

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

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 : biochimie appliquée

Département : Biologie

Thème

**Effet protecteur de la marjolaine contre la toxicité
subchronique induite par le Bisphenol A chez la femelle
Wistar**

Présenté par :

-Attab Latifa

-Bensouilah Hanane

-Yallese Sarra

Devant le jury composé de :

Président : Mr BAALI.Salim

M.A.A Université de Guelma

Excaminteur : Mme IBNCHEIF.Hayette

M.C.B Université de Guelma

Encadreur : Mme AYED.Hayette

M.C.B Université de Guelma

Co encadreur : Mme MERABET Rym

M.A.A Université de Guelma

JUIN 2023

Remerciements

Le plus grand merci tout d'abord revient à « ALLAH » qui lui seul nous a guidé dans le bon sens durant notre vie et qui nous avoir donné le courage , la volonté et la force pour élaborer ce travail .

Au terme de ce travail , nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à tous les personnes dont l'intervention , de près ou de loin au cours de ce projet , a favorisé son élaboration.

*Nos remerciements s'adressent à tous les membres de jury **MR BAALI SALIM** et Mme **IBNCHERIF HAYETTE** qui ont accepté d'examiner ce travail .*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et nos gratitude à nos encadrants et enseignantes Mme **AYED HAYET** et Mme **MERABET RYM** pour leur disponibilité , leurs remarques , leurs suggestions , leur orientations et leur conseils judicieux .*

*Nous tenons à remercier également toute l'équipe pédagogique du département Biologie de l'université 8 mai 1945 de Guelma et les plus sincères s'adressent à Mme **Ratiba** technicienne de laboratoire de biochimie et Mr **Mehdi** technicien de l'animalerie, pour nous aider à compléter nos recherches en fournissant tous les matériels nécessaires .*

À toute la promotion BA : 2022 –2023

Merci

Dédicace

" بسم الله الرحمن الرحيم "

*C'est avec l'aide et la grâce du **Dieu** que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :*

*A mon cher père **Salim** et mon adorable maman **Saber Sabah** aucun hommage ne pourrait être à la hauteur, de le leur amour inestimable, leur confiance leur soutien, leur sacrifices et toute les valeurs qu'ils ont su m'inculquer .c'est grâce à eux que je suis arrivée la aujourd'hui. Que dieu les protège et leur procure bonne santé et longue vie.*

*A ma très chère sœur **Radjaa** qui me donne toujours espoir de vivre ,me guide ,ma source de force.*

*A mon super frère **Moatez**, qui a toujours été présents pour moi. Merci pour votre encouragement et confiance.
A mon petit **Doudi** ma source d'énergie et de bonheur .*

*A mon cher mari **Karki Isshak** . Mon support dans la vie je tiens à exprimer mes affections et mes grâces.*

*A mes collègues : **Latifa et Sarra** aux bons moments que nous avons passé ensemble.*

*A mes tantes et mes cousine : **Samra, Amira , Meriem , Loudjain , Soudjoud , Nourssin***

A toutes ma grande famille

*Toutes mes amis : **Intissar, Ritadj , Inzo , Ferial , Nour , Selma , Youssra , Karima , Bouchra , Sara , Nada , Rayane , Rahil , Wissal , Ines***

A tous ceux et celle qui nous souhaitent le bonheur.

Hanane

Dédicace

Louange à Dieu puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu .

✓ *Je dédie ce modeste travail : À tous ma grande famille*

*À ma Chère Mère **Nadia Bouhala** : Femme au cœur d'or, Le meilleur de toutes les mamans ,Je t'aime mama . Puisse Allah, le tout puissant, le très miséricordieux te garde encore longtemps à nos côtés .*

*À mon cher Père **Abd Arhmen Attab** : Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*À mon cher frère **Oussama Attab** : tous les moments d'enfance que j'ai passés avec vous, mon frère, en gage de ma profonde reconnaissance pour l'aide que vous m'avez apportée ,Je vous souhaite une vie heureuse.*

*À ma belle sœur **Khawla Attab** :Merci d'être là quand ça ne va pas. Merci de me prêter ton épaupe quand j'en ai de besoin. j'ai toujours la chance de t'avoir à mes côtés .*

*À mon neveu **Abd Elnour Keçjadja** :tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime.*

*À mon chat **BIBIW** : Il gagne toujours le titre d'amour de mon cœur et le plus proche de mon âme.*

*À mes collègues **Hanane** et **Sarra** : qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*À mon club scientifique **Bio Art** :À tous les membres du club en particulier **Wissal Abdaoui** et **Ines Garziz** ,merci pour toutes les activités et les moments que nous avons passés ensemble, je vous souhaite bonne chance.*

*À mes amies : **Ines G (INZO)**, **Rania B** , **Amani M**, **Feryal R**,**Karima D**,**Yousra F** , **Bouchra B** , **Nour Ch**, **Salma Kh**, En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

LATIFA

Dédicace

c'est avec immense plaisir que je dédie ce modeste travail à :

*Mes chères **parents** «**YALLESE YOUCEF**» et «**SAL NADIA**» sans lesquels je ne serai pas arrivée jusque-là. Merci d'être toujours là pour moi .*

*Mes chères frères: **ZINEDDINE** et **NABIL** pour leur encouragement et leur amour inconditionnel.*

*Ma chère belle sœur «**IBTISSEM**» tu es le plus beau cadeau que mon frère m'a fait dans sa vie ! Nous avons tellement de chance de t'avoir dans notre famille !
Merci d'être toujours là pour moi .*

