

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie Appliquée

Département: Biologie

### Thème

**Effet immunotoxique des polluants de type hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) sur le système immunitaire.**

Présenté par : - Melle. Soltani Njoud

-Melle.Zaaimia Amina

-Melle.Blanchet Soriya

#### Devant le jury composé de :

Présidente	: Mme. Sansri Soraya	(M.C.B)	Université 8 Mai 45 Guelma.
Examinatre	: Mr. Oumeddour Abdelkader	(M.C.A)	Université 8 Mai 45 Guelma.
Encadreur	: Mr. Hemicci Ahmed	(M.C.B)	Université 8 Mai 45 Guelma.

Septembre 2020.



## *Remerciements*

*Gloire et louange à ALLAH, le tout miséricordieux, béni et exalté soit il, de nous avoir accordé la santé, la force ainsi que la volonté de réaliser ce travail.*

*Nos vifs remerciements à Mme SANSRI S. D'avoir accepté de présider ce jury ainsi qu'à Mr OUMEDDOUR A. Pour l'honneur qu'ils nous ont accordé de bien vouloir juger ce modeste travail.*

*Nous tenons également à remercier très profondément et avec gratitude infinie, à Mr HEMIC A. Qui nous devons beaucoup pour son encadrement, mais surtout pour sa disponibilité, sa patience, son professionnalisme et sa discipline. Merci infiniment pour le temps précieux que vous nous avez accordé, c'était un réel plaisir de travailler avec vous.*

*Nos remerciements les plus sincères à nos très chers parents pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements indispensables et précieux qui nous ont permis d'avancer. Nous espérons un jour être à la hauteur de vos attentes.*

*Enfin, merci à tous ceux et celles qui de près ou de loin nous ont aidé à l'accomplissement de ce travail.*



## *Dédicaces*

*Je tiens en premier lieu à remercier le tout miséricordieux, le tout puissant -  
Allah- qui m'inspire toujours et qui me guide sur le droit chemin, al  
hamdouli'allah.*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour  
me voir réussir, a toi **mon cher père**.*

*À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes  
exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse a toi **mon  
adorable mère**.*

*À mes chers frères : **Fares et Hichem**.*

*À ma sincère amie, mon âme sœur « **Rania** » qui n'a pas cessé de me  
conseiller, encourager et soutenir tout au long de ma vie, que dieu la protège et  
la offre la chance et le bonheur.*

*À toute ma famille, et tous mes proches. Spécialement mes amies et mes chers  
cousines: **Bouchra, Ahlam, Maroua, Nahla, Wafa, Amel .Hanane***

*À mes copines de ce travail : **Soriya, Amina**.*

*Et À tous ceux que j'aime, **MERCI***

**NJOUD**



## *Dédicaces*

*Je dédie ce succès à mes chers parents, au solide soutien de sa mère, qui malgré la simplicité de son apprentissage, mais elle a insisté pour que nous allions de l'avant, au leader fort et fort qui ne décrit pas les mots, le cœur cher de mon père.*

*Mes remerciements vont au charmant soutien \*le lion\* qui était à mes côtés pendant ce travail.*

*À ma sœur et ma jumelle : **Asma***

*À mon petit frère (mon fils) : **Anes** et ma nièce : **Bayan***

*À tous les membres de la famille : **Hamza, Yasser, Abdou, Ikram, Intisar** et tout l'amour pour toi.*

*À mon fidèle et précieux amie : **wahida***

*À Pour travailler des copines : **Soriya, Njoud***

*Je mentionne aussi spécifiquement que le résultat de ce succès a été le résultat de nombreuses années, donc tout amour appartient à tous ceux qui ont partagé ces années avec moi*

***Amina***



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail en signe de respect et d'amour à mes très **chers**  
**Parents** qui ont partagés mes joies et mes peines, qui ont été toujours à  
Mes côtés, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que Dieu les  
Garde toujours en bonne santé.*

*À ma neveu **Racim** et ma nièce **Maram***

*« Que Dieu tout puissant vous donne longue vie, beaucoup de santé et  
Vous préserve du mal, Je vous aime ».*

*À mes frères : **Halim, Adel** que j'aime beaucoup.*

*À ma sœur : **Soumia** pour leur support continuel*

*À ma cousine **Tayma** qui m'a toujours encouragé.*

*Un merci particulier pour mes amies **Njoud** et **Amina**.*

*À tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.*

**Soriya**

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction..... 1

### CHAPITRE I : Généralités sur le système immunitaire

<b>1. Définition du système immunitaire.....</b>	<b>4</b>
1.1. L'immunité non spécifique.....	4
1.2. L'immunité spécifique.....	6
<b>2. Les organes lymphoïdes.....</b>	<b>10</b>
2.1. Les organes primaires.....	10
2.1.1. La moelle osseuse.....	10
2.1.2. Le thymus.....	10
2.2. Les organes secondaires.....	12
2.2.1. Les ganglions lymphatiques.....	12
2.2.2. La rate.....	12
2.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).....	14
<b>3. Les cellules du système immunitaire .....</b>	<b>15</b>
3.1 Les cellules de l'immunité non spécifique.....	16
3.1.1. Les phagocytes.....	16
3.1.1.1. <i>Les monocytes</i> .....	16
3.1.1.2. <i>Les macrophages</i> .....	16
3.1.1.3. <i>Les cellules dendritiques</i> .....	17
3.1.1.4. <i>Les polynucléaires ou granulocytes</i> .....	17
3.1.2. Fonctions des phagocytes.....	18
3.1.2.1. <i>La phagocytose</i> .....	19
3.1.2.2. <i>La présentation antigénique</i> .....	20
3.1.2.3. <i>La cytotoxicité des phagocytes</i> .....	20
3.1.2.4. <i>La production des médiateurs</i> .....	20
3.1.3. Les cellules tueuses NK.....	20
3.1.4. Les mastocytes.....	21
3.2. Les cellules de l'immunité spécifique.....	23
3.2.1. Les lymphocytes B.....	23
3.2.1.1. <i>La lymphopoïèse des cellules B</i> .....	24

3.2.1.2. <i>L'activation des lymphocytes B</i> .....	24
3.2.2. Les lymphocytes T.....	25
3.2.2.1. <i>La lymphopoïèse des cellules T</i> .....	25
3.2.2.2. <i>L'activation des lymphocytes T</i> .....	26
<b>4. Les molécules du système immunitaire</b> .....	<b>26</b>
4.1. Les molécules du CMH.....	26
4.2. Les immunoglobulines.....	27
4.3. Le complément.....	29
4.4. Les cytokines.....	30
<b>5. Les types d'immunité spécifique</b> .....	<b>31</b>
5.1. L'immunité passive naturelle.....	31
5.2. L'immunité passive artificielle.....	32
5.3. L'immunité active naturelle.....	32
5.4. L'immunité active artificielle.....	32
<b>6. Les déficits du système immunitaire</b> .....	<b>32</b>
6.1. Les déficits immunitaires pathologiques.....	32
6.1.1. Hypersensibilité.....	32
6.1.2. Auto-immunité.....	33
6.1.3. Immunosuppression .....	34
6.2. Les déficits immunitaires primitifs.....	35
6.2.1. Les déficits de l'immunité non spécifique.....	36
6.2.2. Les déficits de l'immunité spécifique.....	37
6.2.2.2. <i>Les déficits de l'immunité humorale</i> .....	37
6.2.2.2. <i>Les déficits de l'immunité cellulaire</i> .....	37
6.2.2.3. <i>Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS)</i> .....	37
6.2.3. Les conséquences des déficits immunitaires primitifs.....	38

## **CHAPITRE II : Généralités sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs)**

<b>1. Définition et propriétés des HAPs.....</b>	<b>39</b>
1.1. Définition.....	39
1.1.1. Les hydrocarbures aliphatiques.....	39
1.1.2. Les hydrocarbures aromatiques.....	40
1.1.3. Les autres dérivés des hydrocarbures.....	40
1.2. Propriétés et caractéristiques.....	41
1.2.1. Les propriétés physiques.....	41
1.2.1. Le comportements des hydrocarbures dans l'eau .....	42
<b>2. Sources des HAPs.....</b>	<b>43</b>
2.1. Origine pyrolytique .....	43
2.2. Origine pétrogéniques .....	45
2.3. Origine diagénétiques.....	46
<b>3. Transport et devenir des HAPs dans l'environnement .....</b>	<b>47</b>
3.1. Dispersion dans l'air .....	47
3.2. Dispersion dans le sol .....	47
3.3. Dispersion dans l'environnement aquatique .....	48
3.4. Dispersion dans les sédiments.....	49
<b>4. Exemple de HAPs a haut potentiel toxique.....</b>	<b>49</b>
4.1. Le pyrène.....	50
4.2. Le fluoranthène .....	51
4.3. Le fluorène .....	53
4.4. Le benzo[a]pyrène .....	54
<b>5. Mode d'exposition aux HAPs (Exposition humaine).....</b>	<b>57</b>
5.1. Exposition par voie respiratoire (Exposition par l'air).....	57
5.2. Exposition par voie orale (l'eau, l'alimentation).....	57
5.2.1. Exposition par l'eau.....	57
5.2.2. Exposition par l'alimentation.....	58
5.3. Exposition par voie cutanée.....	58
<b>6. Biodégradation des HAPs.....</b>	<b>58</b>
6.1. Voies aérobiques.....	58
6.1.1. Biodégradation bactérienne.....	58
6.1.2. Bioégradation fongique.....	60
6.2. Voies anaérobiques.....	61

6.2.1. Conditions dénitrifiantes.....	61
6.2.2. Conditions sulfato-réductrices.....	62
6.2.3. Conditions méthanogènes.....	63
6.3. Voies physicochimiques.....	64
<b>7. Métabolisation et élimination corporelle des HAPs.....</b>	<b>65</b>
7.1. Métabolisme et biodégradation des HAPs.....	65
7.1.1. Phase de fonctionnalisation (phase I ).....	65
7.1.1.1. Voie du diol-époxyde.....	66
7.1.1.2. Voie des o-quinones.....	67
7.1.1.3. Voie du radical cation.....	68
7.1.2. Phase de conjugaison (phase II).....	68
7.1.2.1. Les UDP-Glucuronyl-Transférases (UGT).....	69
7.1.2.2. Les Sulfotransférases (SULT).....	69
7.1.2.3. Les Glutathion-S-Transférases (GST).....	69
7.2. Efflux des HAPs (phase III).....	70
<b>8. Estimation des expositions aux HAPs .....</b>	<b>71</b>
8.1. Surveillance atmosphérique.....	72
8.2. Surveillance biologique.....	73
8.2.1. Dosage et quantification.....	73
8.2.1.1. Dans l'environnement.....	73
8.2.1.2. Chez l'Homme.....	73
8.2.2. Biomarqueurs des HAPs.....	73
8.2.2.1. Les biomarqueurs d'exposition.....	73
8.2.2.2. Les biomarqueurs d'effet.....	74
8.2.2.3. Les biomarqueurs de susceptibilité.....	75
8.3. Caractérisation des sources.....	76
8.4. Niveau d'exposition.....	76
8.4.1. Environnement général.....	76
8.4.2. Environnement Professionnel.....	77

## CHAPITRE III : Immunotoxicité des HAPs

<b>1. Effets toxiques pour les organismes.....</b>	<b>78</b>
1.1. Toxicité des HAPs .....	78
1.1.1. Mécanisme d'action toxique .....	78
1.1.2. Toxicité aiguë.....	79
1.1.3. Toxicité chronique.....	79
1.1.4. Effets systémiques.....	79
1.2. Méthodes d'estimation de la toxicité.....	80
1.2.1. Facteurs d'équivalent toxique.....	80
1.2.2. Calcul de risques environnementaux .....	81
1.2.3. Evaluation de la toxicité d'HAPs en mélange.....	81
<b>2. Immunotoxicologie des HAPs.....</b>	<b>82</b>
2.1. Mécanisme d'action toxique.....	82
2.1.1. Le récepteur aux HAPs (RAh).....	82
2.1.2. Régulation des gènes.....	82
2.1.3. Ligands du RAh.....	83
2.1.3.1. Les ligands exogènes.....	83
2.1.3.2. Les ligands endogènes.....	84
2.1.4. Activation du RAh.....	85
2.2. Effets immunotoxiques.....	86
2.2.1. Effets immunosuppresseurs.....	86
2.2.1.1. Effet sur l'immunité non spécifique.....	86
2.2.1.2. Effet sur l'immunité spécifique.....	86
2.2.1.3. Conséquences de l'immunosuppression des HAPs.....	87
2.2.3. Effet pro-inflammatoires.....	87
2.2.4. Réactions d'hypersensibilités.....	88
<b>3. Autres effets pathologiques.....</b>	<b>90</b>
3.1. Génotoxicité et cancérogénicité.....	90
3.2. Fertilité et tératogénicité.....	90
3.2.1. Effets pour le placenta.....	91
3.2.1. Effets pour le fœtus.....	91
3.3. Perturbation endocrinienne.....	91
3.4. Effets neurotoxiques.....	92
<b>Conclusion.....</b>	<b>93</b>

### Références bibliographiques

### Résumé

### Summary

### ملخص

## Liste des abréviations

**3-MC:** 3-Méthylcholanthrène

**ABC:** ATP-binding cassette

**AC :** Anticorps.

**ADCC :** Antibody Dependant Cellular Cytotoxicité.

**AG :** Antigène.

**B[a]P:** Benzo[a]Pyrène.

**BCR :** B cells receptor (récepteur des cellules B).

**BCPR :**Breast cancer resistance protein.

**bHLH/PAS :**basic-Helix-Loop-Helix-Period-Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)-Single-minded.

**BPDE:** 7,8-Dihydro-7,8- dihydroxybenzo[a]pyrène 9,10-oxyde = Benzo[a]pyrène diol époxyde.

**CD :** cellules dendritiques.

**CIRC :** Centre International de Recherche sur le Cancer : IARC en anglais.

**CYP450:** Enzyme de la famille des monooxygénases à cytochromes P450.

**CPA :** Cellule Présentatrice d'Antigène.

**CSH :** Cellule souche hématopoïétique

**CMH I :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I.

**CMH II :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II.

**CSF :** Facteur de Stimulation des Colonie.

**DMBA :** 7,12 dimethylbenz[a]anthracène

**Fla:** fluoranthène.

**GM-CSF:** granulocyte-macrophage colony stimulating factors.

**GST :** Gluthation-S-transférase.

**HAP:** Hydrocarbure Aromatique Polycyclique

**IARC:** International Association for Research on Cancer.

**Ig :** L'Immunoglobuline.

**IL:** Interleukine.

**IFN $\alpha$ :** Interferon-alpha.

**IFN  $\beta$ :** Interféron- Bêta.

**IFN $\gamma$ :** Interferon gamma

**LB:** Lymphocyte B.

**LBD :** Ligand Binding Domain.

**LT:** Lymphocyte T.

**NKR:** Natural Killer Receptors.

**NCR:** Natural Cells Receptors.

**NK:** Cellules Natural killer

**PCBs :** Polychlorobiphényle.

**POP :** Polluants Organiques Persistants.

**PAMP:** Pathogen Associated Molecular Patterns.

**PN :** Polynucléaire Neutrophile.

**PRR :** Pathogen Recognition Receptor.

**RAh :** Récepteur aux hydrocarbures aromatiques polycycliques.

**SUGT :** UDP-glucuronyl transférase.

**TCR :** Récepteur de Cellule T.

**TCD4/T4 :** Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD4 (T auxliard).

**TCD8/T8 :** Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique).

**TCDD: 2,3,7,8- tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine**

**TLR:** Toll-Like Receptor.

**TGF- $\beta$ :** transforming growth factor beta.

**TNF:** tumor necrosis factors.

**ULT :** Sulfotransférase.

**UDP :** Uridine Diphosphate.

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Les acteurs cellulaires de l'immunité innée.....	06
<b>Figure 2 :</b> Les deux types d'immunité adaptative.....	07
<b>Figure 3 :</b> Acteurs et mécanismes du système immunitaire adapté.....	09
<b>Figure 4 :</b> Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse.....	11
<b>Figure 5 :</b> Anatomie et structure du thymus.....	11
<b>Figure 6 :</b> Structure d'un ganglion lymphatique.....	13
<b>Figure 7 :</b> Coupe schématique de la rate.....	13
<b>Figure 8 :</b> Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : plaque de Peyer.....	14
<b>Figure 9 :</b> Schéma de la hiérarchie hématopoïétique chez les vertébrés.....	15
<b>Figure 10 :</b> Monocyte.....	16
<b>Figure 11 :</b> Macrophage.....	17
<b>Figure 12 :</b> La cellule dendritique.....	17
<b>Figure 13 :</b> Les différentes lignées de cellules polynucléaires.....	18
<b>Figure 14 :</b> Principales étapes de la phagocytose d'une bactérie.....	19
<b>Figure 15 :</b> Récepteurs et fonctions effectrices d'une cellule NK.....	21
<b>Figure 16 :</b> Schéma d'un mastocyte en état de repos et en état d'activité.....	22
<b>Figure 17 :</b> Aspect d'un lymphocyte B et ses récepteurs.....	23
<b>Figure 18 :</b> Structure moléculaire du CMH classe I et classe II.....	27
<b>Figure 19 :</b> Structure schématique d'un anticorps.....	28
<b>Figure 20 :</b> Les cinq classes d'immunoglobulines.....	29
<b>Figure 21 :</b> L'action des différentes voies d'activation du complément.....	30
<b>Figure 22 :</b> L'immunité adaptative passive et active.....	31
<b>Figure 23 :</b> Mécanismes physiopathologiques à l'origine des MAI dans les déficits immunitaires.....	35
<b>Figure 24 :</b> Principaux déficits immunitaires héréditaires.....	36

<b>Figure 25 :</b> Différentes sources de production et contamination de l'environnement par les HAPs.....	<b>49</b>
<b>Figure 26 :</b> Structure chimique de 16 HAP jugés à risques par l'U.S.E.P.A.....	<b>50</b>
<b>Figure 27 :</b> Propriétés physico-chimiques de l'HAP pyrène (a) et fluoranthène (b).....	<b>52</b>
<b>Figure 28 :</b> Les principales voies de contamination des aliments par le B[a]P.....	<b>55</b>
<b>Figure 29:</b> La voie métabolique de dégradation du Naphtalène par des enzymes bactériennes.. .....	<b>59</b>
<b>Figure 30 :</b> Métabolisme du phénanthrène par différentes espèces de champignons.....	<b>61</b>
<b>Figure 31 :</b> Voie réductrice proposée de la biodégradation du naphtalène.....	<b>63</b>
<b>Figure 32 :</b> Voie des diol-époxydes.....	<b>66</b>
<b>Figure 33 :</b> Voie des <i>o</i> -quinones.....	<b>67</b>
<b>Figure 34 :</b> Formation du radical cation du B[a]P.....	<b>68</b>
<b>Figure 35 :</b> Principales réactions de phase II catalysées par les UGT (A), les SULT (B) et les GST (C).....	<b>70</b>
<b>Figure 36 :</b> Les différents niveaux de surveillance des HAPs.....	<b>71</b>
<b>Figure 37 :</b> Les différents niveaux de mesure et d'influence des 3 grandes catégories de Biomarqueurs dans l'organisme.....	<b>75</b>
<b>Figure 38 :</b> Les domaines des facteurs de transcription de la famille bHLH/PAS.....	<b>83</b>
<b>Figure 39 :</b> Structures de différents ligands exogènes du RAh.....	<b>84</b>
<b>Figure 40:</b> Structures des différents ligands potentiels endogènes du RAh.....	<b>84</b>
<b>Figure 41:</b> Activation du RAh par le ligand (B[a]P) et induction de gènes cibles.....	<b>85</b>
<b>Figure 42 :</b> Les HAPs et pathogenèse de l'asthme / voies d'exacerbation.....	<b>89</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Classification d'hypersensibilité d'après Coombs et Gell.....	<b>34</b>
<b>Tableau 2:</b> Propriétés physico-chimiques et biologiques des principaux HAPs.....	<b>44</b>
<b>Tableau 3 :</b> Sources anthropiques d'HAPs.....	<b>46</b>
<b>Tableau 4 :</b> Valeur d'écotoxicité aiguë et chronique pour diverses espèces envers le fluoranthène.....	<b>52</b>
<b>Tableau 5 :</b> Valeur d'écotoxicité aiguë et chronique pour diverses espèces envers le fluorène.....	<b>53</b>
<b>Tableau 6 :</b> Caractéristiques physico-chimique du benzo[a]pyrène (B[a]P).....	<b>55</b>
<b>Tableau 7 :</b> Concentration en BaP dans les aliments consommés en France.....	<b>56</b>

## **Introduction**

L'homme fait partie des organismes les plus complexes de la biosphère, il demeure exposé en permanence aux agressions microbiennes, virales et parasitaires susceptibles de détériorer sa vitalité et sa santé. Pour cette raison, il dispose d'un nombre considérable de cellules et de composants solubles assurant sa protection et son intégrité. L'ensemble forme un réseau complexe qui est le système immunitaire. Ce système développé au cours de l'évolution des espèces par de nombreuses interactions hôtes-agents infectieux, doit contribuer efficacement au maintien de l'intégrité de l'organisme hôte en éliminant les constituants étrangers (virus, bactéries, parasites et autres microorganismes, greffes, allergènes) ainsi que les constituants du "soi" modifiés ou altérés pouvant nuire à l'état général du corps (**Lounis et al., 2011**).

Cependant, ce système peut être la cible d'une multitude de constituants de l'environnement qui peuvent englober des molécules et substances chimiques étrangères à l'organisme désignées sous le terme générique de xénobiotiques, incluant en particuliers les polluants de l'air et les émissions industriels tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) (**Déséchalliers, 2016**).

Les HAPs représentent une classe importante de polluants environnementaux, désignés sous le terme : polluants organiques persistants (POP), dont seize composés ont été considérés par l'organisation US-EPA (United State- Environmental Protection Agency) comme polluants prioritaires (**Paris, 2017**). Les HAPs peuvent avoir des origines naturelles ou anthropiques. Ils proviennent principalement de l'utilisation des énergies fossiles (pétrole, gaz, charbon) et de la combustion incomplète de matières organiques (feux de forêts, éruption volcanique, etc.). En milieu urbain, les sources principales de l'émission des HAPs correspondent à la combustion des carburants des véhicules, aux chauffages et aux rejets industriels. Ils sont surtout très présents dans les sites des usines à gaz, les sites de cokéfaction et de carbochimie. Les sols et les eaux sont également touchés par cette pollution suite à des dépôts atmosphériques ou des déversements accidentels de type créosote ou d'hydrocarbures (**Bogey, 2018**).

Désormais largement répandus, la concentration des HAPs dans l'environnement a fortement augmenté depuis déjà plus d'un siècle. Les HAPs, présentent un risque toxicologique important même à de faibles concentrations, notamment par leurs propriétés cancérigènes et/ou mutagènes. Du fait de leur forte hydrophobicité liée à la présence de noyaux aromatiques, ces molécules s'adsorbent fortement aux matières particulaires rendant

leur élimination et/ou leur transformation par réaction chimique difficile (**Gabet, 2014**). De plus, les HAPs sont peu biodégradables car faiblement bio-disponibles, ce qui les rend persistants dans l'environnement. Ainsi leur sort dans l'environnement est devenu un sujet préoccupant. En France, par exemple, bien qu'il y ait environ 3735 sites industriels pollués recensés, dont 16% sont fortement contaminés par les HAPs, il n'existe actuellement aucun décret concernant les concentrations limites en HAPs présents dans les sols. Toutefois, ce manque de réglementation est compensé par la mise en place de valeurs de constat d'impact (VCI) qui représentent des valeurs cibles au-delà desquelles des études doivent être mises en œuvre (**BASOL, 2004**).

De nombreux polluants naturels domestiques ou industriels contiennent des HAPs, et l'exposition humaine aux polluants de l'environnement est actuellement largement reconnue comme facteur de risque pour de nombreuses pathologies comme les maladies allergiques et cancéreuses et est devenue, de ce fait, une préoccupation majeure en santé publique. Parmi ces polluants, les HAPs semblent particulièrement alarmants, du fait de leur présence abondante dans l'environnement et de leurs effets toxiques bien documentés. En effet, jusqu'à présent les effets toxicologiques de tous les HAPs sont encore mal connus, et les recherches sur leurs effets biologiques ont surtout porté sur la cancérogénicité. Les données expérimentales disponibles chez l'animal ont montré que certains HAPs pouvaient induire spécifiquement de nombreuses répercussions sanitaires, en particulier des effets systémiques (effets hépatiques, hématologiques, immunologiques, neurologiques et développement d'athérosclérose) et/ou des effets sur la reproduction ainsi que des effets génotoxiques et cancérogènes (**INERIS, 2003**). Quelques rares données disponibles chez l'Homme permettent de connaître les effets induits par un mélange d'HAPs et ainsi de prendre en compte les interactions entre les molécules, susceptibles de modifier la toxicité du mélange. Cependant, étant donné la diversité des sources d'émission d'HAPs, la composition chimique des mélanges auxquels sont exposés les individus peut considérablement varier. Il est alors difficile de prédire et d'évaluer les relations dose-réponse induites par tous les mélanges (**Ramesh et al., 2004**).

La toxicité des HAPs sur le système immunitaire pourrait contribuer à des effets néfastes sur la santé humaine. En effet, ce système qui nous protège des agressions extérieures, est en première ligne face à une exposition permanente à des contaminants environnementaux tellement diversifiés. Son affaiblissement est aujourd'hui largement reconnu quant au développement de nombreuses pathologies liées aux polluants persistants de l'environnement ; les effets délétères provoqués par les HAPs à la suite d'une exposition

professionnelle, sont en fait à l'origine de nombreux effets immunotoxiques qui deviennent ces dernières années plus envisageables, incluant divers troubles physiologiques de l'organisme pouvant favoriser des anomalies graves et chroniques qui s'ajoutent aux manifestations asthmatiques sévères, à savoir l'immunodéficience, l'immunosuppression, l'hypersensibilité chimique multiple et l'auto-immunité, ainsi que des tumeurs malignes (des cancers du poumon, de la vessie et de la peau) dues aux expositions régulières à de très fortes concentrations d'HAPs en milieu professionnel (**Genies, 2006**).

Des études en laboratoire, réalisées sur des modèles animaux, ont permis au CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) de classer certains HAPs en fonction de leur cancérogénicité. Parmi eux, le Benzo[a]pyrène qui est considéré comme le plus cancérogène (**Sparfel, 2016**). Bien que les approches de terrain et expérimentales ont permis de déterminer un grand nombre d'effets et de mécanismes d'action des HAPs, elles ne reflètent cependant pas les conséquences d'une exposition à des mélanges complexes. De plus, les études de terrain peuvent prendre en compte plusieurs facteurs interagissant avec la toxicité des composés, tandis que les expositions en laboratoire sont souvent peu représentatives de l'environnement avec des composés purs ou des concentrations élevées (**Saas, 1997**).

L'objectif de ce travail bibliographique est de présenter, à travers le premier chapitre, les notions fondamentales concernant le système immunitaire et ces principaux composants. Dans le deuxième chapitre, nous réaliserons une revue de la littérature sur les HAPs : Qui sont-ils et quelle est leur toxicité? Comment sont exposées les populations et comment surveiller les niveaux biologiques d'exposition. Enfin, dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons particulièrement à l'effet immunotoxique des HAPs et leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire, sans oublier de citer d'autres pathologies dues à ces polluants et leur impact sur la santé publique.

## **1. Définition du système immunitaire**

L'immunité désigne la capacité de l'organisme à se défendre contre des substances étrangères telles que les agents infectieux (bactérie, virus, parasite, etc.) Il s'agit d'un état équilibré de l'organisme multicellulaire qui doit assurer des défenses biologiques efficaces pour combattre l'infection, la maladie ou toute autre invasion biologique indésirable, tout en maintenant une tolérance adéquate pour éviter les allergies et les maladies auto-immunes [1].

Il existe deux types de réponse immunitaire : une immunité naturelle (innée) et une immunité adaptative (acquise). La première constitue une défense spontanée, rapide et non spécifique ne nécessitant pas de contact préalable avec l'antigène extérieur. La seconde est une réponse spécifique qui ne peut être mise en action que lorsque les lignes de défense préliminaires sont en cours d'être dépassées. Cette défense confère à l'organisme une protection plus tardive et plus durable (**Travers et al., 2001 ; Benzair, 2013**).

### **1.1. L'immunité non spécifique (innée)**

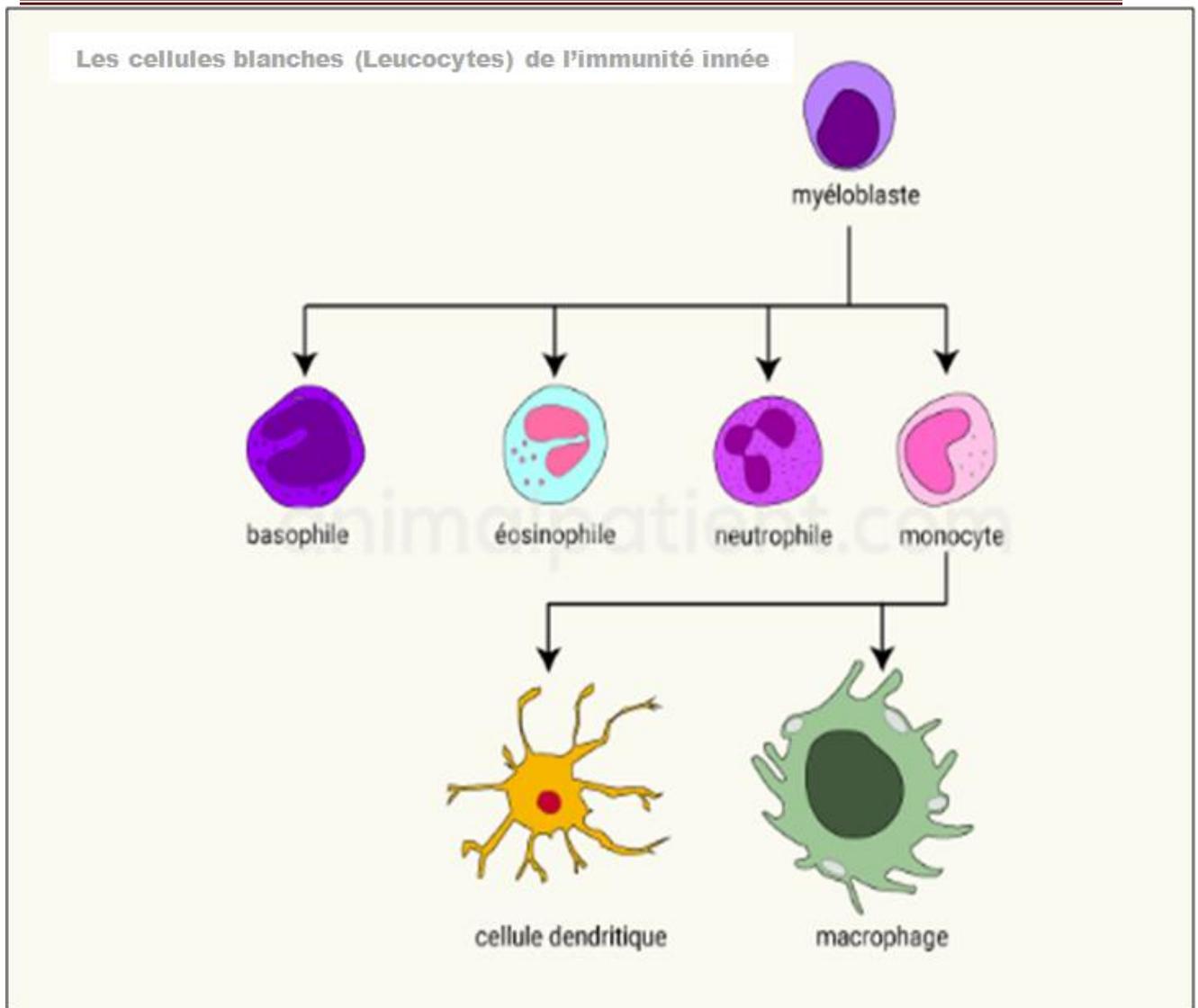
L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les attaques des agents infectieux. Elle reconnaît les molécules du non soi et agit de manière indépendante de la nature précise de l'antigène, ce qui lui confère une certaine polyvalence. Son mode d'action reste le même quel que soit l'agent infectieux rencontré, et est basé sur le processus de phagocytose qui est entretenue souvent par la réaction inflammatoire. Par contre, elle ne s'améliore pas lors de contacts répétés avec le même pathogène. L'immunité innée n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle permet à l'organisme de mener à bien une première défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais après un délai de 5 à 7 jours (**Travers et al., 2001**).

Cette immunité est assurée par une première ligne de défense qui consiste en une barrière chimique libérant au niveau de la peau des sécrétions qui contiennent des peptides et des protéines à activité lytiques dont les défensives et les lysozymes. La flore commensale de l'intestin constitue quant à elle une barrière microbiologique contrôlant l'invasion des bactéries pathogènes en sécrétant des protéines antibactériennes appelées colicines (**Pavlovic, 2018**). Lorsque les barrières anatomiques sont franchies par un pathogène, il rencontrera nécessairement des cellules résidentes et circulantes de l'immunité innée qui assurent la protection des tissus (macrophages, monocytes, mastocytes, polynucléaires et cellules dendritiques (CD). D'autres cellules immunitaires, les cellules NK "Natural Killer" appelées aussi cellules tueuses reconnaissent des cellules cancéreuses ou infectées en

produisant des substances chimiques qui endommagent et détruisent les tumeurs et les cellules atteintes généralement de virus (**Penaud, 2014**).

Pour se défendre contre tout corps étranger, les cellules de l'immunité innée reconnaissent des signaux de danger d'origine pathogénique, les PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern), grâce à des récepteurs hautement conservés PRR (Pattern Recognition Receptor) membranaires ou cytoplasmiques. Les PRR exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée regroupent plusieurs familles de récepteurs qui discernent le soi du non soi. Ils peuvent être divisés en trois groupes, les PRR solubles, les PRR d'endocytose et les PRR de signalisation dont les TLR (Toll-Like Receptor) impliqués dans des processus d'activation des cellules du système immunitaire inné, avec production de cytokines pro-inflammatoires et immunostimulantes. L'interaction entre les PRR et leurs ligands qui peuvent être de différentes natures (LPS bactérien et TLR4, ARN viral et TLR7, résidus sucrés fongiques et récepteurs aux mannosés...) initie des voies de signalisation intracellulaire capables de déclencher la phagocytose et activer les cellules immunocompétentes qui mettent en place leurs fonctions effectrices (**Pavlovic, 2018**).

Pour attirer puis activer les acteurs cellulaires de l'immunité innée (**Fig. 1**) sur le site de l'infection où elles participent directement à l'élimination du pathogène, l'organisme a besoin de produire par le biais d'autres cellules immunitaires des molécules protéiques solubles, de petites tailles, appelées cytokines ayant pour rôle principal de renforcer l'activation des cellules effectrices pour enclencher la phagocytose ou la dégranulation des mastocytes et des basophiles. D'autres cytokines ayant un rôle chimiotactique, les chimiokines, sécrétées par les cellules activées par la présence de microorganismes vont attirer de nouvelles cellules à partir du sang sur le site de l'infection, et assurent la communication entre plusieurs lignées cellulaires afin d'amplifier la réponse immunitaire. En outre, des protéines spécifiques dites protéines de la phase aiguë sont sécrétées en grande quantité lors d'une infection, par certaines cellules de l'immunité innée, en facilitant la fixation des molécules du complément sur les éléments pathogènes et ainsi favorisent l'élimination rapide du pathogène (**Janeway et al., 2004 ; Rabhi, 2017**).



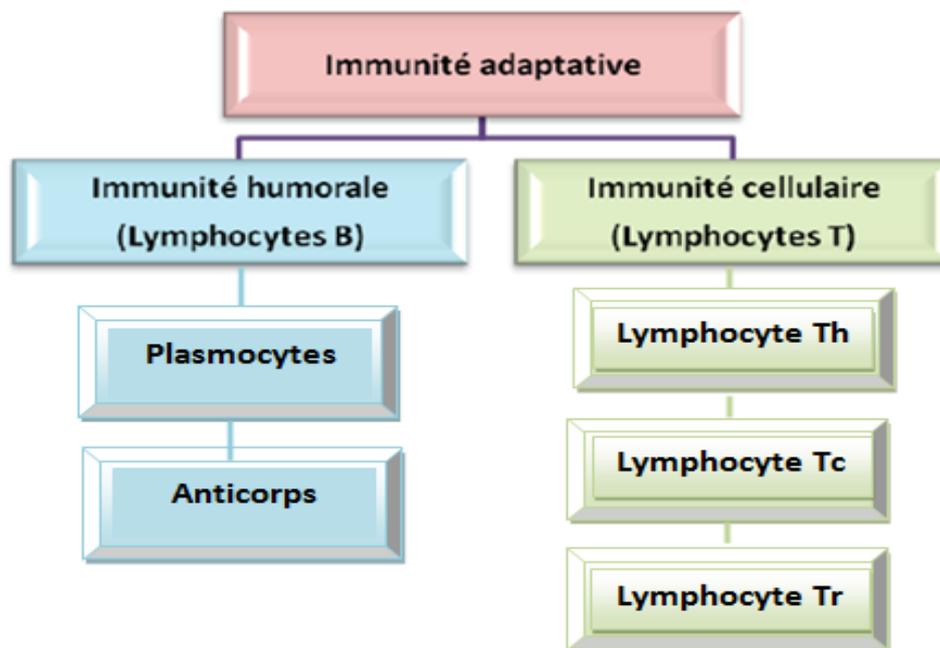
**Figure 1** : Les acteurs cellulaires de l'immunité innée [2].

## 1.2. L'immunité spécifique (adaptative)

La réponse immunitaire innée n'est pas toujours efficace contre certains agents pathogènes plus dangereux, qui peuvent franchir rapidement les premières lignes de défense antibactérienne et envahissent les tissus et parfois les cellules. Dans ce cas, lorsque l'infection se poursuit, une évolution vers une défense plus spécifique est alors requise : c'est l'activation de l'immunité adaptative (ou acquise) à travers la présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes qui font partie de la défense immunitaire innée (Roitt *et al.*, 2002). Ces cellules présentatrices sont essentielles pour activer l'immunité adaptée qui agit par l'intermédiaire de cellules spécialisées, les lymphocytes B et T. Ces derniers lymphocytes se divisent en T auxiliaires CD4<sup>+</sup> (Th) et T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> (Tc) et T régulateurs (Tr).

La réponse adaptée se distingue de la réponse innée par une haute spécificité de reconnaissance ainsi qu'une capacité de mémoire lors d'infections subséquentes. En effet, les lymphocytes T qui ont déjà été activés lors d'une infection précédente resteront dans la circulation plusieurs années. Lors d'infections subséquentes par les mêmes antigènes, ces lymphocytes pourront s'activer de façon plus rapide que leur contrepartie naïve. On croit qu'elles n'ont pas besoin d'autant de signaux de costimulation que les cellules naïves, accélérant d'autant leur réactivation lors d'infections subséquentes (Goldsby *et al.*, 2001).

On distingue deux types d'immunité adaptative, dénommés immunité humorale et immunité cellulaire (Fig. 2), qui font intervenir différentes cellules et molécules et sont destinés respectivement à opposer une défense aux microbes extracellulaires et aux microbes intracellulaires (Abbas *et al.*, 2013).



