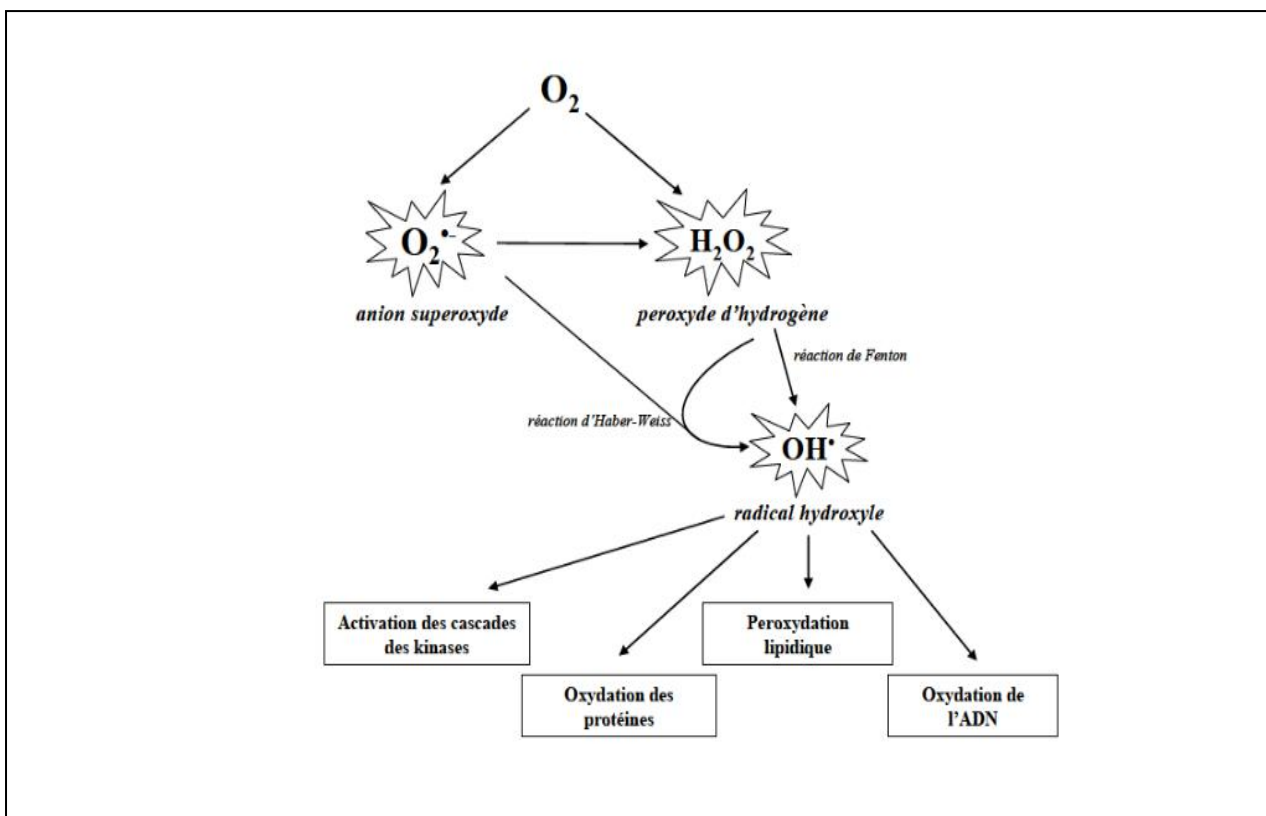


Figure 11: Schéma des différentes formes des radicaux libres (Garait, 2006).

IV.4. Sources des radicaux libres :

IV.4. 1. Sources endogènes :

✓ **Respiration mitochondriale :**

La chaîne respiratoire mitochondriale constitue une source majeure des ERO dans les systèmes biologiques (Takimoto *et al.*, 2007). Elle produirait en effet 90 % des ERO cellulaires. Il existe deux sites de production de ERO (Figure 12): les complexes I et III (Balaban *et al.*, 2005). Le complexe NADH-ubiquinone oxydoréductase et l'ubiquinone-cytochrome c réductase sont alors d'importants complexes membranaires mitochondriaux qui peuvent générer de l' $O_2^{\bullet-}$ et de H_2O_2 (Zhang et Gutterman, 2007).

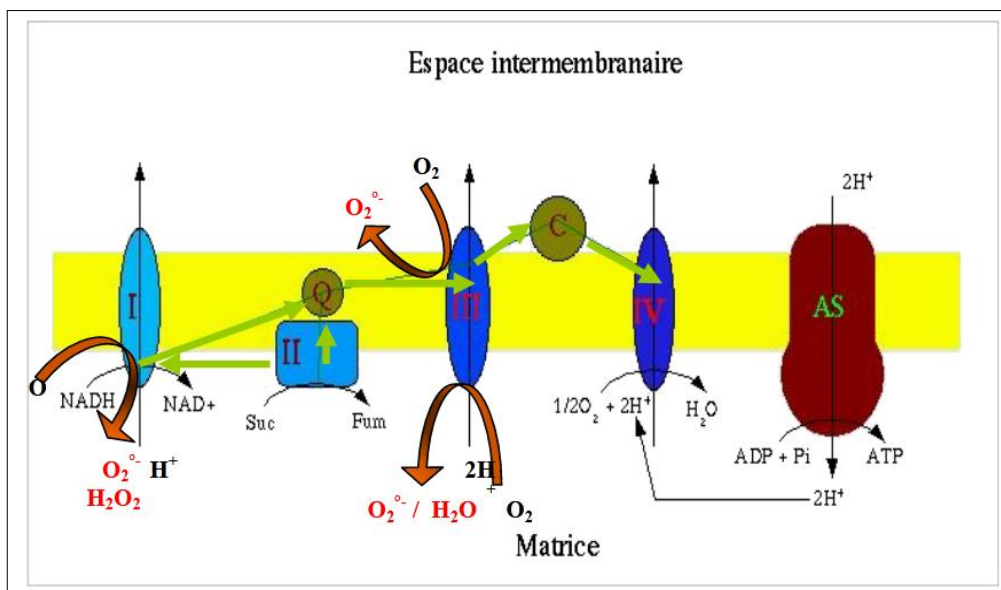
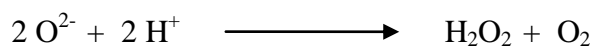


Figure 12: Sites de production d'ERO au niveau de la chaîne respiratoire (Cadenas et Davies, 2000).

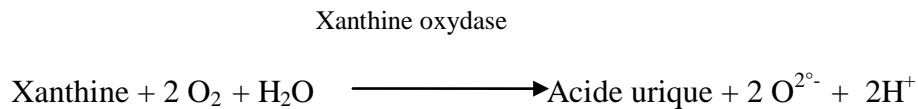
✓ **Le peroxyosome :**

Le peroxyosome contient de nombreuses enzymes générant du H_2O_2 , ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxyosomale pour réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats, qui sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein (Belviranli et Gökbel, 2006).



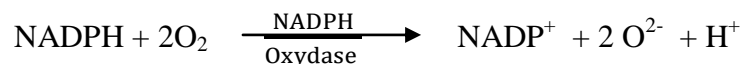
✓ **La xanthine oxydase :**

La xanthine oxydase (XO) est une enzyme qui utilise l'oxygène moléculaire comme un accepteur d'électrons en produisant l'anion superoxyde au cours de la réaction d'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (Harrison, 2002).