*Mes chères cousines «**DOUNIA**», «**RYME**», «**NIHED** » et Mes chères tantes «**MAMI**», «**AMINA**» et «**FAZOU**» et tous mes cousins*

*À toute la famille **YALLESE** , **SAL** et **BOUGHIDA***

*Je dédie mes sincères sentiments d'amour et d'amitié à mon binômes «**LATIFA**», «**HANANE**», qui m'ont donné courage, confiance et sécurité.*

*Mes chères amies «**INZO** », «**FERIEL**», «**WEJDENE**», «**NOUR**», «**JIJI** » Je souhaite à Dieu bonne chance et succès dans votre vie. Merci encore de t'avoir dans ma vie .*

*Au membres de club scientifique : «**BIO ART** » merci pour toutes les activités et les très bons moments que nous avons passés ensemble .*

*Mes collègues «**SOPHIA**», «**SELMA** », «**AMANI** », «**MARIA**», «**KARIMA** » , «**BOUCHRA** », «**YOUSSRA**»*

SARRA

Liste des abréviations

- **APE** : Alkylphénol
- **APHB** : parahydroxy benzoïque
- **BPA** : Bisphénol A
- **BuP** : Butylparabène
- **BzP** : Benzylparabène (BzP)
- **EtP** : Éthyle parabène
- **FSH** : Follicle Stimulating Hormone
- **I-BuP** : Isobutylparabène
- **IPrP** ; Iso propyl parabène
- **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry
- **MeP** : Méthyl parabène
- **NPE** : Nonylphénol
- **OPE** : Les éthoxylates d'octylphénol
- **PCBs** : Polychlorobiphényles
- **PCOS** : Ovaires polykystiques
- **PE** : Les perturbateurs endocriniens
- **PKA** : Protéine kinase A
- **PKG** : Protéine kinase G
- **Prx** : Peroxyredoxines
- **PVC** : Polychlorure de vinyle
- **Srx** : Sulfiredoxines
- **Trx** : Thioredoxine
- **TRxR** : La thiorédoxine réducta
- **GR** : Gutathion réductase

Liste des figures

Figure 01 : Organisation du système endocrinien	03
Figure 02 : Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.	07
Figure 03 : Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens	08
Figure 04 : Structure des Parabènes	09
Figure 05 : Structure chimique du bisphénol A	14
Figure 06 : Activités de <i>origanum majorana</i>	30
Figure 07 : Évaluation du niveau de glucose dans le sang.	48
Figure 08 : Évaluation de niveaux de MDA dans le foie et les reins	48
Figure 09 : Évaluation du taux de glutathion dans le foie et les reins	49
Figure 10 : Taux de GSH- px activité au niveau du foie	50
Figure 11 : Poids relatif de foie et reins	51
Figure 12 : Observation microscopique des sections histologiques du foie chez des rats wistar	52
Figure 13 : Observation microscopique des sections histologiques des reins chez des rats wistar	53

Liste des tableaux

Tableau 1 : Hormones majeurs et leur fonction principale	04
Tableau 2: Principales caractéristiques physicochimiques du BPA et leurs conséquences physiologiques	15
Tableau 3 : Estimation de l'exposition externe de la population humaine au BPA	20
Tableau 4 : Estimation des doses internes d'exposition au BPA	21

Résumé

Le présent travail consiste à étudier la toxicité du bisphénol A (BPA) ; une molécule utilisée intensivement dans l'industrie du plastique et de tester les effets protecteurs de la d'*Origanum majorana L* contre cette toxicité. Trente-sept rats femelles de la souche Wistar ont été répartis en six lots ; le lot témoin de *Origanum majorana L*, Le deuxième et le troisième ont été injecté par le BPA et dont les doses sont respectivement (50 µg/kg) et(100 mg/kg) , les deux autres Groupes ont été traités par l'extrait de la plante et le BPA (50 µg/kg)+ (250mg/kg) d'OM et BPA (100 mg/kg) + OM (250mg/kg). Le dernier est un lot témoin véhicule. Les résultats obtenus après 25 jours d'administration de bisphénol A révèlent une augmentation significative du taux du MDA et une diminution du glutathion réduit (GSH) dans le foie les reins. En outre une diminution de l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase (GPx) chez les reins traités par BPA. Les observations histologiques illustrent que l'extrait méthanolique de cette plante exerce une bonne protection du foie et des reins.

Mots clés : bisphénol A , *Origanum majorana* , perturbateur endocrinien, foi , rein , toxicité , MDA, GSH

Abstract

The present work consists in studying the toxicity of bisphenol A (BPA), a molecule used extensively in the plastic industry, and testing the protective effects of *Origanum majorana L* against this toxicity. Thirty-seven female rats of the Wistar strain were divided into six batches; the control batch of *Origanum majorana L*, the second and third batches were injected with BPA and dosed respectively (50 µg/kg) and (100 mg/kg) , the other two Groups were treated with plant extract and BPA (50 µg/kg)+ (250mg/kg) OM and BPA (100 mg/kg) + OM (250mg/kg) . The last is a vehicle control lot. Results obtained after 25 days of administration of bisphenol A show a significant increase in the level of MDA and a decrease in reduced glutathione (GSH) in the liver. In addition, decreased activity of the enzyme glutathione peroxidase (GPx) in BPA-treated kidneys. Histological observations show that the methanol extract of this plant provides good protection for the liver and kidneys.