**Figure 2** : Les deux types d'immunité adaptative

Les cellules ou lymphocytes B (LB) assurent l'immunité humorale en reconnaissant directement un antigène via leur anticorps membranaire. Lorsqu'elles rencontrent leur cible, elles s'activent et se divisent en deux populations qui donneront les cellules sécrétrices d'anticorps, les plasmocytes, et des cellules B à mémoire qui se réactiveront plus rapidement dans l'éventualité d'une seconde rencontre avec le même antigène. Les plasmocytes élaborent et sécrètent les anticorps. Ces derniers sont des protéines de haut poids moléculaire capables de reconnaître une cible (antigène) spécifique et ce, à travers les milliers présents sur une seule cellule étrangère. Ces

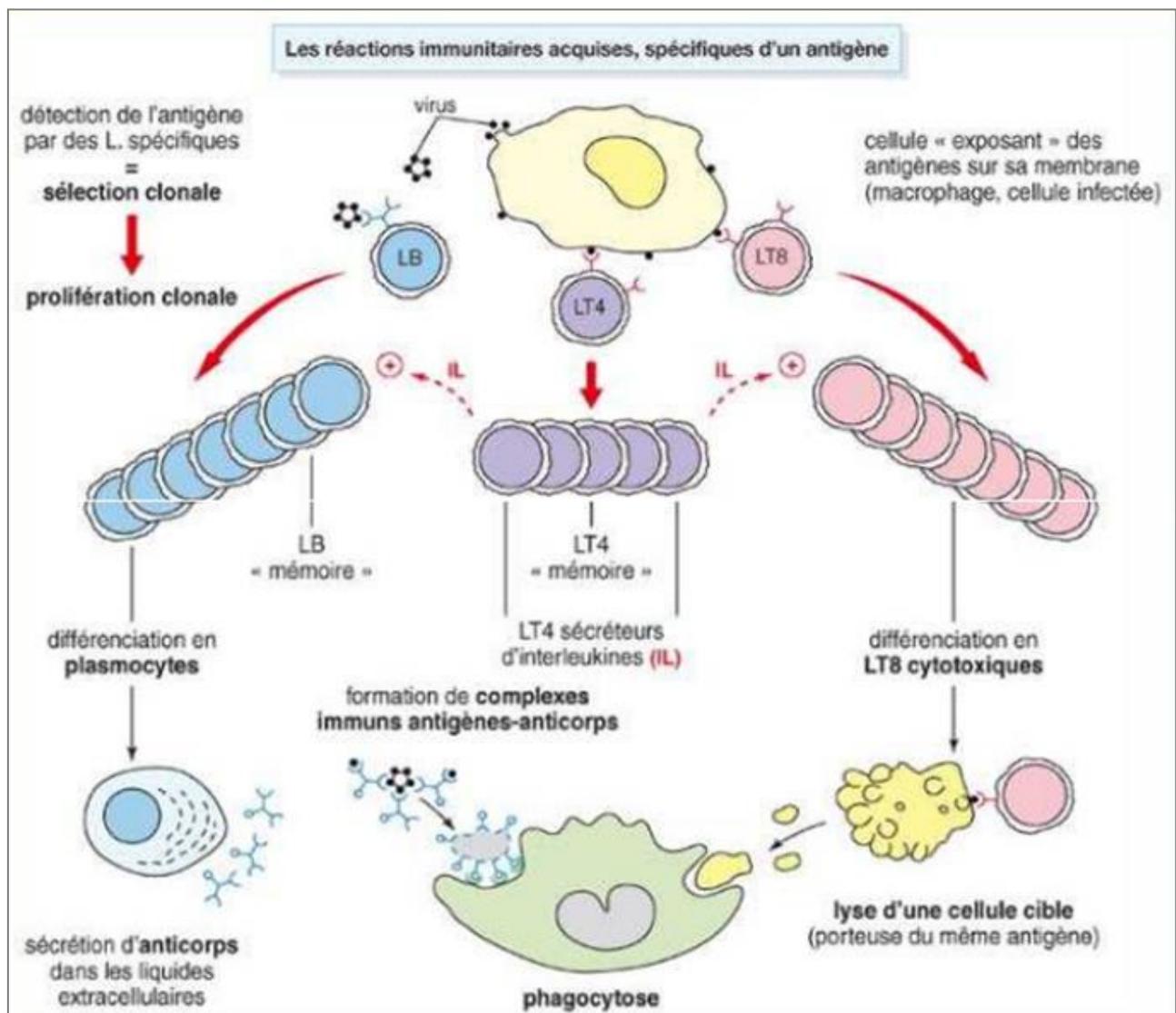
anticorps seront libérés dans la circulation et pourront favoriser l'élimination des pathogènes de plusieurs façons par neutralisation, opsonisation, ou par l'activation du complément (**Goldsby et al., 2001**).

Les lymphocytes T (LT) dont la biologie est différente par rapport à celle des lymphocytes B dans la mesure où ces cellules ne peuvent pas s'activer directement en rencontrant un pathogène. En effet, leurs récepteurs membranaires ne sont pas des anticorps à proprement parler comme c'est le cas des lymphocytes B. Leur activation requière alors l'action de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), comme les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B (**Goldsby et al., 2001**). Les lymphocytes T une fois activés se divisent en LT auxiliaires CD4<sup>+</sup> (Th) et T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> (Tc) et LT régulateurs (Tr). L'activation des LT en LT auxiliaires (LTh CD4<sup>+</sup>) et LT cytotoxiques (LTc CD8<sup>+</sup>) se fait au sein des organes lymphoïdes secondaires en association avec des CPA exprimant à leur surface des molécules du CMH. Les (LTh CD4<sup>+</sup>) reconnaissent les antigènes présentés sous forme d'un peptide exogène par les molécules du CMH de classe II exprimées à la surface d'une CPA. Les LTc CD8<sup>+</sup> reconnaissent les antigènes sous forme d'un peptide endogène via des molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de CPA, de cellules tumorales ou infectées par un pathogène intracellulaire (**Kimzey et al., 1976**).

Les LTh activés, libèrent des cytokines qui permettent la communication entre les différentes cellules du système immunitaire, en véhiculant des signaux de croissance, de différenciation et d'activation afin d'orienter la réponse vers celle qui sera la plus appropriée à l'élimination du pathogène. Si le pathogène est intracellulaire (virus, bactérie ou parasite par exemple), les LTh vont se différencier en lymphocytes Th1 sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-2, l'IL-12 et l'IFN $\gamma$ , qui vont stimuler une réponse à médiation cellulaire avec comme effecteurs principaux les LTc, les cellules dendritiques, les cellules NK et les macrophages activés (**Chapel et al., 2004**). Ces interleukines permettent à la fois la différenciation massive des LT4 actives en lymphocytes T auxiliaire (LT helper) et l'activation de leur prolifération, mais aussi la formation des LT4 mémoires qui serviront à une réponse plus rapide si l'organisme rencontre un nouvel antigène (**Fig. 3**).

Par ailleurs, les lymphocytes TCD8<sup>+</sup> une fois activés par les CPA, ils se multiplient par mitose et se différencient en LT cytotoxique (LTc) ou en LT8 mémoires qui vont servir à reconnaître spécifiquement si l'organisme rencontré est un nouveau antigène ou non. Cette multiplication et cette différenciation est sous le contrôle de l'IL-2 sécrétée par les LTh. Les LTc sont capable de reconnaître les cellules infectées par les agents pathogènes grâce à leur

récepteur, puis les détruisent en libérant des cytotoxines en induisant une cytolysse ou en libérant des médiateurs chimiques qui vont entrainer le suicide de la cellule ou l'apoptose (Kimzey et al., 1976). Les LTc activés peuvent aussi exprimer le ligand de Fas, qui enclenchera l'apoptose des cellules devenues dangereuses pour l'organisme exprimant un récepteur Fas à leur surface. En plus, les cellules NK qui dérivent de la lignée des LT, mais ne possèdent pas de récepteur spécifique d'antigène, sont spécialisées dans l'élimination des cellules anormales (cellules cancéreuses ou infectées par un antigène) par effet cytotoxique. (Gueguinou et al., 2009).



**Figure 3** : Acteurs et mécanismes du système immunitaire adapté [3].

## **2. Les organes lymphoïdes**

Il existe deux organes lymphoïdes : les organes lymphoïdes primaires ou centraux qui représentent le site de production et de maturation des cellules lymphoïdes et les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques qui sont le site de la rencontre des cellules de la défense immunitaire avec l'agent extérieur à l'organisme.

### **2.1. Les organes primaires**

La moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'Homme adulte. Ces deux organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire, notamment des lymphocytes matures (**Espinosa et Chillet, 2006**).

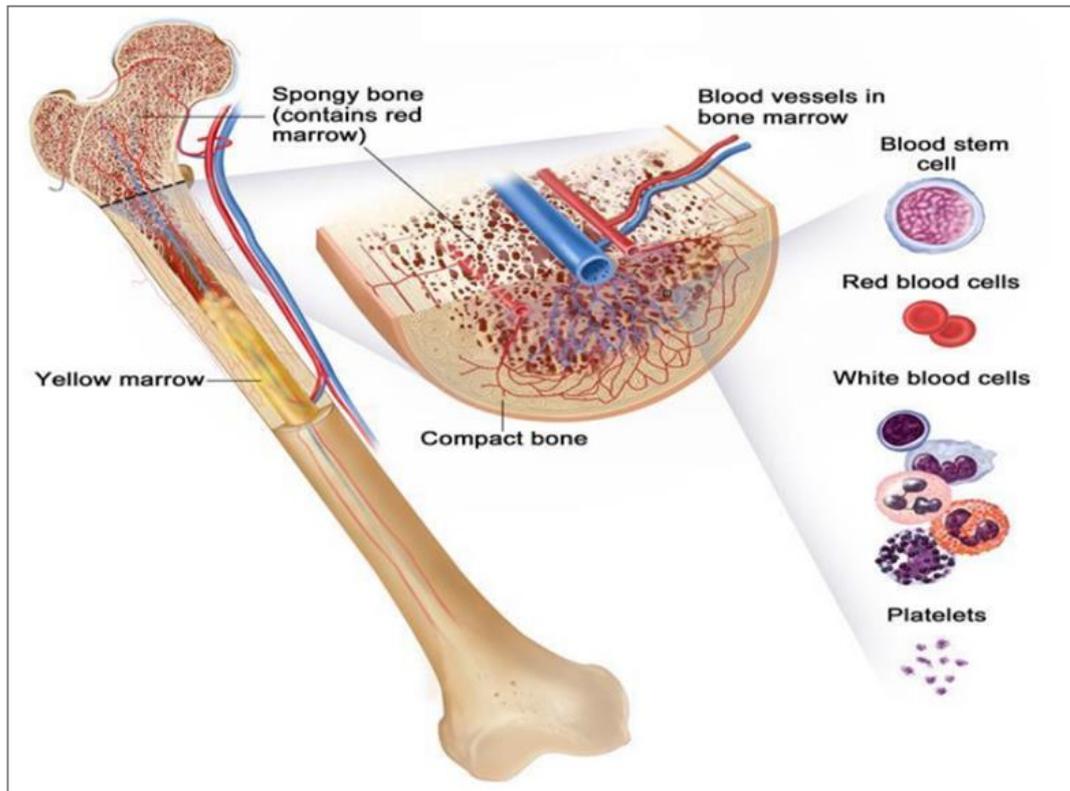
#### **2.1.1. La moelle osseuse**

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique présent dans les os longs (**Fig. 4**) et le squelette axial. Ce tissu est le siège de l'hématopoïèse, on y retrouve toutes les lignées sanguines (**Male, 2005**). C'est la source des précurseurs de toutes les populations lymphocytaires et les cellules phagocytaires (LB, LT, Granulocytes et cellules présentatrices d'antigènes CPA). C'est aussi le lieu de la prolifération cellulaire et la différenciation des monocytes et des LB. Les précurseurs des LT vont ensuite migrer vers le thymus pour accomplir leur maturation (**Pailloux, 2006**).

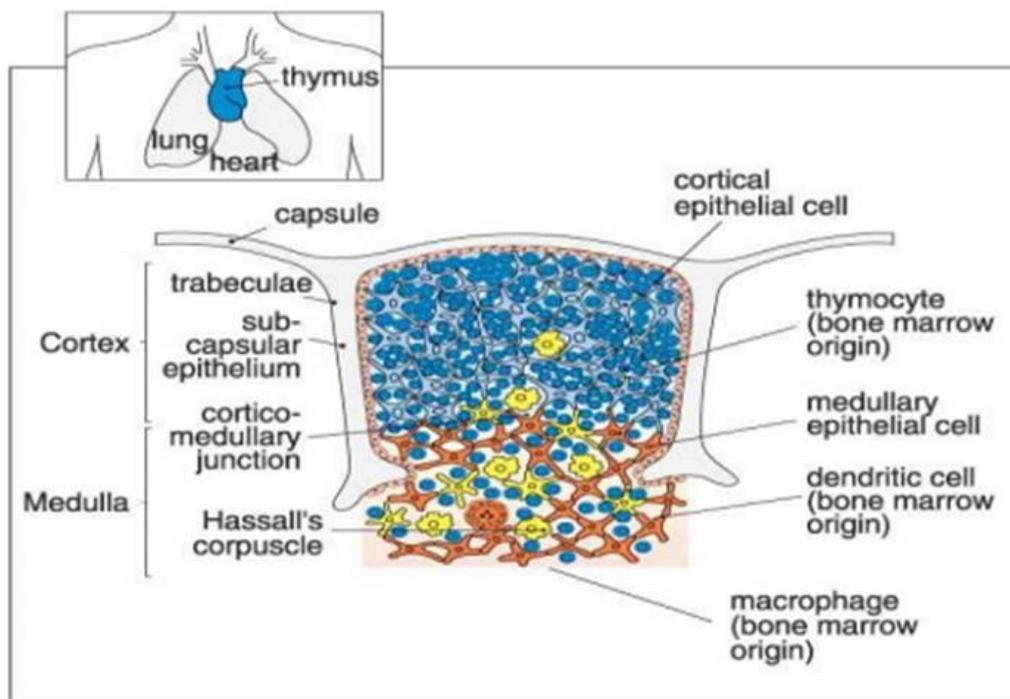
#### **2.1.2. Le thymus**

Le thymus est un organe lymphoïde de couleur blanchâtre situé à la base du cou. Il est constitué de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif et chaque lobe contient plusieurs lobules. Un lobule est constitué de deux parties (**Fig. 5**) : la partie externe (le cortex) où se trouvent les lymphocytes immatures (tymocytes) qui prolifèrent activement, et la partie interne (la medulla) qui contient les lymphocytes matures. Les cellules épithéliales nourrissent les LT jusqu'au stade de leur maturation. Les LT matures passent ensuite dans la circulation sanguine pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires.

Cet organe qui se développe pendant l'enfance et régresse à l'âge adulte aura pour rôle principal la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel (**Espinosa et Chillet, 2016**).



**Figure 4** : Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse [4].



**Figure 5** : Anatomie et structure du thymus [5].

## 2.2. Les organes secondaires

Ils sont le lieu de concentration des antigènes présents dans la lymphe (les ganglions), le sang (la rate), ou les muqueuses (tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, MALT). C'est au niveau de cet organe qu'il va se produire des rencontres privilégiées entre l'antigène et les différentes cellules participant à la réaction immunitaire (**Béné et al., 2013**).

### 2.2.1. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des amas de cellules placés tout le long de la circulation lymphatique, formant des masses discrètes de tissu fibro-vasculaire enfermé dans un vaisseau lymphatique (**Fig. 6**). Sur une coupe de ganglion, on distingue trois zones :

- Le cortex externe (zone sous capsule) : riche en LB immatures qui prolifèrent très vite.
- Le cortex profond (zone paracorticale) : Contient des LT matures à très faible division cellulaire, et des macrophages. C'est une zone T-dépendante.
- La zone médullaire : C'est une zone mixte qui contient des LT, des LB et de nombreux macrophages et plasmocytes.

A l'intérieur des ganglions lymphatiques, circule la lymphe qui est collectée au niveau des interstices des organes ; ainsi lors d'une infection ou inflammation les cellules du système immunitaire notamment les cellules présentatrice d'antigènes, les lymphocytes, les macrophages, y sont amenés par la circulation du liquide lymphatique afin de combattre les agents pathogènes et permettent le développement de la réponse immunitaire (**Rodolph et al., 2005**).

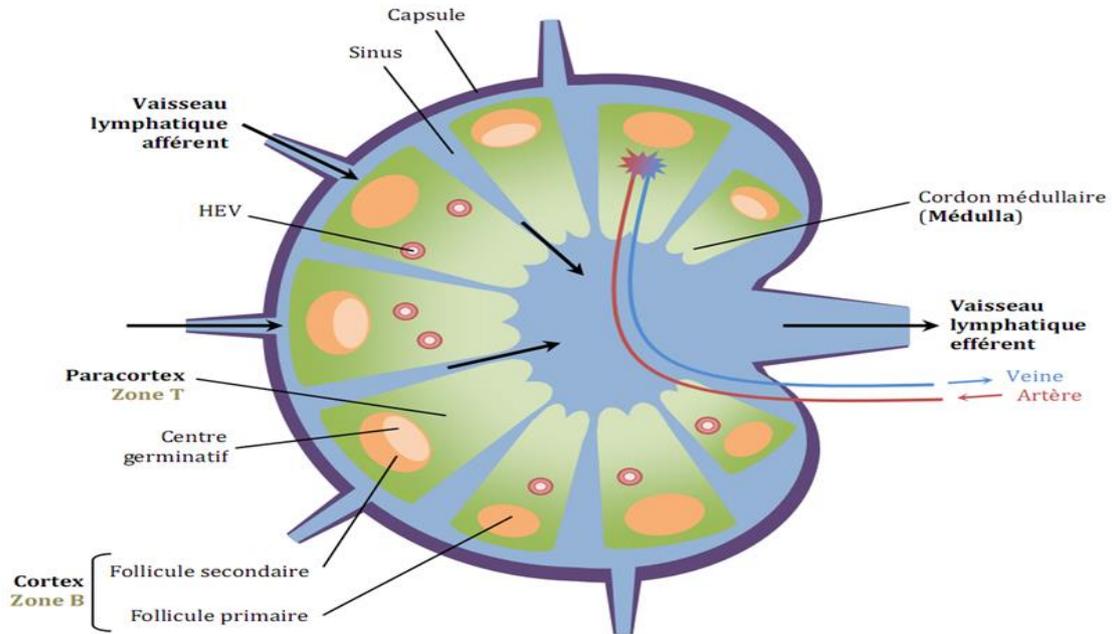
### 2.2.2. La rate

La rate est un filtre volumineux, de couleur rouge foncé, située dans la loge sous diaphragmatique gauche. C'est un organe vasculaire, placé sur la circulation sanguine qui capte les antigènes transportés par le sang. Il est entouré d'une capsule mince et résistante d'où partent des cloisons délimitant deux régions (**Fig. 7**) :

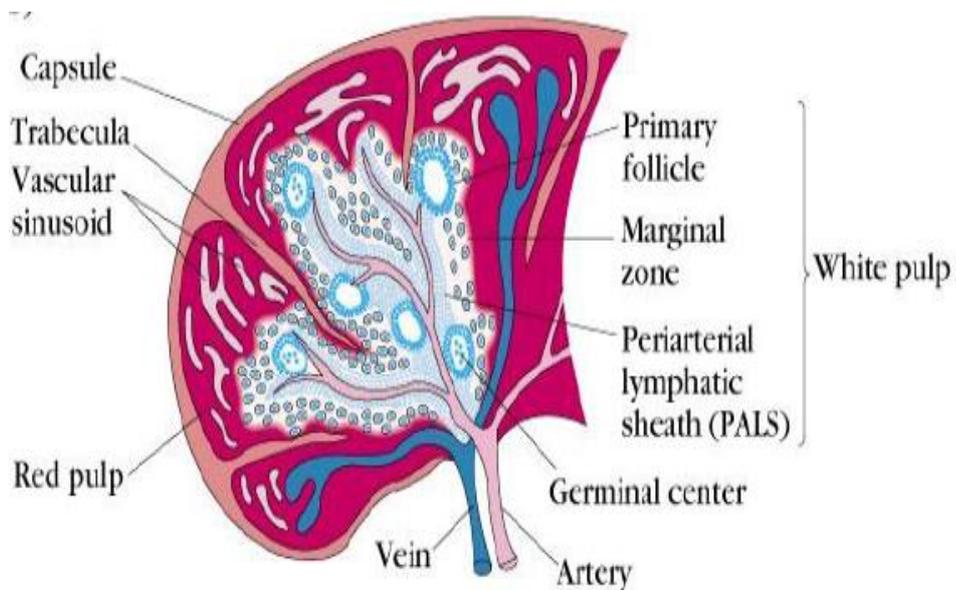
- La pulpe rouge qui est le site de destruction des vieilles hématies et le stockage des jeunes hématies ;
- La pulpe blanche qui correspond au tissu lymphoïde comportant des LT, des follicules I<sup>aire</sup> et II<sup>aire</sup> de LB stimulés (centre germinatif) ainsi que des macrophages (**Noroy, 2003**).

Cet organe joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des ganglions lymphatiques dans les réponses dirigées contre les antigènes transportés par la lymphe. Le sang pénétrant dans la rate est filtré par un réseau de canaux. Les antigènes transportés par le sang sont capturés et

concentrés par les cellules dendritiques et les macrophages dans la rate. En plus, ce dernier est un organe très vascularisé (riche en vaisseaux) qui permet de renvoyer les cellules différenciées dans la circulation sanguine (Abbas *et al.*, 2016).



**Figure 6 :** Structure d'un ganglion lymphatique [6].



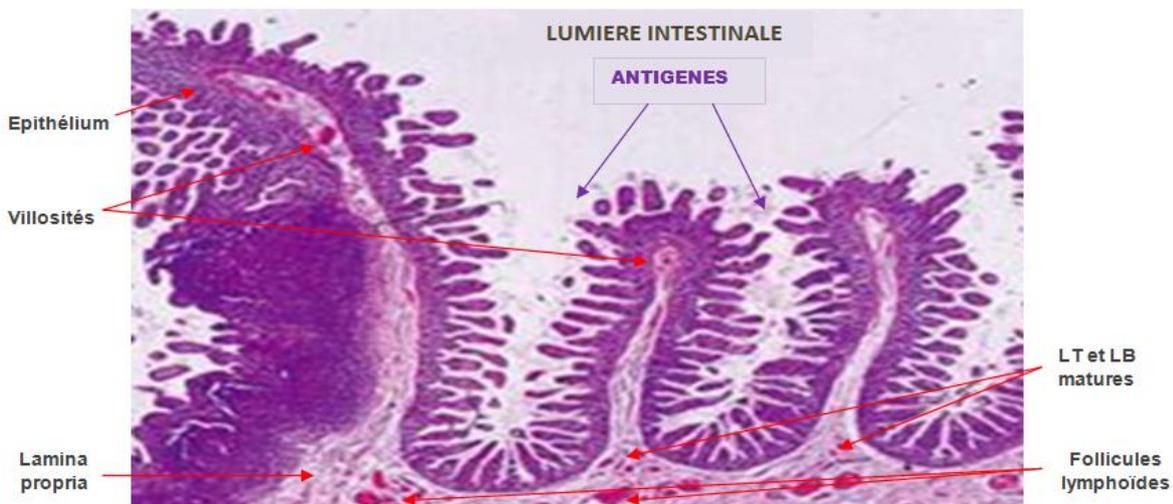
**Figure 7 :** Coupe schématique de la rate [7].

### 2.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Les MALT "Mucosal associated lymphoïd tissue" sont des tissus lymphoïdes peu denses avec de petits amas de LB et LT qui tapissent la surface des organes muqueux tels que les intestins, les amygdales, les végétations adénoïdes, l'appendice et les plaques de Peyer de l'intestin grêle (**Fig. 8**) ; ils sont les plus exposés aux antigènes externes. Leur rôle principal est d'empêcher la pénétration des antigènes externes en les captant et les présentant aux lymphocytes (**Kuby, 2014**).

On distingue deux principaux MALT selon la muqueuse concernée :

- Les amygdales qui ne sont que des formations lymphoïdes à nombre pair, situées à l'entrée des voies respiratoires, jouant un rôle important dans la capture et la neutralisation des antigènes qui viennent de la respiration ou des aliments. Elles sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié qui forme des invaginations appelées cryptes au niveau desquels on observe des zones caractérisées par la présence de LB et des nappes diffuses de LT.
- Les plaques de Peyer qui forment des agrégats de follicules présents au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. Ces follicules sont caractérisés par la présence de LB et LT. En plus de ces lymphocytes, la plaque de Peyer abrite différents types de cellules immunitaires (cellules dendritiques, macrophages, cellules présentatrices d'antigènes) capables de récupérer des antigènes du tube digestif (**Owen et al, 2014**).

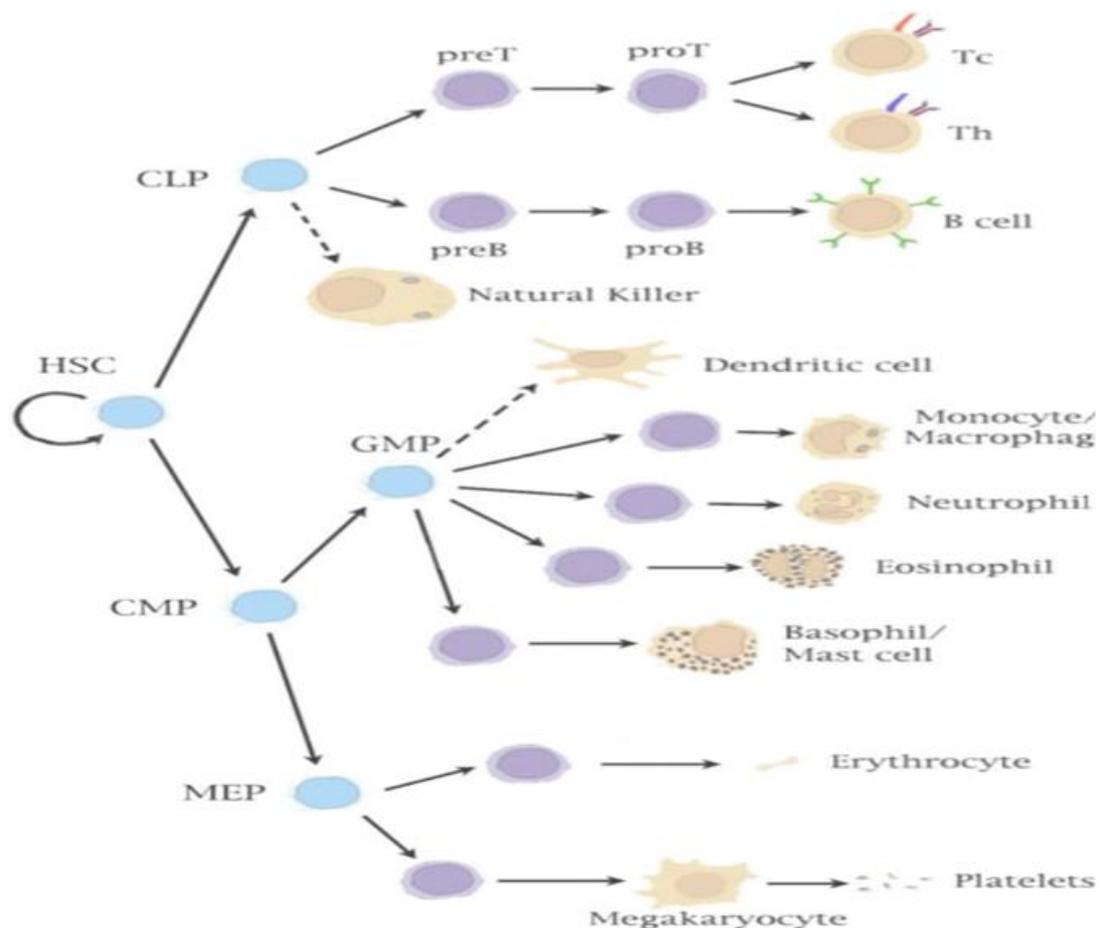


**Figure 8** : Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : plaque de Peyer [8].

### 3. Les cellules du système immunitaire

La quasi-totalité des cellules immunitaires dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotente localisés dans la moelle osseuse (**Fig. 9**). Classiquement les progéniteurs de ces cellules peuvent être classés en deux familles, ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde (**Aymeric et Lefranc, 2009**).

Les cellules immunitaires sont classées en cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité adaptative. La différence entre ces deux types cellulaires réside dans la spécificité de leur reconnaissance des antigènes.



**Figure 9:** Schéma de la hiérarchie hématopoïétique chez les vertébrés (Bataillé, 2006).

### 3.1. Les cellules de l'immunité non spécifique

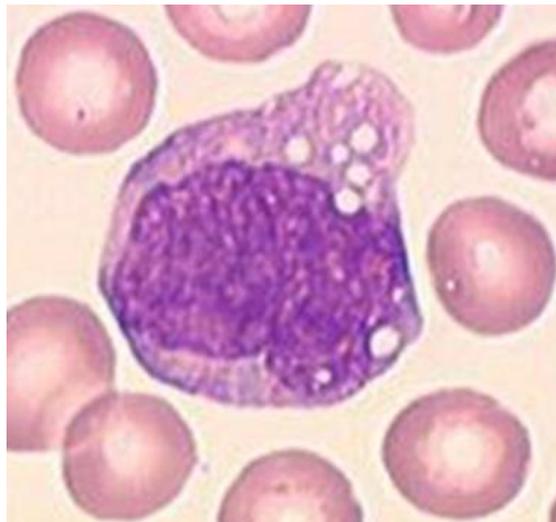
Différentes cellules immunitaires sont mises en jeu dans cette réponse. On distingue :

#### 3.1.1. Les phagocytes

Appelés aussi cellules phagocytaires, ou «cellules mangeuses». Ils sont considérés comme des éboueurs de l'organisme, capables d'ingérer et détruire des particules de taille variable (des bactéries, des cellules mortes, des tissus sanguins ou des corps étrangers à l'organisme), par un processus appelé phagocytose. On distingue plusieurs populations :

##### 3.1.1.1. Les monocytes

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse, puis migrent dans les tissus et s'y différencient en macrophages et cellules dendritiques. Il est de taille comprise entre 15 et 25  $\mu\text{m}$ , de noyau réniforme, de chromatine violacée, avec un cytoplasme de couleur gris (**Fig. 10**) (Goasguen et al., 2009).



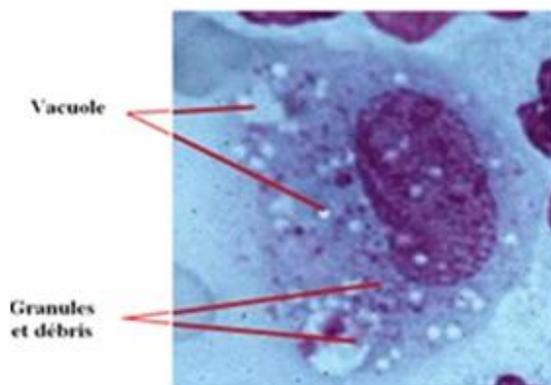
**Figure 10 :** Monocyte [9].

##### 3.1.1.2. Les macrophages

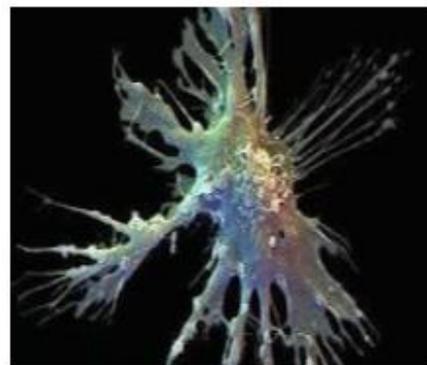
Macrophage signifie en grec "Gros mangeur" (*makros=gros et phagein= manger*). Cette cellule de grande taille peut atteindre les 60  $\mu\text{m}$ , le noyau est hyperlobulé, avec de rares granulations (**Fig. 11**). Ce sont des cellules phagocytaires par excellence dont le rôle principal est le nettoyage de l'organisme des corps nécrotiques, des corps apoptotiques et des cellules mortes (Metchnikoff, 1983).

### 3.1.1.3. Les cellules dendritiques (CD)

Comme leur nom l'indique, une cellule dendritique émet des expansions cytoplasmiques appelées les dendrites (**Fig. 12**). Ces cellules sont présentes dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Elles jouent le rôle de cellules phagocytaires et de cellules présentatrices d'antigènes, ce qui permet d'activer la réponse immunitaire adaptative en lymphocytes (B et T) (**Simon, 2009 ; Breton, 2015**).



**Figure 11** : Macrophage [10].



**Figure 12** : La cellule dendritique [11].

### 3.1.1.4. Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Ces cellules ne sont pas poly-nucléées mais présentent des noyaux polylobés. Les polynucléaires se divisent en trois lignées distinctes qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme, et présentent des rôles distincts (**Arock et al., 2008**) :

#### - Les neutrophiles

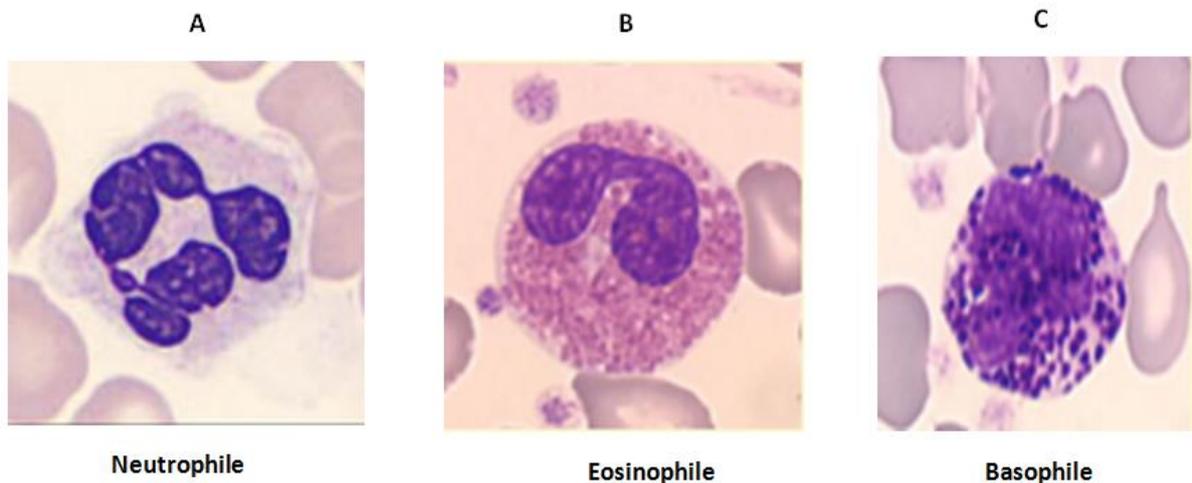
Ce sont des cellules phagocytaires mobiles ayant un noyau multilobé, constitué de 2 à 5 lobes arrondis ou ovalaires, reliés entre eux par des filaments d'épaisseur variable, formant 3 ou 4 blocs violets foncés, avec une chromatine dense et un cytoplasme beige et présente de granulations (**Fig. 13A**). Les neutrophiles sont les premiers à arriver sur le site de contact avec l'antigène, et prédominent en cas d'infection inflammatoire aigüe : ils jouent un rôle important dans l'immunité antimicrobienne (**Arock et al., 2008**).

### - Les éosinophiles

Appelés aussi polynucléaires acidophiles, ce sont des cellules arrondies et présentent un noyau à deux lobes réunis par un pont chromatinien (**Fig. 13B**). Les polynucléaires éosinophiles sont capables de synthétiser plusieurs interleukines (l'IL-1, l'IL-3, l'IL-5, l'IL-6), du TGF- $\beta$ , du TNF et du GM-CSF. Ils sont capables de phagocyter des complexes immuns à IgG, des antigènes recouverts d'IgA ou d'IgE. Ils ont en outre une action antiparasitaire en déversant sur les parasites le contenu de leurs granules, et participent à certaines manifestations allergiques comme l'asthme (**Simon, 2009**).

### - Les basophiles

Les polynucléaires basophiles sont les plus petits des granulocytes, et présentent un noyau volumineux, rond ou ovale (**Fig. 13C**). Leur contenu, riche en histamine et d'autres médiateurs, est déversé dans les tissus notamment lors des réactions d'allergie. Elles sont fonctionnellement proches des mastocytes avec qui partagent les récepteur des IgE de type Fc $\epsilon$ RI et RII. Contrairement aux deux premiers cellules polynucléaires, les basophiles sont incapables de phagocyter des particules ou des corps étrangers.



**Figure 13** : Les différentes lignées de cellules polynucléaires [12].

### 3.1.2. Fonctions des phagocytes

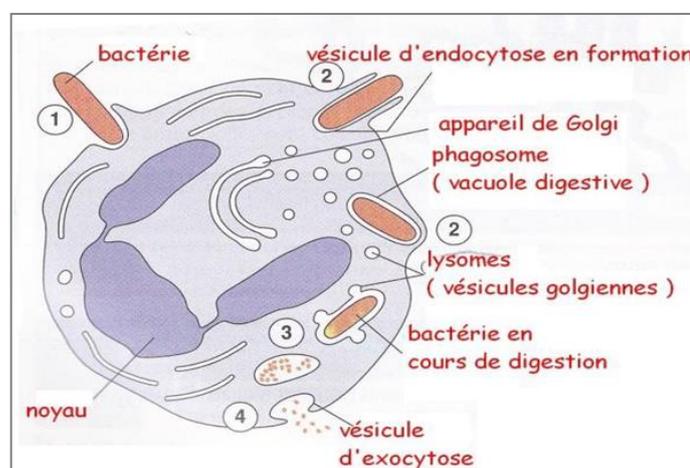
Le phénomène de reconnaissance phagocyte-antigène a trois conséquences majeures : la première est la capture, la phagocytose et la dégradation du micro-organisme ; la seconde est la production de cytokines par le phagocyte ; la troisième est la présentation de peptides

dérivés des antigènes du micro-organisme, complexés aux molécules de classe I ou II du CMH aux lymphocytes T naïfs.

### 3.1.2.1. La phagocytose

Elle correspond à la capacité des cellules phagocytaires à internaliser une grosse particule (supérieure à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre) que ce soit en conditions homéostatiques (destruction de cellules apoptotiques) ou en conditions inflammatoires (destruction de micro-organismes ou de cellules infectées). Afin de reconnaître les microbes, les cellules myéloïdes expriment différents récepteurs reconnaissant des motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP) (Didierlaurent et al., 2005). Ces récepteurs peuvent induire diverses réponses comme la production de cytokines pro-inflammatoires (récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires PRR ou la phagocytose). Le processus phagocytaire comporte plusieurs phases (Fig. 14) :

- Une phase de reconnaissance assurée par des récepteurs membranaires fixés sur les phagocytes qui les rendent capables de reconnaître des molécules présentes à la surface du corps étranger (ex., une bactérie).
- Une phase d'adhésion, au cours de laquelle les phagocytes s'accolent à l'agent étranger, se déforment et émettent des prolongements, les pseudopodes, qui emprisonnent la particule.
- Une phase d'ingestion, pendant laquelle la particule est progressivement incluse dans le phagocyte. Elle est enfermée à l'intérieur du cytoplasme, dans une sorte de poche, la vésicule de phagocytose.
- Une phase de digestion, où des organites cytoplasmiques spécialisés, les lysosomes, vont déverser les enzymes qu'ils contiennent dans la vésicule. La conséquence est la dégradation de la particule ingérée.
- Une phase finale qui correspond au rejet des débris bactériens en dehors de la cellule par exocytose.



**Figure 14** : Principales étapes de la phagocytose d'une bactérie [13].

### 3.1.2.2. La présentation antigénique

Si les cellules dendritiques sont connues comme étant les meilleures CPA, les macrophages sont eux aussi capables d'activer l'immunité adaptative grâce à la présentation antigénique. En effet, après phagocytose, les macrophages peuvent ne détruire que partiellement les particules étrangères qui ont été captées afin de les présenter à leur surface. La présentation antigénique par les monocytes et les macrophages est très régulée et peut être modulée en contrôlant la synthèse et l'expression des molécules du CMH-II. Par exemple, l'IL-10 est capable d'inhiber la production de CMH-II et le mécanisme de présentation de l'antigène sur le CMH-II (Mittal and Roche, 2015).

### 3.1.2.3. La cytotoxicité des phagocytes

Les phagocytes activés peuvent produire la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et la NADPH oxydase. Cette production induite par des pathogènes virulents est dépendante de la voie des TLR-Myd88 et de l'IFN- $\gamma$ , mais aussi du CCL2 pour les monocytes (Hackel et al., 2013). L'iNOS conduit à la production d'oxyde nitrique (NO) et la NADPH oxydase à la production d'espèce réactive de l'oxygène (ROS), très toxiques, qui vont participer à la destruction des organismes internalisés. D'autre part, les neutrophiles sécrètent une famille de peptides cationiques, à large spectre antimicrobien, dont les défensines qui agissent contre les bactéries et les champignons en perméabilisant les membranes cellulaires et y formant des canaux permettant l'efflux d'ions. Ils participent aussi à la production de nombreuses cytokines et à la survie cellulaire (Bogdan et al., 2000).

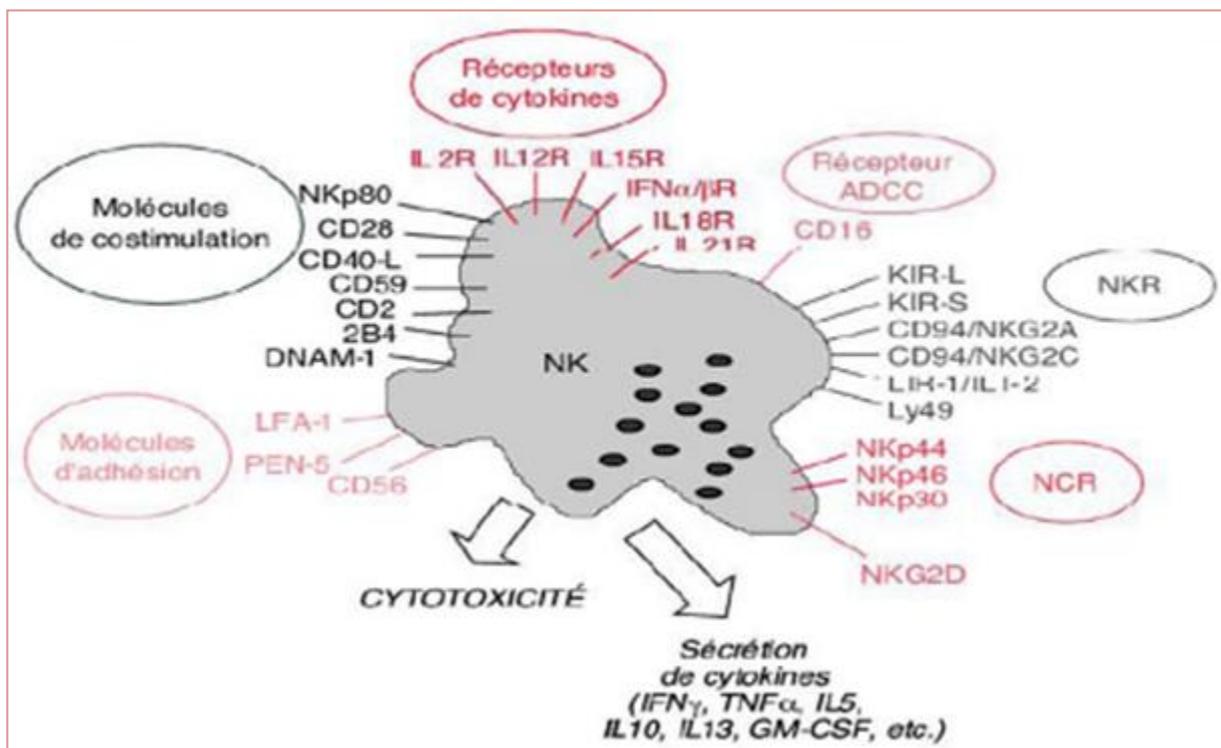
### 3.1.2.4. La production des médiateurs

Le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 sont les principales cytokines pro-inflammatoires produites par les phagocytes et jouant un rôle important dans l'induction de l'inflammation. Le TNF $\alpha$ , produit par les monocytes et les macrophages, stimule l'expression des molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales et contribue au recrutement des leucocytes sur le site inflammatoire. Il participe aussi à l'induction de la réponse adaptatrice et à la réparation tissulaire en induisant la production de facteurs de croissance (Griffin et al., 2012).