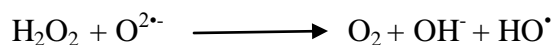
✓ **NADPH oxydase (NADPHO) :**

NADPH oxydase (NADPHO) est une hémoprotéine se trouve dans différents types cellulaires; les cellules phagocytaires, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules de muscles lisses (Dröge, 2002). Lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la formation d'une grande quantité de l'O²⁻ et ses dérivés (Krause, 2004). La NADPH oxydase des cellules non phagocytaires, produise aussi des radicaux libres en quantité plus faible, (1/3 des ERO phagocytaires), comme des régulateurs des cascades de signalisation intracellulaires (Cai, 2005).



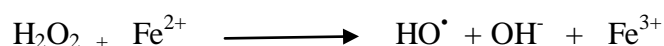
✓ **la réaction d'Haber-Weiss :**

Le H₂O₂ peut être réduit suivant la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH⁻ inoffensif et un radical hydroxyle HO[•] plus agressif (Afanas'ev, 2009) :



✓ **la réaction de Fenton :**

La réaction de Fenton, met en jeu la capacité du peroxyde d'hydrogène à oxyder des composés aromatiques en présence de fer (Afanas'ev, 2009):



IV.4. 2. Sources exogènes :

Les organismes vivants sont exposés à une large variété d'ERO de sources non métaboliques exogènes. Les rayonnements, qu'ils soient X ou γ , peuvent par différents mécanismes faire apparaître des radicaux libres en scindant la molécule d'eau en deux radicaux. Les rayonnements ultraviolets sont capables de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet (Beani, 1995).

Les polluants de l'air, comme la fumée des cigarettes et les contaminants industriels, constituent une source importante de ERO, ils attaquent et causent des endommagements dans l'organisme que ce soit par interaction directe avec la peau ou après inhalation dans les poumons (Afanas'ev, 2009).

Une large variété de xénobiotique (toxines, pesticides, herbicides... etc) et médicaments (antibiotiques, anticancéreux, etc...) peuvent contribuer à la production des ERO qui se forment comme un des produits de leur métabolisme in vivo (Martinez-Cayuela, 1995).

IV.5. Effet délétère du stress oxydant sur l'organisme :

Produites en trop grand quantité, l'ERO peuvent, en effet, entraîner de profondes modifications dans la structure de substrats biologiques comme l'ADN, protéines et lipides (Pincemail *et al.*, 2002).

IV.5. 1. Oxydation de l'ADN :

Les ERO est plus particulièrement le radical hydroxyle ($\text{HO}\bullet$), peuvent induire des cassures de l'ADN, des mutations ponctuelles (simple ou double brins) ou bien altérer les systèmes de réparation. Les ERO peuvent induire notamment des oxydations, des nitrations ou des méthylations des bases. Ces modifications vont ainsi perturber la transcription et la traduction par la suite, aboutissant à la formation d'une protéine tronquée et/ou non fonctionnelle. Ces altérations sont souvent à l'origine des phénomènes de mutagenèse, carcinogénèse ou encore de vieillissement prématuré (Valko *et al.*, 2006).

IV.5.2. Oxydation des protéines :

L'oxydation des protéines peut entraîner une fragmentation au niveau des résidus d'acides aminés, la formation des liaisons croisées protéine-protéine et l'oxydation du squelette de la protéine, ce qui conduit finalement à une perte de fonction. Les protéines endommagées affectent les voies intracellulaires et contribuent à différents troubles et maladies (Zegarac, 2017) et peut affecter aussi l'activité enzymatique, la stabilité thermique et la susceptibilité à la protéolyse, qui conduit à un vieillissement (Mustafa *et al.*, 2015).

IV.5.3. Peroxydation lipidiques :

La peroxydation lipidique correspond à l'attaque des cibles lipidiques par les ERO. La présence d'oxygène dans le milieu est nécessaire pour initier la réaction. La peroxydation lipidique est, comme le montre le schéma, une réaction en chaîne initiée par un radical qui conduit à la formation d'hydroperoxydes qui vont se dégrader en aldéhydes et altérer la membrane cellulaire pouvant entraîner une perte d'intégrité de la cellule et de ses organites. Parmi les produits finaux formés, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) ont un potentiel mutagène et cancérigène (Valko *et al.*, 2006).

IV.6. Les antioxydants et système de défense :

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants (Wassmann *et al.*, 2004).

IV.6.1. Définition :

Un antioxydant est défini comme une substance qui ajoutée à faible dose à un produit naturellement oxydable à l'air, est capable de ralentir ou d'inhiber le phénomène d'oxydation. Cette définition peut être élargie et le terme "antioxydant" englobe ainsi toutes les substances qui protègent les systèmes biologiques contre les effets délétères potentiels des processus ou réactions qui engendrent une oxydation excessive (Park *et al.*, 2001).

Les antioxydants constituant un système de protection capable de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de

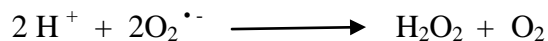
maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ERO (Chouaib et Rim, 2015).

IV.6.2. Système de défense enzymatique :

Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les espèces réactives oxygénées (ERO).

✓ Superoxyde dismutase (SOD) :

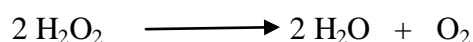
C'est une métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant (Anderson *et al.*, 1997); Le rôle déterminant de la superoxyde dismutase (SOD) dans les systèmes de défenses antioxydantes de l'organisme est connu depuis 1968 (Menvielle-Bourg, 2005). Assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène (Muth *et al.*, 2004).



Trois isoformes déférent de SOD ont été identifiées chez l'homme selon le cofacteur métallique (manganèse, cuivre ou zinc) sont : La SOD mitochondrial, la SOD cytosolique, et la SOD extracellulaire (Goudable et Favier, 1997).

✓ Catalase (CAT) :

La catalase est une enzyme intracellulaire, localisée principalement dans les peroxysomes (Lindau-Sehpard et Shaffer, 1993). Elle catalyse la réaction de détoxification du H_2O_2 (généralement produit par la SOD). Elle est surtout présente au niveau des globules rouges et des hépatocytes (Zerargui, 2015). Elle agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire selon la réaction suivante (Marfak, 2003).



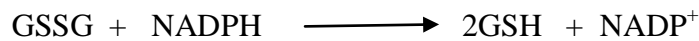
✓ La glutathion peroxydase et réductase :

La glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion réductase (GR) sont deux enzymes qui ce trouve dans le cytoplasme, la mitochondrie et le noyau. La glutathion peroxydase réduit le

peroxyde d'hydrogène pour donner l'eau en utilisant la glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène. Le GPx peut aussi réduit les hydroperoxydes. Le glutathion désulfite (GSSG) produit est recyclé par le GR en utilisant le cofacteur NADPH comme donneur d'électrons (Favier, 2003).



(Utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène).



(Utilisant le NADPH comme donneur d'électrons)

IV.6.3. Système de défense non enzymatique :

Un certain nombre de substances, d'origine endogène ou alimentaire s'opposent à l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme. Quelques exemples sont développés ci-dessous.

✓ Glutathion (GSH) :

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). constitue la molécule à thiol (SH) libre la plus répandue dans les cellules (Dickinson et Forman, 2002) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible (Haleng *et al.*, 2007), Toutes deux solubles en milieu aqueux (Lallement, 2014).

Le GSH joue son rôle d'antioxydant en tant que substrat d'enzymes antioxydantes telles que les glutathion peroxydases (GPx) (Couto *et al.*, 2013). Les autres propriétés antioxydants du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire (Gérard-Monnier D, 1996).