Keywords: bisphenol A, *Origanum majorana*, endocrine disruptor, liver , kidney, toxicity , MDA ,GSH

ملخص

يتضمن العمل الحالي دراسة سمية بيسفينول أ ، وهو جزيء يستخدم على نطاق واسع في صناعة البلاستيك، واختبار التأثيرات الوقائية لأوريغانوم ماجورانال ضد هذه السمية. تم تقسيم 37 أنثى من الفئران من سلالة ويستار إلى ست دفعات ؛ دفعة التحكم من أوريغانوم ماجورانال ، والدفعتين الثانية والثالثة تم حقنها ببيسفينول أ وجرعات على التوالي (50 ميكروغرام/كغ) و (100 ملغ/كغ)، عولجت المجموعتان الأخريان بمستخلص نباتي و بيسفينول أ (50ميكروغرام/كغ) + (250 ملغ/كغ) من البردقوش و بيسفينول أ (100 ملغ/كغ) + بردقوش (250ملغ/كغ). والأخير هو دفعة الناقل . تظهر النتائج التي تم الحصول عليها بعد 25 يومًا من إعطاء البيسفينول أ زيادة كبيرة في مستوى MDA وانخفاض الجلوتاثيون (GSH) في الكبد. بالإضافة إلى ذلك، انخفض نشاط إنزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) في الكلى المعالجة ب بيسفينول أ. تظهر الملاحظات النسيجية أن مستخلص الميثانول من هذا النبات يوفر حماية جيدة للكبد والكلى.

الكلمات المفتاحية : بيسفينول أ، أوريغانوم ماجورانال، معطل الغدد الصماء، الكبد، الكلى، السمية ، MDA، GSH

Table des matières

Résumé.

Abstract.

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures :

Liste des tableaux

INTRODUCTION

Introduction : 1

Synthèse bibliographique

Systeme endocrinien et ses perturbateurs

I.1. Systeme endocrinien.....	3
I.2. Hormones et leur types	3
I.3. Rôle du système endocrinien.....	6
I.4. Définition des perturbateurs endocriniens	7
I.4 .1. Mécanisme(s) d'action d'un perturbateur endocrinien.....	7
I.5. Classification des perturbateurs endocriniens	8
I.5.1. Phtalates	8
I.5.2. Parabènes.....	8
I.5.3. Pesticides.....	9
I.5.4. Alkylphénols(AP)	10
I.5.5. Bisphénol A.....	10
I.6.Effets des perturbateurs endocriniens	10
I.6.1. Effets sur le système nerveux	10
I.6.2. Impact sur les cancers hormonodépendants.....	11
I.6.3. Effets sur la thyroïde.....	11
I.6.4. Impact sur la fonction immunitaire.....	11
I.6.5. Modification de la sex-ratio.....	11
I.6.6. Altérations du métabolisme.....	11
I.6.7. Trouble de la reproduction chez la femme et l'homme	12

Toxicité du bisphénol A

II.1. Généralités.....	24
II.2. Secteurs d'utilisation de Bisphénol A.....	25

II.2.1 Secteur d'utilisation des polycarbonates	25
II.2.2 Secteur d'utilisation des résines époxydes	26
II 3. Mécanismes d'action du Bisphénol A.....	26
II.4. Effets du Bisphénol A.....	27
II.4.1.Effet sur la santé humaine et animale	27
II.4.2. Effet sur l'environnement :	28
II.5. Agit de bisphenole A sur les recepteurs d'oestrogene	28
II.6.Métabolisme du Bisphénol A	29
II.7.Exposition humaine au BPA A.....	30
II.8.Elimination du Bisphénol A.....	32

Stress oxydant et phytothérapie

III.1. Stress oxydative.....	35
III.1.1.Définition	35
III.1.2.Principaux éléments pro oxydants	35
III.2.Effet Antioxydant.....	35
III.2.1. Systèmes enzymatiques antioxydants	36
III.2.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	36
III.3.Phytothérapie.....	37
III.3.1.Définition des plantes médicinales	38
III.3.2. Forme d'utilisation des plantes médicinales	39
III.4. Origanum majorana	39
III.4.1.Description botaniques	39
III.4.2- Position systématique	39
III.4.3.Nomenclature d'O majorana	40
III.4.4Activités biologique	40
III.4.5.Utilisation de O.majorana	42

Partie Expérimentale

Matériel et méthodes

1. Matériel	32
1.1. Matériel végétal	32
1.2. Matériel animal	32
1.3 Préparation de l'homogénat	33
2. Détermination des paramètres du stress oxydatif (GSH et MDA).....	33
2.1 Dosage dudialdéhyde malonique(MDA)	33

2.2. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	33
3. Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px).....	34
4. Poids de l'organe/du corps :.....	35
5. Analyse histopathologique	35
6. Analyse statistique.....	35

Résultats et Discussion

Résultats et Discussion

1.1. Dosage du glucose	Erreur ! Signet non défini.
2-1 MDA et le GSH hépatique et rénale	48
2-2 Dosage de l'activité enzymatique de la peroxydase de glutathion (GSH-Px)	50
2-3 Relation entre poids des organes/poids du corps.....	51
3- Analyse histo-pathologique	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
3-1 Etude tissulaire du foie	Erreur ! Signet non défini.
3-2 Etude tissulaire des reins	Erreur ! Signet non défini.
Conclusion	57
Référence	58

INTRODUCTION

Introduction :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme. Elles peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants. Ces substances peuvent interférer avec « la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles (Barouki 2017).