### 3.1.3. Les cellules tueuses NK "Natural Killer"

Les NK sont des cellules mononucléaires granulocytaires qui prédominent dans la rate et le foie, et sont absentes du thymus. D'origine lymphocytaire, ces cellules ne sont en fait ni LB (pas de réarrangement des gènes des immunoglobulines) ni LT (pas de réarrangement des

gènes du TCR), mais elles sont caractérisés chez l'humain par les marqueurs NKR, CD16 et CD56. (Fig. 15). Elles ont une activité cytotoxique dirigée, de manière spontanée, contre des cibles cellulaires sans activation préalable par des antigènes, contrairement aux LT. Les cellules NK sont capables de lyser, par cytotoxicité directe, des cellules tumorales ou infectés par des virus, et interviennent dans la médiation d'ADCC vis-à-vis de plusieurs cellules cibles (bactéries, parasites, champignons) par le biais d'IgG qui jouent le rôle d'opsonines, et dont les fragments constants (Fc) sont reconnus par les récepteurs Fc-gamma RIII (CD16) présents sur les cellules NK. En plus, les NK participent au rejet de greffe allogénique par cytotoxicité directe ou par ADCC, en faisant intervenir les molécules de classe I du CMH. (Carcelain et al., 2018).



**Figure 15** : Récepteurs et fonctions effectrices d'une cellule NK [14].

### 3.1.4. Les mastocytes

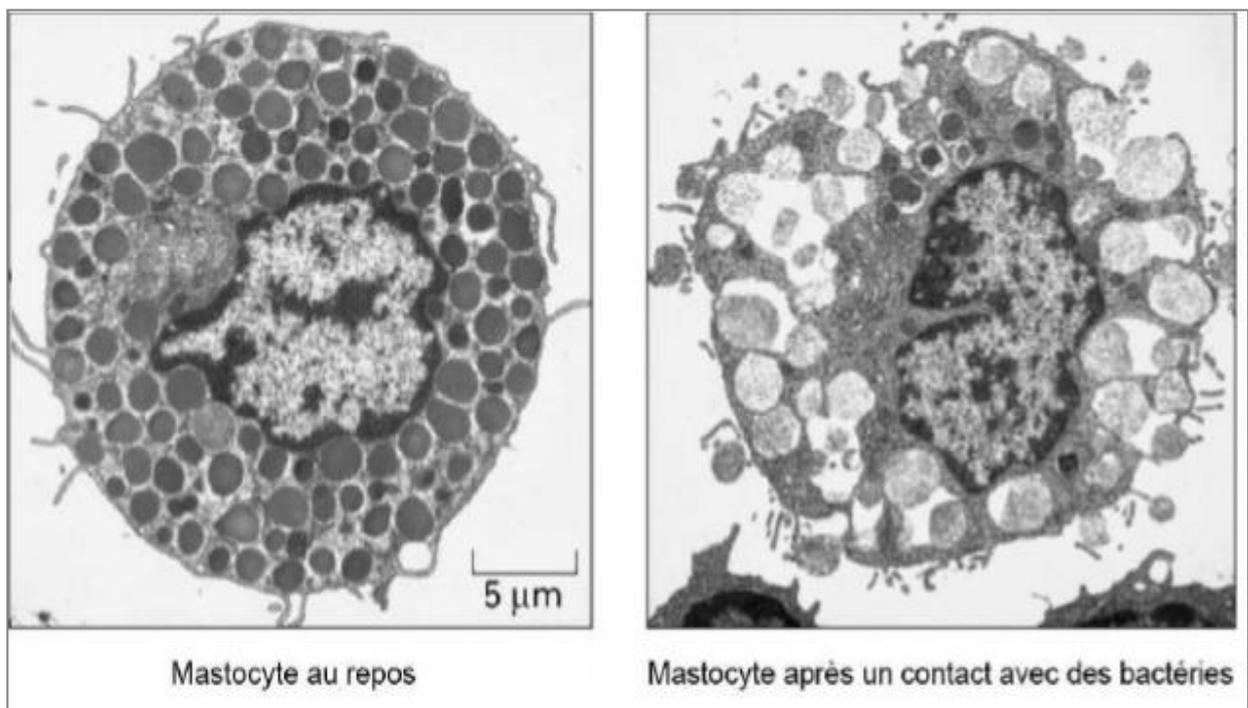
Ils sont distribués au niveau des tissus périphériques, et autour des petits vaisseaux dans la peau et les muqueuses (digestive et respiratoire principalement). Ce sont des cellules rondes de 15 à 20 µm de diamètre, caractérisés par la présence de nombreux et volumineux granules

cytoplasmiques capables d'exocytose en cas d'activation membranaire pour libérer des médiateurs préformés (**Renoux, 1997**) (**Fig. 16**).

Il existe deux catégories de mastocytes :

- Les mastocytes muqueux : contrôlés par des LT, ces cellules présentes dans les muqueuses gastro-intestinales, nasales, bronchiques et dans les alvéoles pulmonaires, sont capables de produire la tryptase et l'histamine.
- Les mastocytes séreux : présents dans le derme et dans le tissu conjonctif, ce type de cellules indépendant des lymphocytes T, produit de la tryptase et de la chymase et, comme médiateurs de l'histamine, de la PGD<sub>2</sub>, de l'héparine-sulfate et la cathepsine.

Les mastocytes interviennent dans les réactions d'inflammation, les défenses antimicrobiennes et dans les manifestations allergiques (réactions d'hypersensibilité de type I et d'anaphylaxie) (**Arock, 2004**).



**Figure 16** : Schéma d'un mastocyte en état de repos et en état d'activité [15].

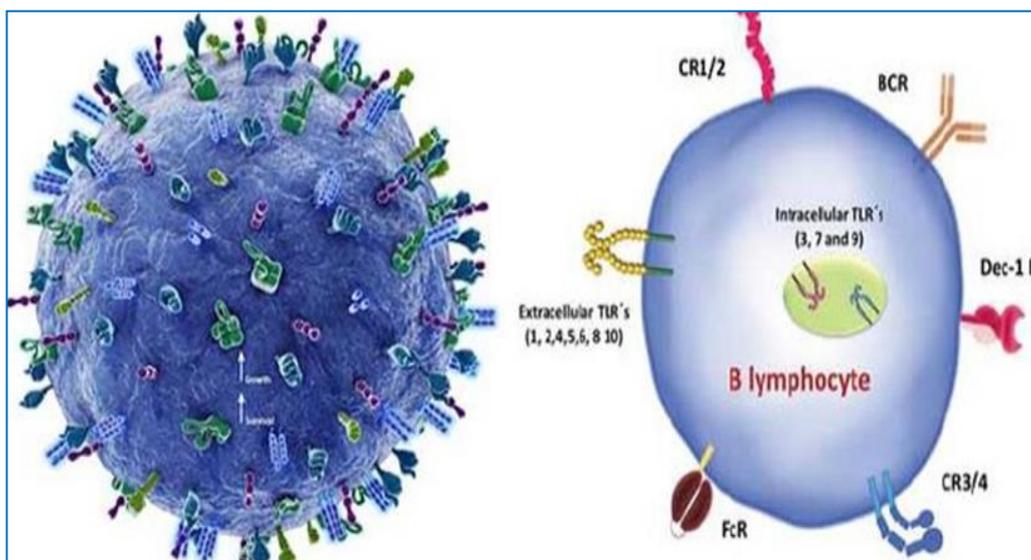
### 3.2. Les cellules de l'immunité spécifique

Les cellules de l'immunité spécifique ou adaptative se distinguent de celles de l'immunité innée par le phénomène de reconnaissance spécifique de l'élément étranger et la mémoire immunologique : les cellules de d'immunité spécifique ont la faculté à conserver en mémoire le souvenir de la première agression, et peuvent de ce fait réagir, lors d'une autre infection par le même agent, de manière rapide et amplifiée. On parle alors de réponse immunitaire "secondaire" (Arock et al., 2008).

Les lymphocytes sont les cellules effectrices majeures de la réponse immunitaire adaptative qui font partis des leucocytes. Ils sont de deux types :

#### 3.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) (B de la «Bourse de Fabricius» qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité) sont des cellules centrales dans la réponse immunitaire humorale ou cellulaire contre divers pathogènes. Chez l'Homme, les lymphocytes B naissent et atteignent leur maturation au niveau de la moelle osseuse. Leurs principales fonctions comprennent la production et la sécrétion d'anticorps en réponse à des protéines exogènes incluses dans les membranes des bactéries, des virus et des cellules tumorales. Ils peuvent aussi agir comme des cellules présentatrices d'antigènes. De ce fait, les LB sont capables d'internaliser spécifiquement un antigène par leur récepteur BCR (une IgM membranaire), de l'apprêter et de présenter efficacement les peptides antigéniques aux LT naïfs (Fig. 17) (Nouël, 2013).



**Figure 17 :** Aspect d'un lymphocyte B et ses récepteurs [16].

### 3.2.1.1. La lymphopoïèse des cellules B

La maturation des LB a lieu dans le foie foetal ou la moelle osseuse après la naissance à partir de CSH (cellule souche hématopoïétique). Au cours de cette maturation, Dans la moelle osseuse, les CSH se différencient en MPP puis en LMPP (progéniteurs lymphoïdes marqués) et ensuite en CLP (progéniteurs lymphoïdes communs). Les cellules pro-B engagées dans la lignée B restent dans la moelle osseuse et acquièrent le BCR (récepteur d'antigène des cellules B). Après sélection négative, les LB migrent ensuite vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique (**Sievanen, 2010**).

Les premières étapes de maturation des cellules B se font en association étroite avec les cellules stromales et débutent par le réarrangement des gènes V(D)J codant le récepteur de l'antigène (BCR). Celui-ci est une immunoglobuline membranaire constituée de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L) associées entre elles par des ponts disulfures. Les parties N-terminales extracellulaires, qui correspondent au paratope, sont complémentaires de l'antigène et les parties C-terminales intra-cytoplasmiques sont associées aux molécules responsables de la transduction du signal, comme par exemple CD79 $\alpha$ , CD79 $\beta$  et CD19 (**Benzair, 2013**).

les B immatures, exprimant une IgM à leur surface sont sélectionnés négativement, afin d'éliminer par apoptose toutes les cellules pour lesquelles le BCR aurait une affinité pour une molécule du Soi (**Kindt et al., 2007**). Les LB immatures continuent leur différenciation en lymphocytes B matures exprimant une IgM et une IgD spécifique d'un antigène, puis passent dans la circulation sanguine et se rendent dans les organes lymphoïdes secondaires où ils pourront rencontrer leur antigène (**Benzair, 2013**).

### 3.2.1.2. L'activation des lymphocytes B

Les LB rencontrent leur antigène dans les organes lymphoïdes secondaires, principalement la rate et les ganglions lymphatiques, et leur activation nécessite des signaux de costimulation. Ces signaux sont délivrés soit directement par des constituants microbiens, c'est le cas des antigènes T-indépendants, soit par des LTh, c'est le cas des antigènes T-dépendant. Les antigènes T-indépendants, exemple le LPS bactérien, possèdent une activité intrinsèque qui permet la prolifération et la différenciation polyclonale de LB. Ce constituant interagit avec deux récepteurs présents à la surface des LB : le BCR et le TLR-4. L'activation de la voie du TLR-4 chez les LB va engendrer une cascade de signalisation qui est impliquée dans la réponse immunitaire innée et la transduction du signal grâce aux MD-2 et CD14 qui sont des molécules associées au domaine extracellulaire du LB (**Mercier et al., 2012**).

Les antigènes T-dépendants, lorsqu'ils se fixent sur leur récepteur BCR présent à la surface des LB, entraînent la différenciation des LB en plasmocytes qui vont alors sécréter en premier lieu l'isotype IgM. Par la suite, des mécanismes génétiques s'opérant au sein de certains LB activés permettront un changement d'isotype (IgG, IgA ou IgE) appelé commutation de classe (**Gueguinou et al., 2009**).

### **3.2.2. Les lymphocytes T**

Les lymphocytes T (LT) représentent 75 % des cellules lymphoïdes circulantes. Ils sont les seules cellules immunitaires qui se différencient dans le thymus, d'où leur nom (T). Les LT expriment un récepteur membranaire TCR (T-cell receptor) reconnaissant les antigènes spécifiques (**Aymeric et Lefranc, 2009**). Il existe différentes variantes des lymphocytes T :

- Les lymphocytes T helper (LTh), appelés aussi lymphocytes T auxiliaires. Ces cellules expriment à leur surface le marqueur glycoprotéique ou le corécepteur (CD4) leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigène.

- Les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) qui se distinguent par leur marqueur membranaire (CD8) qui leur permettent de reconnaître les molécules du CMH-I présentes à la surface de cellules cibles (cellules infectées ou cancéreuses).

- Les lymphocytes T régulateurs (LTr), ou lymphocytes T suppresseurs. Ils ont été identifiés chez l'homme comme une sous-population lymphocytaire T CD4+ et jouent un rôle important dans le contrôle de l'auto-immunité ainsi qu'un rôle précoce dans la tolérance fœto-maternelle (**Bendiabdellah, 2011**).

#### **3.2.2.1. La lymphopoïèse des cellules T**

Au cours de la lymphopoïèse, des CSH (cellule souche hématopoïétique) se différencient en progéniteurs multipotents pour devenir des progéniteurs lymphoïdes communs dans la moelle osseuse qui, ensuite, pourront s'engager dans la voie des cellules T, B ou NK. Des MPP (progéniteurs multipotents) vont rejoindre le thymus où ils subiront une maturation progressive au contact des cellules du stroma dans le cortex. Celui-ci est caractérisé par les changements progressifs d'activité des gènes aboutissant à l'expression du récepteur de l'antigène, le TCR et de marqueurs protéiques tels que CD3, CD4 et CD8. Ces changements reflètent le degré de maturation des thymocytes. Le facteur de transcription Ikaros est nécessaire pour la formation des progéniteurs T et NK (**Frippiat, 2013**).

Dans la moelle osseuse, les CSH se différencient en progéniture multipotents (MPP). Ces cellules migrent ensuite vers le thymus pour se multiplier et acquérir le récepteur

d'antigène des cellules T (TCR) associé au CD3 et subir la sélection positive, sélectionnant les cellules reconnaissant les molécules du CMH, puis négative, éliminant les cellules reconnaissant des molécules du Soi. Les LT matures migrent en fin vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique **(Rothenberg, 2014)**.

### **3.2.2.2. L'activation des lymphocytes T**

L'activation des LT se fait au sein des organes lymphoïdes secondaires en association avec des CPA exprimant à leur surface des molécules du CMH. Les LTh reconnaissent les antigènes présentés sous forme d'un peptide exogène par les molécules du CMH de classe II exprimées à la surface d'une CPA, alors que les LTc reconnaissent les antigènes sous forme d'un peptide endogène via des molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de CPA, de cellules tumorales ou infectées par un pathogène intracellulaire **(Kimzey et al., 1976)**.

Une fois activés, les LTh ont pour rôle d'adapter la réponse immunitaire primaire à la nature de l'antigène, en libérant des cytokines qui permettent la communication entre les différentes cellules du système immunitaire, en véhiculant des signaux de croissance, de différenciation et d'activation. Si le pathogène est intracellulaire (virus, bactérie ou parasite par exemple), les LTh vont se différencier en lymphocytes Th1 sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-2, l'IL-12 et l'IFN $\gamma$ , qui vont stimuler une réponse à médiation cellulaire avec comme effecteurs principaux les LTc, les cellules dendritiques, les cellules NK et les macrophages activés **(Chapel et al., 2004)**. Les LTc sont en mesure de reconnaître les cellules cibles infectées ou devenues anormales. Leurs granules se polarisent et libèrent leur contenu en perforine et granzyme (protéase et estérase) à l'interface formée avec la cellule cible. Cette dégranulation va aboutir à la mort de la cellule cible. **(Kimzey et al., 1976)**.

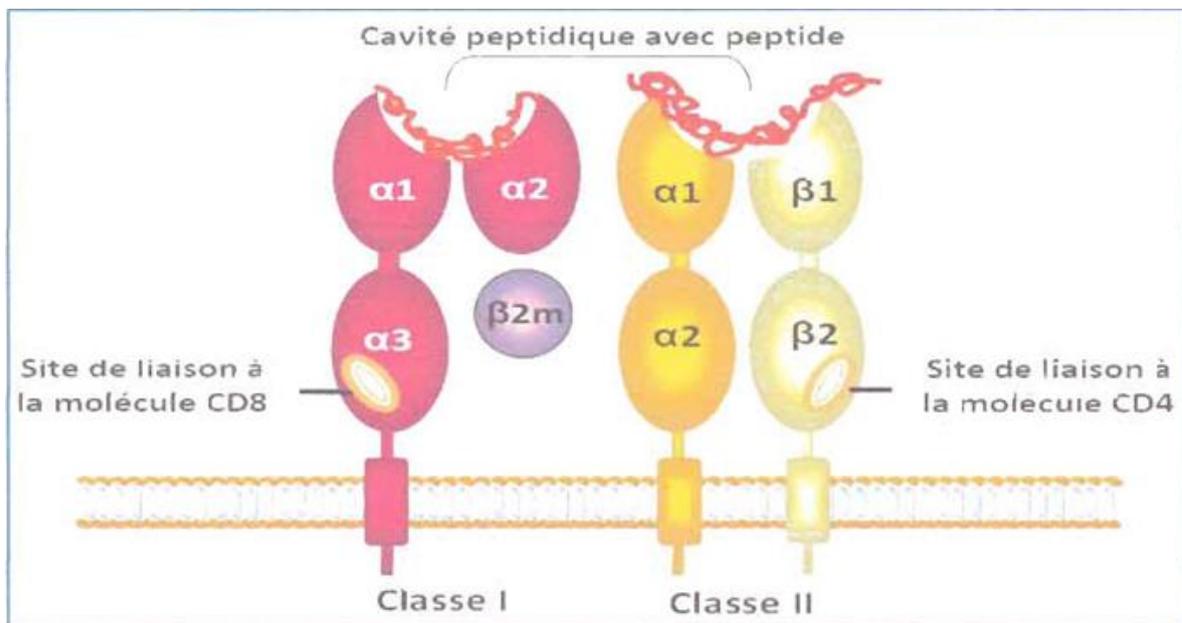
## **4. Les molécules du système immunitaire**

### **4.1. Les molécules du CMH**

Le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) aussi appelées antigènes leucocytaires humains (HLA) chez l'humain, est une région du génome dont les gènes codent pour un panel de glycoprotéines qui sont présentent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, et qui assurent la présentation des antigènes aux lymphocytes T pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. **(Rock et al., 2016)**.

Les molécules du CMH I sont exprimées sur presque toutes les cellules nucléées. Celles-ci sont formées, chez l'humain comme chez la souris, d'un hétérodimère composé

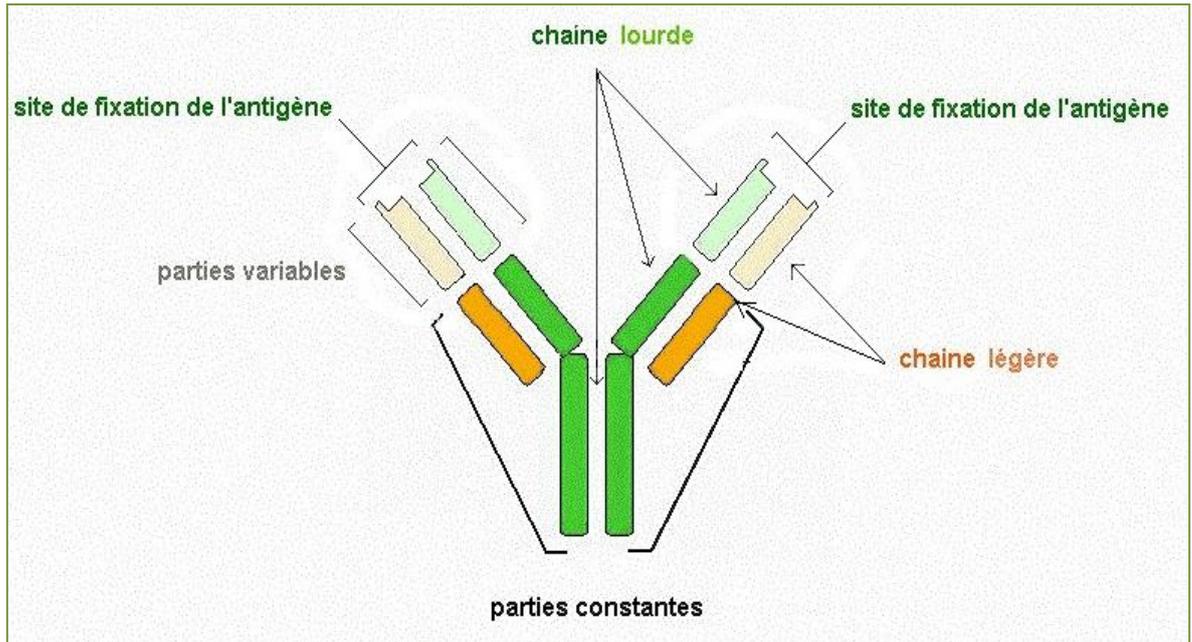
d'une chaîne  $\alpha$  possédant trois domaines ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) et d'une chaîne  $\beta$  ( $\beta_2$ -microglobuline :  $\beta_2m$ ). Tandis que le domaine  $\alpha_3$  et la  $\beta_2m$  permettent l'encrage à la membrane, les domaines  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  forment le domaine de liaison de l'antigène. Par contre, les molécules du CMH de classe II sont exprimées de façon constitutive uniquement sur les CPA (macrophages, LB et cellules dendritiques), mais leur expression peut être induite sur certaines cellules épithéliales et endothéliales suite à une stimulation par l'IFN- $\gamma$ . Comme pour les molécules du CMH I, ces molécules sont formées d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  formant un hétéro-dimère mais leur conformation diffère des premières puisque chaque 13 chaîne  $\alpha$  et  $\beta$  sont formées de 2 domaines ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) pour lesquels les domaines  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  sont responsables de la liaison à l'antigène et les domaines  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  permettent l'encrage à la membrane cellulaire (Fig. 18) (Wieczorek et al., 2017).



**Figure 18 :** Structure moléculaire du CMH classe I et classe II [17].

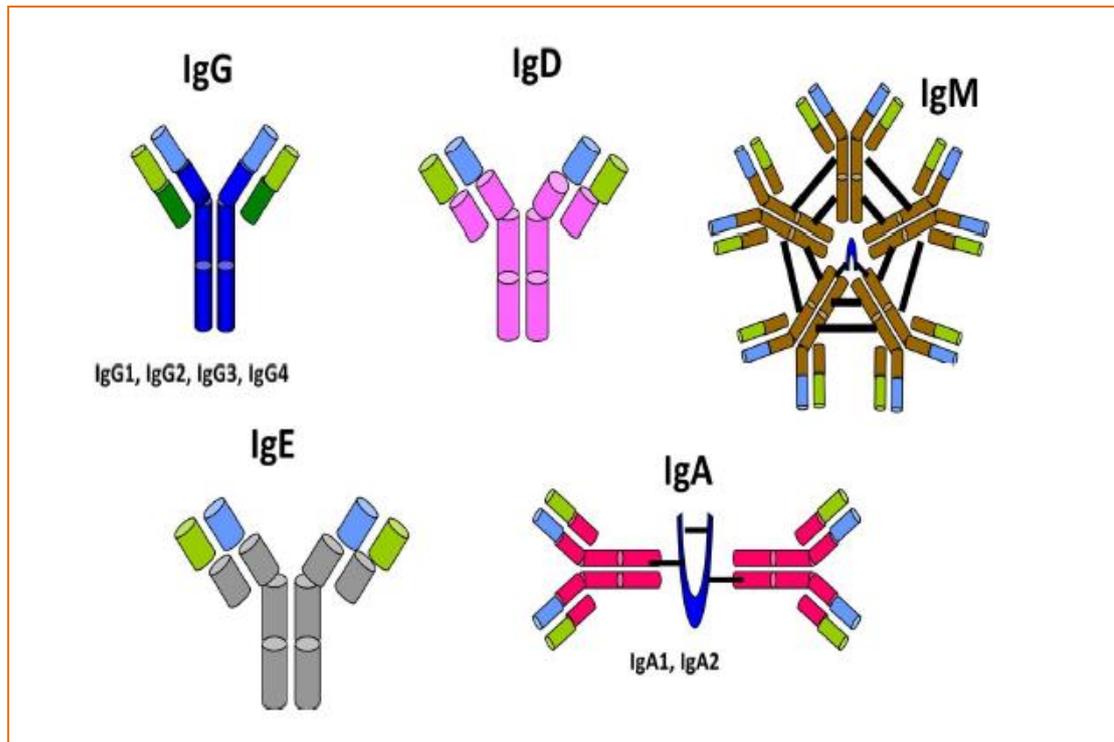
#### 4.2. Les immunoglobulines (Igs)

Les Igs, souvent appelés anticorps sont des glycoprotéines hétéro-tétramères de deux chaînes légères (LC pour light chain) et deux chaînes lourdes (HC pour heavy chain) reliées entre elles par des ponts disulfures (Fig. 19). Elles sont produites par des cellules dérivées des LB : les plasmocytes qui se distribuent dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions utilisées par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes comme les bactéries et les virus (Hamidine, 2014).



**Figure 19 :** Structure schématique d'un anticorps [18].

Il existe cinq classes d'Ig et chacune est déterminée selon le type de la chaîne lourde qui la constitue (**Fig. 20**). Cette différenciation s'appelle isotypie. Les différentes chaînes lourdes sont les IgG (chaîne lourde  $\gamma$ ), les IgM (chaîne lourde  $\mu$ ), les IgA (chaîne lourde  $\alpha$ ), les IgD (chaîne lourde  $\delta$ ) et les IgE (chaîne lourde  $\epsilon$ ). Ces cinq chaînes lourdes se différencient par leur séquence en acides aminés, leur poids moléculaire, l'hétérogénéité à l'intérieur de chaque classe, leur charge et leur contenu en hydrate de carbone (**Espinosa et al., 2006**).



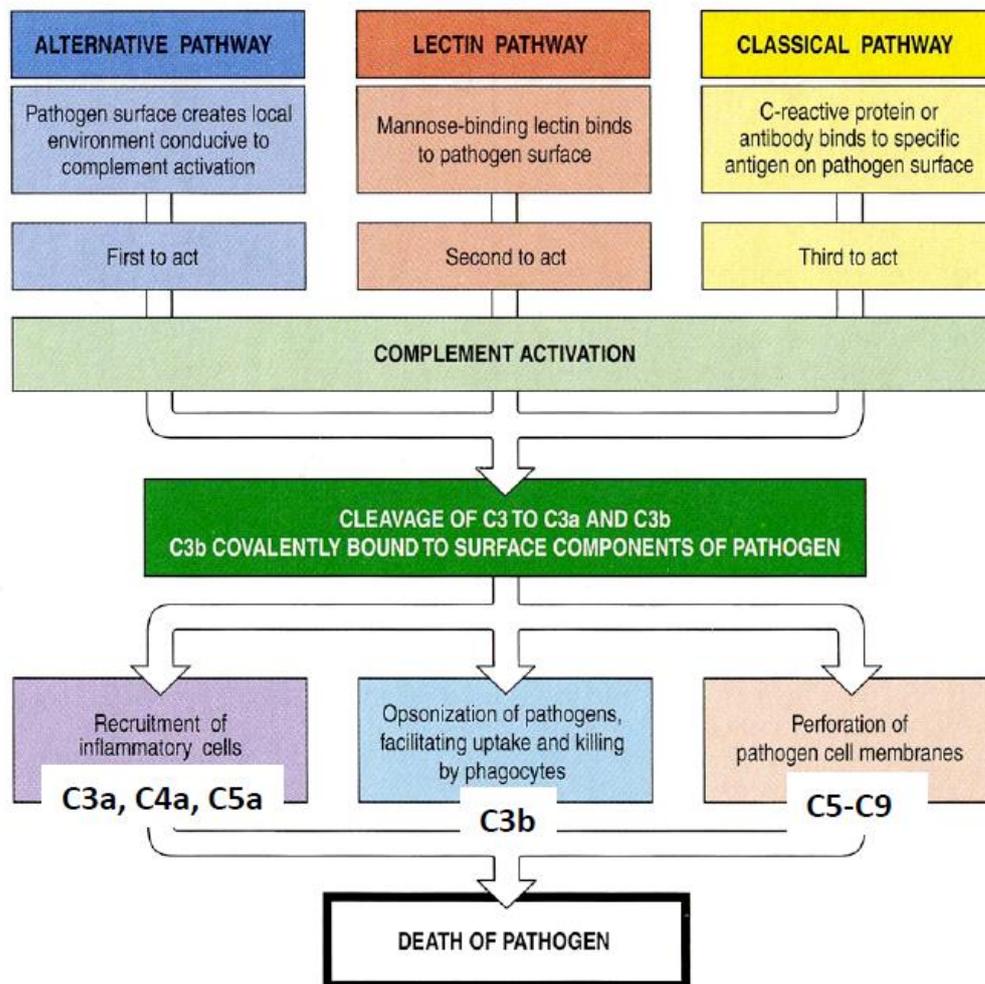
**Figure 20 :** Les cinq classes d'immunoglobulines [19].

#### 4.3. Le complément

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques ou membranaires jouant un rôle essentiel dans les mécanismes de défense immunitaire. Il s'agit de la première barrière de défense contre les microbes, via l'opsonisation, le recrutement des cellules inflammatoires et la destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique (**Ripoche et al., 1989**). Ses fonctions sont largement étendues puisqu'il joue un rôle dans la clearance des cellules apoptotiques et des complexes immuns, et module la réponse immunitaire spécifique et inflammatoire.

Le complément se caractérise par un système de cascade et est soumis à un système de régulation qui se fait à plusieurs niveaux. Les trois voies d'activation sont la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Ces voies d'activation entraînent des cascades de protéolyses successives de protéines plasmatiques (**Fig. 21**). Elles aboutissent à la formation de complexes enzymatiques appelés C3 convertases qui vont cliver la protéine centrale du système du Complément, le C3, en C3b. Le C3b peut alors initier les différentes voies effectrices du complément qui vont permettre les trois principales fonctions du système du complément : la destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique, l'élimination des

complexes immuns circulants, des cellules apoptotiques et des débris cellulaires ainsi que la modulation de la réponse immunitaire spécifique (Rambach *et al.*, 2008).



**Figure 21 :** L'action des différentes voies d'activation du complément [20].

#### 4.4. Les cytokines

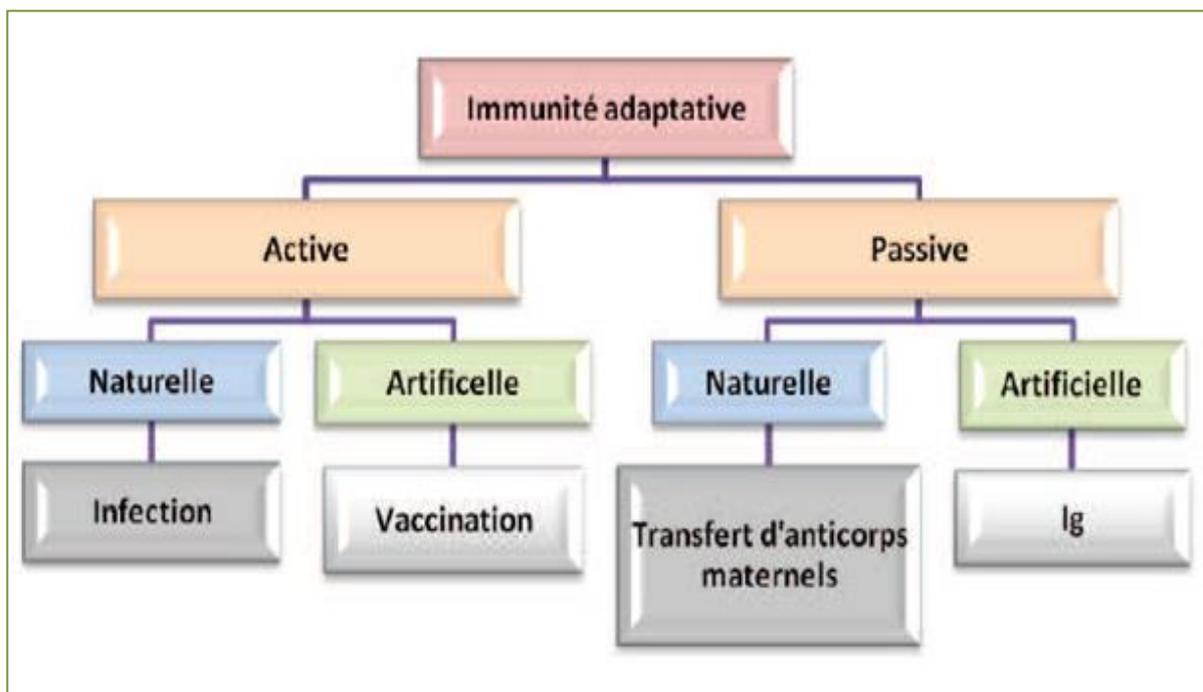
Les cytokines sont des protéines régulatrices de faible masse moléculaire ou des glycoprotéines sécrétées par les leucocytes et par toute une variété d'autres cellules de l'organisme (Kindt *et al.* 2008). Elles interviennent plus particulièrement dans l'immunité innée et l'inflammation, l'hématopoïèse basale ou stimulée en réponse à une agression infectieuse, l'immunité spécifique et les effets régulateurs inhibiteurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire.

Les cytokines constituent une grande famille de molécules hétérogènes qui se caractérisent par leurs propriétés biologiques dominantes, sous laquelle on classe plusieurs groupes :

- Interleukines, exemples : IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, etc. ;
- Interférons (IFN) : type 1 (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ ) et type 2 (IFN  $\gamma$ ) ;
- Chimioquinas : chimiokine  $\alpha$  (de CCL-1 à 16) et chimiokine  $\beta$  (de CXCL-1 à 27) ;
- Facteurs de nécrose : facteurs de nécrose tumorale (TNF-  $\alpha$ ) et lymphotoxine  $\alpha$  (TNF-  $\beta$ ) ;
- Facteurs hématopoiétiques : GM-CSF, M-CSF, SCF ;
- Facteurs de croissance (PGDF, EGF, TGF-  $\beta$ ) (**Chatenoud et Bach, 2012**).

## 5. Les types d'immunité spécifique

L'immunité adaptative peut être active (naturelle ou artificielle) ou passive (naturelle ou artificielle) (**Fig. 22**). La première correspond à la fabrication par l'organisme de ses propres anticorps : c'est le cas des vaccins. La seconde correspond à la réception par l'organisme d'anticorps provenant d'un autre organisme : c'est le cas des sérums.



**Figure 22** : L'immunité adaptative passive et active (**Penaud, 2014**).

### 5.1. L'immunité passive naturelle

L'immunité adaptative passive naturelle se rencontre chez les nouveau-nés pendant les premiers mois de la vie, alors qu'ils bénéficient des anticorps que leur mère leur a transmis par le placenta et le lait maternel. C'est une immunité qui disparaît pendant la première année de vie (**Penaud, 2014**).

**5.2. L'immunité passive artificielle**

L'immunité adaptative passive artificielle s'obtient lorsqu'une personne bénéficie d'anticorps produits par un autre organisme humain ou animal. La protection fournie par les immunoglobulines en est un exemple (**Penaud, 2014**).

**5.3. L'immunité active naturelle**

L'immunité adaptative active naturelle correspond à la production de ses propres anticorps en réponse à une infection par un agent viral, bactérien ou parasitaire. Le degré et la durée de la protection sont variables d'une maladie à l'autre. Cette immunité peut devenir pathologique, c'est le cas des maladies auto-immunes. Ces maladies résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme, ou auto-antigènes. C'est l'exemple du diabète de type 1, de la sclérose en plaque ou de la polyarthrite rhumatoïde (**Penaud, 2014**).

**5.4. L'immunité active artificielle**

L'immunité adaptative active artificielle résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination sans les complications possibles de la maladie car l'agent infectieux introduit dans l'organisme est dépourvu de sa virulence (**Penaud, 2014**).

**6. Les déficits du système immunitaire**

Il s'agit d'affections relativement rares mais le plus souvent graves qui peuvent être d'origine génétique ou secondaire à de nombreuses pathologies. Ces déficits dépendent du type de la défaillance du système immunitaire qui est due soit à un facteur intrinsèque (déficit immunitaire primitif) ou à un agent externe (déficit immunitaire secondaire ou acquis). Quel qu'en soit le type, il se caractérise par un affaiblissement des défenses immunitaires de l'organisme contre de nombreuses infections dites «opportunistes» (**Admou et al., 2010**).

**6.1. Les déficits immunitaires pathologiques****6.1.1. Hypersensibilité**

C'est une réponse immunitaire démesurée ou inappropriée. Dans certains cas, c'est une réaction contre des antigènes inoffensifs, mais une fois apparait dans un organisme sensibilisé et provoque des réactions locales et/ou générales nocives appelées maladies allergiques (**Athmani et Zoubeidi, 1994**). Des exemples typiques d'hypersensibilités comprennent la sensibilité de contact, les réponses humorales contre les antigènes du soi, et les dépôts de complexes immuns dans les reins, les articulations et la peau. Cependant, les formes les plus

communes d'hypersensibilités sont les réponses allergiques caractérisées par les réactions cutanées à un antigène donné sous forme de papules et déclenchées par des anticorps de type IgE liés aux mastocytes (**Roitt et Col., 2001**).

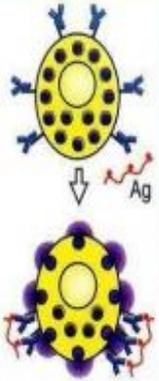
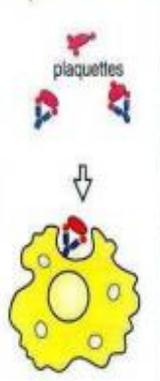
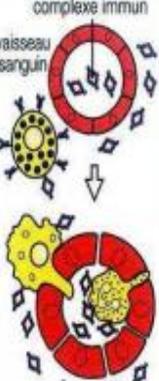
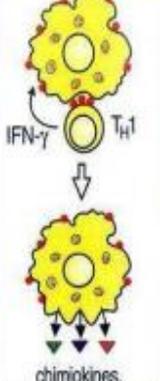
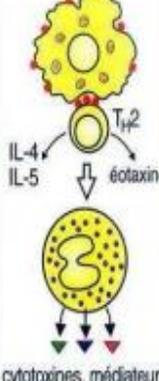
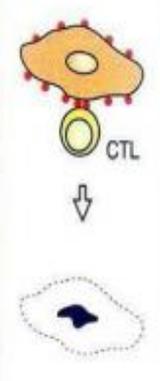
Les réactions d'hypersensibilité sont classées en quatre types, en se basant sur les symptômes des différentes manifestations allergiques et immunitaires connus à l'époque. Cependant, certains syndromes s'intègrent difficilement dans cette classification, et seuls les termes type I et type IV sont utilisés de manière courante (**Tableau 1**).

### **6.1.2. Auto-immunité**

L'auto-immunité est un état pathologique au cours duquel le patient doit lutter contre ses propres constituants en fabriquant des anticorps contre ses propres tissus. Il s'agit de phénomènes physiologiques qui surviennent généralement à la suite de plusieurs événements de façon concomitante conduisant à une rupture de la tolérance vis-à-vis des antigènes du Soi. C'est donc la rupture des mécanismes de défense qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire contre des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (MAI). Cette dernière peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes (**Bonnotte, 2004**). Les mécanismes impliqués dans cette rupture de tolérance au cours des déficits immunitaires sont résumés par la **figure 23**.

Les MAI sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (**Abid et al., 2006**).