✓ Vitamine C :

Vitamine C (acide ascorbique) C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vitamine C donne des électrons à d'autres

composés et empêche leur oxydation (Asima *et al.*, 2014). C'est un agent réducteur et peut réduire et ainsi neutraliser les ERO tels que le peroxyde d'hydrogène (Lobo *et al.*, 2010).

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits (Haleng *et al.*, 2007).

✓ **La vitamine E (tocophérol) :**

Vitamine E : Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (α , β , δ , γ). Se sont des vitamines liposolubles ayant des propriétés antioxydantes, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant, et piégeant les radicaux libres. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (Vertuani *et al.*, 2004).

✓ **Les caroténoïdes :**

Les caroténoïdes, y compris la vitamine A, sont apportés par l'alimentation, ils sont doués de plusieurs capacités : ils peuvent réduire ou piéger les ERO et interférer avec des réactions radicalaires et ils peuvent ainsi bloquer ou limiter la peroxydation lipidique. Ils s'opposent à la cytotoxicité et à la génotoxicité de nombreux agents (Allard *et al.*, 1994).

✓ **Les oligoéléments :**

Le Cu, le Zn, le Se et le Mn, sont essentiels pour les défenses enzymatiques de l'organisme (cofacteurs de différents enzymes) Principalement dans la lutte contre les radicaux libres de l'oxygène. Ils font partie intégrante de la Cu Zn-superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (Cu, Fe), de la Mn-SOD, des diverses glutathion peroxydases (GSHPx: Se) (Asima *et al.*, 2014).

✓ **Les polyphénols :**

Les polyphénols sont des métabolites secondaires végétaux contenant des propriétés oxydatives, inflammatoires, et/ou effet métaboliques aides à protéger les maladies chroniques contre les dommages causés par les radicaux libres (Lacroix *et al.*, 2018). L'activité biologique des polyphénols est principalement attribuée à leurs propriétés antioxydantes par

leurs structures chimiques et la présence de groupements hydroxyles réactifs (Godoy *et al.*, 2017).

Les flavonoïdes constituent le principal groupe de polyphénols, ils sont des antioxydants efficaces et ont une capacité de piéger les radicaux libres (Rajnarayana *et al.*, 2001 ; Passamonti *et al.*, 2009).

V. La prévention d'effet toxique de POP par flavonoïdes :

V. 1. Mécanisme antioxydante des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont considérés comme antioxydants puissants capables d'inhiber la formation des radicaux libres oxygénés et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules (Kabsa, 2006).

Les flavonoïdes expriment les propriétés antioxydantes par : Le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO), la suppression de la formation des ERO par l'inhibition de quelques enzymes ou par chélation des ions métalliques, impliqués dans leur production, la protection des systèmes de défense antioxydants de l'organisme (Boudiaf, 2006).

V.1.1. Piégeage des radicaux libres :

Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus oxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique (Kebieche, 2009).

La réduction de divers radicaux par les polyphénols a été beaucoup étudiée afin de déterminer les éléments majeurs de l'activité antioxydante. Grâce à leur faible potentiel redox, les polyphénols, plus particulièrement les flavonoïdes, sont thermodynamiquement capables de réduire rapidement les radicaux : superoxyde peroxydes ($\text{ROO}\cdot$), alkoxydes ($\text{RO}\cdot$) et hydroxyle par transfert d'hydrogène (Figure 13) (Nkhili, 2009).

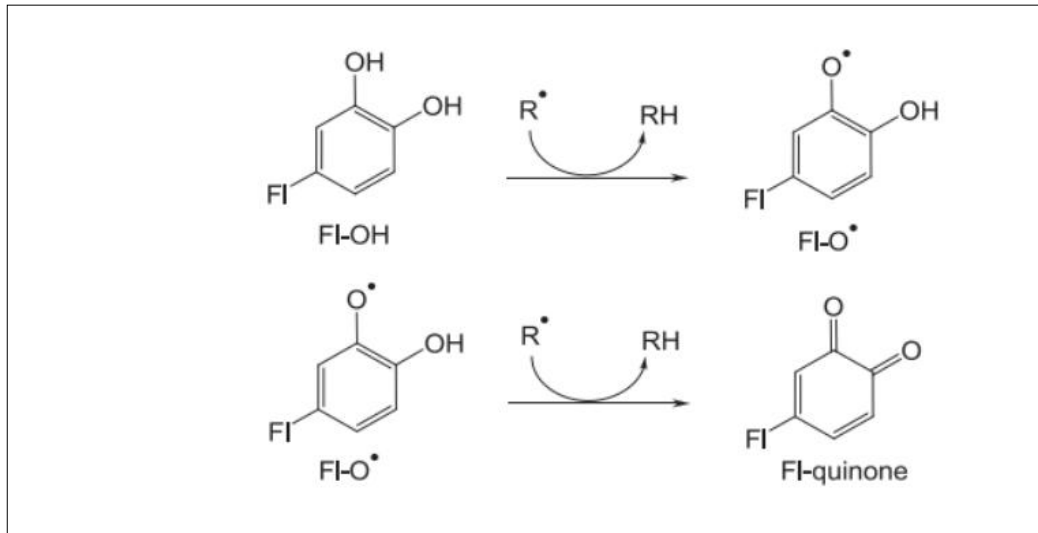


Figure 13: Piégeage d'un radical libre par les flavonoïdes (Procházková *et al.*, 2011).

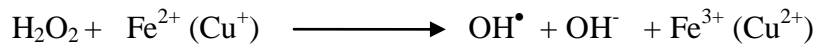
V.1.2. Inhibition enzymatique :

Les phénomènes d'interaction polyphénols-protéines ont été largement étudiés *in vitro*, particulièrement dans le cas des flavonoïdes : inhibition d'une grande variété d'enzymes, modulation du fonctionnement de divers récepteurs ainsi que du processus de transcription de certains gènes (par interaction dans le cytosol avec les facteurs de transcription ou certains précurseurs) (Havesteen, 2002).

L'inhibition de la production des ERO par les polyphénols, particulièrement les flavonoïdes, peut procéder directement par formation de complexe inhibiteur-enzyme et/ou par piégeage directe des ERO (Dangles et Dufour, 2006). Cette double action est bien illustrée par le cas de la xanthine oxydase, cette enzyme est considérée comme une source biologique importante de radical superoxyde. Les flavonoïdes peuvent agir sur l'activité de la xanthine oxydase en réduisant à la fois les concentrations de l'acide urique et celles du radical superoxyde dans les tissus humains (Hanasaki *et al.*, 1994).

V.1.3. Chélation des ions métalliques :

Les ions du fer ou du cuivre entrent dans la composition des hémoprotéines et sont considérés comme cofacteurs d'enzymes antioxydantes. Mais ils sont aussi responsables de la production du radical hydroxyle par la réduction du peroxyde d'hydrogène selon la réaction de Fenton :



Divers flavonoïdes abondants dans les plantes et dans l'alimentation sont considérés comme de bons chélateurs des ions métalliques (Hider, 2001).

Plusieurs études réalisées pour déterminer le rôle préventif des flavonoïdes à des toxicités induites par les POP.

V.2. Effet préventif de quercétine sur la toxicité de l'endosulfan :

Un grand nombre de preuves indiquent que la quercétine possède de puissantes propriétés antioxydantes. La quercétine est un flavonoïde qui fait partie du groupe des polyphénols et appartient au sous-groupe des flavonols. Ces dernières années, une importance particulière a été accordée aux propriétés antioxydantes des flavonoïdes qui sont attribuées à leur capacité de piéger directement les radicaux libres, de chélater les ions métalliques impliqués dans la production des ERO via les réactions de Fenton et Haber-Weiss, d'inhiber quelques enzymes en particulier les oxydases, d'activer les enzymes antioxydantes. Il semble qu'un grand nombre des effets biologiques de la quercétine et d'autres flavonoïdes puisse être expliqué par leur activité antioxydante et leur capacité à détruire les radicaux libres (Joshi *et al.*, 2005; Ramos *et al.*, 2006 ; Zhang *et al.*, 2011).