Depuis des milliers d'années, l'utilisation de plantes médicinales a été le principal traitement chez l'homme. Cette utilisation est généralement adaptée aux maladies légères et ciblées un traitement symptomatique. Il y a environ 500 000 plantes sur Terre, dont 100 000, En gros, il a des propriétés médicinales attribuées à ses principes actifs qui agissent directement sur le corps (ISERIN P.,2001).

La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Sont utilisées les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières. Peuvent être utilisées des plantes spontanées ou cultivées mais les conditions réglementaires de culture propre doivent être exigées. L'utilisation des plantes se fait par ingestion interne ou application externe sous la forme de tisanes, gélules, alcoolats et teintures, d'extraits (Létard et al. 2015).

Origanum majorana est largement utilisé comme garniture dans la préparation des aliments, ainsi que d'être une plante médicinale utilisée à des fins différentes dans la médecine traditionnelle de différentes régions. Des études sur cette plante ont permis d'identifier un grand nombre de ses composés actifs (Alrashedi 2018). Les plus importants de ces constituants bioactifs qui sont principalement des métabolites secondaires sont les alcaloïdes, les flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes, les composés phénoliques et les huiles essentielles (Bouyahya et al. 2021).

L'objectif de ce travail est l'étude l'effet protecteur de l'extrait méthanolique d'*Origanum majorana* sur la toxicité subchronique induit par le bisphénol A sur des rats wistar femelle.

Ce manuscrit comporte deux parties : la première partie est une synthèse bibliographique structurée en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré pour le système endocrinien et les perturbateurs endocriniens ; le deuxième illustre Le bisphénol A et le troisième traite le stress oxydant et la marjolaine.

La deuxième partie est matériel et méthodes et les résultats obtenue et leur discussion.

Synthèse Bibliographique

Systeme endocrinien

I.1. Système endocrinien

Le système endocrinien est un système complexe Ceci est basé sur de nombreuses opérations glandes disséminées dans tout le corps, hypophyse, pancréas, thyroïde, etc. glandes surrénales, testicules, ovaires. Il est important d'avoir une vue d'ensemble équilibre biologique vital. Contrôle tant de fonctionnalités caractéristiques telles que la reproduction et le développement (système hormonal sexuel notamment), le métabolisme énergétique et équilibre nutritionnel et équilibre ionique (système de notamment les hormones thyroïdiennes, pancréatiques et surrénaliennes), le développement neurocognitif (neurostéroïdes et système thyroïdien). Plus que tout (Quignot *et al.*, 2012).

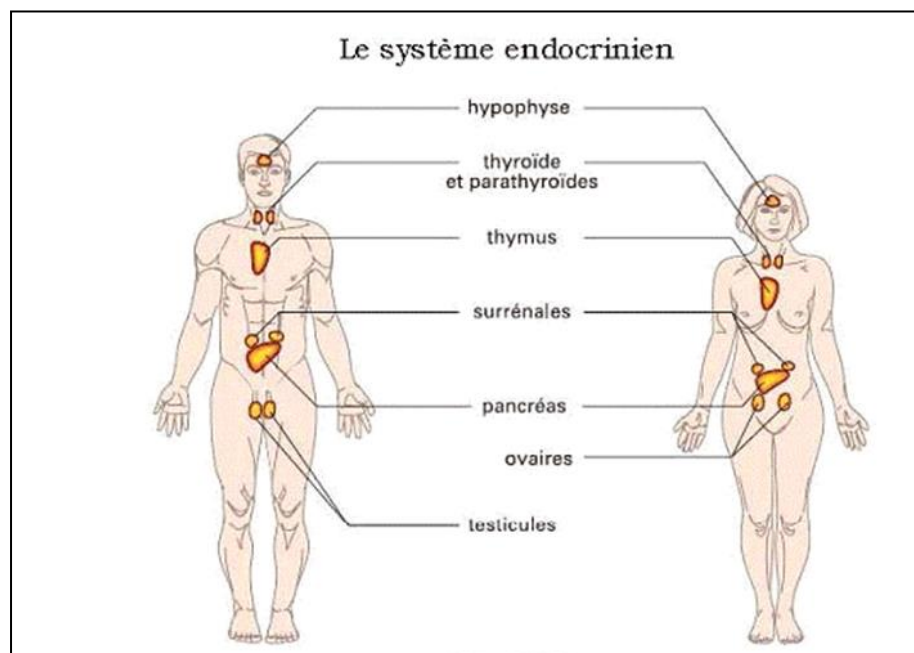


Figure 01 : l'organisation du système endocrinien (Planchon,2014).

I.2. Hormones et leur types

Par définition, les hormones sont des molécules biologiquement actives sécrétées par les glandes endocrines , qui régulent par le sang des cellules distantes et cibles. (Abiven, Raffin-Sanson, et Bertherat 2004).

La plupart des hormones endocrines circulent flux sanguin, mais certaines hormones sont locales hormones appelées paracrines qui agissent sur des cibles cellules proches ou sur la même cellule sécrété (autocrine) sans entrer en premier circulation sanguine. Les hormones peuvent être classées selon leur structure moléculaire en polypeptides, stéroïdes, Amines et eicosanoïdes. Polypeptide contient hormones antérieures et postérieures glandes

hypophysaires, parathyroïdes, endocrines Tissue glandulaire pancréatique. Les stéroïdes sont dérivés du cholestérol stéroïdien, contenant des hormones cortex surrénal, des testicules et ovaire. Ces hormones peuvent être détectées à la fin de « stérone ». Amine dérivé des acides aminés et contenant hormones thyroïdiennes, adrénaline (épinéphrine), Norépinéphrine (norépinéphrine), Eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique, un acide gras polyinsaturés et contenant prostaglandines et leucotriènes (Johnstone *et al.*, 2014).