**Tableau 1** : Classification d’hypersensibilité d’après Coombs et Gell (**Janeway et al., 2004**).

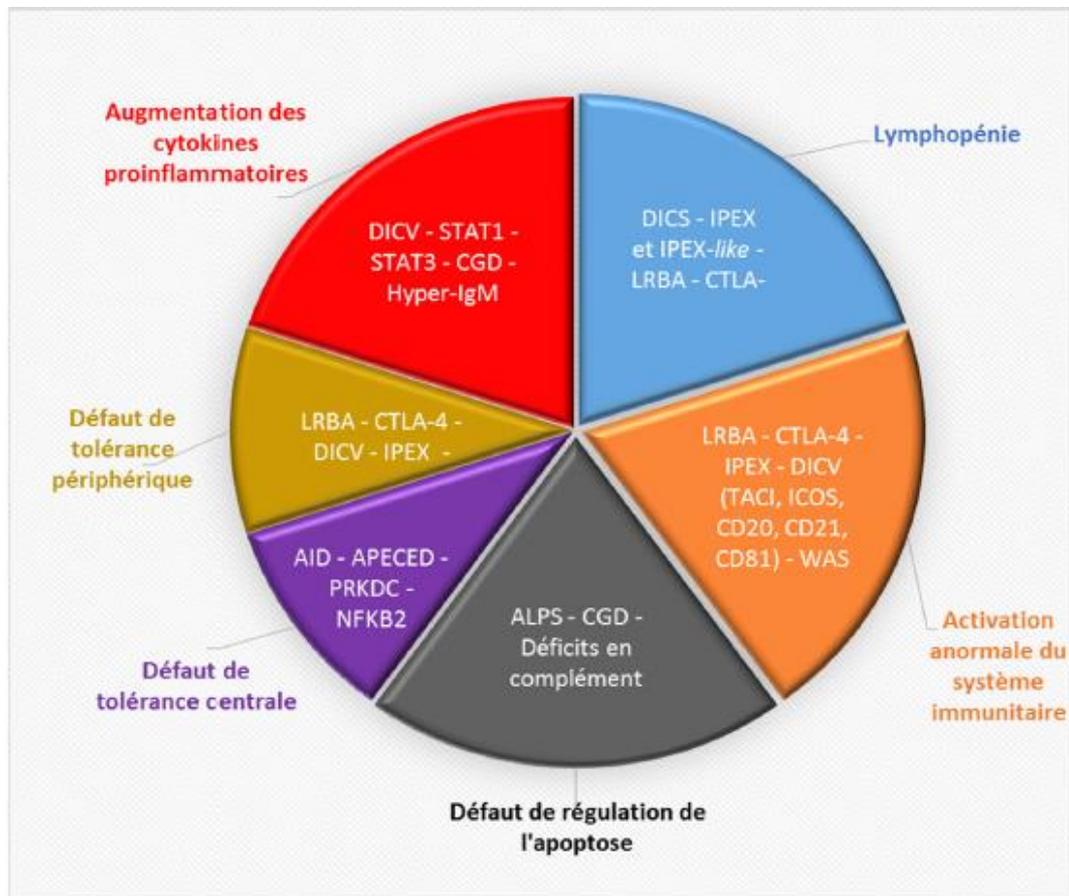
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T <sub>H</sub> 1	Cellules T <sub>H</sub> 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR <sup>+</sup> (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR <sup>+</sup> Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d’hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d’Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

### 6.1.3. Immunosuppression

L’immunosuppression est une réduction de la capacité du système immunitaire à répondre efficacement aux antigènes étrangers, y compris les antigènes de surface sur les cellules tumorales. L’immunosuppression peut résulter de la destruction des cellules effectrices immunitaires ou du blocage des voies intracellulaires essentielles à la reconnaissance de l’antigène ou d’autres éléments de la réponse immunitaire (**Penn, 1988**).

Une diminution de la résistance vis-à-vis des infections microbiennes, virales et parasitaires signale généralement un effet immunosuppresseur des xéno-biotiques (exemple, les pesticides et les médicaments, en particulier les antibiotiques). Il est parfois facile de détecter une immunosuppression aiguë soit par l’histologie des organes lymphoïdes, soit par l’analyse des sous-populations lymphocytaires ou par des tests in vitro de fonctionnement des

cellules immunocompétentes. Par contre, l'immunosuppression a long terme, comme celle induite par certains médicament immunosuppresseurs administres sur de longues périodes des temps pourrait expliquer une incidence augmentée de certains types de cancers (**Penn, 1988**).



**Figure 23** : Mécanismes physiopathologiques à l'origine des MAI dans les déficits immunitaires (**Guffroy et al., 2016**).

## 6.2. Les déficits immunitaires primitifs (DIP)

Les DIP sont un groupe hétérogène de plus de 240 désordres génétiques causés par des mutations touchant les gènes codant des composants du système immunitaire (cellules et protéines) menant à l'affection du développement et/ou la fonction du système immunitaire. Les manifestations cliniques et les complications de ces désordres sont très hétérogènes. Cependant, ils s'expriment souvent par une susceptibilité accrue aux infections et dans une moindre mesure par une prédisposition à des maladies autoimmunes et des affections malignes (**Chapel et al., 2014**).

6.2.1. Les déficits de l'immunité non spécifique

Parmi les différents déficits connus, un certain nombre concerne l'immunité innée. Celle-ci implique un ensemble de cellules et de mécanismes permettant la défense de l'hôte de manière non spécifique et rapide. La majorité des déficits de l'immunité innée, en fonction du défaut génétique en cause, prédisposent à un type isolé d'infection bactérienne, virale ou fongique (Fig. 24) ( Duchampa et al., 2016).

Les déficits héréditaires en composants du système du complément sont des situations relativement rares mais associées à une prédisposition à développer des pathologies d'une grande diversité clinique. Certaines protéines du complément peuvent être la cible d'anticorps (auto-anticorps anti-C1q, anti-facteur H et anti-C3 convertase alterne ou C3NeF, anticorps anti-C1 inhibiteur) entraînant des déficits acquis. (Marie-Agnès et al., 2006).

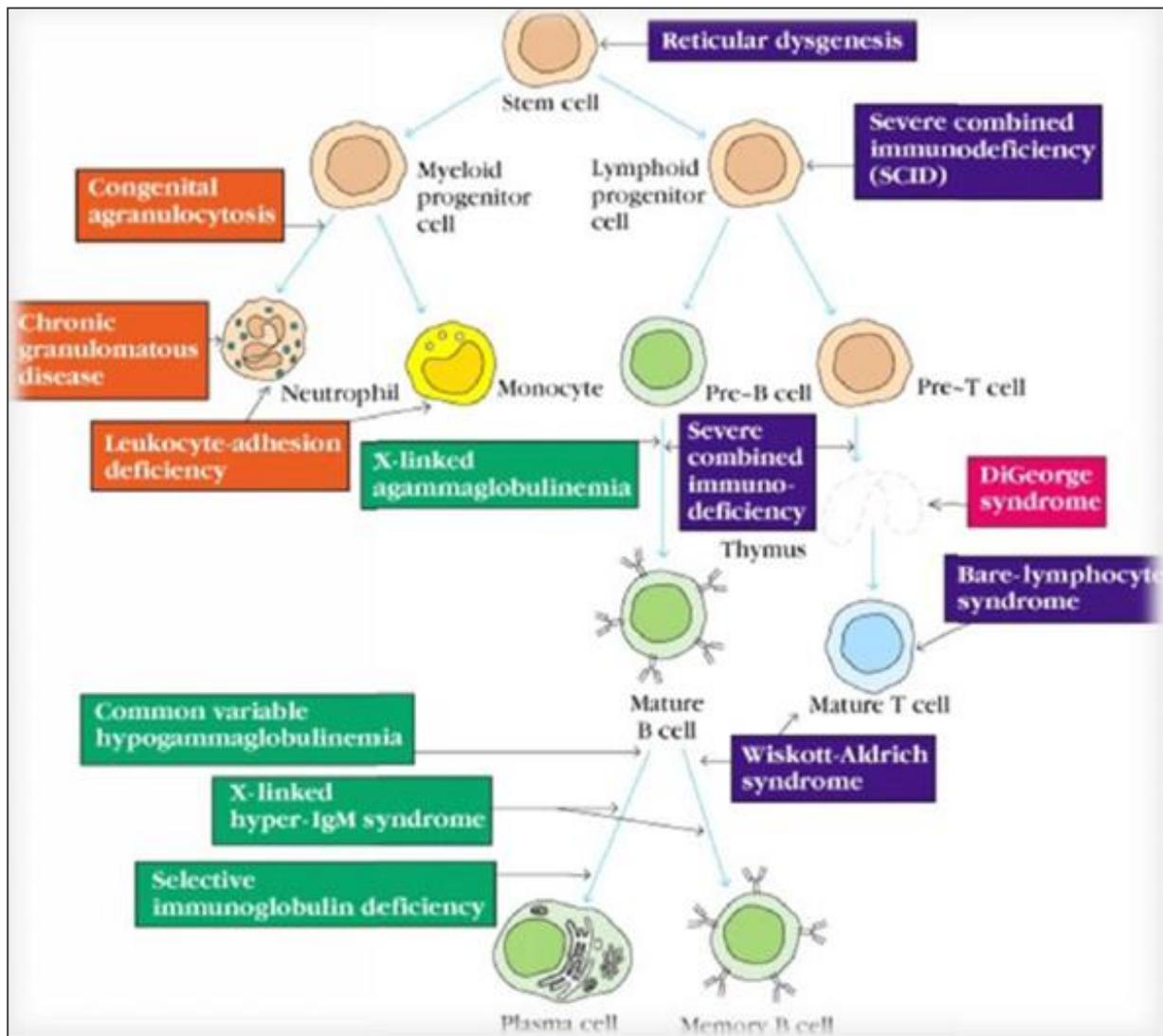


Figure 24 : Principaux déficits immunitaires héréditaires (Michel, 2002).

### **6.2.2. Les déficits de l'immunité spécifique**

Les principaux déficits primitifs de l'immunité adaptative touchent principalement les lymphocytes B et T ou peuvent parfois associer d'autres lignées cellulaires. On distingue :

#### **6.2.2.1 Les déficits de l'immunité humorale**

C'est un groupe de maladies hétérogène par leur fréquence, leur gravité et leur pronostic. Ces déficits se caractérisent par une baisse globale (complète ou partielle) ou sélective en immunoglobulines allant le plus souvent des formes asymptomatiques dans les déficits sélectifs en IgA et en sous-classes d'IgG aux agammaglobulinémies congénitales sévères dans lesquelles la production de tous les isotypes d'immunoglobulines est sévèrement diminuée. Ces différents déficits peuvent survenir à différentes étapes de la différenciation des précurseurs lymphocytaires B. Le premier cas rapporté d'agammaglobulinémie congénitale date de 1952 (**Benmatallah, 2016**).

#### **6.2.2.2. Les déficits de l'immunité cellulaire**

Ils représentent seulement 20% des déficits immunitaires primitifs, mais ils sont le plus souvent très graves. Vu le rôle central des lymphocytes T dans la réponse immune, leurs dysfonctionnements retentissent sur la fonction des autres effecteurs de la réponse immune étant normalement activés par les lymphocytes T, qu'il s'agisse des lymphocytes B ou des cellules phagocytaires (**Bonilla et al., 2003**).

Les infections observées dans les déficits immunitaires cellulaires sont tout à fait particulières. Elles sont précoces et elles concernent tout spécialement les micro-organismes à développement intracellulaire du fait de l'altération de trois fonctions normalement assurées par les lymphocytes T et essentielles à la défense contre ces germes, à savoir la cytotoxicité HLA restreinte, la production de cytokines et l'activité auxiliaire (helper). Du fait de la répétition des infections et/ou du syndrome de malabsorption qui accompagne la diarrhée chronique, les déficits de l'immunité cellulaire sont également souvent responsables d'un retard staturo-pondéral (**Bouabdallah, 2014**).

#### **6.2.2.3. Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS)**

Il s'agit d'un groupe de maladies caractérisées par un défaut profond de la différenciation des lymphocytes T, associé ou non à un défaut de différenciation d'autres lignées, qui peuvent entraîner le décès précoce en l'absence de greffe de moelle osseuse. L'incidence estimée est de 1/50 000 à 1/100 000 naissances.

Sur le plan histologique, les DICS sont caractérisés par une profonde hypoplasie des organes lymphoïdes secondaires, ainsi que du thymus (absence de thymocytes et défaut de différenciation des cellules épithéliales thymiques). La greffe de moelle osseuse permet de corriger ces anomalies en quelques semaines (**Haddad, 1999**).

### **6.2.3. Les conséquences des déficits immunitaires primitifs (DIP)**

Des études ont pu prouver l'association entre des DIP rares et des maladies auto-immunes dont la Dystrophie Auto-immune Polyendocrinopathie-Candidose-Ectodermique (DAPCE), la dérégulation immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie-lié à l'X (IPEX), et le syndrome Omenn qui est un DIP due à un défaut de recombinaison génétique (**Benmatallah, 2016**).

**CHAPITRE II : Généralités sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs)****1. Définition et propriétés des HAPs****1.1. Définition**

Un hydrocarbure est formé par des molécules constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène. La famille des hydrocarbures comprend un nombre important de composés chimiques. Cela est dû aux propriétés de l'atome de carbone qui possède de nombreuses possibilités de se lier à l'atome d'hydrogène. Il forme des chaînes moléculaires linéaires ou fermées appelées cycliques. De plus, l'atome de carbone peut à la fois être lié à un ou des atomes d'hydrogène mais aussi à un autre atome de carbone donnant alors des composés saturés (qui ne contiennent que des liaisons simples) ou insaturés (qui contiennent au moins une double liaison). Les combinaisons chimiques sont donc nombreuses et, à cela, s'ajoute encore d'autres possibilités issues de la capacité d'autres atomes à se substituer à certains atomes d'hydrogène (chlore, brome, azote, soufre, iode, fluor) [21].

On distingue alors les hydrocarbures aliphatiques et les hydrocarbures aromatiques.

**1.1.1. Les hydrocarbures aliphatiques**

Les hydrocarbures aliphatiques, ou à chaîne ouverte, sont des composés chimiques constitués de molécules acycliques à chaîne ouverte pouvant présenter une ou plusieurs ramifications avec des chaînes latérales, saturés ou insaturés, selon la nature des liaisons carbone-carbone et comprennent :

- Les alcanes : hydrocarbures saturés de formule brute  $C_nH_{2n+2}$ , dont parmi les plus connus, le méthane ( $CH_4$ ), le butane ( $C_4H_{10}$ ) et le propane ( $C_3H_8$ ). Ce sont des composés chimiques obtenus par craquage, distillation et fractionnement du pétrole brut que l'on retrouve principalement dans les carburants ;

- Les alcènes : hydrocarbures insaturés ayant une ou plusieurs doubles liaisons carbone de formule brute  $C_nH_{2n}$  (par exemple l'éthylène) ;

- Les alcynes : hydrocarbures insaturés possédant une triple liaison carbone de formule brute  $C_nH_{2n-2}$  (par exemple l'acétylène) (André et al., 2008).

A chaque hydrocarbure aliphatique, il peut correspondre un hydrocarbure alicyclique (à la fois aliphatique et cyclique), dénommé cyclane, cyclène ou cyclyne. En fonction du nombre d'atomes de carbone, l'état de la matière diffère à la température ambiante, on classe :

- de C1 à C4 : les hydrocarbures sont gazeux
- de C5 à C8 : les hydrocarbures sont liquides et volatils
- de C9 à C16 : les hydrocarbures sont visqueux
- supérieur à C16 : état solide, paraffines [21]. (André et al., 2008)

### 1.1.2. Les hydrocarbures aromatiques

Les hydrocarbures aromatiques, ou arènes, sont des composés chimiques contenant un système cyclique, qui possède une alternance de liaisons simples et doubles, composé d'un noyau benzénique très stable formant un hexagone régulier. Les hydrocarbures aromatiques, qui possèdent un cycle, sont dénommés mono-cycliques et regroupent ce que l'on appelle les BTEX (Benzène, Toluène, Ethylbenzène et Xylène). D'autres qui possèdent plusieurs cycles sont appelés hydrocarbures aromatiques poly-cycliques ou HAP. Ces deux catégories sont bien connues car elles représentent une forte toxicité et écotoxicité. De la même manière, la substitution d'autres atomes en lieu et place d'atomes d'hydrogène donnent des dérivés chlorés (chlorobenzène), bromés (bromobenzène), nitrés (nitrobenzène) ou soufrés (thiophène) (Paris, 2017).

Les hydrocarbures aromatiques sont des polluants organiques persistants (POP) issus d'une combustion incomplète de matière organique, d'origine naturelle (incendies de forêt) et anthropique (chauffage au gaz, trafic routier, industrie). Leur structure diffère par le nombre de cycles benzène et l'arrangement de ces cycles ; les dérivés de l'anthracène ont une structure tricyclique, les composés à quatre cycles correspondent au benzanthracène et à ses dérivés, avec pour principal représentant le dérivé méthylé synthétique : le diméthyl 7,12-benzo (a) anthracène (DMBA). Le benzo (a) pyrène (B(a)P) est un HAP à cinq cycles benzène. Un des cycles benzènes peut être substitué par un hétérocycle (naphtoflavone) ou un cyclopentane (méthyl-3 Cholanthène (McA)) (SAAS, 1997).

### 1.1.3. Les autres dérivés des hydrocarbures

Comme cité précédemment, la substitution d'atomes d'hydrogène par des halogènes ou des atomes d'azote produit des dérivés halogénés et nitrés. Dans le cas d'une substitution carbone-hydrogène par une molécule carbone-oxygène ou un groupement OH, on obtient alors des dérivés alcooliques (méthanol CH<sub>3</sub>OH), des éthers, des esters, des cétones aliphatiques ou cycliques (acétone) qui sont utilisés comme antiseptiques, désinfectants ou

solvants. De même, les dérivés aminés, composés par des groupes NH comme la méthylamine ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) qui constituent des solvants ou des catalyseurs [22].

## 1.2. Propriétés et caractéristiques

### 1.2.1. Les propriétés physiques

Les propriétés physico-chimiques des HAPs varient en fonction de leur masse molaire et de leur structure (**Tableau 2**). De manière générale, ils se présentent à l'état pur sous forme de solide ou de liquide plus ou moins visqueux, peu volatils à la  $T^\circ$  ambiante, d'odeur agréable perceptible et peu ou pas solubles dans l'eau, mais miscibles à la plupart des solvants organiques et huiles minérales, végétales ou animales. La masse molaire des HAPs varie de 166 à plus de 300  $\text{g. mol}^{-1}$ . Ils sont tous inflammables sinon facilement inflammables, et présentent des coefficients de partage octanol/eau très élevé, donc un point de fusion supérieur à 100  $^\circ\text{C}$  et un point d'ébullition supérieur à 3000  $^\circ\text{C}$  [22].

Les HAPs font partie des Polluants Organiques Persistants (POP), substances définies selon les critères suivants :

- Le risque de transport atmosphérique à grande distance : Du fait de leurs propriétés de persistance et de bioconcentration, ces composés semi-volatils peuvent se déplacer sur de longues distances, loin des lieux d'émissions ;
- La toxicité : Risque d'effets nocifs sur la santé et l'environnement ;
- La persistance : Résistance aux dégradations biologiques ;
- La bioconcentration : Leur concentration augmente le long de la chaîne alimentaire. Ces molécules s'accumulent dans les tissus vivants du fait de leur faible solubilité aqueuse et leur forte solubilité dans les lipides (**Rhône et al., 2007**).

Les paramètres physiques des hydrocarbures vont permettre de définir leur comportement lors d'un déversement en milieu aquatique. On distingue :

- **La densité** : elle correspond au rapport de masse volumique du produit par rapport à celle de l'eau. Les hydrocarbures présentent en grande majorité une densité inférieure à 1, ce qui indique qu'ils ont la propriété de flotter. Néanmoins, lors d'un déversement, les hydrocarbures subissent un processus de vieillissement qui se traduit par l'évaporation et surtout l'émulsification.

- **La viscosité** : elle se définit comme l'ensemble des phénomènes de résistance à l'écoulement au sein de la masse d'une matière. Elle influence donc la propagation d'une

nappe d'hydrocarbures à la surface de l'eau. Cette propriété physique est intrinsèquement liée à la proportion des composés lourds et légers que contient l'hydrocarbure.

- **La solubilité** : elle correspond à la capacité d'une substance à se dissoudre dans la colonne d'eau.

- **Le point éclair** : il est également appelé point d'inflammabilité et se définit comme la température à partir de laquelle un produit dégage suffisamment de vapeur pour former avec l'air un mélange inflammable au contact d'une flamme pilote. Cette propriété est importante même en cas de déversement en milieu aquatique. En effet, le danger subsiste tant que les composés volatils ne se sont pas évaporés ou dispersés.

- **La teneur en HAP** : les hydrocarbures aromatiques polycycliques présentent une très forte toxicité et sont donc dangereux pour l'homme et l'environnement. Leur prise en compte est indispensable pour mesurer les conséquences d'un déversement d'hydrocarbures notamment en terme de bio-accumulation.

- **La tension interfaciale** : cette caractéristique correspond à la force d'attraction ou de répulsion qui s'exerce à l'interface entre un hydrocarbure et l'eau. Cette propriété intervient dans l'évaluation de la rapidité de propagation d'un hydrocarbure sur l'eau. Pour donner un ordre de grandeur, plus la tension interfaciale est faible, plus l'hydrocarbure se répand facilement sur l'eau [23].

### **1.2.1. Le comportements des hydrocarbures dans l'eau**

Lors d'un déversement en milieu aquatique, les hydrocarbures vont se comporter selon des processus de propagation, à la fois horizontaux et verticaux, et se disperser dans le milieu. Ils vont être soumis à différents processus d'altération physique, chimique et biologique. Ces transformations agissent sur la composition chimique et les propriétés physiques des hydrocarbures et par conséquent sur leur devenir dans le milieu. Ces processus sont :

- **L'étalement** : est le phénomène prédominant dans l'analyse du déversement d'un hydrocarbure en milieu aquatique. Il permet de prédire l'étendue de la pollution et il intervient dans les autres processus de transformation de la nappe. En effet, plus l'étendue est importante, plus les surfaces d'échange sont importantes et augmente alors les transferts de masse par évaporation et dissolution.

- **La dispersion naturelle** : elle dépend des propriétés des hydrocarbures et de l'énergie de l'eau (notamment le courant pour un cours d'eau). Lors du déversement de l'hydrocarbure, sous l'influence du courant, celui-ci se fractionne en gouttelettes de taille différentes. Ces

gouttelettes sont soumises à des mouvements verticaux liés à la turbulence du milieu et à leur flottabilité pour former une nappe (phénomène de recalescence).

- **L'évaporation** : elle intervient immédiatement après le déversement de l'hydrocarbure et peut se poursuivre pendant plusieurs jours. Les composés volatils les plus légers avec une faible masse moléculaire sont transférés vers l'atmosphère. Ce processus est conditionné par les conditions atmosphériques et les propriétés de volatilité des produits en cause.

- **L'émulsification** : la dispersion de l'hydrocarbure se caractérise par la formation de gouttelettes. Sous l'énergie apportée par le courant et les turbulences de la colonne d'eau, l'eau a tendance à pénétrer dans les gouttelettes d'hydrocarbure pour former une émulsion. Ce phénomène augmente le volume du produit déversé (multiplié par 3 ou 4) et modifie sa viscosité et sa densité qui tend alors vers celle de l'eau. Plus l'hydrocarbure est léger, moins il a tendance à absorber de l'eau et à s'émulsifier.

- **La dissolution** : la fraction soluble d'un hydrocarbure est intéressante à connaître notamment pour évaluer l'impact environnemental car les composés les plus solubles sont souvent les plus toxiques. Ce processus se produit rapidement après le déversement mais il ne représente pas le plus conséquent en termes de transfert de masse.

- **La photo-oxydation** : sous l'effet du spectre et de l'intensité lumineuse du rayonnement solaire, l'hydrocarbure subit un processus d'altération appelé photo-oxydation ou oxydation photochimique. Les rayons ultra-violetts oxydent les composés contenus dans l'hydrocarbure qui deviennent plus solubles et donc peuvent être plus toxiques pour le milieu.

- **La biodégradation** : la biodégradation correspond à la possibilité pour les micro-organismes (bactéries et champignons) contenus dans la colonne d'eau ou les sédiments, d'utiliser comme source de carbone l'hydrocarbure pour produire de l'énergie. Ce processus débute généralement entre la première et la deuxième semaine après le déversement (Palaye et al., 1997) [23].

## 2. Sources des HAPs

Les sources des HAPs sont généralement caractérisées par des processus de combustion mettant en cause des produits comme par exemple le charbon, les produits pétroliers, goudron, bitume, etc. Une partie des HAPs présents dans l'environnement peut provenir de phénomènes naturels tels que les feux de forêt ou de prairies, ou les éruptions volcaniques, mais la majorité des apports est d'origine anthropique. On distingue trois sources majoritaires de HAPs (Poulier et al., 2018).

### 2.1. Origine pyrolytique

Les principales sources pyrolytiques émettrices de HAPs ont une origine naturelle, résultant de la combustion et une origine anthropique due à l'activité humaine (Tableau 3) :

- Combustion de bois, de tourbe, de charbon (feux naturels, chauffage domestique, procédés industriels) ;

**Tableau 2:** Propriétés physico-chimiques et biologiques des principaux HAPs (Albinet, 2006).

HAP	Abrévia- tion	Classe IARC	MM (g. mol <sup>-1</sup> )	Solubilité/ eau (g. mol <sup>-1</sup> )	Log k <sub>ow</sub> <sup>b</sup>	PVS (pa) <sup>c</sup>	C <sub>a</sub> /C <sub>gaz</sub> <sup>d</sup>
Naphtalène	NAP	3	128,19	31	3,37	10,4	-
Acénaphthène	ACE	-	154,21	3,8	3,90	3.10 <sup>-1</sup>	-
Acénaphthylène	AC	-	152,20	16,1	4,00	9.10 <sup>-1</sup>	-
Fluorène	FLUO	-	166,22	1,9	4,18	9.10 <sup>-2</sup>	-
Phénanthrène	PHE	3	178,23	1,1	4,57	2.10 <sup>-2</sup>	0,0031
Anthracène	ANT	3	178,23	0,045	4,54	1.10 <sup>-3</sup>	0,0033
Fluoranthène	FLA	3	202,26	0,26	5,22	1,2.10 <sup>-3</sup>	0,0036
Pyrène	PYR	3	202,26	0,132	5,18	6,0.10 <sup>-4</sup>	0,056
Chrysène	CHR	3	228,29	0,002	5,75	5,7.10 <sup>-7</sup>	1, 3
Benz[a]anthracène	B[a]A	2A	228,29	0,014	6,04	2,8.10 <sup>-5</sup>	1,2
Benzo[b]fluoranthène	B[b]F	2B	252,31	0,0015	5,80	-	16
Benzo[k]fluoranthène	B[k]F	2B	252,31	0,0008	6,00	5,2.10 <sup>-8</sup>	17
Benzo[a]pyrène	B[a]P	2A	252,31	0,0038	6,04	7,0.10 <sup>-7</sup>	27
Benzo[e]pyrène	B[e]P	-	252,31	0,004	-	7,4.10 <sup>-7</sup>	-
Benzo[g,h,i]pérylène	B[ghi]P	3	276,34	0,00026	6,50	-	-
Indéno[1,2,3-c,d] pyrène	IND	2B	276,34	-	7,66	-	-
Dibenz[a,h]anthracène	D[a,h]A	2A	278,35	0,0006	6,75	3,7.10 <sup>-10</sup>	-
Coronène	COR	3	300,36	0,00014	6,75	2,0.10 <sup>-10</sup>	-

**N.B :** Classe IARC (International Association for Research on Cancer): 2A = cancérogène probable pour l'homme ; 2B = cancérogène possible pour l'homme ; 3 : inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ; MM: masse molaire ; PVS : pression de vapeur saturante à 25°C ; C<sub>a</sub>/C<sub>gaz</sub> : concentrations du HAP en phase gazeuse ; Kow : Coefficient de partage entre l'octanol et l'eau.

- Combustion de carburant diesel ou essence ;
- Production et utilisation de goudron (distillation de la houille), de bitume (distillation de pétrole brut), de créosote (distillation du goudron) et de coke (combustion en haut fourneau de la houille) ;
- Incinération de déchets (**Liamin, 2017**).

Les hautes températures auxquelles les processus pyrolytiques se réalisent favorisent la formation des HAPs les plus lourds (tétra- à hepta-aromatiques) et des HAPs non substitués, ceux-ci nécessitant de grandes énergies d'activation ; le double d'énergie est nécessaire pour former des molécules hexa-aromatiques relativement aux molécules tri-aromatiques. Dans le cas de rejets atmosphériques industriels ou domestiques, générés à des températures très élevées (2000 °C), seuls les HAPs non substitués persistent ; à des températures plus basses, telle que celle des feux de forêt (800 °C), des composés alkylés peuvent être produits (**McRae et al., 2000**).

## **2.2. Origine pétrogéniques**

Les HAPs représentent entre 20 à 40 % en poids des pétroles bruts qui sont majoritairement constitués d'hydrocarbures saturés. Ils sont formés à partir des produits pétroliers, naturellement présents ou déversés par l'homme dans l'environnement, ou de leurs dérivés. Cette source est responsable d'émission plus localisée chronique (activité portuaire, raffinerie, lessivage des infrastructures routières) ou accidentelle (marée noire ou déversements accidentels lors du transport de produits pétroliers) [21].

Formés à l'échelle des temps géologiques, à basse température (< 200°C) et haute pression, les HAPs pétrogéniques sont caractérisés par une forte proportion de composés alkylés. La formation de ces molécules ramifiées est favorisée par le processus lent de maturation du kérogène contrôlé thermodynamiquement. Le naphthalène, le phénanthrène et leurs dérivés alkylés, sont les principaux HAPs présents dans les produits pétro-géniques du fait de leur très grande stabilité thermodynamique (**Cole, 1994**).

Le soufre est également un élément abondant dans les pétroles (0,05-14 %) et peut être incorporé à de nombreuses molécules organiques lors des diagénèses précoces, formant notamment des HAPs soufrés (dibenzothiophène, benzothiophène) (**Sripada, 2005**).

**Tableau 3** : Sources anthropiques d'HAPs (Roussel, 2002).

Sources stationnaires industrielles	Sources domestiques	Sources mobiles
<b>Production d'aluminium</b>	Chauffage (gaz naturel. GPL, bois. Carbone)	Voiture
<b>Fabrication de pneu</b>	Chauffage (gaz naturel. GPL, bois. Carbone)	Avions
<b>Créosotes et préservation du bois</b>	Tabagisme	Trains
<b>Sidérurgie</b>	Cuissons des éléments (barbecue, friture)	Bateaux
<b>Industrie du bitume et goudrons</b>	-	-
<b>Cimenteries</b>	-	-
<b>Moteurs à combustion</b>	-	-
<b>Industries et pétrochimiques et similaires</b>	-	-
<b>Chauffage et électricité</b>	-	-
<b>Incinérateurs de déchets ménagers et industriels</b>	-	-

### 2.3. Origine diagénétiques

Bien que les HAPs pyrolytiques et pétrogéniques représentent les catégories majeures d'HAPs dans l'environnement, les HAP diagénétiques, aussi appelés biogéniques, peuvent être formés par les organismes vivants (Homme, animaux, végétaux, etc.). Cette source de HAPs est donc naturelle (Hansen *et al.*, 2003).

Les HAPs peuvent également être formés par les micro-organismes à partir de précurseurs biogéniques tels que les di- et tri-terpènes, stéroïdes, pigments ou quinones dans les sédiments ou sols récents; ces précurseurs peuvent provenir de tissus biologiques terrestres ou aquatiques (plantes, animaux, bactéries, macro- et micro-algues) (Wang, *et al.*, 2004).

Le pérylène semble être principalement issu de processus diagénétiques et est utilisé comme marqueur d'apports continentaux naturels et/ou autochtones. Des dérivés du phénanthrène (1-méthyl-7-isopropylphénanthrène ou rétène ; 1,7- diméthylphénanthrène ou

pimanthrène) peuvent être également formés par diagenèse précoce à partir des di-terpènes (INERIS, 2006).

### 3. Transport et devenir des HAPs dans l'environnement

Les HAPs peuvent contaminer les sols et les eaux par déversement accidentel d'usine, par retombées de poussières atmosphériques contaminées (après condensation des particules ou au cours de précipitations), suite à l'enfouissement des déchets ou *via* les marées noires. La contamination des sols et des eaux participe à la contamination des animaux d'élevage (*via* une eau et une alimentation contaminée (herbes, foin, céréales)), des organismes aquatiques ainsi que des produits de l'agriculture. Un schéma récapitulatif du parcours des HAPs dans l'environnement est présenté ci-dessous (Fig. 25).

#### 3.1. Dispersion dans l'air

L'atmosphère est le compartiment de l'écosystème où les rejets en HAPs sont les plus importants ce qui constitue leur voie de contamination majoritaire. Dans l'air, le devenir des HAPs dépend de la taille et de la nature des particules sur lesquelles ils sont adsorbés. Les HAPs sont présents dans l'atmosphère sous forme gazeuse ou particulaire, avec une demi-vie qui est relativement courte, sous forme de molécules sensibles à la lumière qui peuvent subir des processus de photolyse (Bernard, 2013).

On estime que les émissions de 11 HAPs dans l'atmosphère atteignent 700 t. a<sup>-1</sup> pour un taux de dépôt moyen de 8,4 g. ha<sup>-1</sup>. a<sup>-1</sup>. La taille des HAP, leur pression de vapeur, les conditions météorologiques (précipitations...) déterminent la localisation et l'état des molécules dans l'atmosphère (phase gazeuse ou phase particulaire) et leur temps de résidence dans celle-ci. Les concentrations des HAP atmosphériques sont variables selon le lieu concerné, de quelques dizaines de pg. m<sup>-3</sup> de HAP en Antarctique à 2-300 ng. m<sup>-3</sup> de HAP en milieu urbain (Wild et Jones, 1995).

On remarque également une variabilité saisonnière marquée par des concentrations plus importantes en hiver (augmentation des émissions dues au chauffage domestique, moins de photo-dégradation, tendance des HAPs à rester en phase particulaire à basses températures, limitation des phénomènes dispersifs. Cette variation saisonnière peut atteindre, pour le benzo [a] pyrène, 0,23 ng m<sup>-3</sup> en été à 1,63 ng m<sup>-3</sup> en hiver (Greenberg et al., 1985).

#### 3.2. Dispersion dans le sol

C'est au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle que les concentrations en HAPs dans les sols industrialisés ont commencé à augmenter avec un maximum vers 1950-1960, constituant une source importante de pollution de ce compartiment de l'écosystème (**Wilcke, 2000**).

Bien que les HAPs soient fortement adsorbés aux couches superficielles riches en matière organique, ils sont également retrouvés dans les couches plus profondes du sol, caractéristique d'un phénomène de lessivage. Le partage des HAPs entre le sol, l'eau du sol et la matière organique dissoute (MOD) est crucial pour observer le lessivage, La mobilité des HAPs dans le sol indique que la qualité de la MOD et les propriétés des solutions comme le pH ou sa composition ionique sont plus importants pour les associations HAP-MOD. En effet, dans le premier cas, les associations dépendent de la polarité, de la taille et de la configuration des molécules ainsi que de la composition chimique des molécules support. Les molécules de plus forte masse molaire contenant des domaines non polaires AH (acide humique), ont une plus grande capacité de liaisons avec les COH (composés organiques hydrophobes) que les AF (acide fulvique) plus polaires (**Gabet, 2004**).

On estime qu'un sol sans contamination a des teneurs en HAPs de l'ordre de 0,1 à 55 mg. Kg<sup>-1</sup>, et que 90% des HAP émis dans l'environnement sont stockés dans les sols, sans comptabiliser ceux des sites industriels. En effet, la contamination des sols à proximité des sites industriels est importante. Elle diminue de façon exponentielle en s'éloignant de la source émettrice et dépend du mode de transport et de la concentration en polluants. Les teneurs en HAPs trouvés dans les sols dépendent également du type d'industrie et que le stockage du bois représente la plus importante source de contamination en HAPs, apportant aux sols 18700 mg. Kg<sup>-1</sup>, contre plus de 7000 mg. Kg<sup>-1</sup> pour les usines à gaz. Les sols agricoles peuvent également être contaminés par les HAPs via l'épandage des boues de stations d'épuration (**Crepineau et al., 2003**).

### **3.3. Dispersion dans l'environnement aquatique**

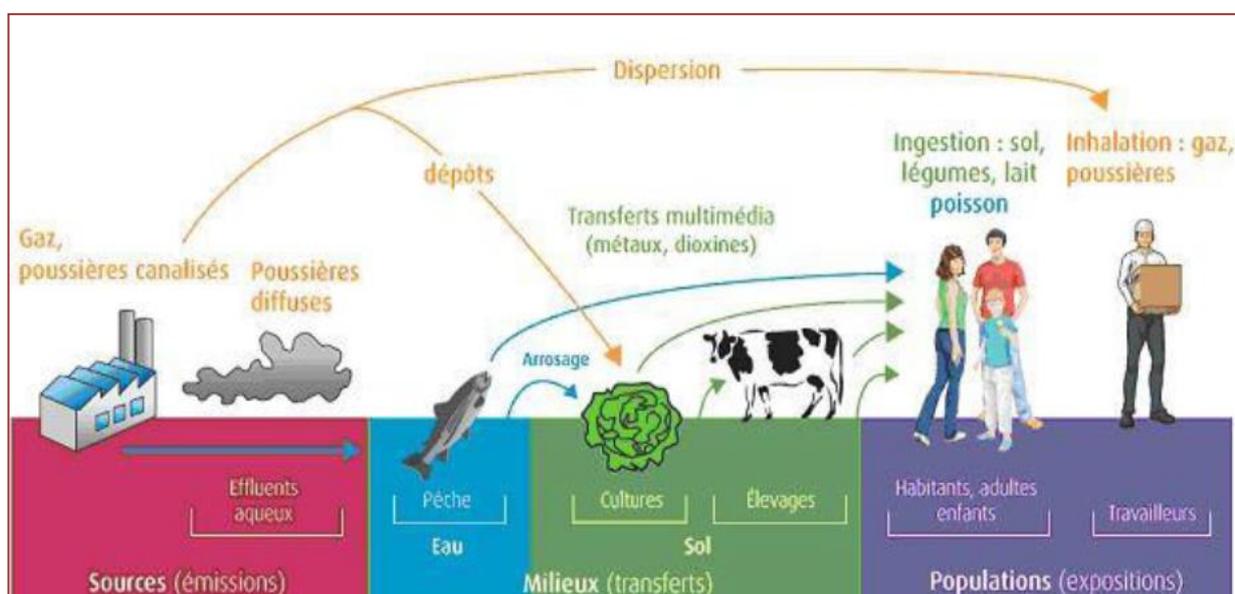
Le transport et la mobilité des HAPs dans l'environnement aquatique dépendent à la fois de leurs propriétés physico-chimiques, des propriétés des compartiments environnementaux exposés et des conditions environnementales. L'hydrophobicité des HAPs témoigne d'un fort potentiel d'adsorption sur les matières organiques et de bioaccumulation dans les tissus gras. Leur structure très stable ne permet leur dégradation dans l'atmosphère que par des attaques de radicaux libres (**Desalme, 2013**).

Par leur nature hydrophobe, les HAPs contenus dans l'eau sont principalement liés aux particules organiques et minérales en suspension dans l'eau. Le dépôt de ces particules transfère la contamination en HAPs vers les sédiments. Les HAPs peuvent s'accumuler dans les organismes marins selon la contamination de l'eau, des sédiments ou de la chaîne alimentaire, mais aussi selon la physiologie de l'organisme. La taille de l'organisme, le taux d'ingestion, la perméabilité membranaire, le temps de résidence et l'osmo-régulation affectent la contamination des organismes marins par les HAPs. La température, la teneur en oxygène, le pH et la salinité, quant à eux, influencent la biodisponibilité des HAPs dans le milieu aquatique (Juhasz et Naidu, 2000).

### 3.4. Dispersion dans les sédiments

Bien que la majorité des HAPs soit émise dans l'atmosphère, le sol et les sédiments constituent le principal point de fuite environnemental de ces polluants. Les HAPs, molécules hydrophobes, se lient aux particules organiques des sédiments où ils s'accumulent (Meador et al., 1995).

Les sources des HAPs sédimentaires marins sont atmosphériques, liées à l'industrie pétrolière en haute mer, au transport fluvial ou maritime, aux contaminations issues du littoral. La concentration des HAPs dans les sédiments est variable (du  $\mu\text{g Kg}^{-1}$  au  $\text{g Kg}^{-1}$ ). Par exemple, on a mesuré  $718 \text{ mg Kg}^{-1}$  de HAPs dans les sédiments se trouvant à proximité du port. Cependant, la contamination en HAPs dans les sédiments d'estuaires urbanisés se sont avéré être plus importante (présence de plus de  $100 \text{ mg. g}^{-1}$  de HAPs) (Wilcke, 2000).