Plusieurs études ont également montré le rôle protecteur des flavonoïdes contre les maladies dangereuses et réduisent la toxicité des polluants organiques persistants.

Parmi lesquelles une étude réalisée par Lekroun, (2016) pour évaluer la toxicité de l'endosulfan sur le statut redox de la charge mitochondrial de la cellule nerveuse et le rôle protecteur de quercétine. L'étude réalisée sur 18 rats femelles a été divisées en trois groupes, chaque groupe comprenant 6 rats. Un groupe a été traité par l'endosulfan à la dose de 2mg/kg, autre groupe a été traité par l'endosulfan et quercétine à la fois à des doses de 2 mg/kg et 10mg/kg respectivement. Le groupe témoin a été traité par 1ml d'huile d'olive.

Les résultats obtenus après 6 jours d'exposition à l'endosulfan montrent une augmentation très significative du taux de MDA (peroxydation lipidiques), une diminution significative des protéines et des enzymes CAT et SOD et une diminution sévère du niveau de GSH.

Chapitre III : La toxicité des polluants organiques persistants et sa prévention par les flavonoïdes

Le traitement par la quercétine et l'endosulfan montre une stabilité du taux de superoxydation lipidique par rapport au témoin, diminution non significative des protéines, du niveau SOD, CAT et de GSH (les résultats sont comparés par rapport au témoin). L'endosulfan provoque le gonflement mitochondrial, par contre l'endosulfan avec quercétine ne provoque pas ce gonflement.

Ces résultats peuvent être expliqués comme suit : l'évaluation de l'indice de peroxydation lipidique ont montré une augmentation significative de cette oxydation au niveau des mitochondries des neurones, ce qui indique que ce pesticide est producteur de radicaux libres d'oxygène, notamment la racine OH° , qui attaque les doubles liaisons des acides gras formant les membranes mitochondriales.

Le GSH agit pour éliminer les radicaux libres. Une diminution significative a été enregistrée dans les neurones mitochondriaux des rats traités par END, ce qui justifie l'augmentation de la peroxydation lipidique en augmentant le niveau de MDA.

Le traitement des rats avec l'END a entraîné une diminution de l'activité des SOD et CAT en raison de la production intense de radicaux libres, qui induisent un changement dans la structure moléculaire de nombreuses molécules biologiques au sein des mitochondries telles que les protéines porteuses d'enzymes ainsi que les nucléoprotéines en plus de la structure des lipides membranaires et des acides nucléiques.

Elle a également enregistré une diminution significative du taux de protéines chez les rats traités par l'END, ce qui explique la diminution de l'activité enzymatique de nombreuses enzymes travaillant pour inhiber l'action productive des radicaux libres d'oxygène, ce qui conduit à leur consommation ou destruction par ces radicaux.

Chez les Rats traités par l'END + Que, la Que empêche l'augmentation de la MDA mitochondriale ce qui clarifie leur rôle protecteur, c'est-à-dire la capacité de ce composé phénolique de protéger les cellules contre la toxicité mitochondriale.

Même effet inhibiteur sur la diminution des indicateurs de stress oxydatif, CAT, SOD GSH, qui agissent pour protéger la cellule nerveuse et ses organites des dommages cellulaires et ainsi maintenir leur intégrité moléculaire et fonctionnelle.

La diminution de l'absorption optique confirme l'entrée de grandes quantités d'eau, sels et le cytochrome-c dans les mitochondries après la perte des systèmes d'échange, cela conduit à une perte de leur intégrité fonctionnelle dans les neurones, activant d'autres mécanismes mortels comme le phénomène de la mort programmée.

De plus, l'ajout de Que avec END à la suspension mitochondriale conduit à la non-diminution de l'absorption optique, ce qui confirme que le gonflement mitochondrial ne se produit pas ou n'est pas inhibé. Le fait que Que soit un facteur de protection contre la production de ERO empêche ainsi l'ouverture des grands trous dans les membranes mitochondriales.

Donc, l'endosulfan est capable de générer des ERO toxiques potentielles au cours de son métabolisme dans la cellule et ainsi l'équilibre peroxydant-antioxydant qui est généralement maintenue dans une cellule normale peut être déplacé vers les peroxydants suite au métabolisme de l'endosulfan. La quercétine possède plusieurs activités antioxydantes et anti-radicalaires ; par conséquent, il est capable de moduler les activités des enzymes antioxydants et supprimant les dommages oxydatifs.

Conclusion

Conclusion

Nous avons mis en évidence dans ce mémoire une recherche approfondie sur les polluants organiques persistants (POP) qui sont des substances comptent parmi les polluants les plus dangereux pour la population et l'environnement, même à très faibles doses. Ces composés chimiques de synthèse se retrouvent partout dans l'air, les sols et les eaux. Ils sont hautement toxiques et persistants.

Les polluants organiques persistants se décomposent très lentement et sont difficilement détruites dans l'environnement. Aussi ils contaminent les organismes vivants et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire.

A l'heure actuelle beaucoup de travaux ont été réalisés sur le transfert de familles de POP dans les produits alimentaires: les pesticides, les PCDD/F, les PCB et surtout les HAP. La recherche sur le comportement des POP dans l'environnement nous a montré qu'ils étaient ubiquitaires et que l'homme peut par conséquent être exposé par différentes voies : respiratoire, digestive et cutanée mais la voie principale de contamination est l'alimentation.

La manifestation d'effets toxiques suite à une exposition aigue ou chronique a été reporté chez l'homme et chez de nombreuses espèces animales. Ainsi, avant de recenser, décrire les principaux effets engendrés par une exposition aux POP nous allons préciser rapidement le devenir de ceux-ci dans l'organisme une fois intégrés.

Dans l'organisme humain, ces molécules s'accumulent préférentiellement dans les tissus adipeux de différents organes. Des études réalisées chez l'animal et l'être humain indiquent que les POP peuvent être à l'origine de cancer et des maladies neurologiques, immunitaires et effets sur la reproduction.

Notons également que les POP se sont avérés toxiques pour l'organisme par la production des radicaux réactifs de l'oxygène et induit la peroxydation lipidique.

Ce travail révèle aussi d'étudier l'effet préventif des flavonoïdes sur la toxicité des POP. Les flavonoïdes, composés naturels largement présents dans les fruits et les légumes, sont reconnus par leur activité antioxydante. Ils sont des piègeurs de radicaux libres oxygénés, des chélateurs des ions métalliques et également des inhibiteurs d'enzymes responsables de la formation des radicaux libres.

Références

Référence :

Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., et Rezaiee A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 10(6), RA141-RA147.

Afanas'ev I.B. (2009). Signaling mechanisms of oxygen and nitrogen free radicals, CPC Press. P : 1-71.

Agrawal A., Sharma B. (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int J Biol Med Res*, 1(3), P: 90-104.

Alexander S., Bard D., Barouki R., Bois F.Y., Descotes J., Dujardin M., et Narbonne J. F. (2000). Dioxines dans l'environnement: quels risques pour la santé.

Allard J.P., Royall D., Kurian R., Muggli R., et Jeejeebhoy K.N. (1994). Effects of β -carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 59(4), P: 884-890.