Tableau 01 : Hormones majeurs et leur fonction principale (Wilmore *et al.*, 2017).

Hormone	Organe ciblé	Fonction principale
Hormone folliculostimulante ou follicle-stimulating (FSH)	Ovaires, testicules	Déclenche la maturation des follicules ovariens et stimule la sécrétion des œstrogènes par les ovaires et spermatogenèse par les testicules
Hormone lutéinisante ou luteinising hormone (LH)	Ovaires, testicules	Stimule la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone ; déclenche la rupture folliculaire et donc l'ovulation ; active la sécrétion de testostérone par les testicules
Hormone thyroïdienne ou thyroid-stimulating hormone (TSH)	Glande thyroïde	Contrôle la sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine produites et libérées par la glande thyroïde
Progestérone	Organes sexuels, tissu adipeux	Développement des organes sexuels féminins et des caractères secondaires ; augmente le stockage des graisses ; participe à la régulation du cycle menstruel
Testostérone	Organes sexuels, muscle	Active le développement des caractères sexuels masculins ; croissance des testicules, du scrotum et du pénis ; pilosité et mue de la voix ; stimule la croissance musculaire

Insuline	Toutes les cellules	Contrôle la glycémie en diminuant le niveau de glucose sanguin ; augmente l'utilisation du glucose et la synthèse des graisses
Hormone de croissance (GH)	Toutes les cellules	Stimule le développement et la maturation de tous les tissus ; augmente la synthèse protéique ; active la mobilisation des graisses et leur utilisation comme source énergétique ; diminue le taux d'utilisation des glucides
Glucocorticoïdes	Une grande partie des cellules	Contrôle le métabolisme des glucides des lipides et des protéines Action anti-inflammatoire
Œstrogène	Organes sexuels, tissu adipeux	Développement des organes sexuels féminins et des caractères secondaires ; augmente le stockage des graisses ; participe à la régulation du cycle menstruel
Prolactine	Glande mammaire	Stimule le développement de glande mammaire et la sécrétion lactée
Androgène et Œstrogène	Ovaires, glande mammaire, testicules	Développement des caractères sexuels masculins et féminins
Thyroxine et triiodothyronine	Toutes les cellules	Augmente l'activité métabolique des cellules ; augmente la fréquence et la contractilité du cœur

Hormones antidiurétique ou antidiurétique hormone (ADH ou Vasopressine)	Reins	Participe au contrôle de l'excrétion de l'eau par les reins ; augmente la pression artérielle en favorisant la vasoconstriction
Minéralocorticoïdes (Aldostérone)	Reins	Augmente la rétention du sodium et l'excrétion du potassium au niveau des reins
Thrombopoïétine (TPO)	Foie / Reins la moelle hématopoïétique /la rate	stimule la formation de plaquettes sanguines et la prolifération de leurs précurseurs (les mégacaryocytes).

I.3. Rôle du système endocrinien

Les glandes endocrines produisent des hormones, ou un messageur chimique qui diffuse dans les capillaires et transportés par le système circulatoire aux organes cibles. Ces récepteurs d'organes cibles sont des molécules de protéines qui se lient par les hormones et stimule changements physiologiques dans les cellules cibles. Le système endocrinien et nerveux travaillent en collaboration pour réguler d'autres systèmes du corps (**Cohen et al., 2013**), les deux systèmes sont impliqués dans le maintien de la stabilité d'environnement interne (homéostasie). Le système nerveux libère des neurotransmetteurs au nerf synapses qui agissent sur des muscles et des glandes spécifiques, tandis que le système endocrinien libère des hormones qui interviennent dans réglages plus lents et plus précis (**Tortora et Derrickson, 2012**).

Les fonctions du système endocrinien (**Sherwood et al., 2012**)

- Maintenir l'homéostasie par la réglementation de métabolisme des nutriments, eau et électrolyte équilibrer.
- Réguler la croissance et la production cellulaire.
- Contrôler les réactions du corps à l'extérieur stimulation, en particulier le stress.
- Contrôle de la reproduction.
- Contrôle et intégration de la circulation et de la digestion activités en collaboration avec le système nerveux.

I.4. Définition des perturbateurs endocriniens

La définition finale du perturbateur endocrinien qui est publiée par l'American Endocrine Society en 2012. Cela apporte une nouvelle perspective à propos de ce qu'est ceux PE en supprimant le fait qu'un PE peut avoir un effet nocif sur le corps. En effet, en réalité, l'Endocrine Society définit les perturbateurs endocriniens comme « exogènes ou un mélange de substances pouvant interférer avec les mécanismes d'action des hormones » (Zoeller *et al.*, 2012).

I.4.1. Mécanisme(s) d'action d'un perturbateur endocrinien

Les hormones sont généralement produites à distance et libérées dans le système circulatoire. Elles sont transportées librement ou via un transporteur vers les cellules cibles, se lient aux récepteurs extracellulaires ou intracellulaires sur les cellules cibles.

✓ Effets hormono-mimétiques

La structure moléculaire de substance hormono-mimétique est très similaire aux hormones ; elle se lie donc à son récepteur cible et provoque le même effet (effet dit agoniste) (Waring *et Harris*, 2005).