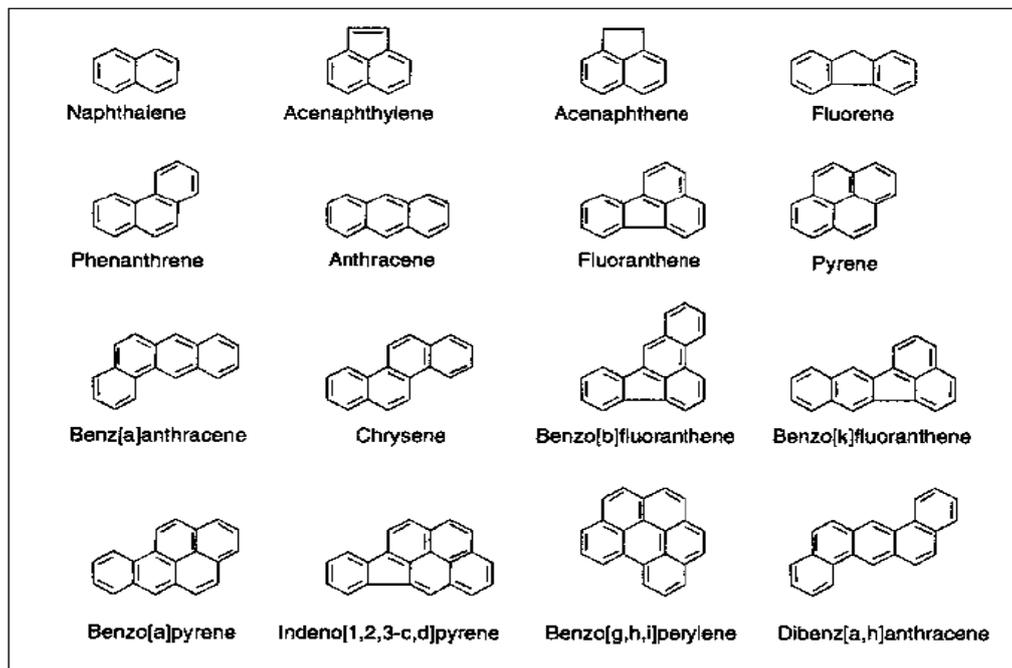


**Figure 25** : Différentes sources de production et contamination de l'environnement par les HAPs (Wild et al., 1991).

#### 4. Exemple de HAPs à haut potentiel toxique

Seize molécules prioritaires appartenant à la famille des HAPs ont été identifiées par l'US EPA (United States Environmental Protection Agency) sur la base de leurs propriétés et de leur toxicité au sens large (effets systémiques + effets cancérogènes). Les différences entre les 16 HAPs prioritaires proviennent du nombre de cycles (2 à 6) ainsi que de leur arrangement spatial (Sims et Overcash, 1983) (Fig. 26).

On se limite ci-dessous à la description de quelques HAPs présentant un risque potentiel de toxicité pour l'homme et l'animal :



**Figure 26** : Structure chimique de 16 HAP jugés à risques par l'U.S.E.P.A. (Amir et al., 2005).

##### 4.1. Le pyrène

Le pyrène un composé chimique de formule  $C_{16}H_{10}$  de la famille des HAPs, organisé en quatre noyaux benzènes fusionnés. C'est un solide incolore présent naturellement dans la houille et dans les résidus de combustion incomplète des composés organiques, où il se forme dans les conditions les plus diverses. Les voitures en produisent ainsi environ  $1 \mu\text{g}/\text{km}$ . Il a été isolé pour la première fois à partir du goudron, où il est présent à hauteur de 2 % [24]. Les valeurs de certains paramètres physico-chimiques du pyrène sont indiquées dans la Figure 27a.

Ce composé bien qu'il est listé par la LCC (Ligue Contre le Cancer) parmi les substances toxiques de la fumée de cigarette, Il existe peu de données sur sa toxicité envers

les hommes. Les études mises en œuvre ont été réalisées sur des mélanges et bien qu'induisant des effets cancérigènes, elles n'ont donc pas pu mettre en évidence le caractère toxique du pyrène seul. L'IARC (International Agency for Research on Cancer) a classé le pyrène non carcinogène envers les animaux et il a été testé de façon négative ou non concluante.

Les équipes de recherche évaluant la toxicité du pyrène s'accordent à dire qu'il n'est pas carcinogène pour l'homme, mais il est cependant classé comme tératogène. En ce qui concerne sa toxicité chronique envers les hommes ou les animaux, aucune donnée ne sont disponibles à l'heure actuelle. Des expositions orales sub-chroniques ont produit chez les souris des néphropathies, des augmentations de la taille du foie et des changements hématologiques. Les autres voies d'exposition (dermique, sub-cutanée) fournissent en général des résultats négatifs. Des tests effectués sur les animaux donnent une DL50 de 2700 mg.kg<sup>-1</sup> chez le rat suite à une ingestion orale et une DL50 de 170 mg.m<sup>-3</sup> par inhalation (**Rais, 1993**).

#### 4.2. Le fluoranthène

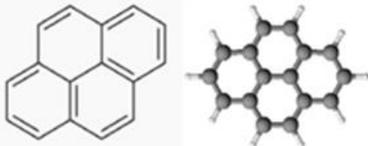
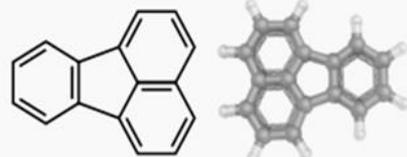
Le fluoranthène est un HAP dérivant structurellement d'un naphthalène lié à un benzène par deux liaisons simples formant avec celui-ci un cycle pentagonal. Il s'agit donc d'un HAP dit non alternant, isomère structurel du pyrène, qui est, lui, un HAP alternant ; les électrons  $\pi$  ne sont pas délocalisés dans l'ensemble de la molécule, contrairement au pyrène, qui est, pour cette raison, plus stable que le fluoranthène. Comme son nom l'indique, il présente une fluorescence induite par les UV [25]. Les valeurs de certains paramètres physico-chimiques du pyrène sont indiquées dans **la Figure 27b**.

Bien que le fluoranthène soit un polluant cancérigène inscrit sur la liste des cancérigènes du groupe 3 du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), l'USEPA le classe comme agent non carcinogène pour l'homme (groupe D). Cependant, sa toxicité est augmentée par l'irradiation UV. Peu d'études de toxicité aiguë sont disponibles chez les animaux, quelle que soit la voie d'exposition. Toutefois, une DL50 de 2000 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel a été calculée chez le rat alors que 3180 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel de fluoranthène sont susceptibles d'entraîner dans 50% des cas la mort de lapins après une exposition par voie cutanée (**Smyth et al., 1962**).

Chez l'homme, une seule étude traite de l'effet induit par une exposition par voie pulmonaire au fluoranthène. Dans cette étude, les salariés ont été exposés par voie pulmonaire à un mélange de HAPs contenant du fluoranthène, du perylène, du pyrène, du benzo[a]pyrène,

du chrysène, du benzo[a]anthracène, du dibenz[a,h]anthracène et du benzo[g,h,i]perylène. L'exposition à de fortes concentrations de ce mélange (concentration non précisée) induit une diminution du taux d'immunoglobulines sériques (IgA, IgG et IgM). Cette étude n'a toutefois pas permis d'identifier l'effet spécifique du fluoranthène (INERIS, 2003).

Chez l'animal, aucune étude concernant l'effet induit par une exposition chronique au fluoranthène n'est disponible. Par contre, de nombreuses données écotoxicologiques sont disponibles dans la littérature. Le **Tableau 4** répertorie différentes valeurs d'écotoxicité aiguë et chronique pour différentes espèces.

a		b	
Pyrène		Fluoranthène	
			
Propriétés chimiques		Propriétés chimiques	
Formule brute	$C_{16}H_{10}$ [Isomères]	Formule brute	$C_{16}H_{10}$ [Isomères]
Masse molaire <sup>3</sup>	202,2506 ± 0,0135 g/mol C 95,02 %, H 4,98 %	Masse molaire <sup>2</sup>	202,2506 ± 0,0135 g/mol C 95,02 %, H 4,98 %
Susceptibilité magnétique	$\chi_M$ 155 × 10 <sup>-6</sup> cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-12</sup>	Susceptibilité magnétique	$\chi_M$ 138 × 10 <sup>-6</sup> cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-11</sup>
Propriétés physiques		Propriétés physiques	
T° fusion	151 °C <sup>1</sup>	T° fusion	110,8 °C
T° ébullition	404 °C <sup>1</sup>	T° ébullition	383,5 °C <sup>3</sup>
Solubilité	dans l'eau : 0,135 mg·l <sup>-1</sup> à 25 °C <sup>1</sup>	Masse volumique	1 252 kg·m <sup>-3</sup>
Masse volumique	1,27 g·cm <sup>-3</sup> <sup>1</sup>	Thermochimie	
Pression de vapeur saturante	0,08 Pa <sup>1</sup>	$C_p$	[+]

**Figure 27** : Propriétés physico-chimiques de l'HAP pyrène (a) et fluoranthène (b).

**Tableau 4** : Valeur d'écotoxicité aiguë et chronique pour diverses espèces envers le fluoranthène.

Ecotoxicité	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.L <sup>-1</sup> )	Références
Aiguë	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j)	0,017	INERIS, 2003
Chronique	<i>Pseudokirchneriella subcapitata (D)</i>	NOEC (72h)	0,0086	
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21j)	0,017	

N.B/NOEC : No Observed Effect Concentration (concentration à partir de laquelle on n'observe pas d'impact).

### 4.3. Le fluorène

Le fluorène ou 9H-fluorène est un HAP comportant 3 cycles avec une formule brute  $C_{13}H_{10}$  et une masse molaire 116 g/mole. Il se présente sous la forme de cristaux blancs, dégageant une odeur proche de celle du naphthalène. Le nom de fluorène provient du fait que sous lumière ultraviolette (UV), le composé émet une fluorescence violette. Le fluorène est presque insoluble dans l'eau, mais soluble dans le benzène et l'éther.

Le fluorène est naturellement présent dans le goudron, plus précisément dans les fractions à haute température d'ébullition. Il est obtenu par distillation de ces fractions. On le trouve aussi en faible quantité, avec d'autres hydrocarbures polycycliques, dans les produits de chauffage ou de combustion en manque d'oxygène de substances organiques. On en trouve aussi des traces dans la combustion de l'essence ou du diesel [26].

Malgré qu'il soit classé parmi les 16 HAPs de l'USEPA, le fluorène n'est pas répertorié comme carcinogène humain par les différents organismes (Union Européenne, CIRC-IARC et USEPA), et n'est pas génotoxique. Peu de données existent sur sa toxicité. Cependant, son squelette est retrouvé dans des HAPs mutagènes et/ou carcinogènes, comme le 2-aminofluorène ou le 2-nitrofluorène. L'exposition aiguë au fluorène induit principalement des troubles hépatiques chez les animaux, mais il n'existe pas de données concernant ce type de toxicité chez l'homme. Il en est de même pour la toxicité chronique. Par contre en ce qui concerne les animaux, des troubles hématologiques viennent se rajouter aux troubles hépatiques. (Garon *et al.*, 2002). Des valeurs d'écotoxicité aiguë et chronique sont reportées dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5** : Valeur d'écotoxicité aiguë et chronique pour diverses espèces envers le fluorène.

Ecotoxicité	Espèce	Critère d'effet	Valeur ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	Références
Aiguë	<i>Daphnia magna</i>	CL <sub>50</sub> (24 et 48 h)	408	INERIS, 2003
Chronique	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	CE <sub>10</sub> (72h)	82	
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE <sub>10</sub> (7j)	25	
	<i>Folsomia fimetaria</i>	CL <sub>50</sub> (21 J) CE <sub>50</sub> (21 J) CE <sub>10</sub> (21 J)	39 14 (mg/kg ps) 7,7	Sverdrup <i>et al.</i> , 2001

CL<sub>50</sub> : Concentration létale pour 50 % des organismes,

CE<sub>50</sub> : concentration effective à 50 %, c'est à dire affectant 50 % de la population testée.

#### 4.4. Le benzo[a]pyrène

Le benzo[a]pyrène (B[a]P) est une molécule constituée de la répétition de 5 cycles aromatiques et de formule brute  $C_{20}H_{12}$ . A température ambiante, il se présente sous la forme de cristaux jaunes inodores. Comme tous les HAPs, il possède un caractère hydrophobe, et est donc peu soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Il se forme presque à tout moment que la matière organique est brûlée et se retrouve fréquemment dans la fumée de cigarette, les gaz d'échappement diesel, les aliments grillés, le goudron de houille et comme sous-produit de nombreux processus industriels (**Andrea et al., 2017**). Les propriétés physicochimiques du B[a]P sont regroupées dans le **Tableau 6**.

Le B[a]P est considéré comme le plus toxique des HAPs. En effet, en termes de cancérogénicité, il est répertorié au niveau mondial par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) comme cancérigène de classe 1 (cancérigène avéré pour l'Homme). Il est également classé comme ayant de fortes présomptions d'effets cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction (CMR) par l'Union Européenne (CMR de catégorie 2) (**Baan et al., 2009**). Des études de toxicité aiguë ont été menées *in vivo* chez l'animal ont pu déterminer une DL50 de 250 mg/kg de poids corporel administrée par voie intra-péritonéale chez la souris et une DL50 de 50 mg/kg de poids corporel administrée par voie sous-cutanée chez le rat (**INRS, 2007**). Les effets mutagéniques, carcinogéniques, cytotoxiques, teratogéniques et pro-inflammatoires du B[a]P ont été démontrés dans de nombreux modèles animaux. En effet, chez le rat une exposition intra-trachéale à 5 mg de B[a]P/kg de poids corporel induisait une inflammation, un œdème et des dommages à l'épithélium au niveau pulmonaire (**Qamar et al. (2012)**).

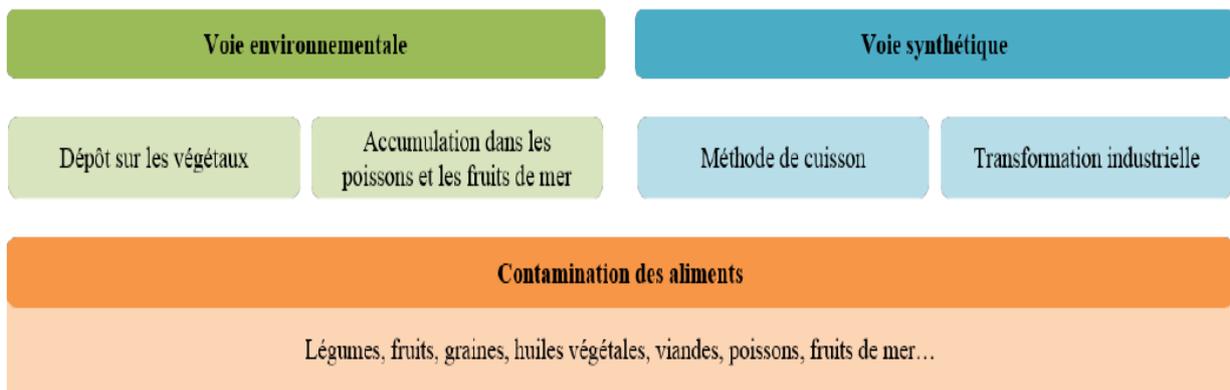
L'homme est exposé aux B[a]P selon 3 voies différentes : l'inhalation d'air contaminé, le contact direct avec un environnement pollué (retombées de poussières atmosphériques, eau ou sol), et l'ingestion d'aliments ou d'eaux contaminés. Dans le cas particulier du tractus digestif, la contamination survient par voie orale, ce qui comprend à la fois l'ingestion et l'inhalation du B[a]P (**Fig. 28**) (**Diggs et al., 2011**).

L'exposition professionnelle au B[a]P concerne les salariés des industries utilisant des dérivés pétroliers ou des dérivés de la houille comme le goudron et le brai de houille. Ces industries sont : les cokeries (produisant du coke à partir de la distillation de la houille), les sidérurgies, les usines produisant de l'aluminium, du silicium et des électrodes en carbone, les aciéries, ou encore les fonderies. D'autres professionnels, comme les ramoneurs et les ouvriers

manipulant du bitume (cantonniers et couvreurs), sont également fortement exposé au B[a]P de par leur activité professionnelle (**Jacob et Seidel, 2002**).

**Tableau 6** : Caractéristiques physico-chimique du benzo[a]pyrène (B[a]P).  
(Adapté de la fiche de sécurité de Sigma-Aldrich)

Dénomination	benzo[a]pyrène ; 3,4-benzopyrène ; 3,4-benzopyrène ; benzo[def]pyrène
Numéro CAS (Chemical Abstracts Service)	50-32-8
Formule brute	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>
Formule semi-développée	
Masse molaire	252,31 g.mol <sup>-1</sup>
Température de fusion	179°C
Température d'ébullition (à 1,3 kPa)	479°C
Solubilité dans l'eau (à 25°C)	0,0038 mg.L <sup>-1</sup>
Coefficient de partage octanol/eau (LogP ou Log K <sub>ow</sub> )	5,97
Densité relative	1,35 g.m <sup>-3</sup>
Aspect physique (à 25°C)	Cristaux solides jaunes et inodores



**Figure 28** : Les principales voies de contamination des aliments par le B[a]P.  
(D'après **Bansal et Kim, 2015**).

Différents aliments peuvent être contaminés par le B[a]P tels que les légumes, les fruits, les graines, les huiles végétales, les viandes, les poissons ou encore les fruits de mer (**Tableau 7**). La contamination de ces aliments a lieu par voie environnementale (dépôt des B[a]P présents dans la pollution atmosphérique sur les cultures, les sols et les milieux aquatiques) et/ou

synthétique (méthode de cuisson et procédés industriels). L'ingestion d'aliments contaminés est la voie majoritaire de l'exposition du système digestif au B[a]P (Phillips, 1999).

**Tableau 7** : Concentration en BaP dans les aliments consommés en France.  
(D'après Veyrand et al., 2013).

Catégorie d'aliments	Nombre d'échantillon analysé	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ de matières fraîches)	% > à la limite de détection
Mollusques et crustacés	37	0,234	76
Huiles	6	0,241	100
Margarine	4	0,151	100
Condiments et sauces	3	0,088	67
Charcuterie	80	0,045	88
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	4	0,021	50
Biscuits sucrés et salés	8	0,024	56
Pains et biscottes	7	0,044	67
Viennoiseries	3	0,034	50
Pâtisseries et gâteaux	8	0,024	61
Poissons	46	0,025	61
Sandwichs	18	0,019	41
Plats cuisinés	61	0,010	33
Abats	16	0,011	5
Crèmes dessert	22	0,014	13
Fromages	32	0,015	34
Légumes	68	0,005	28
Boissons chaudes	9	0,003	56
Café	29	0,002	62
Produits laitiers frais	75	0,002	47
Lait	38	0,002	32
Boissons non-alcoolisées	2	0,001	0

## **5. Mode d'exposition aux HAPs (Exposition humaine)**

La multiplicité des sources de production des HAPs, ainsi que leur présence ubiquitaire dans l'environnement, expliquent l'exposition humaine récurrente à ces substances. Cette exposition peut être professionnelle ou domestique, via l'alimentation et la pollution extérieure ou intérieure. Les principales voies d'exposition aux HAPs sont les voies respiratoire, orale (via l'alimentation principalement) et cutanée (via la peau) (**Liamin, 2017**).

### **5.1. Exposition par voie respiratoire (Exposition par l'air)**

L'atmosphère est le principal lieu de transport des HAPs grâce à leur capacité à s'adsorber sur des particules en suspension. L'estimation de l'exposition humaine à ces composés est difficile, d'une part parce qu'il existe des variations importantes de concentration en HAPs dans l'atmosphère selon les sites d'étude (de quelques dizaines de  $\text{pg}/\text{m}^3$  en Antarctique à plusieurs  $\text{ng}/\text{m}^3$  dans les grandes villes), et d'autre part parce que l'Homme n'est pas exposé à un seul HAP mais à des mélanges complexes. Il existe deux types de sources d'émission de HAPs dans l'atmosphère : les sources naturelles (feux de forêts, volcans, etc.) et les sources anthropiques. Ces dernières comprennent les émissions industrielles et domestiques, rassemblées sous le terme de sources stationnaires, ainsi que les émissions liées aux modes de transport, qualifiées de sources mobiles. Parmi les sources anthropiques, celle qui a un impact majeur par voie pulmonaire est la fumée de cigarette. Cette dernière augmente considérablement la quantité de HAPs à laquelle l'Homme peut être exposée. Ainsi, l'analyse de la fumée inhalée provenant d'une cigarette à filtre a montré qu'elle contenait quatorze HAPs différents, dont le B[a]P (environ 10 ng par cigarette). Cette exposition concerne non seulement les fumeurs actifs mais également les fumeurs passifs. En effet, la fumée non inhalée par un fumeur contient dix fois plus de B[a]P (environ 100 ng par cigarette) que la fumée inhalée (**Déséchalliers, 2016**).

### **5.2. Exposition par voie orale (l'alimentation, l'eau)**

#### **5.2.1. Exposition par l'eau**

Dans l'eau, les HAPs sont généralement présents à l'état de traces, c'est-à-dire à des niveaux de concentration allant du nano gramme par litre à quelques dizaines de microgrammes par litre, et leurs concentrations varient fortement dans le temps et dans l'espace. La contamination de l'eau par les HAPs provient de plusieurs sources : les

déversements accidentels d'usines, les précipitations et dépôts atmosphériques. La plupart de ces HAPs sont adsorbés sur les sédiments. Dans l'eau de boisson, les concentrations en HAPs sont de l'ordre de 1 ng/L, à exceptionnellement 11 µg/L dans les zones les plus fortement polluées (Déséchalliers, 2016).

### **5.2.2. Exposition par l'alimentation**

Pour un non fumeur, la principale source d'exposition aux HAPs est l'alimentation, en particulier la consommation de viandes et poissons fumés ou grillés sur le feu, de graisses et huiles végétales, ainsi que l'ingestion de produits contaminés par dépôt atmosphérique ou par bioaccumulation. Les aliments crus contiennent peu de HAPs, excepté au voisinage des zones polluées, et les taux de ces contaminants se situent généralement entre 0,01 et 1µg/kg de denrée non cuite. Par ailleurs, la source majeure de contamination des denrées est liée aux procédés de traitement thermique des aliments, notamment le fumage et la cuisson à haute température (grillade, barbecue, etc.). Des concentrations supérieures à 100 µg/kg ont été retrouvées dans certaines viandes et poissons fumés, ou cuits au barbecue (Déséchalliers, 2016).

### **5.3. Exposition par voie cutanée**

L'exposition par voie cutanée est principalement retrouvée dans les cas d'expositions professionnelles, notamment chez les travailleurs de l'asphalte. Ce genre d'exposition est particulièrement retrouvé lors de contact cutané avec des objets souillés aux HAPs comme des chaussures en caoutchouc ou des outils, mais peut aussi survenir via un dépôt cutané lorsque l'atmosphère est chargée en HAPs (Liamin, 2017).

## **6. Biodégradation des HAPs**

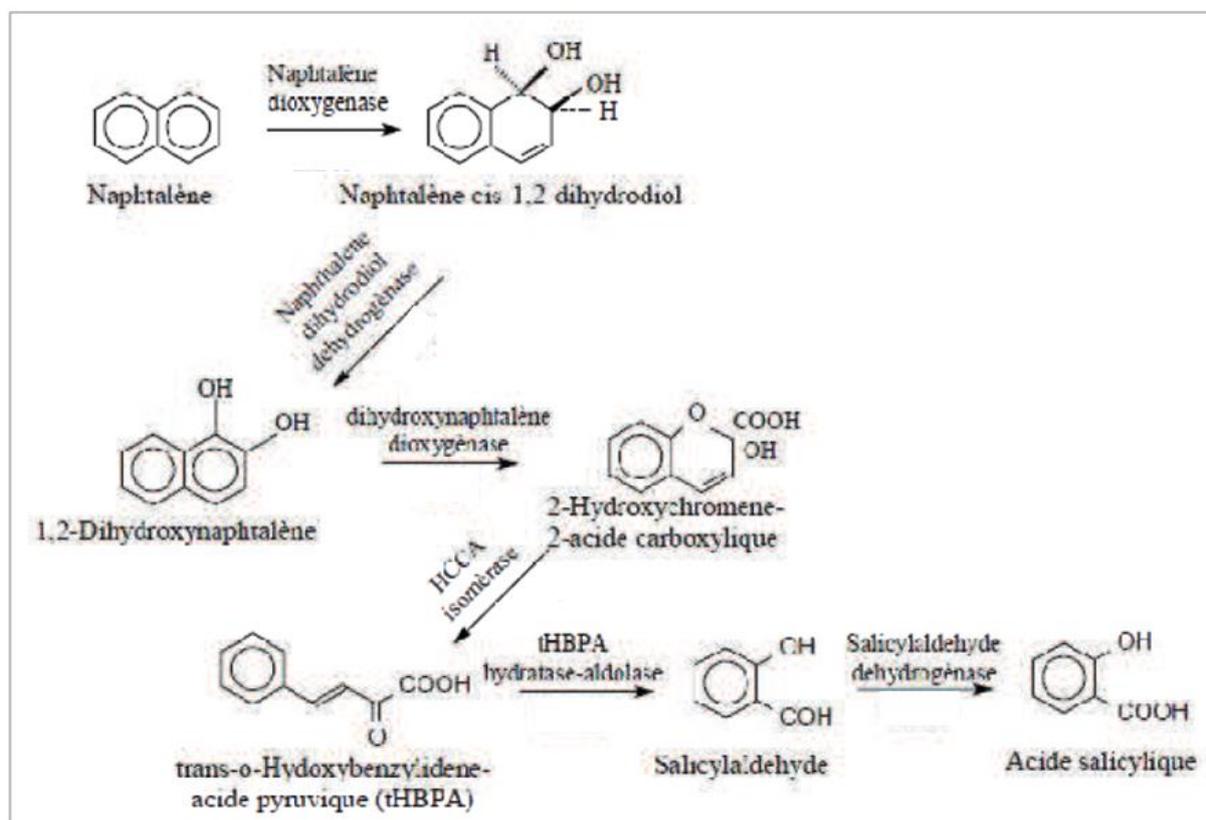
Dans les trois dernières décennies, les recherches sur la dégradation des HAPs ont permis l'isolement de nombreuses espèces de bactéries, de champignons et d'algues capables de dégrader les HAPs de petit PM (2 à 3 cycles benzéniques). Les plus gros HAPs résistent à l'attaque microbienne, quoiqu'il existe actuellement de souches de champignons et d'algues ayant la capacité de les transformer. En général, la biodégradation des HAPs dépend de leurs propriétés physico-chimiques, de leurs concentrations, des taux de diffusion et de leur disponibilité (Sutherland et al., 1995).

### **6.1. Voies aérobiques**

#### **6.1.1. Biodégradation bactérienne**

Les voies métaboliques de dégradation par les souches de *Pseudomonas sp.* ont été les premières voies étudiées et sont très connues. Le naphthalène est l'un des HAPs les plus simples et les plus facilement biodégradables par *Pseudomonas sp.* et *Acinetobacter calcoaceticus* (Fig. 29). La première étape de dégradation aérobie de ce composé fait intervenir une dioxygénase qui oxyde l'un des cycles benzéniques pour former un cis-dihydrodiol. Ensuite, les dihydrodiols sont transformés en biphénols, lesquels sont attaqués par d'autres dioxygénases pour donner d'autres intermédiaires à simples cycles, comme l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide phtalique ou le catéchol (Cerniglia, 1992).

Les voies de dégradation pour les HAPs de PM élevés, tels que le fluoranthène, le pyrène, le chrysène, le benzo[a]pyrène, le benzo[a]anthracène, ont été en revanche moins étudiées. Par exemple, la dégradation du benzo[a]pyrène semble très difficile, en raison de sa faible solubilité dans l'eau, sa forte énergie de résonance et sa toxicité. De ce fait, des travaux ont montré que la biodégradation de ce composé en mélange avec six autres HAPs par *Mycobacterium sp.* était insuffisante, alors que *Staphylococcus paucimobilis* peut dégrader les HAPs de cinq cycles comme le dibenzo[a,h]anthracène et le benzo[b]fluoranthène avec des rendements respectifs de 7,5% et 33% (Wild et Jones).



**Figure 29:** La voie métabolique de dégradation du Naphthalène par des enzymes bactériennes (Sutherland et al., 1995).

### 6.1.2. Bioégradation fongique

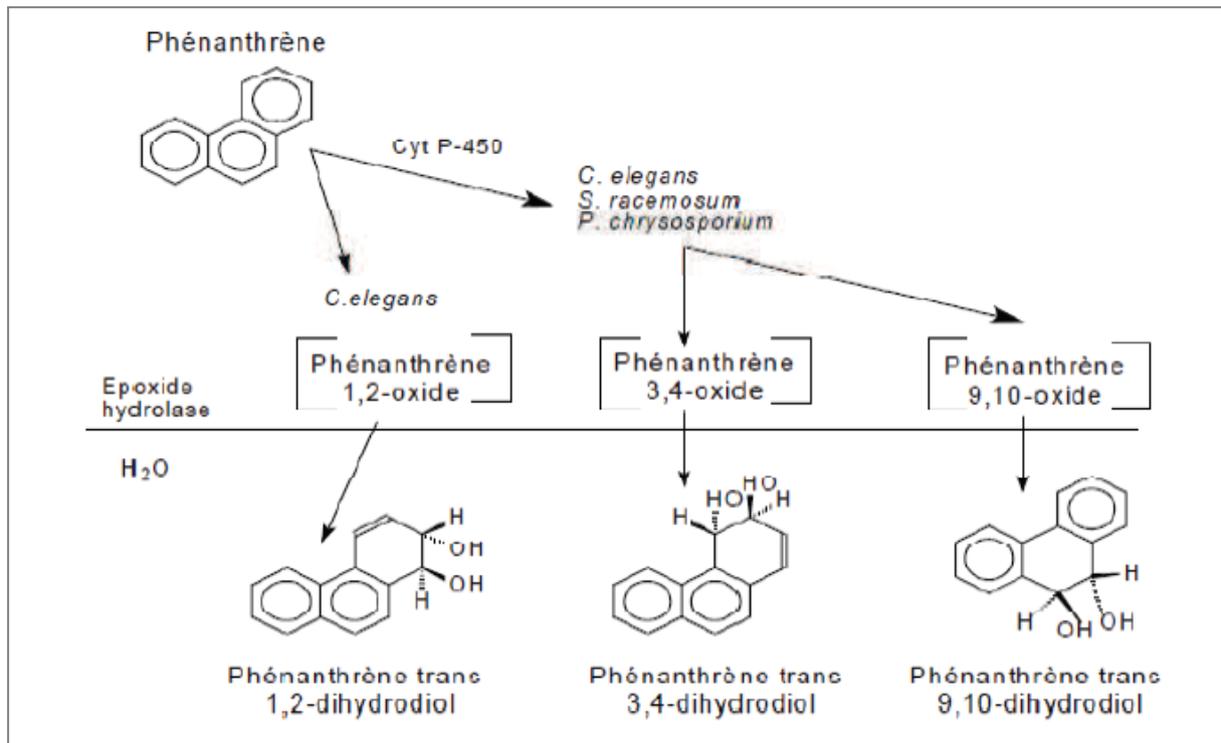
#### 6.1.2. Biodégradation fongique

Certains champignons (*Cunninghamella elegans*, *Penicillium sp.*, *Aspergillus sp.*) produisent des cytochromes P450 monooxygénases qui leur permettent de transformer un certain nombre de molécules y compris les HAPs. Ces enzymes transforment directement les HAPs par incorporation d'une molécule d'O<sub>2</sub> en produisant le trans-dihydrodiol-HAP. Le phénanthrène est métabolisé par différentes espèces de champignons (**Fig. 30**), via la production de trans-1,2-, trans-3, 4-, et trans-9,10- dihydrodiols et d'un conjugué glucosidique (**Sutherland et al., 1995**).

Une autre famille de champignons, dit de la pourriture blanche participent à la dégradation des HAPs en milieu naturel. Les principales espèces (*Phanerochaete chrysosporium*, *Trametes versicolor*, *Pleurotus ostreatus* et *Bjerkandera sp.*) excrètent les lignines peroxydases dans le milieu permettant la création d'une double liaison entre un atome de carbone du cycle benzénique et un atome d'oxygène pour former une quinone.

Certains champignons comme *Pycnoporus cinnabarinus* et *Bjerkandera adusta* produisent les laccases dont l'action permet la transformation initiales des HAPs, ce qui augmente significativement leur biodégradabilité et l'attaque des cycles d'HAPs par les systèmes enzymatiques bactériens (**Gramms et al., 1999**).

Il existe en outre d'autres familles de  $\mu$ -organismes capables de transformer les HAPs comme les algues unicellulaires qui sont impliqués dans le métabolisme et la dégradation des plus petits HAPs (naphtalène). Aussi, des souches de levure (*Rhodotorula glutinis*, en particulier) utilisent très fréquemment le phénanthrène comme seule source de carbone et d'énergie (**Romero et al., 1998**).



**Figure 30** : Métabolisme du phénanthrène par différentes espèces de champignons (Sutherland et al., 1995).

## 6.2. Voies anaérobiques

La biodégradation des HAPs par voie anaérobie est moins étudiée. Néanmoins les récents résultats montrent qu'il y a un potentiel réel des flores anaérobies à dégrader ces composés.

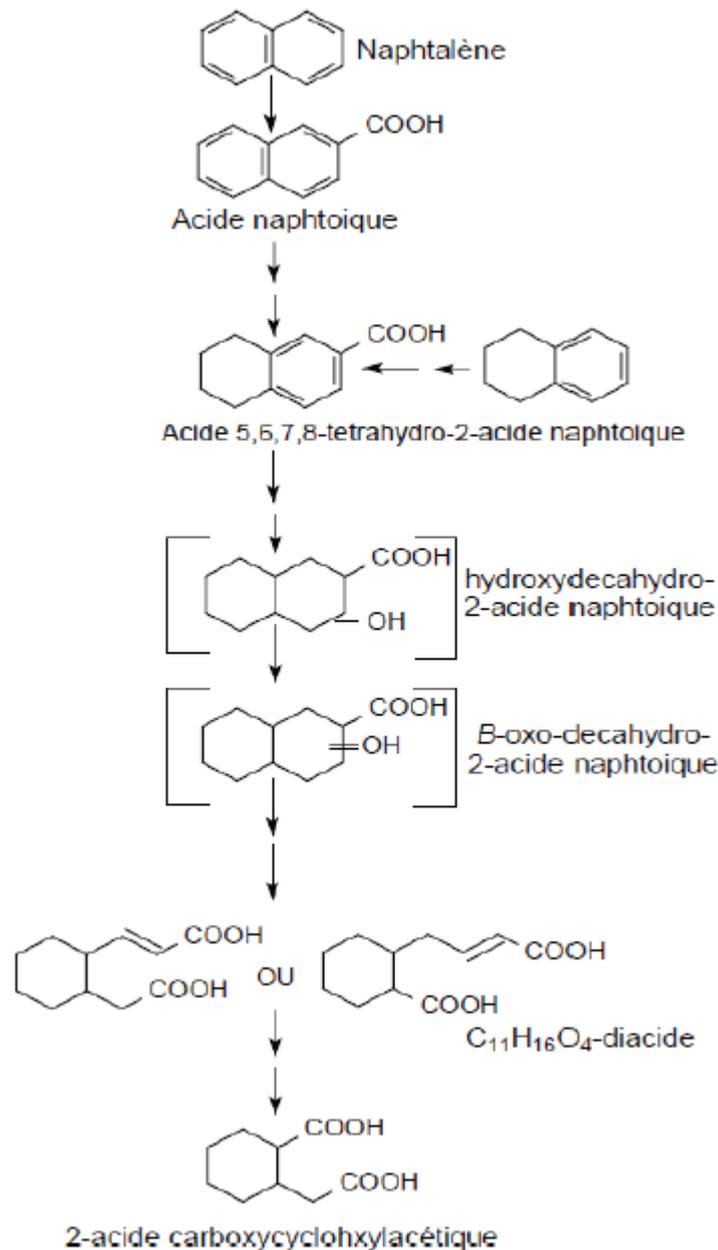
### 6.2.1. Conditions dénitrifiantes

La dégradation du naphthalène et de l'acénaphthène, sous conditions dénitrifiantes en sols pollués a été mise en évidence et la minéralisation a été confirmée par la production de  $^{14}\text{CO}_2$  à partir de  $^{14}\text{C}$ -naphthalène : près de 90% des HAPs peuvent être minéralisés en  $\text{CO}_2$ , mais aucune donnée n'existe dans la littérature sur les intermédiaires. D'autres études ont confirmé que les HAPs peuvent se dégrader en absence d' $\text{O}_2$  si le nitrate est disponible comme accepteur d'électrons. Ainsi, les conditions de réduction des nitrates en présence ou en l'absence de l' $\text{O}_2$ , semblent favorables à la dégradation et la transformation des HAPs (Rockne et Strand, 2001).

### 6.2.2. Conditions sulfato-réductrices

La biodégradation significative des HAPs ( naphthalène, phénanthrène et fluoranthène) a été réalisée dans le cas de sédiments marins contaminés, par des bactéries sulfato-réductrices dans des conditions anaérobiques. Les intermédiaires identifiés sont : l'acide 2- naphthoïque et l'acide phénantroïque. L'étape initiale de dégradation correspondait à l'incorporation d'un groupe chimique réactif par carboxylation ou par scission d'une molécule d'eau (hydroxylation). Le cycle non substitué est alors à son tour réduit permettant d'obtenir un carboxyle, qui est minéralisé. C'est le cas de la biodégradation réductrice du naphthalène (**Fig. 31**) dont les composés intermédiaires qui en résultent sont : l'acide 2-naphthoïque, le 1,2,3,4-tétrahydro-acide-2- naphthoïque, le 5,6,7,8- tétrahydro-acide-2- naphthoïque, l'hexahydro-2-acide naphthoïque, l'octahydro-2- acide naphthoïque et le decahydro-2- acide naphthoïque (**Chang et al., 2011**).

Les données acquises, rapportées sur la biodégradation anaérobie des HAPs ont indiqué que les  $\mu$ -organismes dégradant les hydrocarbures peuvent utiliser le naphthalène et le phénanthrène comme seule source de carbone, sous conditions sulfato-réductrices. Cependant pour le cas des HAPs possédant trois cycles ou plus, la dégradation dans telles conditions semble moins clair, qu'ils sont utilisés par les bactéries comme seule source de croissance ou ils sont co-métabolisés (**Meckenstock et al., 2000**).



**Figure 31** : Voie réductrice proposée de la biodégradation du naphthalène (Meckenstock et al., 2000).

### 6.2.3. Conditions méthanogènes

La mise en évidence du potentiel naturel à éliminer plusieurs HAPs par des écosystème adaptés lors de la digestion anaérobie de boues urbaines naturellement contaminées dans des réacteurs continus, a laissé supposer que le facteur limitant de cette disparition est la disponibilité liée fortement au taux de réduction des matières sèches. Un certain nombre de paramètres sont alors testés afin d'améliorer cette disponibilité et donc la biodégradation :

augmentation de la T°, ajout de surfactants ou de solvants. La T° a un effet positif sur l'augmentation de la biodégradation, mais les ajouts de produits chimiques (surfactants et solvants) entraînent une altération de biodégradation par perturbation de la flore impliquée (modification des profils bactériens) (**Trably, 2002**).

L'utilisation de molécules marquées au <sup>14</sup>C a montré que les HAPs étaient réellement dégradés sous conditions anaérobiques méthanogènes, sans toutefois montrer la minéralisation totale des HAPs, ni d'ailleurs les intermédiaires de la réaction. L'analyse de la méthode par méthode moléculaire a révélé la présence d'un consortium microbien adapté à la dégradation des HAPs. L'identification des souches a révélé la présence de  $\mu$ -organismes proches de ceux impliqués dans la dégradation de diverses molécules aromatiques

D'autre part, il a été démontré sur des cultures discontinues anaérobies, inoculées avec des enrichissements issus de sédiments pollués par des HAPs, la dégradation de divers composés, seul ou en mélange, dans les sols. Le consortium utilisé dans cette expérience est capable de dégrader le phénanthrène, l'acénaphthène, l'anthracène, le fluorène et le pyrène avec des rendements de 80 à 100% en 90 jours. Les conditions sulfato-réductrices étaient plus favorables à la dégradation des HAPS que les conditions méthanogènes. L'ajout de boues était aussi favorable à la biodégradation sans qu'il y'ait de réelles mesures des pertes abiotiques par simple adsorption des HAPs sur la matière organique des boues (**Chang et al., 2011**).

### **6.3. Voies physicochimiques**

Les procédés biologiques exploités dans l'élimination des HAPs (dégradation métabolique par des espèces spécifiques de  $\mu$ -organismes) ont montré leurs limites, étant donné que les meilleurs résultats de dégradation sont obtenus pour les HAPs les plus petits, quelle que soit la voie de traitement (aérobie ou anaérobie). Une autre alternative est à envisager, à savoir l'application de nouvelles technologies pour la dégradation des HAPs. En effet, les procédés physico-chimiques (réactif de Fenton, ultrasons, ozone, UV) représentent une bonne alternative, en raison de leur possibilité de générer des radicaux hydroxyles OH $\cdot$  qui présentent un fort pouvoir oxydant mais aussi l'aptitude à produire des intermédiaires toxiques (**El-Seyoud et al., 2004**).

**7. Métabolisation et élimination corporelle des HAPs****7.1. Métabolisme et biodégradation des HAPs**

Lorsqu'un organisme est exposé à un contaminant, des réactions enzymatiques s'opèrent dans le but de l'éliminer. Le mécanisme de biotransformation a pour but de transformer les HAPs parents en métabolites plus polaires favorisant leur excrétion par la bile ou l'urine. Le processus de biotransformation augmente la solubilité de la substance en transformant le HAP initialement hydrophobe en métabolite plus polaire donc plus hydrosoluble. Le métabolite formé est ainsi stocké dans la bile jusqu'à son excrétion (**Vander Oost et al., 2003**).