Almasiova V., Holovska K., Tarabova L., Cigankova V., Lukacinova A., et Nistiar F. (2012). Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47(9), 1319-1328.

Andersen H.R., Nielsen J.B., Nielsen F., et Grandjean P. (1997). Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, Vol 43, P: 562-568.

Asima B., Chattopadhyay R., Mitra S., et Crowe S.E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), P: 329-354.

Auby I., Trut G., Gouriou L., et Oger-Jeanneret H. (2013). Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) dans les huîtres du Bassin d'Arcachon. Comparaison avec les teneurs mesurées dans les autres masses d'eau du bassin Adour Garonne. Réflexions établies sur la base de l'exploitation des données RNO, ROCCH, DCE.

Badraoui R., Sahnoun Z., Bouayed A., Hakim A., Fki M., et Rebaï T. (2007) .Peut état des antioxydants épuisement par Tétradifon induire génotoxicité secondaire chez les rats Wistar femelles par le stress oxydatif. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88, P: 149–155.

Balaban R.S., Nemoto S., et Finkel T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *cell*, 120(4), P: 483-495.

Beani J.C. (1995). Actions biologiques du rayonnement solaire sur la peau. *Revue internationale de pédiatrie*, (259BIS), P: 2-7.

Belviranlı M., et Gökbel H. (2006). Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur J Gen Med*, 3(3), P: 126-31.

Benzidane C. (2012) .Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif. Mémoire Présentée Pour obtenir le diplôme de Magister.

Black J.A., Birge W.J., Westerman A.G., et Francis P.C. (1983). *Comparative aquatic*.

Boffetta P., Jourenkova N., et Gustavsson P. (1997). Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes & Control*, 8(3), P: 444-472.

Boon J.P., Oudejans R.C.H.M., et Duinker J.C. (1984). Kinetics of individual polychlorinated biphenyl (PCB) components in juvenile sole (*Solea solea*) in relation to their concentrations in food and to lipid metabolism. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 79(1), P: 131-142.

Boudiaf K. (2006). Etude des effets anti-xanthine oxydoréductase et anti-radicalaires des extraits des graines de *Nigella sativa*. Mémoire de magister en biologie, Université de Ferhat Abbas Sétif.

Bouvier G. (2005). Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides (Doctoral dissertation).

Bremness L. (1994). *Les plantes Aromatiques et Médicinales, Le guide visuel de plus de 700 espèces*. p: 178-218.

Brezner E., Terkel J., et Perry A.S. (1984). The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat—I. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 77(1), P: 65-70.

Bruneton J. (1993). Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. La Voisier TEC et DOC, Paris. 2ème édition. P: 268-277.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales. Ed. Tec-Doc, 631-633.

Buckley J.D., Robison L.L., Swotinsky R., Garangrant D.H., Lebeau M., Manchester P., Nesbit M.E., Odom L., Peters J.M., Woods W.G. et Hammond G.D. (1989). Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the childrens cancer study group. *Cancer Research*, vol. 49, P: 4030-4037.

Cadenas E., et Davies K.J. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology and medicine*, 29(3-4), P: 222-230.

Cai H. (2005). Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: Origins, mechanisms, and consequences. *Cardiovascular Research*. 68(1), P: 26-36.

Chao W.Y., Hsu C.C., et Guo Y.L. (1997). Middle-ear disease in children exposed prenatally to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 52(4), P: 257-262.

Choi W.S., Palmiter R.D., et Xia Z. (2011). Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *Journal of Cell Biology*, 192(5), P: 873-882.

Chouaib S., et Rim M. (2015). Effet préventif de la quercétine vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par la rifampicine et l'isoniazide. P: 34.

Chovancová J., Čonka K., Kočan A., et Sejáková Z.S. (2011). PCDD, PCDF, PCB and PBDE concentrations in breast milk of mothers residing in selected areas of Slovakia. *Chemosphere*, 83(10), P: 1383-1390.

Collin S., et Creast G. (2011). Polyphénol et procédé. 1ère Ed, Lavoisier: paris.

Couto N., Malys N., Gaskell S., et Barber J. (2013). Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach. *Journal of Proteome Research*, 12 (6), P: 2885–94.6.

Dangles O., et Dufour C. (2006). Flavonoid-protein interactions. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. ØM Andersen and KR Markham, CRC Press, Boca Raton. Chapter 9, P: 443-469.

De Whalley C.V., Rankin S.M., Houtt J.R.S., Jessup W., et Leake D.S. (1990). Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochemical pharmacology*, 39(11), P: 1743-1750.

Dewailly E., Ayotte P., Bruneau S., Gingras S., Belles-Isles M., et Roy R. (2000). Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. *Environmental health perspectives*, 108(3), P: 205-211.

Diouf H.R. (2008). International POPs Elimination Network (IPEN)/Pesticide Action Network (PAN) Africa.

Doornaert B., et Pichard A. (2005). Analyse et proposition de méthodes d'évaluation de la relation dose-réponse des effets cancérigènes induits par un mélange d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Environnement, Risques & Santé*, 4(3), P: 205-220.

Dröge W. (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological reviews*, 82(1), P: 47-95.

Dû-Lacoste L. (2008). Etude des phénomènes de biotransformation des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par les organismes aquatiques (poissons): relation exposition-génotoxicité (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).

Efsa G. (2008). Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. P: 46, S2.

El Azzouzi E. H. (2013). Les processus physico-chimiques de l'élimination des pesticides dans l'environnement: cas de l'herbicide Imazethapyr, Thèse Doctorale, Université Rabat, Maroc. P: 108.

El-Shahawi M.S., Hamza A., Bashammakh A.S., et Al-Saggaf W.T. (2010). An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants. *Talanta*, 80(5), P: 1587-1597.

Emerenciano V.P., Barbosa K.O., Scotti M.T., et Ferreira M.J. (2007). Self-organizing maps in chemotaxonomic studies of Asteraceae: a classification of tribes using flavonoid data. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(5), P: 891-899.

Errami M. (2012). Devenir Atmosphérique de Bupirimate et Transfert de ses Métabolites (les diazines) dans l'Atmosphère, Sa Dissipation dans les Fruits de Tomate et sa Dégradation Electrochimique, Thèse de Doctorat, Spécialité: Science d'Ingénieur et Qualité de l'Environnement, Université de Reims Champagne Ardenne. P: 12.

Fattore E., Fanelli R., Turrini A., et Di Domenico A. (2006). Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy. *Molecular nutrition & food research*, 50(10), P: 915-921.

Favier A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. P: 88-115.

Fournier A. (2011). Transfert de polluants organiques persistants (POP) vers l'oeuf de poule: Influence des caractéristiques des polluants et du statut physiologique de l'animal (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).

Fraisse D. (2003). Les dioxines et les PCB type-dioxine dans les aliments gras. Oléagineux, Corps gras, Lipides, 10(4), P: 280-286.

Fritsch H.R., et Griesbach. (1975). Biosynthesis of cyanidin in cell cultures of *Haplopappus gracilis*.

Fry D.M. (1995). Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environmental health perspectives*, 103(suppl 7), P: 165-171.

Gamet-Payraastre L., Manenti S., Gratacap M.P., Tulliez J., Chap H., Payraastre B. (1999). Flavonoids and the inhibition of PKC and PI 3-kinase. *General Pharmacology*. P: 279-286.

Garait B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'université JOSEPH FOURIER.