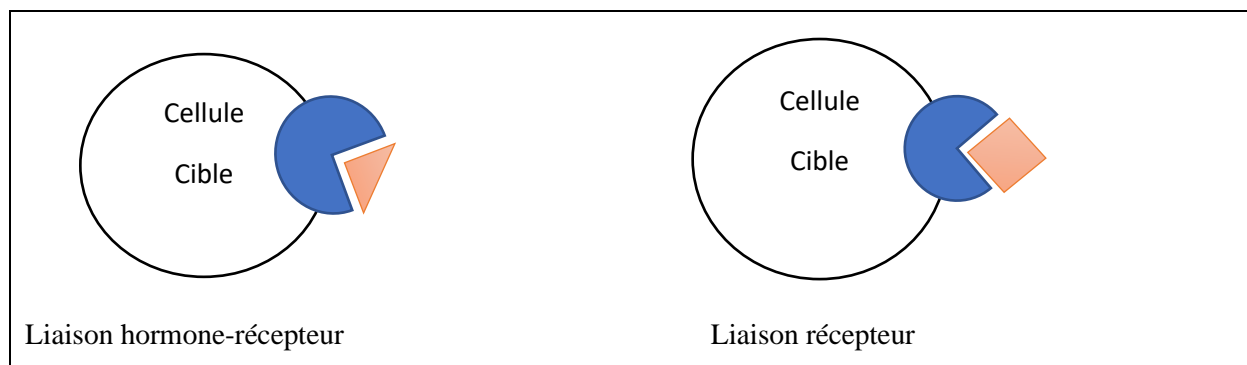


Figure 02 : Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.

✓ Effets antagonistes

Les substances ayant un effet antagoniste ont des structures moléculaires similaires aux hormones et se lient à leurs récepteurs cibles mais sans l'activer bloquant ainsi le récepteur et les fonctions cellulaires associées comme la fixation du complexe hormone/récepteur et en empêchant alors l'émission du signal de régulation (van Ravenzwaay *et al.*, 2013).

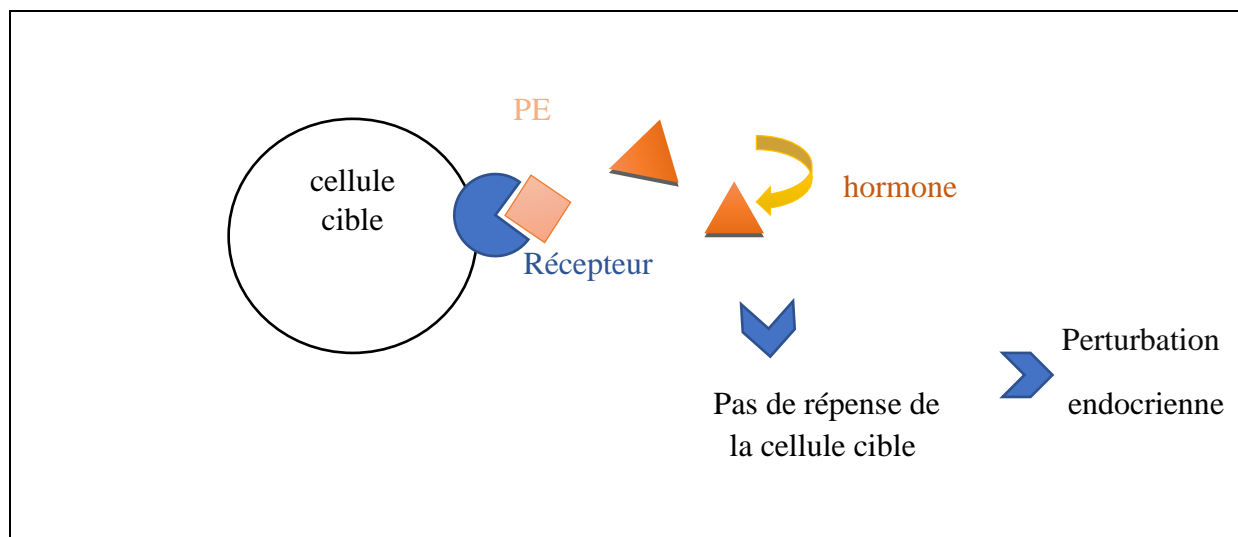


Figure 03 : Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens.

✓ Effets sur les hormones

Affecter la biodisponibilité hormonale en agissant sur les hormones, mécanismes de synthèse, et de dégradation, telles que les phtalates, empêchent le transport hormonal, en particulier les hormones lipophiles dépendantes du transporteur pour atteindre des cellules cibles telles que la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (Sheikh *et al.*, 2016).

I.5. Classification des perturbateurs endocriniens

I.5.1. Phtalates

Les phtalates sont utilisés dans l'industrie comme plastifiants pour la fabrication. De chlorure de polyvinyle (PVC) pour rendre plus flexible et aussi comme fixateur Peintures, vernis, parfums. On les retrouve dans nombreux produits comme : (jouets, emballages, produits médicaux, revêtements de sol, Cosmétiques, pharmaceutiques, textiles, etc. (Wong *et Durrani*, 2017).

I.5.2. Parabènes

Les parabènes, ou parahydroxybenzoates sont des esters d'acide parahydroxybenzoïque (APHB), constitués d'un seul cycle aromatique, d'un groupe hydroxyle et d'un groupe ester en position para du cycle. Les molécules diffèrent les unes des autres par la longueur des chaînes alkyle. Les premiers sont les parabènes dits "courte", qui comprennent le méthylparabène (MeP) et l'éthylparabène (EtP). Le second est les parabènes dits « longue », qui comprennent le propylparabène (PrP), l'isopropylparabène (iPrP), le butylparabène (BuP), l'isobutylparabène (i-BuP) et le benzylparabène (BzP) (Haman, 2014).