Les principaux organes de métabolisation riches en enzymes de biotransformation sont le foie et les reins. Ces enzymes sont également retrouvées dans la plupart des tissus, même si elles sont moins efficaces. En effet, lors de l'absorption via les différentes voies, la peau, les poumons et l'intestin grêle métabolisent déjà une partie des HAPs. Le métabolisme au niveau de ces organes est appelé effet de premier passage. D'une part, il facilite le passage des HAPs et de leurs métabolites dans la circulation systémique, et d'autre part, il engendre une plus grande exposition de ces organes aux HAPs et à leurs métabolites réactifs (**Jacques et al., 2010**).

Le métabolisme des HAPs s'effectue en trois étapes : la phase de fonctionnalisation ou phase 1, permet à la cellule de rendre plus polaire la molécule prise en charge, augmentant ainsi son hydrophilie et son excrétion de la cellule. Pour les HAPs, l'étape de fonctionnalisation peut se diviser en trois grandes voies métaboliques, présentées ci-après. La phase de conjugaison ou phase 2, permet de coupler les métabolites formés lors de la phase de fonctionnalisation, ou le composé d'origine, avec des composés d'origine endogène augmentant encore l'hydrophilie de la molécule. Enfin, la phase d'export ou phase 3, permet l'excrétion du ou des métabolites formés au cours des deux premières phases, ou directement du composé d'origine, *via* des transporteurs membranaires d'efflux (**Moorthy et al., 2015**).

**7.1.1. Phase de fonctionnalisation (phase I)**

Les réactions de phase I sont des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse, qui permettent d'ajouter à la molécule cible un groupement polaire hydroxyl (OH), carboxyl (COOH) ou amino (NH<sub>2</sub>) afin de la rendre plus hydrosoluble et faciliter sa conjugaison par les enzymes de phase II et son élimination dans les urines, les fèces et la bile. Les enzymes de la phase I sont catalysées par des mono-oxygénases à cytochrome P450 aussi appelées

oxydases à fonctions multiples (MFO), situées essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique des cellules. A la suite du processus métabolique de phase I, certains substrats peuvent être conjugués avec des composés endogènes, et ainsi subir une réaction de phase II (Guillemette, 2012).

7.1.1.1. Voie du diol-époxyde

La conversion en diol-époxydes est une des voies métaboliques les plus importantes pour de nombreux HAPs. Pour le B[a]P (Fig. 32), la première étape correspond à la mono-oxydation d'une double liaison catalysée par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) aboutissant à la formation d'arène-oxydes (ou dihydro-époxydes) instables : 1,2-, 2,3-, 4,5-, 7,8- et 9,10- époxyde-B[a]P. L'époxyde hydrolase hydrolyse alors ces composés pour produire majoritairement le 7,8- dihydrodiol-B[a]P. Enfin, par l'action des CYP450, une nouvelle oxydation du 7,8- dihydrodiol-B[a]P au niveau de la double liaison adjacente à la fonction diol va générer un diol-époxyde-B[a]P ou 7,8- dihydro- 7,8- dihydroxy-Benzo[a]pyrène- 9,10-oxyde (BPDE). Le BPDE est extrêmement réactif et est considéré comme le cancérigène ultime du B[a]P (Xue et al., 2005).

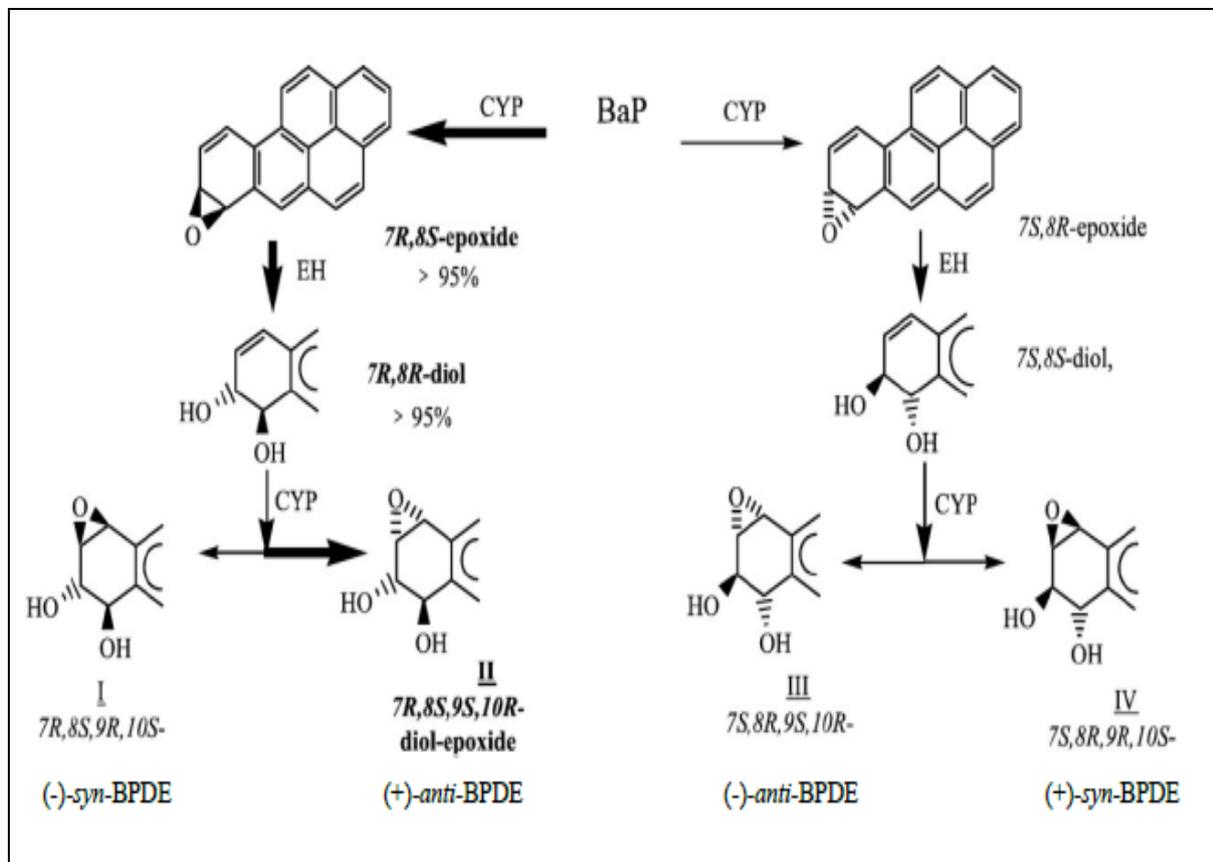
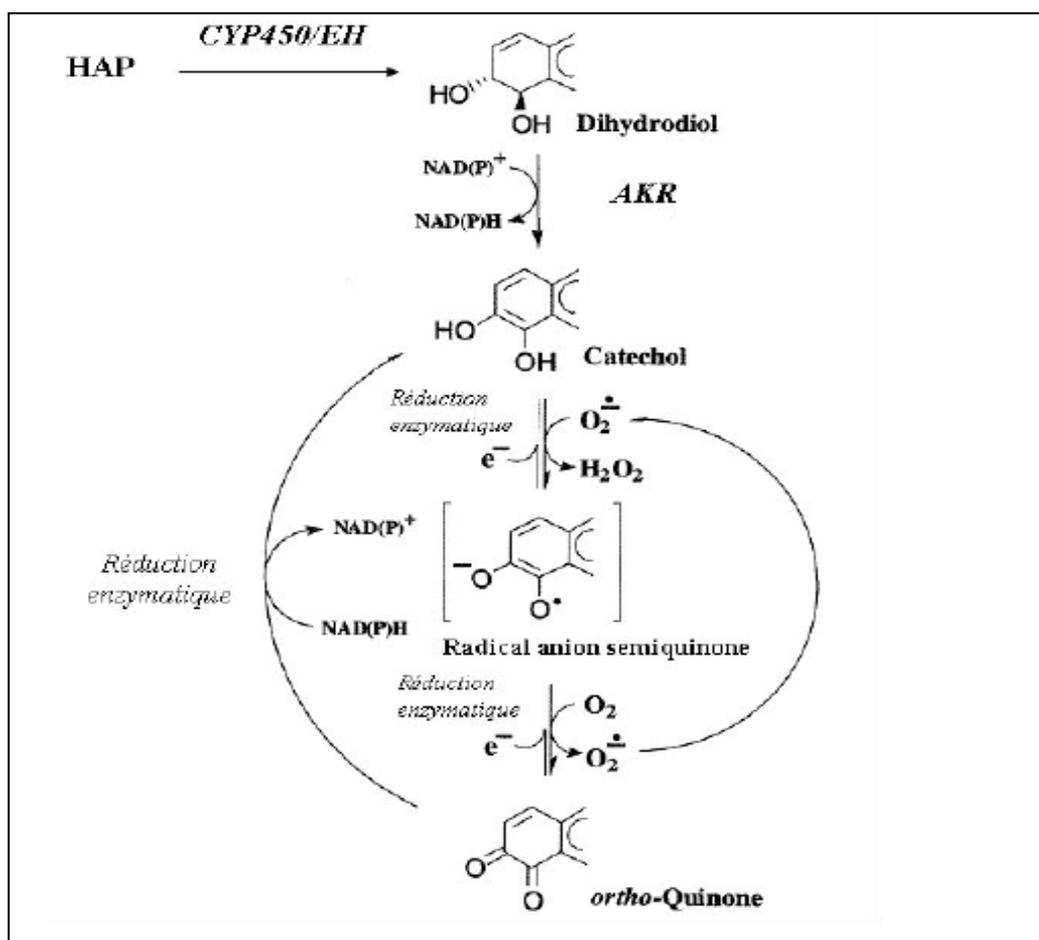


Figure 32 : Voie des diol-époxydes, d'après Xue et al. (2005).

7.1.1.2. Voie des *o*-quinones

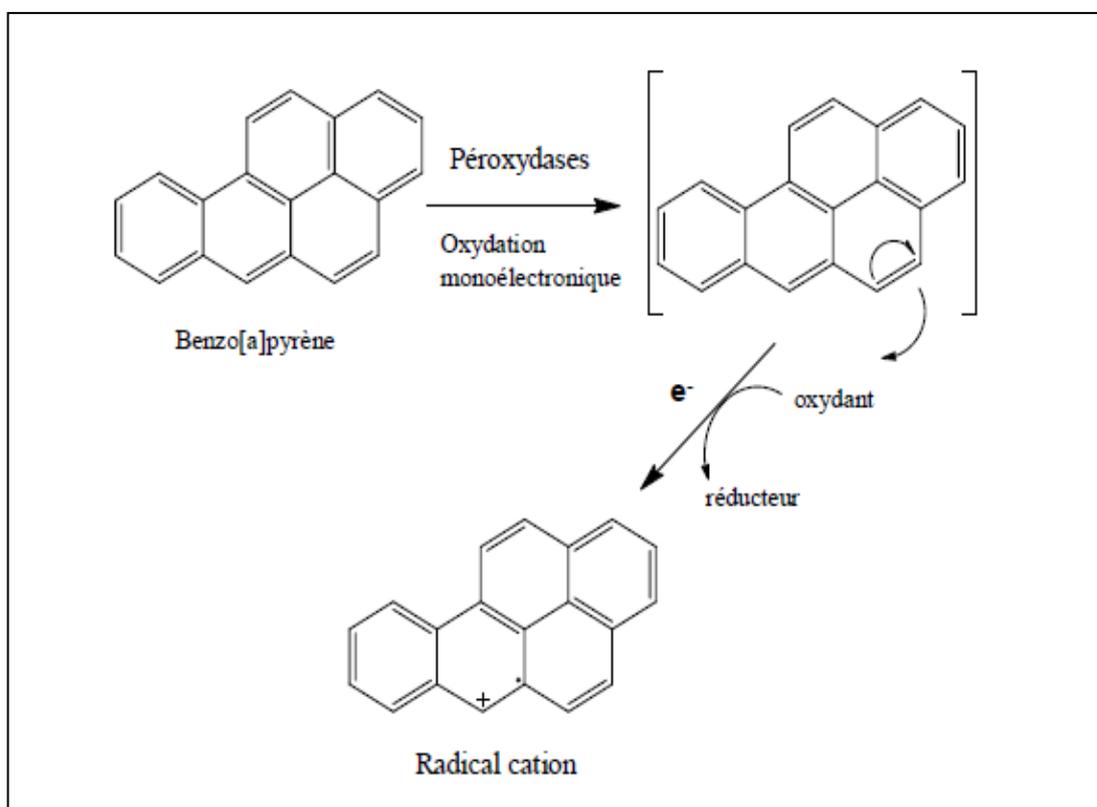
Après la formation du *trans*-dihydrodiol, suite à la première oxydation par le CYP450 du B[a]P, se met en place une compétition entre les mono-oxygénases-CYP450 dépendantes pour la voie des diol-époxydes et les dihydrodiols déshydrogénases de la voie des *o*quinones. La nature et la quantité des métabolites produits dépendent donc du niveau d'expression des enzymes des deux voies et de l'état redox de la cellule (Zhang, 2012). Dans le cas du B[a]P (Fig. 33), les dihydrodiols déshydrogénases (DD) catalysent l'oxydation, NAD(P)<sup>+</sup> dépendante, du *trans*-7,8- dihydrodiol-B[a]P en catéchol, le B[a]P-7,8-catéchol. Ce composé très instable va subir deux oxydations mono-électroniques successives. La première oxydation génère un radical anion semi quinone et la seconde aboutit à la formation de la *o*-quinone ou 7,8- dione-B[a]P. Ces composés peuvent être par la suite reconvertis en catéchol en présence de NADPH cellulaire, induisant un cycle catalytique de production d'espèces réactives de l'oxygène (Luch, 2004).



**Figure 33** : Voie des *o*-quinones, d'après Luch (2004).

### 7.1.1.3. Voie du radical cation

Cette troisième voie conduit à la formation d'un radical cation généré par une oxydation à un électron sur le carbone le plus électrophile du HAP sous l'action des CYP450 (**Fig. 34**). Les conclusions de différentes études montrent que la formation du carbocation serait favorisée par un potentiel d'ionisation faible des HAPs (point isoélectrique  $PI < 7,35$  eV) qui permet l'arrachement d'un électron conduisant à la formation d'un radical cation relativement stable, sachant que le PI du B[a]P est de 7,23 eV (**Luch, 2004**). Cette voie serait également impliquée dans la formation de différents phénols du B[a]P comme le 6-OH-B[a]P, conduisant ensuite aux 1,6-, 3,6- et 6,12-diones (**Iarc, 2010**).



**Figure 34** : Formation du radical cation du B[a]P (charge localisée en C6), d'après **Xue et al., (2005)**.

### 7.1.2. Phase de conjugaison (phase II)

La phase II de conjugaison consiste à associer des groupements hydrophiles plus polaires aux métabolites oxydés issus de la phase I (pour but de faciliter l'élimination de métabolites non toxiques en augmentant le caractère hydrophile du composé, mais aussi de neutraliser les métabolites nucléophiles ayant un pouvoir toxique). Ces groupements

hydrophiles sont de type acide aminé, acide glucuronique, acide sulfurique, glutathion. Les enzymes majoritaires impliquées dans ces réactions de conjugaison sont la Glutathion-S-transférase (GST), l'UDP-glucuronyl transférase (UGT) et la Sulfotransférase (SULT) (Schlenk *et al.*, 2008).

Les réactions de cette phase sont décrites ci-dessous :

#### 7.1.2.1. Les UDP-Glucuronyl-Transférases (UGT)

Les UGT sont situées dans le réticulum endoplasmique et catalysent des réactions de glucuronidation, c'est-à-dire la conjugaison entre les métabolites et l'UDP-glucuronate (Fig. 35A). Leurs substrats préférentiels sont les dihydrodiols. La principale famille d'UGT impliquée dans la détoxification des HAPs chez les mammifères est celle des isoformes de UGT1A. Leur affinité pour le 7,8-dihydroxy-7,8-dihydro-B[a]P varie dans l'ordre suivant : UGT1A10 > UGT1A9 > UGT1A1 > UGT1A7. Les UGT sont également impliquées dans la détoxification des phénols et diphénols issus des quinones. La conjugaison de 3,6-dione-B[a]P est préférentiellement catalysée par l'isoforme UGT 1A7 (Shimada, 2006).

#### 7.1.2.2. Les Sulfotransférases (SULT)

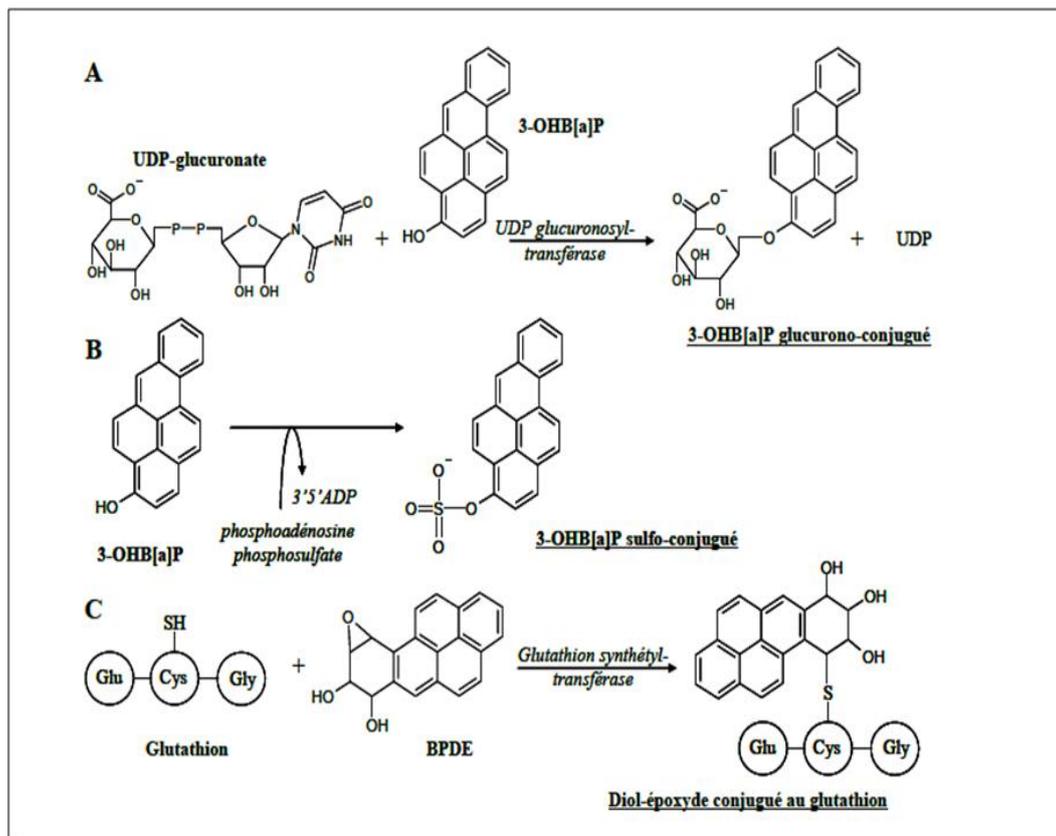
Les SULT sont des enzymes cytosoliques impliquées dans la détoxification des HAPs par sulfonation des métabolites (Fig. 35B). Six classes de SULT sont en particulier exprimées chez l'homme et sont nommées en fonction de la nature du composé qu'elles prennent en charge. La sulfonation des métabolites des HAPs est prise en charge par les phénol-SULT, en particulier la SULT1A1, et les hydroxy-SULT. Les phénols, dihydrodiols et quinones sont des substrats des SULT. Le 7,8- dihydrodiol-B[a]P semble être un substrat très faible pour les SULT chez les mammifères (Xue *et al.*, 2005).

#### 7.1.2.3. Les Glutathion-S-Transférases (GST)

Cette superfamille d'enzymes catalyse la conjugaison du glutathion (GSH) avec les métabolites électrophiles, en particulier les époxydes et diol-époxydes faisant ainsi de ces enzymes des acteurs importants dans la détoxification des HAPs (Fig. 35C). La conjugaison avec le glutathion par les glutathion transférases (GST) est considérée comme la principale voie de détoxification du BPDE (7,8-Dihydro-7,8- dihydroxybenzo[a]pyrène 9,10-oxyde = Benzo[a]pyrène diol époxyde).

Le BPDE peut également s'hydrolyser de façon spontanée en tétraols, le 7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrène, excrétés après sulfo ou glucurono-

conjugaison de la même façon que les dihydrodiols et les phénols. Il existe 8 classes de GST parmi lesquelles 3 interviennent dans la métabolisation des HAPs chez les vertébrés supérieurs :  $\alpha$  (GST A1),  $\pi$  (GST P1) et  $\mu$  (GSTM1). Elles sont détectées dans la plupart des tissus en quantité différentes : l'iso-forme A1 présente une localisation plutôt hépatique alors que la P1 est plutôt extra-hépatique. Le rôle des iso-formes est variable en fonction de la nature des HAPs et des tissus. En ce qui concerne la conjugaison de GSH au BPDE, la P1 serait la plus efficace suivie de la M1 puis de la forme A1 (Shimada, 2006).



**Figure 35 :** Principales réactions de phase II catalysées par les UGT (A), les SULT (B) et les GST (C) (Shimada, 2006).

## 7.2. Efflux des HAPs (phase III)

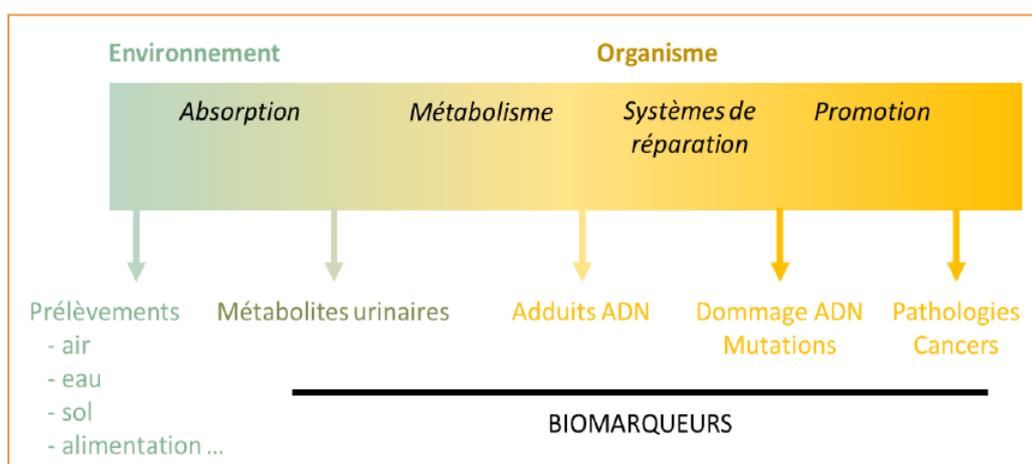
Après la phase de conjugaison, les métabolites des HAPs, devenus plus hydrophiles, ne peuvent plus passer par diffusion passive au travers des membranes cellulaires. Pour être éliminés de la cellule, ils passent par des transporteurs de type ATP-binding cassette (ABC), tels la pglycoprotéine (PgP), les multidrug resistance proteins (MRP) et la breast cancer resistance protein (BCRP). Tandis que la PgP transporte surtout les composés non métabolisés, les MRP (MRP1 et MRP2) transportent activement les composés conjugués au

glutathion, à l'acide glucuronique et au sulfate. Le MRP2 est capable d'éliminer le BPDE conjugué au glutathion et le MRP4 est capable d'effluer le 7,8- diol-BaP non conjugué avant son entrée dans la voie du diol-époxyde ou de l'ortho-quinone. La BCPR joue un rôle dans l'efflux des métabolites monohydroxylés glucurono- ou sulfo-conjugués tel que le 3-hydroxyBaP (3-OHBP) et le 1-hydroxypyrene (1-OHP) (Hessel *et al.*, 2013).

L'élimination des HAPs est variable en fonction des voies d'absorption : principalement dans les fèces, via l'excrétion biliaire après ingestion (80-90%) ou dans les urines (15-20%) après absorption cutanée et/ou digestive. Par exemple une faible fraction du B[a]P (< 1 %) est éliminée sous forme de 3-hydroxy-B[a]P (3-OHB[a]P). Après une administration orale de B[a]P à des rats, 4 à 12% de la dose de B[a]P sont retrouvés dans les urines après 72 heures tandis que 70 à 75% sont retrouvés dans les fèces (Yamazaki *et al.*, 1989). Plus récemment, la toxicocinétique du B[a]P et celle du 3-OHB[a]P, a été étudiée chez des rats après injection intraveineuse de B[a]P. Après 72 heures d'exposition, 0,1% de la dose est excrétée dans les urines et 12,9% dans les fèces, sous forme de 3- OHB[a]P (Marie *et al.*, 2010).

## 8. Estimation des expositions aux HAPs

Les HAPs présentent de nombreux effets toxiques, ce qui a conduit les instances internationales à les classer comme contaminants prioritaires. Ainsi, différentes méthodes ont été développées en vue de surveiller les niveaux d'HAPs dans l'environnement et l'exposition des individus à ces contaminants. Leur surveillance se fait donc au niveau de l'environnement par quantification de leurs concentrations et au niveau de l'organisme humain, par mise en évidence de biomarqueurs biologiques (Fig. 36).



**Figure 36** : Les différents niveaux de surveillance des HAPs (Pulkrabova *et al.*, 2016).

### 8.1. Surveillance atmosphérique

L'évaluation de l'exposition atmosphérique aux HAPs, permet d'identifier les pics et les sources d'exposition, d'évaluer l'efficacité des moyens de protection collective en place, de connaître précisément la composition chimique du mélange atmosphérique, de déterminer les profils temporels d'exposition et d'évaluer le potentiel cancérigène des mélanges d'HAPs. (INERIS, 2006). L'exposition professionnelle a été évaluée par la métrologie d'ambiance statique de l'environnement de travail, qui consiste à mesurer la concentration d'un agent dangereux dans l'air (dose externe) d'un toxique. Cela impose en environnement professionnel d'évaluer les risques sanitaires et d'estimer la durée, le degré, ainsi que la nature des expositions des composés CMR (Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique). La surveillance de l'exposition nécessite la prise de prélèvements individuels qui doivent être de courte durée (15 minutes) pour estimer les risques de survenue d'effets aigus d'une substance chimique et de longue durée (4-8 heures) pour estimer les risques de survenue d'effets chroniques (Cherrie, 2003).

Longtemps il était impossible de quantifier directement les HAPs et les émissions étaient estimées grâce à la fraction soluble dans le benzène des composés volatiles du brai de houille (CTPV). Puis des méthodes permettant de mesurer soit les 16 HAP classés comme prioritaires par l'US-EPA, soit seulement le BaP ont été utilisées. Avec l'arrivée de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à un détecteur de fluorescence, il est actuellement possible de mesurer à la fois les HAPs gazeux et les HAPs particuliers (Hopf et al., 2009).

En France, le ministère du Travail préconise une mesure des HAPs particuliers sous la forme de la « fraction soluble dans le benzène » (ou le cyclohexane) dont la valeur limite d'exposition sur 8h (VLEP-8h) a été fixée à 0,2 mg. m<sup>-3</sup>. En pratique cette limite n'est applicable qu'aux vapeurs et aérosols de brais de houille. La caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) recommande quant à elle comme objectif provisoire de maintenir la teneur en BaP à une valeur inférieure à 150 ng. m<sup>-3</sup> (Jongeneelen, 2001).

Aux Etats-Unis, la TLV-TWA (8 hour time-weighted average), est comme en France de 0,2 mg.m<sup>-3</sup> de CTPV. Au Canada et en Allemagne, la VLEP-8h du BaP est de 2 µg. m<sup>-3</sup>. Les HAP font partie du programme de travail de l'ANSES et ces valeurs doivent être réévaluées. Si la surveillance atmosphérique reste aujourd'hui encore la méthode de référence en hygiène industrielle elle ne donne cependant qu'une indication approximative de la dose réellement

reçue par un individu car elle ne tient pas en compte ni de l'ensemble des voies d'exposition, ni de l'efficacité des mesures de protection individuelle (**Hopf et al., 2009**).

## **8.2. Surveillance biologique**

La surveillance biologique des expositions (SBE) aux HAPs se fait au niveau de l'environnement par dosage dans l'air, l'eau, les sols ou l'alimentation, et au niveau de l'organisme par détection de la présence de biomarqueurs.

### **8.2.1. Dosage et quantification**

#### **8.2.1.1. Dans l'environnement**

La récolte d'échantillons en vue du dosage et de la quantification des HAPs est classiquement réalisée dans des flacons en verre à l'abri de la lumière pour éviter les dégradations par photolyse des échantillons récoltés. Les échantillons de sols et d'eau sont directement prélevés dans le milieu. Dans l'air, le dosage des HAPs est difficile, cependant certaines mesures sont réalisées grâce à l'utilisation de filtres permettant de piéger les HAPs présents dans la phase particulaire tandis que l'utilisation de résines, placée en série des filtres, permet de capturer les HAPs présents dans la phase gazeuse (**Grova et al., 2017**).

#### **8.2.1.2. Chez l'Homme**

La récolte d'échantillons chez l'Homme consiste en un prélèvement d'urine. Les analyses réalisées en vue du dosage et de la quantification des HAPs sont principalement réalisées par des techniques de chromatographie couplées à des spectromètres de masse. Des études récentes ont mis en évidence l'utilité des cheveux/poils comme matrice de bio-monitoring. En effet, il est possible d'évaluer l'exposition aux HAPs par un dosage, par GC-MS/MS, des tétrols dans les poils de rats exposés aux HAPs (**Grova et al., 2017**).

### **8.2.2. Biomarqueurs des HAPs**

La notion de biomarqueurs est apparue dans les années 1960. Depuis, elle est appliquée à divers domaines parmi lesquels la santé humaine. Ce type de surveillance biologique consiste à mesurer dans l'organisme une substance ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques susceptibles d'influencer ou prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie appelée biomarqueur. Ils en existent trois sortes : les biomarqueurs d'exposition, les biomarqueurs d'effet et les biomarqueurs de susceptibilité (**Fig. 37**).

#### **8.2.2.1. Les biomarqueurs d'exposition**

Un biomarqueur d'exposition met en évidence une exposition présente ou ancienne à un polluant dans l'organisme par la mesure du toxique ou de l'un de ses métabolites (dose

interne) dans un milieu biologique (ex. : sang, urine, cheveux, salive). L'urine est la matrice biologique la plus utilisée car le prélèvement est non invasif et facile à mettre en place. Trois types de métabolites urinaires des HAPs sont couramment dosés dans les urines : le pyrène, le B[a]P et le naphthalène.

Le dosage du 1-hydroxypyrene (1-OHP), un métabolite du pyrène utilisé depuis une vingtaine d'années, reste le plus souvent recherché en vue d'une évaluation de l'exposition des personnes travaillant en contact avec les HAPs. Son dosage est principalement réalisé par HPLC-Fluo (Chromatographie Liquide Couplée Haute performance (HPLC) couplée à un détecteur de fluorescence (Fluo)) ou par HPLC-UV (HPLC couplée à un détecteur UV) (**Kim et al., 2013**).

Par contre, le dosage du 3-OHB[a]P, le métabolite du B[a]P le plus retrouvé au niveau urinaire et qui apparaît le plus adapté pour faire le lien entre une exposition aux HAPs et un risque cancérogène, nécessite des appareils plus sensibles que pour les dosages urinaires du 1-OHP, comme des LC-MS/MS (Chromatographie Liquide (LC) couplée à deux spectromètres de masse en tandem) (**Förster et al., 2008**).

Enfin, le dosage des naphhtols, dérivés du naphthalène, est aussi utilisé comme indicateur de toxicité par les HAPS. Ces métabolites sont présents en quantité élevée dans les urines, et son dosage rend compte d'une intoxication en milieu professionnel, domestique (antimite) ou *via* le tabagisme (**Lopes et al., 2017**).

#### **8.2.2.2. Les biomarqueurs d'effet**

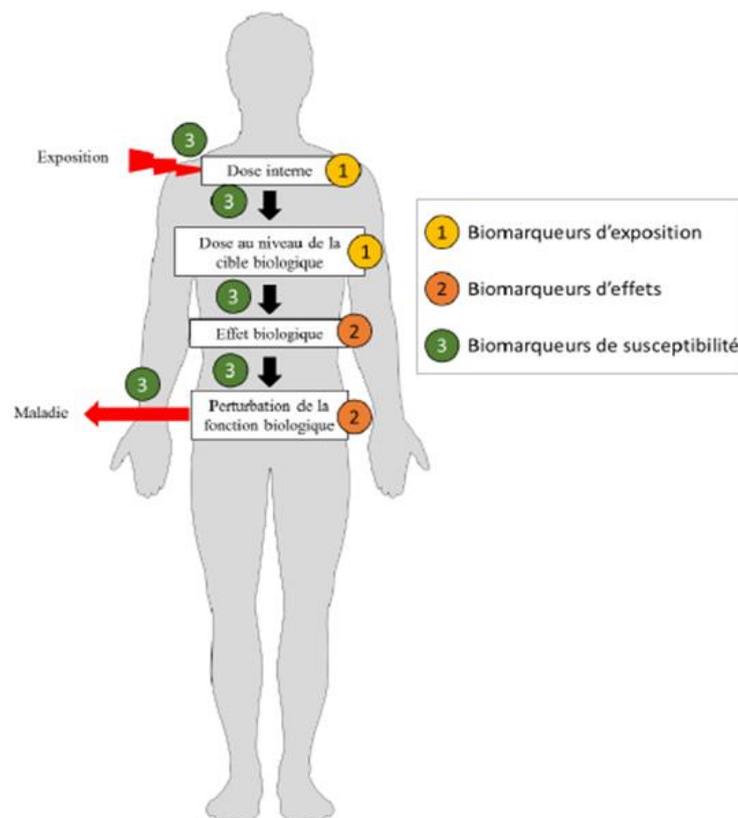
Un biomarqueur d'effet renseigne sur l'effet produit sur l'organisme par la substance toxique, ses métabolites ou un produit formé par son action (ex. : modification des enzymes hépatiques, les transaminases plasmatique comme indicateur de souffrance hépatique). Les adduits à l'ADN sont actuellement les biomarqueurs d'effets les plus employés dans ce dosage depuis qu'on a démontré leur capacité à détecter des phénomènes de cancérogène. Les adduits les plus dosés comme biomarqueurs d'effets sont le B[a]P diol époxyde (BPDE) issu du métabolisme du B[a]P, et la 8-oxo-Guanine (8-oxo-G), un métabolite issu du stress oxydant (**Poirier, 2016**).

Aujourd'hui, le dosage des adduits à l'ADN de type BPDE est principalement réalisé grâce à des techniques de LC-MS/MS. Cette technique permet l'analyse simultanée de différents types d'adduits à l'ADN. De plus la préparation des échantillons n'entraîne pas de modifications des niveaux de lésions. Par contre, le dosage des bases oxydées de l'ADN comme la 8-oxo-G est réalisé principalement par immuno-affinité et spectrométrie de masse. La présence de ces bases peut être détectée par immuno-affinité grâce à des anticorps dirigés contre elles (**Tripathi et al., 2017**).

### 8.2.2.3. Les biomarqueurs de susceptibilité

Le biomarqueur de susceptibilité individuelle est lié à un facteur endogène (physiologique ou pathologique) ou exogène et est variable selon les individus, comme par exemple des mécanismes de réparation de l'ADN. Dans le monde du travail, les biomarqueurs de susceptibilité sont les biomarqueurs les plus couramment utilisés pour estimer les risques sanitaires avant la survenue des pathologies (SFMT, 2016).

Le polymorphisme génétique est en grande partie à l'origine des variations de réponse inter-individuelle observée après une exposition aux HAPs. Il se traduit par l'existence de plusieurs allèles pour un même gène. Un gène est considéré comme polymorphe lorsqu'il possède au moins deux allèles dont la fréquence est supérieure ou égale à 1%. Le polymorphisme de plusieurs gènes a été impliqué dans la survenue de pathologies après une exposition aux HAPs, notamment dans les gènes des CYP1A1, CYP1B1 et GSTM1. Une analyse réalisée sur des tumeurs de vessie a montré une association significative entre certains SNPs (single-nucleotide polymorphism) dans les gènes du métabolisme des HAPs, AKR1C3, ARNT, CYP1A1, CYP1B1 et SULT1A2 et le risque de développer un cancer de la vessie (Figuroa et al., 2008).



**Figure 37** : Les différents niveaux de mesure et d'influence des 3 grandes catégories de Biomarqueurs dans l'organisme (Pulkrabova et al., 2016).

### **8.3. Caractérisation des sources**

La caractérisation des sources d'HAPs est très étudiée aussi bien en environnement qu'en santé du travail. Elle est généralement réalisée par la détermination des niveaux de concentration, des profils d'exposition et exprimée soit en utilisant un indicateur statistique (ex. : moyenne, médiane), soit en termes de distribution. Les corrélations au sein des niveaux d'exposition et/ou entre les concentrations des HAPs sont aussi souvent utilisées pour caractériser les sources d'exposition (**Hansen, 2008**).

### **8.4. Niveau d'exposition**

Les HAPs gazeux sont dans la grande majorité des cas toujours présents en concentrations plus élevées que les HAPs particulaires. Les concentrations des HAPs gazeux sont généralement de l'ordre du  $\text{ng}/\text{m}^3$  en environnement et du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  au niveau professionnel alors qu'elles sont pour les HAPs particulaires respectivement de l'ordre du  $\text{pg}/\text{m}^3$  et du  $\text{ng}/\text{m}^3$ . La connaissance de la composition chimique des mélanges, à la fois de la phase gazeuse et de la phase particulaire, donnent des informations pertinentes concernant les sources d'émission et notamment sur leurs températures (**Stogiannidis et Laane, 2015**).

#### **8.4.1. Environnement général**

Les émissions environnementales d'HAPs proviennent principalement du secteur tertiaire/résidentiel, qui représente environ 75% des émissions totales. Ceci explique que les niveaux urbains soient plus élevés en hiver qu'en été. Les concentrations ont nettement diminué depuis les années 90 (d'environ 50% en France). Ce sont surtout les concentrations provenant du secteur tertiaire/résidentiel qui ont diminué, les concentrations des autres sources d'émission restant constantes. Par exemple les émissions dues au transport routier sont toujours de l'ordre de 2,5 tonnes par an, bien que le parc automobile a augmenté, que les moteurs ont évolué et que des réglementations (limitations des vitesses en cas de pics de pollution) sont entrées en vigueur depuis les années 90.

Au niveau journalier les concentrations d'HAPs sont généralement plus élevées pendant la journée que durant la nuit à cause d'un nombre plus important de sources. A l'échelle horaire, des pics de concentrations d'HAPs peuvent être constatés en matinée, en fin de matinée et en fin de journée, correspondant à une augmentation du trafic routier (**Bertrand, 2015**).

#### **8.4.2. Environnement professionnel**

Les niveaux d'HAPs sont plus élevés dans les secteurs utilisant des produits dérivés de la houille (ex. : la métallurgie) que ceux utilisant des produits dérivés du pétrole (ex. : huiles, bitumes). Les études se focalisent pour la plupart sur un seul type de secteur industriel, généralement où les niveaux de concentration sont élevés comme la métallurgie (production d'aluminium, de silicium, cokerie, fonderie). Au sein d'une même entreprise, des fluctuations temporelles des expositions existent dues par exemple à des variations de production, de procédés (**Deygout, 2011**).

Des fluctuations spatiales sont également possibles et dépendent principalement de la distance entre zone source et zone émettrice, de la direction et de la provenance de la masse d'air ou encore de la variabilité liées aux habitudes de travail des opérateurs. Ceci montre qu'une mesure ponctuelle n'est représentative que du jour et du moment de mesurage soulignant l'importance de la stratégie. De plus, pour être le plus représentatif de l'exposition, les prélèvements individuels doivent être réalisés au niveau des voies respiratoires, sur un échantillon de personnes ayant préalablement été sélectionnées aléatoirement au sein d'un groupe homogène d'exposition (**Manoli, 2004**).

## 1. Effets toxiques pour les organismes

L'exposition aux HAPs peut engendrer un certain nombre d'effets toxiques chez l'animal et chez l'homme. Néanmoins, la toxicité de ces composés dépend d'un grand nombre de facteurs comme la dose, la voie d'administration, l'espèce, la souche, l'âge, le sexe de l'animal et la présence ou non du récepteur d'hydrocarbures (Ah).

### 1.1. Toxicité des HAPs

La toxicité des HAPs peut être aiguë, faible ou modérée selon le composé considéré. Aux vues des concentrations auxquelles sont exposées les populations, les risques toxiques associés aux HAPs sont généralement liés à une exposition chronique. Une exposition répétée aux HAPs est souvent associée au développement de nombreux effets toxiques.

#### 1.1.1. Mécanisme d'action toxique

Les HAPs ne sont pas toxiques en eux-mêmes mais nécessitent une activation métabolique. Après avoir pénétré dans l'organisme, ils subissent une série de réactions de métabolisation ayant pour objectif de les rendre plus hydrosolubles afin de faciliter leur élimination. Néanmoins, ces réactions principalement d'oxydation impliquant notamment les cytochromes P-450, peuvent conduire à leur transformation en composés réactifs (métabolites) qui peuvent alors former des adduits aux structures cellulaires (lipides, protéines) et à l'ADN, en particulier (génotoxicité) (**Sverdrup et al., 2002**). Les adduits à l'ADN peuvent alors soit être éliminés par les enzymes de réparation de l'ADN, soit être responsables d'une toxicité tissulaire, conduire à une croissance néoplasique et à la formation de tumeurs. Par exemple, le Benzo(a)pyrène (BaP) pourra être métabolisé en un dérivé diol-époxyde, le benzo(a)pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE). Ce métabolite sera la forme ultime cancérigène de par sa capacité à se lier de manière covalente à l'ADN et principalement à l'atome d'azote de la guanine (**Baan et al., 1997**).