- Gérard-Monnier D., et Chaudière J. (1996). Métabolisme et fonction antioxydante du glutathion. *Path Biol*, 44, P: 77-85.
- Gerschman R. (1954). Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. In *Glutathione*, P: 288-291.
- Ghaya Rziga (2019). New persistent organic pollutants (POPs), Regulation Introduction and impact on companies. P: 6
- Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.
- Gilbert D.L. (2000). Fifty years of radical ideas. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899(1), P: 1-14.
- Godoy J.A., Lindsay C.B., Quintanilla R.A., Carvajal F.J., Cerpa W., et Inestrosa N.C. (2017). Quercetin exerts differential neuroprotective effects against H₂O₂ and A β aggregates in hippocampal neurons: the role of mitochondria. *Molecular neurobiology*, 54(9), P: 7116-7128.
- Goudable J., et Favier A. (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11(2), P: 115.
- Gray Jr L.E., Ostby J., Marshall R., et Andrews J. (1993). Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20(3), P: 288-294.
- Guignard J.L. (1972-1998). *Abrégé de Botanique*, Ed. Masson, Paris Milan Barcelone.
- Guignard J.L. (1996). *Abrégé de biochimie végétale*. Ed. Masson, Paris, P : 160.
- Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., et Chapelle J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), P: 628-38.
- Hanasaki Y., Ogawa S., et Fukui S. (1994). The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 16(6), P: 845-850.

Hanifa D. (2013). Effets Pharmacologiques Pulmonaires des Flavonoïdes: Caractérisation in vitro des effets de la quercétine et de la génistéine (Doctoral dissertation, Université de Sétif 1-Ferhat Abbas).

Harding L.E., Harris M.L., Stephen C.R., et Elliott J.E. (1999). Reproductive and morphological condition of wild mink (*Mustela vison*) and river otters (*Lutra canadensis*) in relation to chlorinated hydrocarbon contamination. *Environmental Health Perspectives*, 107(2), P: 141-147.

Harrison R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), P: 774-797.

Haslam E. (1998). Taste, bitterness and astringency. *Practical Polyphenolics: From Structure to Molecular Recognition and Physiological Action*. Cambridge: Cambridge University Press. UK, P: 178-225.

Havesteen B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavanoïdes, *Pharmacology and Therapeutic*, 96(2-3), P: 67-202.

Hawkins W.E., Walker W.W., Overstreet R.M., Lyttle J.C., et Lyttle T.F. (1990). Carcinogenic Effects of Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on the Japanese Medaka and Guppy in Waterborne Exposures, *Science of the total environment*, 94(1-2), P: 155-167.

Heaton S.N., Bursian S.J., Giesy J.P., Tillitt D.E., Render J.A., Jones P.D., et Aulerich, R. J. (1995). Dietary exposure of mink to carp from Saginaw Bay, Michigan. 1. Effects on reproduction and survival, and the potential risks to wild mink populations. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 28(3), P: 334-343.

Heim E.K., Tagliaferro A.R., et Bobilya D.J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13, P: 572-584.

Hider R.C., Liu Z.D., et Khodr H.H. (2001). Metal chelation of polyphenols. In *Methods in enzymology* (Vol. 335, pp. 190-203). Academic Press.

Hollman P. H., et Katan M. B. (1999). Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and chemical toxicology*, 37(9-10), P: 937-942.

Hose J.E. (1985). Potential uses of sea urchin embryos for identifying toxic chemicals: description of a bioassay incorporating cytologic, cytogenetic and embryologic endpoints. *Journal of Applied Toxicology*, 5(4), P: 245-254.

Hose J.E., Hannaht J.B., Puffer H.W., et Landolt M.L. (1984). Histologic and skeletal abnormalities in benzo (a) pyrene-treated rainbow trout alevins. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 13(6), P: 675-684.

Hudson L.G., Toscano Jr., et Greenlee W.F. (1985). Regulation of epidermal growth factor binding in a human keratinocyte cell line by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and applied pharmacology*, 77(2), P: 251-259.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2010). Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. P: 92.

IARC. (1997). Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans.

IARC. (2002). Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 82*. Lyon (France). P: 601.

INSERM. (2000). Expertise collective ,Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé, INSERM. Institut national de la santé et de la recherche médicale, vol 1, P: 1-406.

Jansen H.T., Cooke P.S., Porcelli J., Liu T.C., et Hansen L.G. (1993). Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reproductive Toxicology*, 7(3), P: 237-248.

Jones K.C., et Voogt P. (1999). Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environmental pollution*, 100(1-3), P: 209-221.

Joshi U., Amol S., Gadge., Priscilla D., Ragini S., Sudha S., et Girjesh G. (2005). Anti-inflammatory, antioxidant and anticancer activity of Quercetin and its analogues. *Eur. J. Immunol.* 35, P: 584-592.

Kabsa W. (2006). Effet des flavonoides de la propolis Algerienne sur le stress oxydatif Mitochondrial. Diplome de magister en biologie. Option phytopharmacologie. Univercité de Jijel. P: 51.

Kebieche M. (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de doctorat de l'Université de Mentouri Constantine. P: 124.

Kessler M., Ubeau G., et Jung L. (2002). Anti-and pro-oxydant activity of rutine and quercétine de rivatives. *J. Pharm. Pharmacol*, 55, P: 1-11.

Koechlin-Ramonatxo C. (2006). Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or an other way for nutrition in respiratory diseases. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), P: 165-177.

Krause K.H. (2004). Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Japanese journal of infectious diseases*, 57(5), P: 28-29.

Lacroix S., Badoux J.K., Scott-Boyer M.P., Parolo S., Matone A., Priami C., et Moco S. (2018). A computationally driven analysis of the polyphénols-protein interactome. *Scientific reports*. 8(1), P: 2232.

Laifaoui A., et Aissaoui M. (2019). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région sud de la wilaya de Bouira (Sour Elghozlane et Bordj Oukhriss).

Lallement P. A. (2014). Caractérisation biochimique et fonctionnelle de glutathion transférases à cystéine catalytique de peuplier (*Populus trichocarpa*) (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Larkani N., Belbali., et Radji G. (2017). Étude de l'effet de substitution de nickel par le cuivre dans une phase HDL sur la dégradation d'un polluant organique persistant (Doctoral dissertation, Université Ahmed Draia-ADRAR).

Laughton M.J., Halliwell B., Evans P.J., Robin J., et Hoult S. (1989). Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin: effects on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochemical pharmacology*, 38(17), P: 2859-2865.

Lehucher-Michel M.P., Lesgards J.F., Delubac O., Stocker P., Durand P., et Prost M. (2001). Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse médicale*. 30, P: 1076-1081.

Lekroun Z. (2016). L'étude de rôle protecteur de certains composés bioactifs vis-à-vis de l'effet toxique des pesticides et des hydrocarbures sur les systèmes nerveux et immunitaires chez rats, thèse de doctorat en Sciences Biologique spécialité Toxicologie et Pharmacologie Université de Mentouri Constantine. P: 40-74.

Li J., et Chen B.H. (2002). Solubilization of model polycyclic aromatic hydrocarbons by nonionic surfactants. *Chemical Engineering Science*, 57, P: 2825-2835.

Lindau-Shepard B.A., et Shaffer J.B. (1993). Expression of human catalase in acatalasemic murine SV-B2 cells confers protection from oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 15(6), P: 581-588.

Lobo V., Patil A., et Chandra N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogen rev* 4 (8), P: 118-126.

Loizeau V. (2014). Prise en compte d'un modèle de sol multi-couches pour la simulation multi-milieux à l'échelle européenne des polluants organiques persistants (Doctoral dissertation).

Lowengart R.A., Petrs J.M., Cicioni C., Buckley J., Bernstein L., Preston-Martin S. et Rappaport E. (1987). Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *JNCI*, vol. 79, no. 1, P: 39-46.

Macheix J. J., Fleuriet A., et Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.