Ils ont utilisé comme additifs alimentaires, dans les cosmétiques, Les parabènes sont utilisés aussi comme excipients dans les produits pharmaceutiques pour éviter la contamination microbologique et empêcher la dégradation des principes actifs. Le Methylparabène est également employé comme agent plastifiant dans certains médicaments. Il permet l'abaissement de la température vitreuse et ainsi de ramollir le médicament et facilite l'extrusion (Wu et McGinity, 2003).

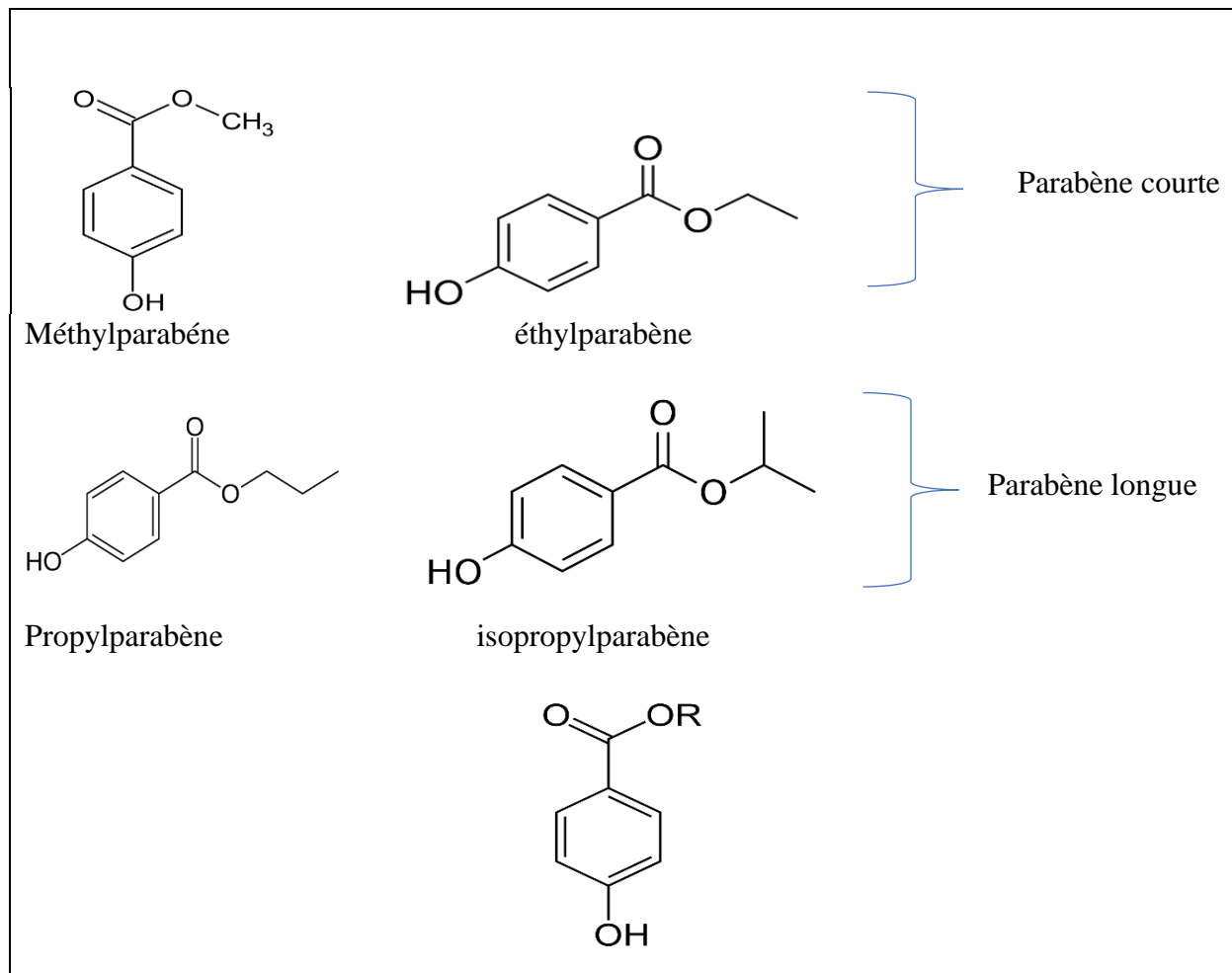


Figure 04 : Structure des Parabènes

I.5.3. Pesticides

Les pesticides sont des produits phytopharmaceutiques, principalement utilisés en milieu agricole. Leur principale propriété est de lutter contre les organismes nuisibles (animaux, végétaux, champignons), mais ils régulent également la croissance des plantes, ont des propriétés défoliantes et asséchantes, et améliorent le stockage et le transport des produits récoltés (Baldi *et al.*, 2013).

I.5.4. Alkylphénols (AP)

Les alkylphénols sont composés d'un groupement phénolique et d'une chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, comprenant un nombre variable de carbone (éthyle, butyle, méthyle, ...). Ils sont des substances chimiques nonhalogénées fabriquées presque exclusivement pour produire des éthoxylates d'alkyl phénol (APE), une famille de surfactants nonanioniques. Les APE les plus largement utilisés sont les éthoxylates de nonylphénol (NPE) et, dans une moindre mesure, les éthoxylates d'octylphénol (OPE). La production mondiale s'élevait à 300 000 tonnes en 1994 et à 500 000 tonnes en 2002. ils sont utilisé comme surfactants, émulsifiants, dispersants et/ou agents mouillants (**Bergé, 2012**).