La toxicité des HAPs dépend majoritairement de leur structure chimique et peuvent provoquer des effets à travers différentes voies. La variation de toxicité suivant la structure de la molécule est liée à la possible activation du récepteur cytosolique RhA, certaines n'impliquant pas nécessairement la liaison à un récepteur spécifique. C'est le cas des HAPs légers qui suivent un mécanisme impliquant le passage de xénobiotiques à travers les membranes biologiques qui perturbent leur fonctionnement (**Arnould et al., 1999**). La toxicité est liée aussi à la sensibilité ou non des récepteurs RhA à la dose toxique à laquelle l'individu est exposé. C'est ainsi que la DL50 (dose létale 50) du B(a)P varie environ d'un

facteur de 2000 entre la souris C57B1/6 ("Ah sensible") et la souris DBA/2 ("Ah résistante"). De même, la DL50 de la dioxine entre le cochon d'Inde "sensible" et le hamster "résistant" varie de 2500 fois (**Swanson et Bradfield, 1993**).

### **1.1.2. Toxicité aiguë**

Peu de données existent concernant les effets des expositions aiguës aux HAPs chez l'Homme. Ces données proviennent essentiellement d'intoxication au naphthalène, contenu dans les antimites. Ces intoxications ont principalement lieu par ingestion et sont à l'origine de troubles digestifs (vomissements, diarrhées, nausées). Pour les plus fortes doses, ces ingestions peuvent conduire à des anémies hémolytiques, des affections hépatiques, des cataractes bilatérales et des comas convulsifs. La dose létale a été estimée entre 5000 et 15 000 mg pour un adulte et 2000 mg pour un enfant (**Gerarde, 1960**).

Concernant l'exposition cutanée, les HAPs sont de manière générale peu ou pas irritant pour la peau et les voies respiratoires. Toutefois, il n'est pas rare d'observer des atteintes oculaires (blépharite, kératite, conjonctivite) ou cutanées (acné, tumeurs bénignes (bouton de brai)). Certains composés comme l'anthracène et le phénanthrène sont phototoxiques et peuvent parfois entraîner une sensibilisation cutanée (irritation cutanée) (**Testud, 2012**).

### **1.1.3. Toxicité chronique**

Lors d'exposition chronique aux HAP (manipulation répétée de goudron, brai, créosote...) on peut observer des dermatites eczématiformes sur les zones de contact. S'il y a une co-exposition solaire il pourra avoir apparition de dermatite photo-toxique qui est caractérisée par ses limites qui dépasseront les zones photo-exposées (**Testud, 2012**).

L'exposition chronique aux HAPs est historiquement connue pour avoir été la première étiologie professionnelle associée à un cancer. En effet, depuis que le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé 15 HAPs parmi les substances cancérigènes avérées, probables ou peut-être cancérigènes pour l'homme, le benzo(a)pyrène (B[a]P) est le seul HAP à être considéré comme cancérigène certain pour l'homme (groupe 1), les autres HAPs particuliers (> 4 cycles benzéniques) sont classés comme cancérigènes probables (groupe 2A) ou cancérigènes possibles (groupe 2B) (**IARC, 2002**).

### **1.1.4. Effets systémiques**

Chez l'animal, de nombreux effets systémiques ont été rapportés après exposition aux HAPs. Ainsi, des rats exposés quotidiennement au B[a]P ou au Fla pendant 90 jours à des

doses sub-chroniques présentent une diminution de leur poids, ainsi qu'une diminution du nombre d'hématies après exposition au B[a]P suggérant des effets toxiques hématologiques, et une diminution des globules blancs et rouge, ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique sanguine suite à une exposition au Fla (fluoranthène), suggérant une atteinte de la fonction rénale (Knuckles et al., 2004).

Chez l'homme, un certain nombre de ces effets systémiques ont aussi été mis en évidence. A titre d'exemple, en France, deux tableaux de maladies professionnelles se rapportent à des produits incluant des HAPs. Le premier permet la reconnaissance de certains travaux exposant aux dérivés de la houille et aux suies de combustion du charbon de trois cancers: l'épithélioma primitif de la peau, le cancer broncho-pulmonaire primitif et les cancers primitifs de l'épithélium urinaire. Le second, fournit quant à lui, une liste limitative des travaux exposant aux dérivés du pétrole et susceptibles de provoquer des épithéliomas primitifs de la peau (IARC, 2002).

## 1.2. Méthodes d'estimation de la toxicité

Les HAPs ne sont jamais présents dans l'environnement en composés individuels mais sous forme de mélanges complexes. L'évaluation de la toxicité des mélanges de HAP est indispensable pour dresser un état des lieux du risque chimique dans les écosystèmes et ainsi limiter l'impact que peuvent avoir les substances dangereuses sur l'environnement. Chacune des molécules composant un mélange présente des propriétés physico-chimiques différentes. De ce fait, la distribution et la dégradation dans l'environnement des molécules, ainsi que leur toxicité sont spécifiques à chaque composé (Florane, 2013).

### 1.2.1. Facteurs d'équivalent toxique

La méthode des facteurs d'équivalent toxique (FET) a été développée afin de classer les composés suivant leur potentiel toxique par rapport à un composé de référence. Le FET du composé de référence est arbitrairement fixé à 1, puis le FET des autres composés en découle. La méthode a originellement été établie pour les PCBs (polychlorobiphényle) avec pour composé de référence la 2,3,7,8- tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD). Cette méthode fait l'hypothèse du simple effet additif des mélanges. Dans le cas de l'évaluation de la toxicité d'un mélange, une valeur TEF est attribuée à chaque composé du mélange, ces valeurs sont sommées, pondérées par la concentration du composé dans le mélange (Florane, 2013) :

$$TEQ_{\text{mélange}} = \sum FET_i \times [HAP_i] ; \text{ où } i \text{ correspond à chaque HAP constituant le mélange}$$

### 1.2.2. Calcul de risques environnementaux

La directive européenne (EC 1994) recommande à travers le *Technical Guidance Document* le recours au calcul de risque des substances chimiques afin d'évaluer les dangers pour l'homme et l'environnement. Le risque environnemental est calculé pour une substance donnée suivant la formule suivante :

$$\text{Quotient de risque} = \text{PEC/PNEC}$$

Où PEC (*Predicted Environmental Concentration*) est la concentration prévisible du composé dans l'environnement et PNEC (*Predicted No Effect Concentration*) est la plus forte concentration n'induisant pas d'effet. Ces valeurs peuvent être calculées pour la colonne d'eau mais également pour le compartiment sédimentaire.

Si pour une substance donnée :

- Le quotient de risque (QR) < 1, alors la PEC est inférieure à la PNEC et la substance présente peu ou pas de risque,
- Le QR = 1, les valeurs de PEC et PNEC sont proches, des risques sont possibles et l'évaluation du risque nécessite d'être affinée,
- Le QR > 1, alors la PEC est supérieure à la PNEC et la substance présente un risque avéré pour l'environnement (Florane, 2013).

### 1.2.3. Evaluation de la toxicité d'HAPs en mélange

On distingue deux méthodes d'évaluation de la toxicité de mélange d'hydrocarbures : la méthode des hydrocarbures pétroliers totaux et la méthode des blocs d'hydrocarbures.

La première méthode propose une approche qui vise à évaluer le risque de la contamination des écosystèmes par des mélanges d'hydrocarbures. Elle se base sur une modélisation des partages des molécules dans les trois compartiments air, sol et eau. Les estimations des concentrations des hydrocarbures dans les différents compartiments sont calculées à partir de facteurs de volatilisation et de lixiviation. Afin de faciliter le calcul, les composés ayant des facteurs similaires sont regroupés. Cette méthode est appropriée pour des contaminations avec un faible nombre de composés.

La seconde méthode a également été développée pour évaluer les risques des mélanges complexes pour l'environnement et en particulier des mélanges hydrocarbures. Malgré le fait que les propriétés physico-chimiques diffèrent entre les molécules constituant un mélange d'hydrocarbures, certaines présentent des structures similaires. Il est alors possible de les regrouper en bloc. Cette méthode peut être appliquée à un calcul de risques environnementaux

pour lequel une PEC et une PNEC sont estimés par bloc d'hydrocarbures. Le quotient de risque dérive alors de ratios PEC/PNEC de chaque bloc. Cette méthode suppose des effets additifs des hydrocarbures. L'équation suivant en découle (**Florane, 2013**) :

$$QR_{mélange} = \sum QR_i = \sum PEC_i / PNEC_i ;$$

Où  $i$  correspond à chaque bloc d'hydrocarbure

## 2. Immunotoxicologie des HAPs

L'immunotoxicologie étudie les interférences entre les xénobiotiques et le système immunitaire, ainsi que leurs conséquences. En immunotoxicologie, on distingue quatre réactions distinctes : l'immunosuppression, l'immunostimulation, l'hypersensibilité, ainsi que l'auto-immunité (**Sparfel, 2016**).

### 2.1. Mécanisme d'action toxique

#### 2.1.1. Le récepteur aux HAPs

Les effets délétères des HAPs nécessitent le plus souvent l'activation d'un récepteur cytosolique, le récepteur aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (RAh). Il a été démontré indispensable, d'une part au métabolisme des HAPs, jouant ainsi un rôle primordial dans l'adaptation de l'organisme à l'exposition aux HAPs, et d'autre part aux voies de signalisation conduisant aux effets toxiques des HAPs (**Poland et al., 1989**).

Un récepteur nommé récepteur aux hydrocarbures aromatiques (RAh) existant sous forme d'une protéine cytosolique, de PM entre 95 et 125 kDa selon les espèces. Une étude ultérieure menée par **Poland et Glover (1987)** a révélée que ce récepteur est impliqué dans la réponse cellulaire aux composés de type hydrocarbures aromatiques, et que l'activation de ce récepteur permettait la régulation de l'activité des CYPs (Enzyme de la famille des monooxygénases à cytochromes P450).

#### 2.1.2. Régulation des gènes

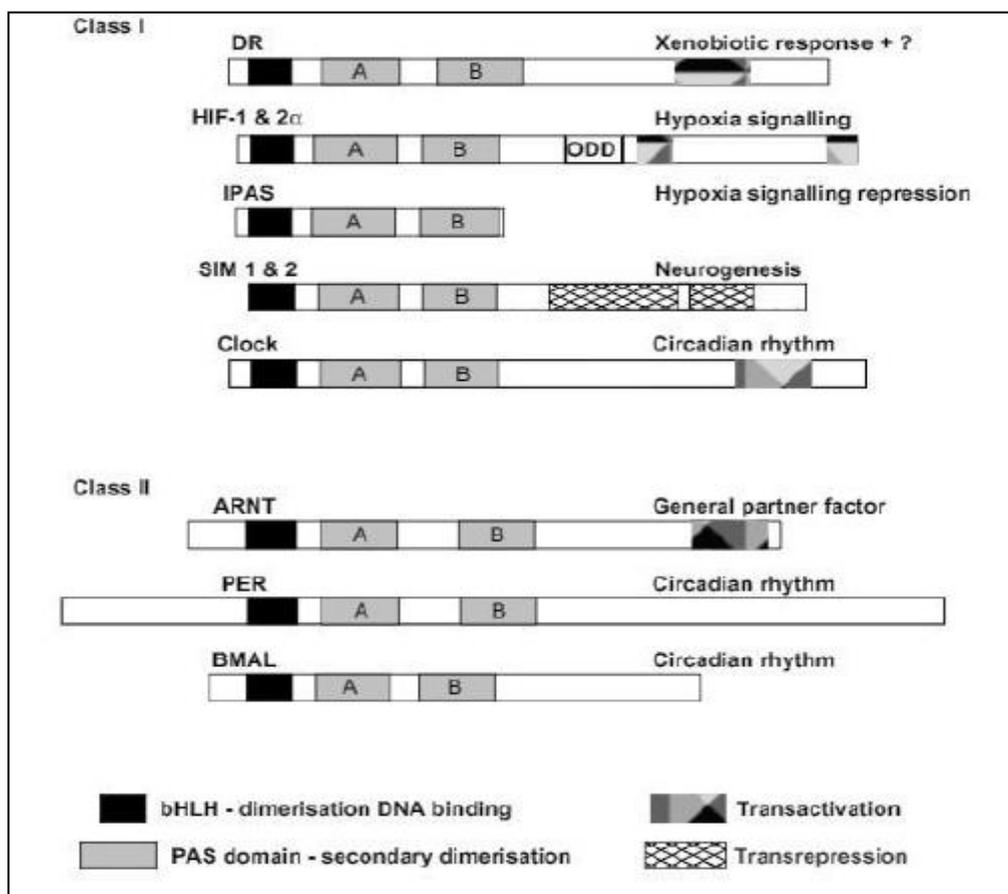
Chez l'homme, le gène codant pour le RAh est localisé sur le chromosome 7 et est constitué de 11 exons. Le RAh appartient à la superfamille des facteurs de transcription bHLH/PAS (basic-Helix-Loop-Helix-Period-Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)-Single-minded). Les protéines de la famille bHLH/PAS sont des facteurs de transcription qui possèdent en région N-terminale un domaine bHLH suivi de deux domaines PAS et enfin, dans la partie C-terminale un domaine de trans-activation. Il existe deux classes

de facteurs de transcription bHLH/PAS, la classe I et la classe II répertoriées en fonction de leur potentiel de dimérisation (**Fig. 38**). Les membres de la classe I comme le RAh, les protéines HIF (Hypoxia Inducible Factor), SIM ( Single-minded homolog 1) et Clock, ne peuvent former des hétérodimères qu'avec les membres de la classe II comme le translocateur nucléaire du RAh (ARNT) ou BMAL (Brain and Muscle ARNT Like protein), tandis que les membres de la classe II peuvent soit s'homo-dimériser soit s'hétéro-dimériser avec des membres de la classe I. Le RAh présente la particularité d'être le seul récepteur de la famille bHLH/PAS activable par un ligand exogène. Il possède un domaine de liaison au ligand LBD (Ligand Binding Domain) dans son domaine PAS (**Bersten *et al.*, 2013**).

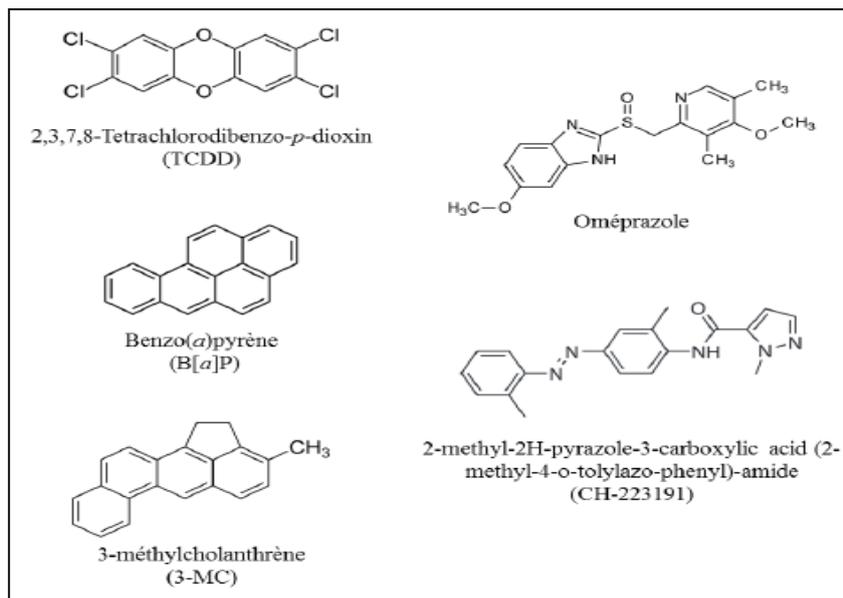
**2.1.3. Ligands du RAh**

**2.1.3.1. Les ligands exogènes**

Les ligands exogènes du RAh sont d'origine et de nature chimique multiples. Cependant, ils présentent tous une structure ou une partie de leur structure plane, et possèdent des cycles aromatiques (**Fig. 39**). Ces molécules peuvent être des agonistes ou des antagonistes du récepteur et peuvent être retrouvées parmi les contaminants environnementaux, les médicaments ou dans certains aliments (**Furness *et al.*, 2007**).



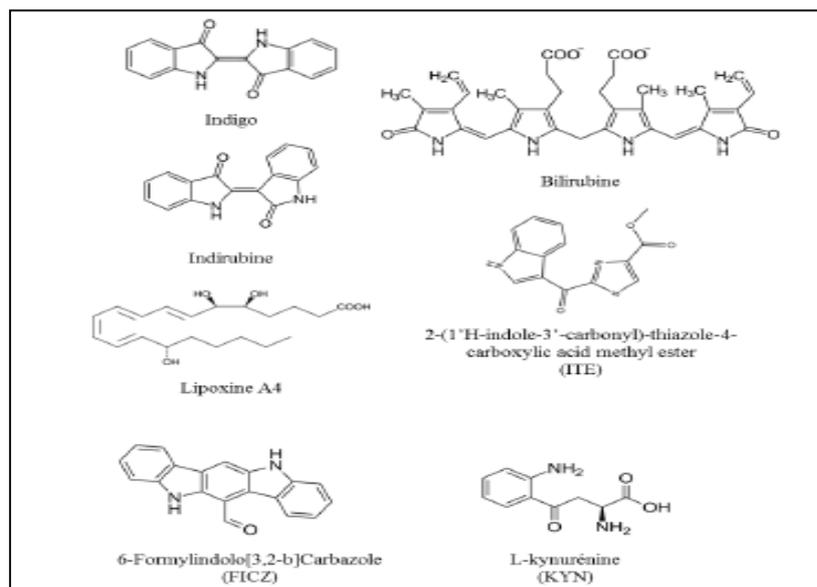
**Figure 38 :** Les domaines des facteurs de transcription de la famille bHLH/PAS (**Furness *et al.*, 2007**).



**Figure 39 :** Structures de différents ligands exogènes du RAh (Hubbard *et al.*, 2015)

### 2.1.3.2. Les ligands endogènes

La voie du RAh peut être active sans la présence d'un ligand exogène, suggérant la possible implication d'un ligand endogène. La caractérisation d'un ligand, présent naturellement dans l'organisme, capable d'activer le RAh à des concentrations biologiquement importantes, fait encore l'objet de recherches. Plusieurs molécules, présentant des affinités plus ou moins grandes pour le RAh, ont été décrites comme ligands potentiels de ce récepteur (Hubbard *et al.*, 2015) (Fig. 40).

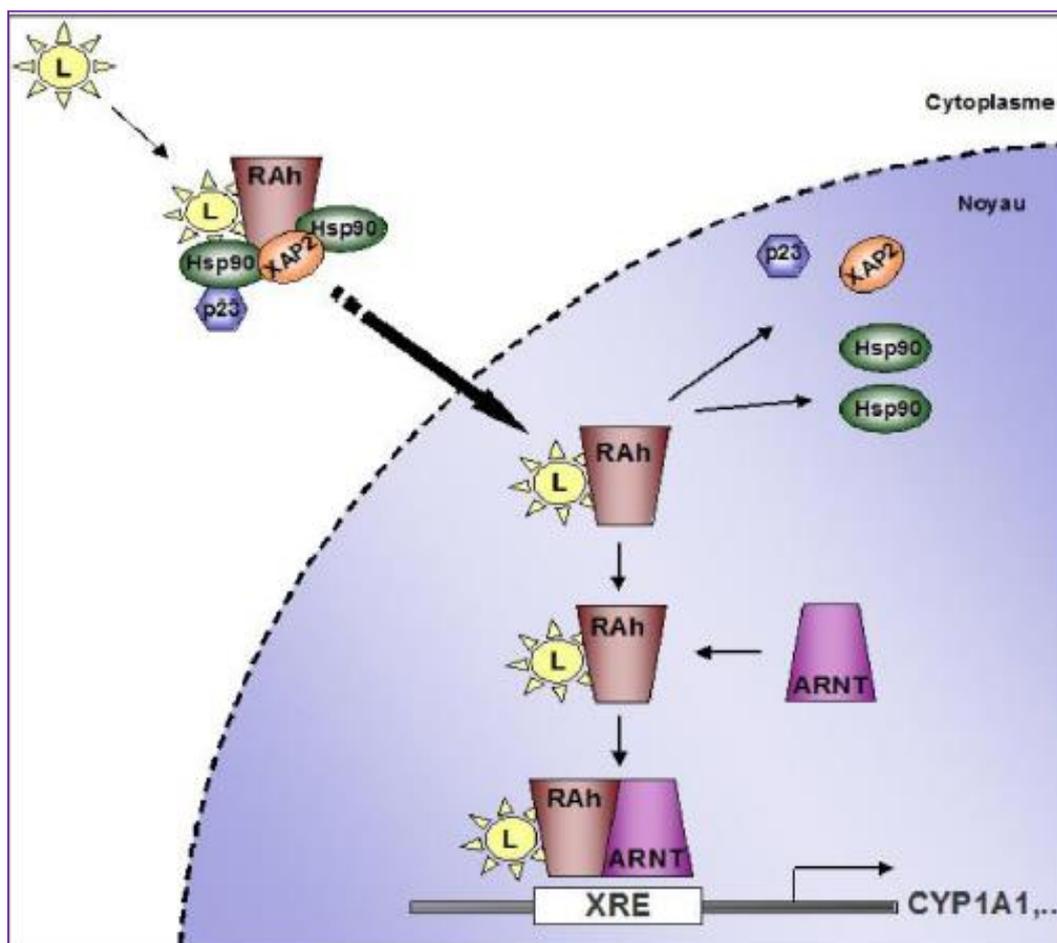


**Figure 40:** Structures des différents ligands potentiels endogènes du RAh (Hubbard *et al.*, 2015).

### 2.1.4. Activation du RAh

Le RAh est un facteur de transcription active par ses ligands. En l'absence de ligand, le RAh est présent dans le cytoplasme sous forme d'un complexe multi protéique inactif. En effet, il interagit avec différentes protéines chaperonnes qui servent à maintenir la conformation correcte du récepteur ainsi qu'à assurer sa capacité à fixer les ligands et à renforcer son efficacité transcriptionnelle. Ainsi, il interagit directement avec deux protéines HSP90 (Heat shock protein) et une protéine XAP2 (pour HBV X-associated protein 2), et indirectement avec la protéine co-chaperonne p23 via les HSP90 (**Fig. 41**). Par conséquent, l'activation du RAh ne résulte pas d'une simple interaction bi-moléculaire du récepteur et de son ligand, mais est plutôt régulée par l'interaction entre le RAh et de nombreux facteurs auxiliaires (**Petrulis et al., 2002**).

L'activation du RAh induit la transcription et l'expression de nombreuses protéines telles que des enzymes du métabolisme de phase 1 (CYP1A1, 1A2, 1B1) nécessaires à la bio-activation des HAPs en réactifs électrophiles, mais également des enzymes de phase 2, des protéines impliquées dans les voies de transduction, la prolifération cellulaire, le cycle cellulaire, l'apoptose, ainsi que des facteurs de croissance (**Beischlag et al., 2008**).



**Figure 41:** Activation du RAh par le ligand (B[a]P) et induction de gènes cibles (Thomas, 2016).

**2.2. Effets immunotoxiques**

L'immunotoxicologie se définit comme l'étude des effets délétères induits par l'exposition à un xénobiotique (médicaments, pesticides, produits industriels, polluants, additifs alimentaires, cosmétiques, etc.) sur le système immunitaire. Elle s'intéresse à mettre en évidence les perturbations immunologiques chez l'animal ou l'homme, à comprendre les mécanismes en cause dans ces perturbations et à évaluer les risques pour les personnes concernées. Si l'immunotoxicologie bénéficie aujourd'hui de connaissances relativement approfondies des effets chez l'animal, les phénomènes immunotoxiques chez l'homme restent plus méconnus et moins bien décrits. De plus, les modèles expérimentaux utilisés en immunotoxicologie ne permettent pas, à ce jour, de valider complètement l'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal à l'homme (Sparfel, 2016).

**2.2.1. Effets immunosuppresseurs**

De nombreuses études rapportent les effets immunosuppresseurs observés après exposition à des HAPs. Ces effets immunosuppresseurs peuvent survenir à différents niveaux du système immunitaire.

**2.2.1.1. Effet sur l'immunité non spécifique**

Au niveau de l'immunité non spécifique (innée), il a été rapporté une diminution de la capacité de phagocytose des macrophages *in vivo* chez la souris exposée au 3-MC (3-Méthylcholanthrène) à faible dose. *In vivo*, le 7,12 diméthylbenz[*a*]anthracène (DMBA) donnée par voie orale à des souris B6C3F1 entraîne une immunosuppression via une suppression de l'immunité innée. Le B[*a*]P est capable de diminuer la capacité de présentation de l'antigène par des macrophages, ainsi que l'interaction et communication entre les macrophages et les LT accentuant l'incapacité des macrophages à activer les LT. *In vitro*, il a été montré une inhibition par le B[*a*]P, de la différenciation des monocytes humains issus du sang périphérique, en cellules dendritiques ou en macrophages (Liamin, 2017).

**2.2.1.2. Effet sur l'immunité spécifique**

Au niveau de l'immunité adaptative humorale, le DMBA et le 3-MC sont capables d'inhiber la synthèse d'anticorps en réponse à des antigènes. De plus, il a été rapporté une diminution des taux sériques d'IgG et d'IgA chez des travailleurs exposés à des mélanges d'HAPs contenant du B[*a*]P. En revanche, le B[*a*]P (benzo[*a*]pyrène), un HAP non cancérigène, n'inhibe pas la production d'anticorps *in vitro* dans les splénocytes de souris. De

plus, il a été rapporté une destruction par apoptose, induite par le DMBA et médiée par le RAh, des cellules pré-B de la moelle osseuse de souris, perturbant ainsi la production de plasmocytes producteurs d'anticorps (**Liamin, 2017**).

Au niveau de l'immunité adaptative cellulaire, certains HAPs comme le DMBA ou le benzo(k)fluoranthène (B[k]F), sont capables de conduire à une atrophie thymique conduisant à une déplétion en lymphocytes T chez des souris exposées à ces HAPs. De plus il a été montré une diminution de la capacité de prolifération des LT après une exposition au benzo[k]fluoranthène. Au niveau de l'immunité adaptative humorale, le B[a]P est capable d'inhiber la production de certains anticorps *in vivo* et *in vitro* dans des modèles de souris; il a été rapporté une induction de l'apoptose de cellules pré-B de la moelle osseuse de souris en présence d'HAPs (**Mann et al., 1999**).

### **2.2.1.3. Conséquences de l'immunosuppression des HAPs**

Il existe un lien entre le caractère cancérigène d'un HAP, ainsi que sa capacité à activer le RAh, et sa toxicité vis-à-vis du système immunitaire. En effet, les principaux HAPs immunosuppresseurs, comme le B[a]P et le 3-MC, présentant une forte capacité d'activation du RAh sont associés à un fort potentiel cancérigène. De façon opposé, les HAPs présentant le moins de caractère cancérigène, comme le B[e]P, présente moins d'effets immunosuppresseurs et une faible affinité pour le RAh. De plus, l' $\alpha$ -naphthoflavone, un antagoniste du RAh, est capable d'inhiber les effets immunotoxiques induits par le B[a]P.

La mise en place de tests d'immunosuppression pour rendre compte des variations des effets génotoxiques des HAPs en mélange a d'ailleurs été suggérée. il a été constaté une corrélation entre une diminution de la résistance aux agents infectieux ainsi qu'aux cellules tumorales transplantées dans des modèles animaux avec l'immunosuppression induite par le B[a]P. Ces effets immunosuppresseurs peuvent participer indirectement au caractère cancérigène des HAPs en inhibant le système immunitaire, et notamment les cellules lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes T NK impliqués dans la reconnaissance et la destruction des cellules cancéreuses et en facilitant l'échappement tumoral (**Liamin, 2017**).

### **2.2.3. Effet pro-inflammatoires**

A côté de l'immunosuppression, la réponse inflammatoire est l'une des manifestations les plus claires de l'exposition aux HAPs chez l'homme. Des études *in vivo* chez le rat ont montré que les HAPs, seuls ou présents dans les particules diesel ou dans la fumée de cigarettes, sont capables d'induire une inflammation pulmonaire caractérisée par le

recrutement des neutrophiles, des monocytes/macrophages et des lymphocytes. Des études *in vitro* ont mis en évidence que des HAPs comme le B[a]P, sont capables d'altérer les niveaux de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-8, l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$ , notamment dans le macrophage humain (Liamin, 2017).

Par ailleurs, les HAPs peuvent stimuler la réponse inflammatoire dépendante des lymphocytes Th17 en augmentant leur prolifération et en régulant la sécrétion de cytokines comme l'IL-17 ou l'IL-22, jouant notamment un rôle dans des pathologies telles que l'asthme. Ces effets pro-inflammatoires des HAPs seraient aussi impliqués dans le développement de pathologies cardio-vasculaires, notamment celles en lien avec la formation de la plaque d'athérome, et permettraient d'expliquer l'excès de mortalité par atteintes cardio-vasculaires observé dans les enquêtes épidémiologiques réalisées chez les travailleurs des cokeries (Sparfel, 2016).

#### 2.2.4. Réactions d'hypersensibilités

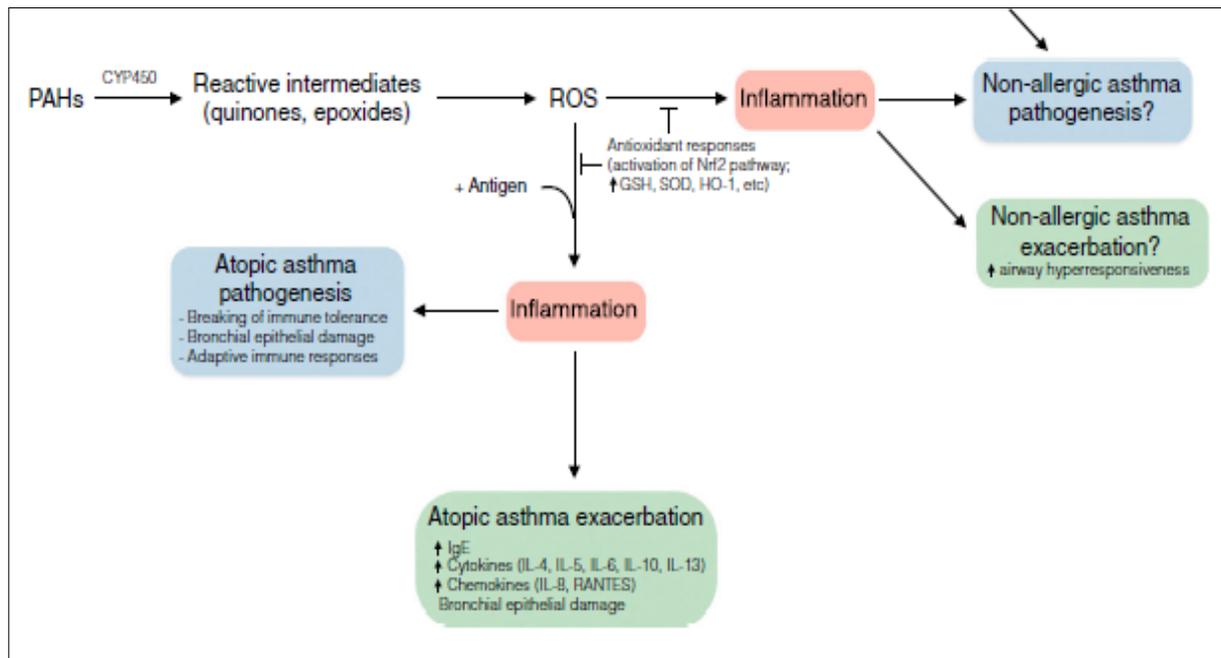
De grandes études ont documenté l'augmentation des maladies allergiques des voies respiratoires supérieures à la fin 20<sup>ème</sup> siècle avec des taux de prévalence plus faibles 5% à 20% dans les années 1980. Les changements dans la qualité de l'air liés aux polluants atmosphériques sont probablement un facteur critique de l'augmentation mondiale de l'incidence, de la prévalence et de la gravité des maladies allergiques des voies respiratoires. Les expositions aux HAPs sont associées à la survenue de signes clinique d'hypersensibilité, type allergie ou asthme (Saxon, 2000).

L'asthme est le résultat d'un dysfonctionnement immunitaire qui provoque inflammation de la muqueuse bronchique. Les cellules de l'immunité spécifique sont liées à la pathogenèse de l'asthme. En particulier, le profilage des cellules immunitaires chez les asthmatiques allergiques a indiqué une polarisation vers les cellules CD4 Th2. De plus, l'asthme est associé à altération de la fonction des cellules T régulatrices (Treg), cellules qui maintiennent la tolérance chez les individus en bonne santé en exerçant une action suppressive et des effets sur une variété de cellules immunitaires impliquées dans progression de la maladie allergique, y compris les cellules T activées, éosinophiles, basophiles, cellules présentatrices d'antigène et mastocytes (Klingbeil *et al.*, 2014).

Des études suggèrent que les HAPs peuvent agir par l'intermédiaire des immunoglobulines E (IgE) pour stimuler les réponses inflammatoires et augmenter les réactions allergiques. En effet, une preuve expérimentale indique que le pyrène améliore les

réponses allergiques aux IgE Chez la souris. De plus, les effets adjuvants des HAPs sur les IgE ont été démontrés dans des études de provocation nasale chez l'homme. Les expositions aux HAPs in vivo peut également influencer la différenciation des cellules B et T auxiliaires en biaisant les réponses immunitaires vers un Th2 profil spécifique, qui favorise la production des cellules B d'IgE et éosinophiles qui sont les deux caractéristiques des réactions d'inflammation et d'asthme allergique. Des études plus récentes se sont concentrées sur le rôle des HAPs sur les récepteurs hydrocarbures (RhA) et induction des cellules Th17. Les cellules Th17 en tant que source d'IL-17 et d'IL-22 sont impliquées dans le pathogénèse de la maladie des voies respiratoires, en particulier de l'asthme (**Karimi et al., 2015**).

Les HAPs ont également été liés à l'asthme par oxydation des voies de stress (**Fig. 42**). Les HAPs bioactivés par le cytochrome P450 génèrent de l'oxygène réactif espèces (ROS) (par ex. : époxydes, peroxydes, semi-quinones et quinones) qui peuvent augmenter la morbidité de l'asthme. **Li et al., (2003)** ont démontré que les HAPs dans les gaz d'échappement des moteurs diesel peut déclencher une cascade de stress oxydatif qui conduit à l'inflammation des voies respiratoires. Dans ce modèle, le ROS obtenu à partir du cycle redox des intermédiaires des HAPs, activent à la fois les réponses anti-inflammatoire et pro-inflammatoire par diverses voies de signalisation, conduisant à une régulation à la hausse de la transcription des gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire. Les réponses immunitaires comprennent la synthèse des cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire et chimiokines, augmentation des neutrophiles, des éosinophiles et des macrophages. Toutes cette production et activité entraînent une inflammation des voies respiratoires et exacerbation de l'asthme (**Karimi et al., 2015**).



**Figure 42** : Les HAPs et pathogénèse de l'asthme / voies d'exacerbation (Karimi *et al.*, 2015).

### 3.1. Génotoxicité et cancérogénicité

Les métabolites réactifs des HAPs peuvent former des adduits à l'ADN pouvant engendrer des erreurs lors de la réplication de l'ADN, altérer la méthylation des promoteurs et/ou leur liaison au brin d'ADN, causant ainsi, des mutations ou une modification de l'expression des gènes. De plus, ces métabolites réactifs peuvent se lier aux protéines et altérer l'activité de ces dernières (Yang, 2012).

Le métabolisme des HAPs induit une production de ROS pouvant réagir avec l'ADN, les lipides et les protéines. L'ensemble de ces effets toxiques génère un stress au niveau de la cellule pouvant aboutir à l'apoptose (Moorthy, 2015). Parfois, la bio-activation des HAPs peut également engendrer un processus de cancérogénèse en trois étapes. Après l'initiation qui correspond à l'apparition de mutations suite aux dommages à l'ADN, la promotion des cellules mutées se fait en présence d'un agent promoteur. Les cellules filles vont accumuler d'autres mutations. Enfin, la phase de progression qui correspond au passage des lésions précancéreuses à une tumeur maligne est cliniquement détectable. Les HAPs sont capables d'initier une cellule mais peuvent également induire la promotion (Rubin, 2001).

La plupart des mutations se font au niveau de régions non codantes et n'ont aucune conséquence. Cependant, les mutations peuvent toucher des gènes impliqués dans la cancérogénèse codant pour des protéines telles que *p53* ou *Ras*. La protéine *p53* appartient

aux protéines suppresseurs de tumeurs. Elle intervient dans la régulation du cycle cellulaire, peut induire l'apoptose ou initier la réparation de l'ADN (Sen, 2012).

Des mutations sont observées sur le gène codant pour la p53 (TP53) dans plus de 50% des tumeurs humaines. *In vitro*, il a été montré sur des cellules humaines exposées au B[a]P une formation importante et sélective d'adduits ADN-BPDE au niveau des guanines des codons 157, 248 et 273 de TP53. Des mutations sur les mêmes codons ont été observées pour des cas de cancers pulmonaires dus à la consommation de tabac permettant d'établir le rôle du B[a]P dans l'étiologie du cancer. La production de ROS issus des cycles d'oxydo-réduction des quinones du B[a]P engendre également des transversions guanine thymine au niveau du gène codant pour la protéine p53 de cellules de poumons humaines (Penning, 2014).

### 3.2. Fertilité et tératogénicité

Les HAPs peuvent altérer le système reproducteur. Les études animales ont permis de détecter des HAPs et leurs métabolites, des adduits à l'ADN dérivés du B[a]P-diol-époxyde (BPDE) dans les testicules, l'épididyme et les vésicules séminales. Le B[a]P et le benzo(b)fluoranthène induisent l'apoptose des cellules de Sertoli de rats et affectent ainsi le développement des spermatozoïdes et diminuent leur qualité. En fin, le RAh peut être présent dans la tête des spermatozoïdes et quand il interagit avec des HAPs, il pourrait perturber la mobilité, la concentration et la morphologie de ces spermatozoïdes (Jeng, 2013).

#### 3.2.1 Effets pour le placenta

Les mécanismes d'action des HAPs sur la croissance fœtale sont encore peu connus. Ils pourraient avoir un impact sur la prolifération des trophoblastes (observé *in vitro*); mais des effets directs sur le placenta ne sont pas à exclure. En effet, les HAPs sont capables de passer le placenta, et il a été montré qu'ils peuvent se lier à des récepteurs placentaires de facteurs de croissance d'une part, et à des récepteurs impliqués dans la régulation de l'activité des Cytochromes P450 d'autre part, avec pour conséquence une diminution des échanges d'oxygène et de nutriments à travers le placenta (Duarte-Salles et al., 2012).

Des conséquences similaires peuvent être attribuées à la liaison des HAPs sur des récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'insuline ou des facteurs de croissance. De plus, les HAPs peuvent être toxiques pour le placenta *via* leurs métabolites, qui en formant des adduits avec l'ADN, peuvent d'une part interférer avec le déroulement de la grossesse, et d'autre part conduire à l'initiation de la voie apoptotique chez le fœtus pendant des périodes critiques de maturation cérébrale (Tang et al., 2006).

### 3.2.2. Effets pour le fœtus

En ce qui concerne la toxicité des HAPs pour le fœtus suite à une exposition de la mère à une éventuelle toxicité, deux hypothèses principales sont à envisager ; soit les composés des parents peuvent passer de l'organisme de la mère vers celui du jeune et induire directement des effets toxiques au niveau du système nerveux en développement ou les effets peuvent être plus indirects, soit par transfert des métabolites de la mère vers le jeune, soit par activation de métabolites réactifs au niveau du foie du fœtus (associée à la survenue de pathologies dès la naissance et plus tard à l'âge adulte, et ainsi augmente le risque de malformation cardiaque). Dans tous les cas, la toxicité du B[a]P pourrait être modulée par des mécanismes dépendants du récepteur RAh, *via* le métabolisme hépatique du fœtus, caractérisé par une activité CYP1A1 élevée (Wu *et al.*, 2003).

### 3.3. Perturbation endocrinienne

En interférant avec la synthèse, le transport, la liaison aux récepteurs et le stockage des hormones naturelles, les HAPs peuvent être considérés comme des perturbateurs endocriniens. En se liant aux récepteurs RAh, les HAPs peuvent perturber considérablement le système endocrinien. En effet le complexe HAP/RAh/ARNT peut se lier au XRE des promoteurs de gènes codant pour la synthèse d'hormones. Une activité anti-œstrogénique des HAPs dépendante du RAh, a été rapportée chez des cellules de truite arc-en-ciel exposées à deux HAPs, le 3-méthylcholanthrène et l'anthracène.

Aussi, bien que peu d'études aient recensées des perturbations endocriniennes. Il n'en demeure pas moins que certains gènes codant pour la synthèse d'hormones sont déjà exprimés dès les premières heures de développement du système nerveux central. C'est le cas des gènes codant pour l'aromatase A (gonadique) et B (cérébrale) qui contrôlent la conversion de la testostérone en oestradiol (Florane, 2013).