Mairif S. (2014). Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie (Doctoral dissertation).

Malešev D., et Kuntić V. (2007). Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the Serbian chemical society*, 72(10), P: 921-939.

- Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., et Jiménez L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), P: 727-747.
- Marfak A. (2003). Radiolyse gamma des flavonoïdes, Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : formation des pesticides. Université de Limoges.
- Martínez-Cayuela M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*. 77, P :147-161.
- Max S.R., et Silbergeld E.K. (1987). Skeletal muscle glucocorticoid receptor and glutamine synthetase activity in the wasting syndrome in rats treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and applied pharmacology*, 87(3), P: 523-527.
- Mbengue M.M. (2001). La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. *L'Observateur des Nations Unies*, 11, P: 67-87.
- Meinert R., Kaatsch P., Kaletsch U., Krummenauer F., Miesner A., et Michaelis J. (1996). Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *European Journal of Cancer*, 32(11), P: 1943-1948.
- Menvielle-Bourg F.J. (2005). Le superoxyde dismutase, puissant antioxydant naturel, désormais disponible par voie orale. *Phytothérapie*, 3(3), P: 118-121.
- Menzie C.A., Potocki B.B. et Santodonato J. (1992). Exposure to carcinogenic PAHs in the environment. *Environmental Science and Technology*, 26, P: 1278-1284.
- Middleton E., Kandaswami C., et Theoharides T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), P: 673-751.
- Monosson E., Ashley J.T.F., McElroy A.E., Woltering D., et Elskus A.A. (2003). PCB congener distributions in muscle, liver and gonad of *Fundulus heteroclitus* from the lower Hudson River Estuary and Newark Bay. *Chemosphere*, 52(4), P: 777-787.
- Mosbah R. (2008). Contribution à l'étude toxicologique de l'insecticide Lorsban sur les paramètres hématologiques, biochimiques et de la reproduction.

- Mostafalou S., et Abdollahi M. (2017). Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of toxicology*, 91(2), P: 549-599.
- Mustafa T.M., Sera M.J., et Sarah I. (2015). Free Radicals and human health *Innovation Sciences and Research*. 4, P: 218-223.
- Muth C.M., Glenz Y., Klaus M., Radermacher P., Speit G., et Lerverve X. (2004). Influence of an orally effective SOD on hyperbaric oxygen-related cell damage. *Free Radical Research*, 38(9), P: 927-932.
- Narayana K.R., Reddy M.S., Chaluvadi M. R., et Krishna D. R. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology*, 33(1), P: 2-16.
- Nijveldt R. J., Van Nood E. L. S., Van Hoorn D. E., Boelens P. G., Van Norren K., et Van Leeuwen P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American journal of clinical nutrition*, 74(4), P: 418-425.
- Nkhili E.Z. (2009). Polyphénols de l'Alimentation: Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Diplôme de doctorat Spécialité: Sciences des Aliments, Université d'avignon et des pays de vaucluse. P: 13-16.
- Park P.J., Jung W.K., Nam K.S., Shahidi F., et Kim S.K. (2001). Purification and characterization of antioxidative peptides from proteinhydrolysate of lecithin-free egg yolk. *Journal of the American oil Chemists Society*, 78 (6), P: 651-656.
- Passamonti S., Terdoslavich M., Franca R., Vanzo A., Tramer F., Braidot E., Petrusa E., et Vianello A. (2009). Bioavailability of flavonoids: A review of their member transport and the function of bilitranslocase in animal and plant organisms. *Current Drug Metabolism*, P: 369-394.
- Péan S. (2012). Effets des polluants organiques persistants sur le comportement des poissons (Doctoral dissertation).
- Perret A., et Pompon D. (1998). Electron shuttle between membrane-bound cytochrome P450 3A4 and b 5 rules uncoupling mechanisms. *Biochemistry*, 37(33), P: 11412-11424.

Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000, 63 (7), P: 1035-42.

Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., et Defraigne J.O. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), P: 233-239.

Procházková D., Boušová I., et Wilhelmová N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), P: 513-523.

Puppo A. (1992). Effect of Flavonoids on Hydroxyl Radical Formation by Fenton-Type reactions; Influence of the Iron Chelator. *Phytochemistry*, 31(1), P: 85-88.

Rajnarayana K., Redday M.S., Krishna D.R. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*, 33, P: 2-16.

Ramos F.A., Takaishi Y., Shirotori M., Kawaguchi Y., Tsuchiya K., Shibata H., Higuti T., Tadokoro T., et Takeuchi M. (2006). Antibacterial and antioxidant activities of quercetin oxidation products from yellow onion skin. *J. Agric. Food.Chem.* 54(10), P: 3551-3557.

Ross P.S., et Birnbaum L.S. (2003). Évaluation intégrée des risques humains et écologiques: une étude de cas sur les polluants organiques persistants (POP) chez les humains et la faune. *Évaluation des risques humains et écologiques*, 9 (1), P: 303-324.

Rousseau M. (1989). Les P.C.B et leurs substituts. *Revue Préventive*, n° 26, P: 47-53.

Sabino B., Rozenbaum H., et Oliveira A. (2011). A forensic view of pesticide poisonings in Brazil. *Pesticides in the Modern World: Effects of Pesticides Exposure*. In Tech, P: 251-278.

Schechter A., Cramer P., Boggess K., Stanley J., Pöpke O., Olson J., et Schmitz M. (2001). Intake of dioxins and related compounds from food in the US population. *Journal of toxicology and environmental health Part A*, 63(1), P: 1-18.

Shah M.D., et Iqbal M. (2010). Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. *Food and chemical toxicology*, 48(12), P: 3345-3353.

Sharma B., Viswanath G., Salunke R., et Roy P. (2008). Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. *Food Chem.*, 110, P: 697-705.

Sherer T. B., Richardson J. R., Testa C. M., Seo B. B., Panov A. V., Yagi T., et Greenamyre J. T. (2007). Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 100(6), P: 1469-1479.

Shugart L.R. (1988). Detection and quantitation of benzo (a) pyrene-DNA adducts in brain and liver tissues of beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence and Mackenzie estuaries (No. CONF-8809155-1). Oak Ridge National Lab., TN (USA).

Surchamp A. (2016). Emissions potentielles de polluants organiques persistants à partir du milieu urbain et par les activités de traitement des déchets: impact sur la qualité de l'air au voisinage des sources (Doctoral dissertation).

Szczeklik A., Szczeklik J., Galuszka Z., Musial J., Kolarzyk E., et Targosz D. (1994). Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments. *Environmental health perspectives*, 102(3), P: 302-304.

Szeliga J., et Dipple A. (1998). DNA adduct formation by polycyclic aromatic hydrocarbon dihydrodiol epoxides. *Chemical research in toxicology*, 11(1), P: 1-11.

Tabart J. (2011). Optimisation et caractérisation d'un extrait de cassis riche en antioxydants utilisable comme complément alimentaire (Doctoral dissertation, Université de Liège, Liège, Belgique).

Takimoto E., et Kass D.A. (2007). Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension*. P: 49, 241.

Taniyama Y., et Griendling K.K. (2003). Reactive Oxygen Species in the Vasculature Molecular and Cellular Mechanisms, *Hypertension*. P: 42, 1075.

- Tapie N., Budzinski H., Elie P., et Gonthier P. (2006). Contamination en polychlorobiphenyls (PCB) des anguilles du système fluvio estuarien de la Gironde. Rapport final, Nov. 2006, LPTC Bordeaux-Cemagref Bordeaux.
- Tartu S., Angelier F., Herzke D., et Moe B. (2014). The stress of being contaminated, Adrenocortical function and reproduction in relation to persistent organic pollutants in female black legged kittiwakes. *Science of the Total Environment*, 476(477), P: 553-560.
- Terao J., Kawai Y., et Murota K. (2008). Vegetable flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 (s1), P: 291-293.
- Thany S.H., Reynier P., et Lenaers G. (2013). Des pesticides. *médecine/sciences*, 29, P: 273-278.
- Thomas Déséchalliers. (2016). Rôle des récepteurs couplés aux protéines G adrénergiques dans la toxicité des hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Sciences du Vivant (q-bio)*.
- Thompson S. (1999). Détermination des composés aromatiques et organochlorés dans l'environnement marin (Doctoral dissertation, Bordeaux 1). *toxicology of aromatic hydrocarbons. Toxicological Sciences*, 3(5), P: 353-358.
- Tryphonas H., Feeley M., Robertson L.W., et Hansen L.G. (2001). Polychlorinated biphenyl-induced immunomodulation and human health effects. *PCBs: Recent Advances in the Environmental Toxicology and Health Effects*. Lexington: University Press of Kentucky. P: 193-209.
- Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M. et Mazur M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160(1), P: 1-40.
- Van Acker S.A., Tromp M.N., Griffioen D.H., Van Bennekom W.P., Van Der Vijgh W.J., et Bast A. (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free radical Biology and medicine*, 20(3), P: 331-342.
- Verhaert V., Newmark N., D'Hollander W., Covaci A., Vlok W., Wepener V., et Bervoets L. (2017). Persistent organic pollutants in the Olifants River Basin, South Africa: Bioaccumulation and trophic transfer through a subtropical aquatic food web. *Science of the total environment*, 586, P: 792-806.

Verhulst S.L., Nelen V., Hond E.D., Koppen G., Beunckens C., Vael C et Desager K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental health perspectives*, 117(1), P: 122-126.

Vertuani S., Angusti A., et Manfredini S. (2004). The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* Vol 10, P: 1677-1694.

Wania F., et Mackay D. (1996). Peer reviewed: tracking the distribution of persistent organic pollutants. *Environmental science & technology*, 30(9), 390A-396A.

Wassmann S., Wassman K., et Nickeneg G. (2004). Modulation of Oxydant and Antioxydant Enzyme Expression and Function in Vasculaire Cells. *Hypertension*. 44, P: 381-386.

Wolff J.A., et Palacz Z.A. (1989). Lead isotope and trace element variation in Tenerife pumices: evidence for recycling within an ocean island volcano. *Mineralogical Magazine*, 53(373), P: 519-525.

Wren C.D., Hunter D.B., Leatherland J.F., et Stokes P.M. (1987). The effects of polychlorinated biphenyls and methylmercury, singly and in combination on mink. II: Reproduction and kit development. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 16(4), P: 449-454.

Xue W., et Warshawsky D. (2005). Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicology and applied pharmacology*, 206(1), P: 73-93.

Yu M.L., Hsin J.W., Hsu C.C., Chan W.C., et Guo Y.L. (1998). The immunologic evaluation of the Yucheng children. *Chemosphere*, 37(9-12), P: 1855-1865.

Zegarac J.P., et PhD. (2017). *Oxidative Stress. Effects on Lipids, Protéins and DNA/BioAnalytical Testing and Research Laboratories.* Brunswick Labs.

Zerargui F. (2018). *Activité antioxydante des extraits de racines Tamus communis L. et caractérisation des substances bioactives (Doctoral dissertation).* P: 36.

Zhang D.X., et Gutterman D.D. (2007). Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 292, P: 2023-2031.

Zhang M., Swarts S.G., Yin L., Liu C., Tian Y., Cao Y., et Swarts M. (2011). Antioxidant properties of quercetin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 701, P: 283-289.

Zhang Y., Dawson V.L., et Dawson T.M. (2000). Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* ; 7, P: 240-50.

Zweier J.L., et Hassan Talukder M.A. (2006). The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovas. Res.* 70(2), P: 181-19

Présenté par : M ^{elle} Belilet Loubna M ^{elle} Boulebtina Loubna M ^{elle} Boumendjel Rima	Encadré par : Dr. Lekroun Z	Date de soutenance : 03/11/2020
Thème : Effet toxique des polluants organiques persistants et la prévention de cette toxicité par les flavonoïdes.		

Résumé :

Les polluants organiques persistants (POP) sont des composés organiques possèdent 4 propriétés : Persistants, Bioaccumulables, toxiques et mobiles sur de grandes distances. Ont toute une série d'effets néfastes sur la santé humaine et animale même à faible dose.

Dans ce contexte, les chercheurs ont présenté plusieurs études sur la prévention des risques à la suite d'une exposition aux POP par l'utilisation des substances naturelles du métabolisme secondaire de plusieurs végétaux comme les flavonoïdes.

Par une analyse théorique, nous avons étudié l'effet protecteur des flavonoïdes comme mécanisme de défense contre les effets toxiques des POP.

Cette étude montre clairement que l'exposition de l'organisme à ces polluants provoque des effets délétères sur les différents organes via l'induction du stress oxydatif. Nous constatons ainsi la présence de l'effet préventif des flavonoïdes contre les POP à l'aide de sa propriété antioxydant.

Mots clés : polluants organiques persistants, effets néfastes, métabolisme secondaire, flavonoïdes, effet protecteur, mécanisme de défense, toxiques des POP.

Abstract:

Persistent organic pollutants (POP) are organic compounds possessing 4 properties: Persistent, Bioaccumulative, toxic and mobile over great distances. Have a variety of adverse effects on human and animal health even at low doses.

In this context, the researchers presented several studies on the prevention of risks following exposure to POP through the use of natural substances of the secondary metabolism of several plants such as flavonoids.

By theoretical analysis, we studied the protective effect of flavonoids as a defense mechanism against the toxic effects of POP.

This study clearly shows that the body's exposure to these pollutants causes deleterious effects on various organs through the induction of oxidative stress. We thus observe the presence of the preventive effect of flavonoids against POP thanks to its antioxidant property.

Key words: persistent organic pollutants, adverse effects, secondary metabolism, flavonoids, protective effect, defense mechanism, POP toxics

ملخص:

الملوثات العضوية الثابتة (POP) هي مركبات عضوية لها 4 خصائص: ثابتة، متراكمة بيولوجياً، سامة ومتحركة على مسافات بعيدة. لها مجموعة متنوعة من الآثار الضارة على صحة الإنسان والحيوان حتى عند الجرعات المنخفضة.

وفي هذا السياق قدم الباحثون عدة دراسات حول الوقاية من المخاطر بعد التعرض للملوثات العضوية الثابتة من خلال استخدام المواد الطبيعية لعملية التمثيل الغذائي الثانوية للعديد من النباتات مثل الفلافونويد.

من خلال التحليل النظري، درسنا التأثير الوقائي لمركبات الفلافونويد كآلية دفاع ضد التأثيرات السامة للملوثات العضوية الثابتة.

تظهر هذه الدراسة بوضوح أن تعرض الجسم لهذه الملوثات يسبب تأثيرات ضارة على مختلف الأعضاء من خلال تحريض الإجهاد التأكسدي. وبالتالي نلاحظ وجود التأثير الوقائي لمركبات الفلافونويد ضد الملوثات العضوية الثابتة بفضل خصائصها المضادة للأكسدة.

الكلمات المفتاحية : الملوثات العضوية الثابتة، الآثار الضارة، التمثيل الغذائي الثانوي، الفلافونويد، التأثير الوقائي، آلية الدفاع، المواد السامة للملوثات العضوية الثابتة.