### 3.4. Effets neurotoxiques

Si les effets cancérogènes des HAPs ont déjà fait l'objet d'un certain nombre d'études, moins de données concernant les effets sur le système nerveux sont disponibles. Pourtant, depuis une vingtaine d'années le lien entre une exposition forte aux HAPs, plus particulièrement au B[a]P, considéré comme une molécule de référence pour l'étude de la toxicité des HAPs, et l'apparition de troubles neurologiques, tant chez l'Homme que chez l'animal, a été démontré. Les propriétés physico-chimiques des HAP leur permettent de franchir la barrière hémato-encéphalique et de s'accumuler au niveau du tissu cérébral. De

plus, l'existence d'un système de métabolisation des xénobiotiques au niveau de cette barrière permet la fonctionnalisation de ces molécules, ce qui facilite potentiellement leur transfert dans le compartiment cérébral, où elles peuvent alors perturber le fonctionnement du cerveau (Das et al., 1985).

### Conclusion

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques HAPs sont des composés ubiquitaires connus pour leurs propriétés cancérigènes avérées. Parmi ces composés chimiques, certains se sont révélés être aussi de puissants immunosuppresseurs. Leur effet cancérigène est surtout bien connu pour le tabac qui contient près des dizaines d'HAPs différents dont le Benzo(a)pyrène, et qui est responsable de cancers du poumon et des voies respiratoires.

Certains HAPs comme la dioxine et ses dérivés sont aussi souvent des sous-produits de la fabrication de produits chimiques comme les herbicides. Dans ce cas, les HAPs constituent alors à la fois un risque à court terme pour l'organisme lors de l'exposition professionnelle avec ses composés, mais aussi à long terme par l'accumulation dans le sol puis le passage dans la chaîne alimentaire.

Ces dernières années, l'exposition humaine à de nombreux polluants environnementaux est devenue une préoccupation majeure en santé publique. En effet, la corrélation des données recueillies lors d'études épidémiologiques sur les populations exposées aux cancérigènes chimiques de manière accidentelle ou dans l'environnement professionnel avec l'analyse des mutations présentes dans le sang périphérique ou directement dans la tumeur permettrait d'attribuer environ 75% des cancers humains dans le monde à des cancérigènes chimiques.

De nombreux effets immunotoxiques des HAPs ont été décrits dans des modèles animaux, rapportant des altérations de l'immunité innée, mais aussi, et surtout, de l'immunité adaptative. Ainsi, les lymphocytes, cellules clés dans les mécanismes de défense immunitaire dans ce type d'immunité, se sont révélés des cellules cibles de la toxicité des HAPs, et des effets immunosuppresseurs altérant à la fois l'immunité humorale et cellulaire ont été rapportés majoritairement chez des rongeurs. Si ces modèles d'animaux se sont révélés pertinents pour l'étude de l'effet immunotoxicologiques des HAPs, il est à l'heure actuelle clairement établi que la transposition à l'Homme de ces données expérimentales mises au point sur ces modèles, est bien certaine.

Cependant, les études épidémiologiques permettent de prendre en compte la complexité biologique du système immunitaire, mais ne permettent pas de comprendre les mécanismes en cause dans la perturbation mise en évidence lors d'expositions à des mélanges dont les compositions sont mal caractérisées. A ce niveau, seule l'utilisation de modèles cellulaires in vitro pourrait se révéler utile. Ainsi, les lymphocytes T, facilement accessibles par simple

ponction sanguine chez l'Homme, et particulièrement abondants dans le sang, apparaissent comme modèle biologique pertinent pour analyser les effets d'une exposition aux HAPs, et identifier les mécanismes moléculaires mis en jeu dans ces effets.

## Références bibliographiques

**Abbas A.K., Lichtman A.H., Andraw H. et Masson P.L.** (2016). Les bases de l'immunologie fondamentale et Clinique. Paris. 3<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, 284 pages.

**Abid M., Ayadi H., Chabchoub G., Maalej A., Mnif M., Charfi N.** (2006). Étude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie*, **67**: 591-595.

**Abul K., Andren H.** (2008). Les bases de l'immunologie fondamentale et chimique. Inde, 3<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, 244 pages.

**Admou B., Haouach K., Ailal F., Benhsaine I., Barbouch M. R., Bejaoui M., Bousfiha A.A.** (2010). Primary immunodeficiencies: Diagnosis approach in emergent countries. *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée*.

**Amir S., Hafidi M., Merlina G., Hamdi H., Revel J.C.** (2005). Fate of polycyclic aromatic hydrocarbons during composting of lagooning sewage sludge. *Chemosphere* **58** : 449-458.

**Andral G., Addison W.** (1843). Essai d'Hématologie Pathologique Fortin. biotechnology and biopharmaceuticals, Masson & Cie, **17** : 1-625.

**Andrea I., Kanacht A., Truong L.** (2017). Trans generational inheritance of neurobehavioral and physiological deficits form developmental exposure to Benzo[a]pyrène in zebra fish. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **15**: 148-157.

**André J., BRAUD C.J.** (2008). Mémoire de formations spécialisées, Actualisation des outils de modélisation de propagation des pollutions par hydrocarbures. 41 pages.

**Arnould J.P., Pfohl-Leszkowicz A., Bach V., Libert J.P., Belegaud J.** (1999). Biological monitoring exposure of workers from plant producing carbon electrodes: quantification of benzo[a]pyrene DNA-adducts in leukocytes, by a 32P-postlabelling method and an immunoassay. *Hum Exp Toxicol.* **18**(5):314-21.

**Arock M.** (2004). Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire ...Basophile. Edition Elsevier , **44** : 23-36.

**Arock M., Chemla G., Chemla J-P.** (2008). Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH, France (paris), Berlin, Springer-Verlag, ISBN-13 : 978-2-287-77135-4, **218** : 9-12.

**Aymeric J.L., Lefranc G.** (2009). Immunologie humaine. Bruxelles. Edition de Boeck, 136 pages.

**Baan R., Grosse, Y., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V.** (2009). A review of human carcinogens-Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol.*, **10** : 1143-1144.

**Baan RA, Steenwinkel MJ, van Asten S, Roggeband R, van Delft JH.**(1997) The use of benzo[a]pyrene diolepoxide-modified DNA standards for adduct quantification in 32P postlabelling to assess exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: application in a biomonitoring study. *Mutat Res.* **378**(1-2):41-50.

**Bansal V., Kim,K.-H.** (2015). Review of PAH contamination in food products and their health hazards. *Environ. Int.*, Elsevier Ltd. **84** : 26-38.

**BASOL** (2004). Base de données sur les sites et sols pollués (ou potentiellement) pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif :

<http://www.basol.environnement.gouv.fr>

**Beischlag T., Luis Morales J., Hollingshead D., Perdew GH.** (2008). The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* . Nebert DW, Gonzalez, **18**(3): 207–50.

**Bersten, David C., Adrienne E. Sullivan, Daniel J. Peet, et Murray L. Whitelaw.** (2013). « BHLH PAS Proteins in Cancer ». *Nature Reviews. Cancer* **13**, **12**: 827-41. <https://doi.org/10.1038/nrc3621>

**Bendiabdellah M.H.** (2011). Système artificiel pour la reconnaissance du diabète. Mémoire de master. Université Abou beker belkaid. Tlemcen. 71 pages.

**Béné M., Labranchu Y., Lemoine F. et Seillès E.** (2013) : immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris. Edition Elsevier Masson, 344 pages.

**Bernard J.** (2013). Pollution atmosphère au Benzo[a]pyrène et autre hydrocarbures aromatiques polycyclique(HAP), France, 51 pages.

**Bertrand O., Mondamert L., Grosbois C., Dhivert E., Bourrain X., Labanowski J, et al.**(2015). Storage and source of polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments downstream of a major coal district in France. *Environ Pollut.* **207**: 329-340.

**Benzair A.B.** (2013). Immunologie : Les connaissances de bases, 4<sup>ème</sup> Réimpression, OPU, 244 pages.

**Bogdan C., Rollinghoff M., and Diefenbach A.** (2000). Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol*, **12** : 64-76.

**Bogey A.** (2018). Surveillance biologique des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans la production d'aluminium et d'électrodes. Thèse présentée pour

l'obtention du titre de docteur d'état en médecine. Faculté de Médecine de Grenoble (France), 127 pages

**Bonnotte B.** (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Médecine Interne*, **25** : 648-658.

**Brack A., and Rittner, H.L.** (2013). The connection of monocytes and reactive oxygen species in pain. *PLoS One*, 564 pages.

**Breton G.** (2015). Origine et développement des cellules dendritiques humaines, les progrès des sciences biologiques et médicales. *Laboratory of cellular physiology and immunology*, theRockefeller University, *Med Sci (Paris)*, **38** : 725-727.

**Carcelain G., Chevailler A., Fournel S., Gubler B., Lelivèvre D,J., Seillès E. et al.,** (2018). Immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris, *édition Elsevier Masson*. 344 pages.

**Cerniglia D.E.** (1992). Microbial transformation of aromatic hydrocarbons. *Petroleum Microbiology*. 128 pages.

**Chang C., Lee J., Ko B.G., Kim S.K., Chang J.S.** (2011). Staphylococcus sp.KW 07 contains nahH gene encoding catechol 2,3-dioxygenase for phenanthrene degradation and test in soil microcosm. *Int. Biodeterior. Biodeg.* **65**:198-203.

**Charles A., Janeway P., Travers M.W., Mark Sholmchik.** (2001). *Immuno biology*. Garland Publishing. 732 pages.

**Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.** (2004). Immunologie Clinique. De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Edition De Boeck Université, Edition française Traduit de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 356 pages.

**Chatenoud L. et Bach FJ.** (2012). Immunologie, Paris, 6<sup>ème</sup> édition, Edition Médecine sciences publications- Lavoisier, 469 pages.

**Cherrie J. W.** (2003). The beginning of the science underpinning occupational hygiene. *Ann Occup Hyg.* **47**(3): 179-185.

**Cole G.M.** (1994). Assessment and Remediation of Petroleum Contaminated Sites. Editor: Lewis Publishers. 0-87371-824-0.

**Crepineau C., Rychen G., Feidt C., Le Roux Y., Lichtfouse E. and Laurent F.** (2003). Contamination of pastures by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the vicinity of a highway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51**:4841-4845.

**Daoudi R.** (2016). Classification du cancer du sein artificiel. Thèse de doctorat. Université d'Evry val d'Essonne .Paris. France, 119 pages.

**Daveau M et al.,** (1989). Les protéines régulatrices du système du complément. Edition médecine/ sciences, **5** : 234-43.

**Desalme D.** (2013). Contamination atmosphérique par les hydrocarbures aromatiques polycycliques : Toxicité et devenir du phénanthrène dans des systèmes sol-plante-microorganismes, Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de la Vie et de l'Environnement, Université de Franche-Comté, 135 pages.

**Déséchalliers Thomas.** (2016):Rôle des récepteurs couplés aux protéines G adrénérgiques dans la toxicité des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Thèse doctorat .Université de Rennes 1.France, 111 pages.

**Deygout F., Carre D., Auburtin G., Lombardi B.** (2011). Personal exposure to PAHs in the refinery during truck loading of bitumen. *J Occup Environ Hyg.* **8**(10): 97-100.

**Didierlaurent A., Simonet M., and Sirard, J.C.** (2005). Innate and acquired plasticity of the intestinal immune system. *Cell Mol Life Sci,* **62** : 1285-1287.

**Diggs D.L., Huderson, A.C., Harris, K.L., Myers, J.N., Banks, L.D., Rekhadevi, P. V.** (2011). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and digestive tract cancers - a perspective. *J. Environ. Sci. Heal. Part C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* **29**: 324-57.

**Duarte-Salles, T., Mendez, M.A., Morales, E., Bustamante, M., Rodríguez-Vicente, A., Kogevinas, M., Sunyer, J.,** (2012). Dietary benzo(a)pyrene and fetal growth: Effect modification by vitamin C intake and glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Environment international* **45C**, 1–8.

**El-Seoud M., Abo El-Motaium A., Batarseh M., Kreuzig R.** (2004). Impact of gammaradiation on the degradability of polynuclear aromatic hydrocarbons in egyptian sewage sludge. *Fres. Environ. Bull.* **13** :52-55.

**Espinosa E et Chillet P.** (2006): immunologie. Paris. Edition Ellipes, 432 pages.

**Figuroa J.D., Núria M., Montserrat G., Francisco X. R., Debra S., Manolis K., Stephen C.** (2008). « Bladder cancer risk and genetic variation in AKR1C3 and other metabolizing genes ». *Carcinogenesis* **29**: 1955-62.

**Florane Le Bihanic** (2013). Effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques sur les stades précoces de poissons modèles : développement de bioessais et étude comparée de mélanges. Sciences agricoles. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I . Français. [\(NNT : 2013BOR15254\)](#).

**Förster K.R., Preuss B., Rossbach T., Brüning J., Angerer et P. Simon.**(2008). « 3-Hydroxybenzo[a]Pyrene in the Urine of Workers with Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Different Industries ». *Occupational and Environmental Medicine.* **65**: 224-29.

**Furness, Sebastian G. B., Michael J. Lees, et Murray L. Whitelaw.** (2007). « The Dioxin (ArylHydrocarbon) Receptor as a Model for Adaptive Responses of BHLH/PAS Transcription Factors ». *FEBS Letters* **581**, **19**: 3616-25. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.011>

- Gabet S.** (2014). Remobilisation d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) présents dans les sols contaminés à l'aide d'un tensioactif d'origine biologique. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Limoges (France) en chimie et microbiologie de l'eau, 177 pages.
- Garon D., Krivobok S., Wouessidjewe D. et Seigle-Murandi F.** (2002). Influence of surfactants on solubilization and fungal degradation of fluorene, *Chemosphere*, **47**: 303-309.
- Gannin M., Chevailler k., Renier M.** (2004) : cours d'immunologie. Paris, 366 pages.
- Gerarde, H. W.** (1960). « The Toxicology of the Mono- and Dicyclic Aromatic Hydrocarbons of Industrial Importance: Summary ». *A.M.A. Archives of Industrial Health* **21**
- Genies C.** (2006). Génotoxicité des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques en mélanges, une classe majeure de polluants atmosphériques. THÈSE de Doctorat en Chimie Biologie, Université de Grenoble (France), 252 pages.
- Goasguen J.E et al.** (2009). Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica. Journal of the ferrata storli foundation*, **94** : 994-997.
- Goldsby, R.A., Kindt Thomas.** (2001). Osborne Barbara A., *Immunologie, Le cours de Janis Kuby*, DUNOD, Editor, Paris, 259 pages.
- Gramss G., Voigt K., Kirsche B.** (1999). Degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons With three to seven aromatic rings by higher fungi in sterile and unsterile soils. *Biodeg.* **10**:51-62.
- Greenberg A., Darack F., Harkov R., Lioy P. and Daisey J.** (1985). Polycyclic aromatic hydrocarbons in New Jersey: a comparaison of winter and summer concentrations over a 2-year period. *Atmospheric Environment*, **19**:1325-1339.
- Grova N.J., Antignac E. M., Hardy F., Monteau K., Bruno Le Bizec, et Brice M. R.** (2017). « Identification of New Tetrahydroxylated Metabolites of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Hair as Biomarkers of Exposure and Signature of DNA Adduct Levels ». *Analytica Chimica Acta.* **995**: 65-76.4
- Guffroy A, et al.** (2016). Déficit immunitaire primitif de l'adulte et auto-immunité. *Rev Med Interne*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.10.388>.
- Hamidine M.** (2014). Les anticorps monoclonaux applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat, université Mohammed V- Rabat. Maro, 77 pages.
- Hansen A.M., Mathiesen L., Pedersen M., Knudsen L.E.**(2008). Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies--a review. *Int J Hyg Environ Health.* **211**(5-6): 471-503.

**Hessel, S., Lampen, A. and Seidel, A.** (2013). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food--efflux of the conjugated biomarker 1-hydroxypyrene is mediated by Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol.* **62**: 797-804.

**Hopf N.B., Carreon T., Talaska G.** (2009). Biological markers of carcinogenic exposure in the aluminum smelter industry--a systematic review. *J Occup Environ Hyg.* **6**(9):562-81.

**Hubbard, Troy D., Iain A. Murray, et Gary H. Perdew.**(2015). « Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* **43**, **10**: 1522-35.

**IARC (International Agency for Research on Cancer).** (2010). Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 92. Lyon. 868 pages.

**INERIS (L'Institut National de L'Environnement Industriel et des Risques)** (2003), Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Fluoranthène <http://www.ineris.fr/download/fluoranthene.pdf> et Fluorène <http://www.ineris.fr/download/fluorene.pdf>

**INERIS (Institut National de l'Environnement industriel et des RISques).** (2006). Fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Naphtalène, Acénaphthène, Fluorène, Phénanthrène, Anthracène, Fluoranthène, Pyrène, Chrysène, Benzo(a)pyrène, Benz(b)fluoranthène, Benzo(g,h,i)perylène, Dibenz(a,h)anthracène, Indéno(1,2,3-cd)pyrène.

**INRS.** (2007). Fiche toxicologique : Benzo[a]pyrène.

**Jacob J., Seidel, A.** (2002). Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *J. Chromatogr. B*, **778** : 31-47.

**Jacques, C., Perdu, E., Duplan, H., Jamin, E.L., Canlet, C., Debrauwer, L., et al.** (2010). Disposition and biotransformation of <sup>14</sup>C-Benzo(a)pyrene in a pig ear skin model: Ex vivo and in vitro approaches. *Toxicol Lett.* **199**(1): 22-33.

**Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.** (2004). Immunobiologie. Le système immunitaire fondamental et pathologique. Edition De Boeck, 2<sup>ème</sup> édition française, Université Louis Pasteur, 781 pages.

**Jeng, H.A., Pan, C.H., Lin, W.Y., Wu, M.T., Taylor, S., Chang-Chien, G.P., et al.** (2013). Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons from coke oven emissions and reproductive toxicity in nonsmoking workers. *J Hazard Mater.* **244 245**: 436-443.

**Jongeneelen F.J.** (2001). Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg.* **45**(1):3-13.

**Juhasz A. L. and Naidu R.** (2000). Bioremediation of high molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons: a review of the microbial degradation of benzo[a]pyrene. *International Biodeterioration and Biodegradation*, **45**:57-88.

**Karimi, P., Peters, K. O., Bidad, K., & Strickland, P. T.** (2015). Polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *European journal of epidemiology*, **30**(2), 91–101. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-9988-6>.

**Kim K.H., Jahan S.A., Kabir E., Brown R.J.** (2013). A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int.* **60**: 71-80

**Kimzey S. L., Johnson P. C., Ritzman S. E., Mengel C. E.** (1976). Hematology and immunology studies: the second manned Skylab mission. *Aviat Space Environ Med* **47**, 383-390. France, 18 pages .

**Kindit JT., Goedsby A.R. et Osborne AB.** (2008): immunologie: les cours de Janis Kuby. Paris, 6<sup>ème</sup> édition, Edition Dunod, 684 pages.

**Klingbeil, E. C., Hew, K. M., Nygaard, U. C., & Nadeau, K. C.** (2014). Polycyclic aromatic hydrocarbons, tobacco smoke, and epigenetic remodeling in asthma. *Immunologic research*, **58**(2-3), 369–373. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8508-1>.

**Kohler C.** (2011) : Organes et tissus lymphoïdes, cours de Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), 13 pages.

**Kohler C.** (2012) : les cellules sanguines. Edition université médicale virtuelle francophone.

**Knuckles.M,E., Frank J, et Aramandla .R.**(2004). « Acute and Subchronic Oral Toxicity of Fluoranthene in F-344 Rats ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* **59**, 102-8. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(03\)00110-6](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(03)00110-6).

**Liamin Marie.** (2017): Exposition in vitro de lymphocytes T humains aux hydrocarbures aromatiques polycycliques : étude des effets immunotoxiques. Thèse doctorat. Université de Rennes 1. France, 160 pages.

**Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A.**(2003). Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* **111**: 455–60.

**Lopes A.B., Marcela M., Luiza M., Marcos P.R., Caroline K., Arash E., Natalie R. Pritchett, et al.** (2017). « Urinary Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites in Maté Drinkers in Rio Grande Do Sul, Brazil ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.*

**Lounis S., Mellouki H., Rebiai R.** (2001). Les effets des pesticides sur le système immunitaire. 89 pages.

**Luch A.** (2004). *The Carcinogenic Effects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*  
London: Imperial College Press, 400 pages.

**Male D.** (2005): *immunologie: Aide – mémoire illustré*. Bruxelles, Edition de Boeck, 160 pages.

**Manoli E, Kouras A, Samara C.** (2004). Profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere*. **56**(9): 867-878.

**Mann, K. K., R. A. Matulka, M. E. Hahn, A. F. Trombino, B. P. Lawrence, N. I. Kerkvliet, et D. H. Sherr.**(1999). « The Role of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolism in Dimethylbenz[a]Anthracene-Induced Pre-B Lymphocyte Apoptosis ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 161, **1**: 10-22

**Marie-Agnès Dragon-Durey., Véronique Fremeaux-Bacchi).** (2006). Déficiences en protéines du complément en pathologie humaine *La Presse Médicale* Volume 35, Issue 5, Part 2, Pages 861-870.

**Marie C., Bouchard M., Roberto H.O., Claude V., et Anne M.** (2010).«A Toxicokinetic Study to Elucidate 3-Hydroxybenzo(a)Pyrene Atypical Urinary Excretion Profile Following Intravenous Injection of Benzo(a)Pyrene in Rats ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* **30**: 402-10. <https://doi.org/10.1002/jat.1511>.

**McRae C., Sun C.G., McMillan C.F., Snape C.E., Fallick A.E.** (2000). Sourcing coal combustion derived PAH in the environment. *ACS Division of Fuel Chemistry, San Francisco* **45** (1): 32-38.

**Meador J. P., Stein J. E., Reichert W. L. and Varanasi U.** (1995). Bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons by marine organisms. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, **143**: 79-165.

**Meckenstock R.U., Annweiler E., Michaelis W., Richnow H.H., Schink B.** (2000). Anaerobic naphthalene degradation by a sulfate-reducing enrichment culture. *Appl. Environ. Microbiol.* **66**:2743-2747.

**Mittal, S.K., and Roche, P.A.** (2015). Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr Opin Immunol*, **34** : 22-27.

**Moorthy, B., Chu, C. and Carlin, D.J.** (2015). Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol Sci.* **145**(1): 5-15.

**Noroy B.** (2003). les conséquences de la splénectomie totale chez le chien. Thèse de doctorat. Université vétérinaire de Lyon, France, 92 pages.

**Nouël A.** (2013). étude du lymphocyte B au cours de rejet d'allogreffe rénale. Thèse de doctorat. Université de Bretagne occidentale, France, 182 pages.

**Owen J.A., Punt J., Stanford S.A., et Jones P.** (2014). Immunologie les cours de Janus kuby, 7<sup>ème</sup> édition, W.H Freeman compagny new york, The Journal of Experimental Medicine, **206** : 2925-2935.

**Pailoux E.** (2006) : organisation du système immunitaire félin. Thèse de doctorat. Université claudes-Bernard Lyon 1, France, 94 pages

**Paris A.** (2017) : Extractions et analyses des hydrocarbures aromatiques : Approches méthodologiques et Applications à des matrices fruitières, thèse Pour obtenir le diplôme de doctorat Spécialité Sciences agronomiques, biotechnologies agro-alimentaires Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie, 331 pages.

**Pavlovic M.** (2018). Perspectives d'utilisation des lymphocytes MAIT en immunothérapie anti-infectieuse. Thèse de Doctorat en science pharmaceutiques. Université Toulouse III - Paul Sabatier, 104 pages.

**Penning, T.M.** (2014). Human aldo-keto reductases and the metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol.* **27**(11): 1901-1917.

**Petrucci J.R., Perdew G.H.,** (2002). The role of chaperone proteins in the aryl hydrocarbon receptor core complex. *Chem Biol Interact,* **141** :25–40.

**Penaud L.** (2014) : Principales innovations biotechnologiques dans la production des Vaccins anti-tumoraux. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, 84 pages.

**Perrin J.** (2009) : étude de l'impact des polynucléaires neutrophiles et deux enzymes dérivées, cathepsine G et elastase sur la coagulation. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, France, 242 pages.

**Phillips D.H.** (1999). Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutat. Res.,* **443** : 139-147.

**Pulkrabova J., Stupak M., Svarcova A., Rossner P., Rossnerova A., Ambroz A., Sram R., et Hajslova J.** (2016). « Relationship between atmospheric pollution in the residential area and concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human breast milk ». *Science of The Total Environment* **562**: 640-647.

**Poland A., Glover E.,**(1987). Variation in the molecular mass of the Ah receptor among vertebrate species and strains of rats. *Biochem Biophys Res Commun,* **146**(3):1439–49.

**Poland, A., et E. Glover.**(1989). « Comparison of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin, a Potent Inducer of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase, with 3-Methylcholanthrene ». *Molecular Pharmacology* **10, 2** : 349-59.

**Poulier G, Miège C, Coquery M.** (2018) : Evaluation des sources de contaminants organiques, dans les matières en suspension du bassin du Rhône, 38 pages.

**Qamar W., Khan, A., Khan, R., Lateef, A., Tahir, M., Rehman, M.** (2012). Benzo(a)pyrene-induced pulmonary inflammation, edema, surfactant dysfunction, and injuries in rats: alleviation by farnesol. *Exp. Lung Research* **38**: 19-27.

**Rabhi H.** (2017). Manuel d'immunologie. 5<sup>ème</sup> édition, OPU, 182 pages.

**Rambach G., Maier H., Vago G.** (2008). Complement induction and complement evasion in patients with cerebral aspergillosis. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. **10**(14-15) : 1567-1576.

**Renoux M.** (1997) : les mastocytes, origine cytologie, localisation et variétés, propriétés. Expansion scientifique publication, **37**(4) : 465-478.

**Rhône I.** (2007). Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), Bilan de la surveillance en air ambiant dans les départements du Rhône et de l'Isère, 66 pages.

**Rock K.L., Reits E. et Neefjes J.** (2016). Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol*, **37** : 724-737.

**Rockne J.K., Strand E.S.** (2001). Anaerobic biodegradation of naphthalene, phenanthrene, and biphenyl by a denitrifying enrichment culture. *Water res.* **35**:291-299.

**Romero M.C., Cazau M. C., Giorgeri S., Arambarri A.M.** (1998). Phenanthrene degradation by microorganisms isolated from a contaminated stream. *Environ . Pollut.* **101** :355-359.

**Roitt I., Brostoff J., Male D.** (2002). Immunologie: Immunité antibactérienne et fongique. 3<sup>ème</sup> édition De Boeck, Traduction de la 6<sup>ème</sup> édition anglaise par Pierre L. Masson, Bruxelles, 480 pages.

**Rouet, P., Alexandrov, K., Markovits, P., Frayssinet, C., Dansette, P.M.** (1981). Metabolism of benzo[a]pyrene by brain microsomes of fetal and adult rats and mice. Induction by 5,6 benzoflavone, comparison with liver and lung microsomal activities. *Carcinogenesis*. **2**: 919–926.

**Rubin, H.** (2001). Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. *Carcinogenesis*. **22**(12): 1903-1930.

**Saas P.** (1997). Mécanisme d'action de l'immunotoxicité induite par les hydrocarbures polycycliques aromatiques. Thèse de Doctorat de Toxicologie de l'Environnement. Université Metz (France), 208 pages.

**Saxon, A., Diaz-Sanchez, D.** (2000). Diesel exhaust as a model xenobiotic in allergic inflammation *Immunopharmacology*, **48**(3),325–327. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00234-4](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00234-4)

**Sen, S., Bhojnarwala, P., Francey, L., Lu, D., Penning, T.M. and Field, J.** (2012). p53

Mutagenesis by benzo[a]pyrene derived radical cations. *Chem Res Toxicol.* **25**(10): 2117-2126.

**Schindele Aline.** (2009) : Les Anticorps Monoclonaux, de la Production à l'utilisation en Oncologie. Thèse doctorat .Université Henri Poincare – Nancy 1.France, 175 pages.

**Schlenk D, Celander MC, Gallagher EP, George S, James M, Kullman SW, van den Hurk P, Willett K.** (2008). Biotransformation in fishes. In: Di Giulio RT , Hinton DE (Editors), *The toxicology of fishes.* CRC press, Florida.

**Shimada T.** (2006). Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons *Drug Metabolization and Pharmacokinetics.*, **21**(4):257-276.

**Sims R.C. et Overcash M.R.,** (1983). *Residue reviews*, 88 : 1-68.

**STMT (Société Française de Médecine du Travail).**(2016). Recommandations de bonne pratique. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Argumentaire. Rouen: Société Française de Médecine du Travail.

**Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C. et Striegel J.A.** (1962). Range finding toxicity data: List VI., *Am. Ind. Hyg. J.*, **23**, 95-107.

**Sparfel L.** (2016). Effets immunotoxiques des polluants environnementaux : exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Archives des Maladies Professionnelles et de L'Environnement*, Elsevier Masson, **77** (6) : 990-997.

**Stogiannidis E., Laane R.** (2015). Source characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons by using their molecular indices: an overview of possibilities. *Rev Environ Contam Toxicol.* **234**: 49-133.

**STMT (Société Française de Médecine du Travail).**(2016). Recommandations de bonne pratique. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Argumentaire. Rouen: Société Française de Médecine du Travail.

**Sripada K.** (2005). Metal ion containing liquid chromatographic stationary phases for the analysis of polycyclic aromatic sulfur heterocycles in fossil fuels. Thèse de Doctorat: Université Münster, Allemagne.

**Sutherland J.B., Raffi F., Khan A.A., Cerniglia C.E.** (1995). Mechanisms of polycyclic Aromatic Hydrocarbon Degradation. In *Microbial Transformation and degradation of toxic organic chemicals.* Edited by Young. L. L and C.E Cerniglia. Wiley-Liss. New York.

**Sverdrup L.E., Kelley A.E., Krogh P.H., Nielsen T., Jensen J., Scottfordsmand J.J., Stenersen J.** (2001). Effects of eight polycyclic aromatic compounds on the survival and reproduction of the springtail *Folsomia fimetaria*, *Environ. Toxicol Chem.*, **20** (6): 1332-1338.

**Sverdrup LE, Nielsen T, Henning Krogh P** (2002): Soil Ecotoxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Relation to Soil Sorption, Lipophilicity, and Water Solubility. *Environmental Science and Technology*.

**Swanson H.I., and Bradfield C.A.** (1993). The Ah receptor : genetics, structure and function. *Pharmacogenetics*, **3**: 213.

**Tang, D., Li, T., Liu, J.J., Chen, Y., Qu, L., Perera, F.** (2006). PAH-DNA adducts in cord blood and fetal and child development in a Chinese cohort. *Environ. Health Perspect.* **114** : 1297–1300.

**Testud F.** (2012), Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 4<sup>ème</sup> éditions. Paris ESKA, 815pages.

**Trably E.** (2002). Etude optimisation de la biodegradation d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) et de polychlorobiphényles (PCBS) au cours de la digestion anaérobie et aérobie de boues urbaines contaminées. Thèse de Doctorat. Université de Montpellier II.

**Travers P., Walport M., Shlomchik M., Janeway C.** (2001). Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th (Fifth) Edition. *Paperback.*, 884 pages.

**Tripathi K., Chinnadurai M., Ranganatha R., Somasagara D.W., Clark,**

**V.A., Kambappa V., et Komaraiah P.** (2017). « Detection and Evaluation of Estrogen DNA-Adducts and Their Carcinogenic Effects in Cultured Human Cells Using Biotinylated Estradiol ». *Molecular Carcinogenesis* **56**: 1010-20.

**Van der Oost R., Beyer J.** (2003). Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: a review. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **13** :57-149.

**Veyrand B., Sirot, V., Durand, S., Pollono, C., Marchand, P., Dervilly-Pinel, G.** (2013). Human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: results of the second French Total Diet Study. *Environ. Int.* Elsevier Ltd. **54** : 11-17.

**Wang Z., Fingas M., Lambert P., Zeng G., Yang C., Hollebne B.** (2004). Characterization and identification of the Detroit River mystery oil spill. *Journal of Chromatography A*, **1038** (1-2): 201-214.

**Wieczorek M., et al.** (2017). Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol* , 292 pages.

**Wilcke W.**(2000). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soils - a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, **163**:229-248.

**Wild, S. R., M. L. Berrow, et K. C. Jones.** (1991) « The Persistence of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Sewage Sludge Amended Agricultural Soils ». *Environmental Pollution*, **72**: 141-57.

**Wild S. R., Jones K.** (1995). Polynuclear aromatic hydrocarbons in the United Kingdom Environment: a preliminary source inventory and budget. *Environmental Pollution*, **88**: 91-108.

**Wu, J., Ramesh, A., Nayyar, T., Hood, D.B.** (2003). Assessment of metabolites and AhR and CYP1A1 mRNA expression subsequent to prenatal exposure to inhaled benzo(a)pyrene. *Int. J. Dev. Neurosci* **21** : 333–346.

**Xue W, Warshawsky D.** (2005). Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: *A review Toxicology and Applied Pharmacology*, **206**(1):73-93.

**Yang, P., Ma, J., Zhang, B., Duan, H., He, Z., Zeng, J., et al.** (2012). CpG site specific hypermethylation of p16INK4alpha in peripheral blood lymphocytes of PAH-exposed workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **21**(1): 182-19.

**Zhang L., Jin Y., Huang M., Penning T.M.**(2012). The role of human aldo-keto reductases in the metabolic activation and detoxication of polycyclic aromatic hydrocarbons: Interconversion of PAH catechols and PAH o-quinones *Frontiers in Pharmacology, Experimental Pharmacology and Drug Discovery.* Volume 3: article 193.

## Webographie

[1] : <https://www.egora.fr/conseil-patients/maladies-auto-immunes/essentiel> (consulté le 09/05/2020).

[2] : <https://animalpatient.com/fr/guide-vaccination/systeme-immunitaire> (consulté le 09/05/2020).

[3] : [http://www.acgrenoble.fr/armorin.crest/beespip3/IMG/pdf/th3a\\_ch2\\_immunite\\_adaptative\\_mode\\_de\\_compatibilite\\_-1.pdf](http://www.acgrenoble.fr/armorin.crest/beespip3/IMG/pdf/th3a_ch2_immunite_adaptative_mode_de_compatibilite_-1.pdf) (consulté le 09/05/2020).

[4] : [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an06\\_organes\\_lymphoides.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an06_organes_lymphoides.pdf) (consulté le 12/05/2020).

[5] : [https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2018/05/Les-organe\\_lympho%C3%AFdes.pdf](https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2018/05/Les-organe_lympho%C3%AFdes.pdf) (consulté le 02/06/2020).

[6] : <https://www.cours-pharmacie.com/images/ganglion-lymphatique-cortex-paracortex-medulla.png> (consulté le 23/05/2020).

[7] : <https://immunologieetdiabete.files.wordpress.com/2016/05/pdf-les-organes-lymphoc3afdes-primaires-et-secondaires.pdf> (consulté le 02/06/2020).

[8] : <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an-malt2020bennecker.pdf> (consulté le 15/06/2020).

[9] : <http://www.cytologie-sanguine.com/html/monocytes.php> (consulté le 25/05/2020).

- [10] : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macrophage.svg> (consulté le 09/05/2020).
- [11] : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule\\_dendritique#/media/Fichier:Dendritic\\_cell.JPG](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_dendritique#/media/Fichier:Dendritic_cell.JPG) (consulté le 23/06/2020).
- [12] : <https://slideplayer.fr/slide/16292700/> (consulté le 15/06/2020).
- [13] : <https://www.svt-lycee-elorn.ovh/immunologie.php> (consulté le 03/07/2020).
- [14] : <https://slideplayer.fr/slide/1149760/> (consulté le 03/07/2020).
- [15] : <https://www.aquaportail.com/definition-11390-mastocyte.html> (consulté le 03/07/2020).
- [16] : <https://www.ebiologie.fr/cours/s/31/immunité> (consulté le 18/07/2020).
- [17] : <https://www.slideshare.net/ThomasKRIBS/1le-cmh-powerpoint-version-pdf> (consulté le 03/07/2020).
- [18] : <https://soutien.profexpress.com/rimh/anticorps/> (consulté le 16/08/2020).
- [19] : <http://biochimej.uniangers.fr/Page2/COURS/Zsuite/8Immunoglobulines/1Immunoglobulin.htm> (consulté le 16/08/2020).
- [20] : <https://www.cours-pharmacie.com/images/complement-tableau.png> (consulté le 21/08/2020).
- [21] : [http://www.ilocis.org/fr/documents/ILO104\\_24.htm](http://www.ilocis.org/fr/documents/ILO104_24.htm) (consulté le 08/09/2020).
- [22] : <https://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-64174-FR.pdf>. (consulté le 08/09/2020).
- [23] : [http://crd.ensosp.fr/doc\\_num.php? Explnum\\_id=18221](http://crd.ensosp.fr/doc_num.php? Explnum_id=18221). (consulté le 09/09/2020).
- [24] : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Pyr%C3%A8ne\\_chimie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pyr%C3%A8ne_chimie) (consulté le 10/09/2020).
- [25] : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fluoranth%C3%A8ne> (consulté le 10/09/2020).
- [26] : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fluor%C3%A8ne> (consulté le 10/09/2020).

## **Résumé**

Les activités humaines et industrielles représentent une réelle source de pollution pour l'environnement. Leur intensification au cours des dernières décennies a entraîné une contamination exponentielle de l'environnement. De nombreux contaminants ont ainsi été introduits dans les écosystèmes: hydrocarbures, métaux, solvants, polychlorobiphényles, pesticides, micropolluants etc. Ainsi la mise en place de dispositifs de surveillance est devenue nécessaire.

Le système immunitaire bien qu'il contribue efficacement à la surveillance et au maintien de l'intégrité de l'organisme, il peut être la cible de nombreux xénobiotiques et de substances à effets toxiques. Effectivement, de nombreux polluants environnementaux sont fortement suspectés d'agir sur le système immunitaire pour entraîner une diminution des fonctions de protection de l'organisme. Les HAPs, bien connus pour leurs effets cancérogènes, se sont également révélés capables d'induire des effets immunosuppresseurs, d'entraîner des actions pro-inflammatoires et de majorer certaines réactions d'hypersensibilité, impliqués dans le développement de diverses pathologies, en particulier l'asthme. Tous ces effets toxiques peuvent être identifiés par des études expérimentales chez l'animal, mais leur transposition à l'homme reste jusqu'à lors incomplète. De ce fait, pour mieux appréhender les conséquences de l'exposition aux polluants environnementaux sur la santé humaine, il convient de renforcer des expérimentations immunotoxicologiques chez l'homme.

**Mots clés** : Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) ; polluants ; Système immunitaire ; effets Immunotoxiques.

## Summary

Human and industrial activities represent a real source of pollution for the environment. Their intensification over the past decades has resulted in exponential contamination of the environment. Many contaminants have thus been introduced into ecosystems: hydrocarbons, metals, solvents, polychlorinated biphenyls, pesticides, micropollutants, etc. Thus, the establishment of monitoring systems has become necessary.

The immune system, although it is effective in monitoring and maintaining the integrity of the body, it can be the target of many xenobiotics and substances with toxic effects. Indeed, many environmental pollutants are strongly suspected of acting on the immune system to reduce the body's protective functions. PAHs, well known for their carcinogenic effects, have also been shown to be able to induce immunosuppressive effects, to induce pro-inflammatory actions and to increase certain hypersensitivity reactions, involved in the development of various pathologies, in particular asthma. All of these toxic effects can be identified by experimental studies in animals, but their transposition in humans remains incomplete so far. Therefore, to better understand the consequences of exposure to environmental pollutants on human health, immunotoxicological experiments in humans should be stepped up.

**Keywords:** Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs); pollutants; Immune system; Immunotoxic effects.

## \_ملخص

تمثل الأنشطة البشرية والصناعية مصدرًا حقيقيًا لتلوث البيئة. وقد أدى تكثيفها على مدى العقود الماضية إلى تلوث أسي للبيئة. وهكذا تم إدخال العديد من الملوثات في النظم البيئية: الهيدروكربونات، المعادن، المذيبات، ثنائي الفينيل متعدد الكلور، مبيدات الآفات، الملوثات الدقيقة، إلخ. وبالتالي، أصبح إنشاء أنظمة المراقبة أمرًا ضروريًا. جهاز المناعة، على الرغم من فعاليته في مراقبة سلامة الجسم والحفاظ عليه، إلا أنه يمكن أن يكون هدفًا للعديد من المواد الغريبة الحيوية والمواد ذات التأثيرات السامة. في الواقع، يشتبه بشدة في تأثير العديد من الملوثات البيئية على جهاز المناعة لتقليل وظائف الحماية في الجسم. الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، المعروفة بتأثيراتها المسببة للسرطان، أثبتت أيضًا قدرتها على إحداث تأثيرات مثبطة للمناعة، والحث على الإجراءات المؤيدة للالتهابات وزيادة تفاعلات فرط الحساسية، التي تشارك في تطوير أمراض مختلفة، على وجه الخصوص. الربو. يمكن التعرف على كل هذه التأثيرات السامة من خلال الدراسات التجريبية على الحيوانات، لكن تبديلها في البشر لم يكتمل حتى الآن. لذلك، من أجل فهم أفضل لعواقب التعرض للملوثات البيئية على صحة الإنسان، ينبغي تكثيف تجارب السمية المناعية على البشر.

**الكلمات المفتاحية:** الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (HAPs)؛ الملوثات؛ جهاز المناعة؛ التأثيرات السامة للمناعة.