Leur application : oxinesphénoliques, Production de certaines résines, plastique, Cosmétiques, Détergents et décapants, Lessives et adoucisseurs , Peintures , Laques et vernis, Liants et encres d'imprimerie , Adhésifs, Isolants (**Guenther et al., 2002**).

I.5.5. Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est un produit chimique hautement toxique. Il est largement utilisé dans la fabrication de plastiques polycarbonates, d'époxydes et de papiers thermiques(**Huang et al., 2018**). Certaines matières utilisées en dentisterie, comme des agents de scellement ou des plombages aussi des résines de revêtement pour les boîtes de conserves alimentaires (**Cadi et al., 2012**).

I.6.Effets des perturbateurs endocriniens

L'exposition régulière ou continue à certains de ces composés est responsable de nombreuses pathologies qui surviennent chez les personnes exposées (**Nassouri et al., 2012**).

I.6.1. Effets sur le système nerveux

Les perturbateurs endocriniens ont montré une augmentation des troubles psychiatriques et neurologiques de ces derniers (**Boyle et al., 2011**). Il s'agit notamment des troubles de l'attention, des troubles autistiques, des syndromes dépressifs, des troubles de l'humeur, des troubles des apprentissages ou des troubles du comportement. Parmi ces perturbateurs endocriniens, les polychlorobiphényles (PCBs), utilisés comme isolants électriques, sont connus pour être responsables du développement de troubles neurologiques chez l'homme. En effet, les métabolites des PCBs perturbent le système thyroïdien et augmentent le risque de troubles neurodéveloppementaux (**Winneke, 2011**).

I.6.2. Impact sur les cancers hormonodépendants

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, 60 à 70 % des cas étant hormono-dépendants. Des études ont trouvé que il y a une forte relation statistique avec l'exposition aux PEs ([Palmer et al., 2006](#)).

Chez les hommes de plus de 50 ans, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent. Le risque de développer un cancer de la prostate est positivement corrélé avec les niveaux d'estradiol d'un patient et négativement corrélé avec les niveaux de testostérone. ([Multigner et al., 2010](#)).

I.6.3. Effets sur la thyroïde

L'altération de la production d'hormones thyroïdiennes maternelles ou fœtales, comme celle qui se produit lors d'une exposition au pro-pylthiouracile, entraîne un certain nombre de complications, notamment l'hypothyroïdie fœtale et la réduction du nombre de synapses et de dendrites chez le nouveau-né ([Gilbert et al., 2012](#)).

I.6.4. Impact sur la fonction immunitaire

Il a été démontré que les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer des maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le lupus, la thyroïdite et la myasthénie ([Dragin et al., 2016](#)).

I.6.5. Modification de la sex-ratio

La sex-ratio à la naissance est le rapport du nombre de garçons par rapport au nombre de filles nées. Globalement, ce ratio reste assez constant à environ 51,4% pour les hommes et 48,6% pour les femmes ([James, 2004](#)).

Ces dernières années, une tendance à la baisse du nombre effectifs masculins a été observée dans plusieurs pays développés. certaines études mettent en avant l'effet négatif des PEs sur la reproduction masculine ([Skakkebaek et al., 2016](#)).

I.6.6. Altérations du métabolisme

Ce ne sont pas seulement le mode de vie et l'alimentation qui font augmenter les taux d'obésité dans le monde mais il y a aussi d'autres facteurs, tels que l'exposition aux produits chimiques, Ces produits, appelés obésogènes, altèrent ou reprogramment les fonctions du SE

contrôlant le métabolisme ou l'équilibre énergétique. Possède des effets physiques indésirables associés au surpoids (**Grün et Blumberg, 2007**).

I.6.7. Trouble de la reproduction chez la femme et l'homme

Concernant la femme, plusieurs études ont montré que l'PEs peut provoquer une insuffisance ovarienne. L'insuffisance ovarienne primaire (OPF) affecte environ 1 % de la population féminine de moins de 40 ans et provoque une insuffisance reproductive, des symptômes de ménopause précoce et d'autres complications (**Nelson, 2009**).

Le trouble majeur couramment rencontré par les femmes est le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), caractérisé par une anovulation chronique et une hyperandrogénie, les données suggèrent que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement de la maladie. Parmi les agents environnementaux connus, le bisphénol A (BPA) est un PE à activité oestrogénique (**Takeuchi et al., 2004**).

Concernant l'homme, un certain nombre d'études ont tenté d'évaluer l'impact de l'PE sur la qualité du sperme. Cependant, ils suggèrent que les PCBs, le BPA, les phtalates et même les dioxines (le danger Seveso) peuvent réduire la concentration des spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes ou le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat (**Hauser et al., 2000, 2006; Knez et al. 2014 ; Mocarelli et al. 2008**).

Bisphénol A

II. Bisphénol A

II.1. Généralités

Le bisphénol A- BPA, ou 4,4'-dihydroxy 2,2-diphénylpropane (nomenclature IUPAC) est un composé organique aromatique formé par la réaction de deux molécules de phénol avec une molécule d'acétone. En 1891, AP Dianin a réalisé la début synthèse chimique. Lors de la recherche d'œstrogènes de synthèse dans les années 1930, cette molécule a été largement étudiée, puis délaissé au bénéfice d'un autre composé aux propriétés plus intéressantes (Ahmed *et al.*, 2015). La structure chimique du BPA est présentée (Figure 5).

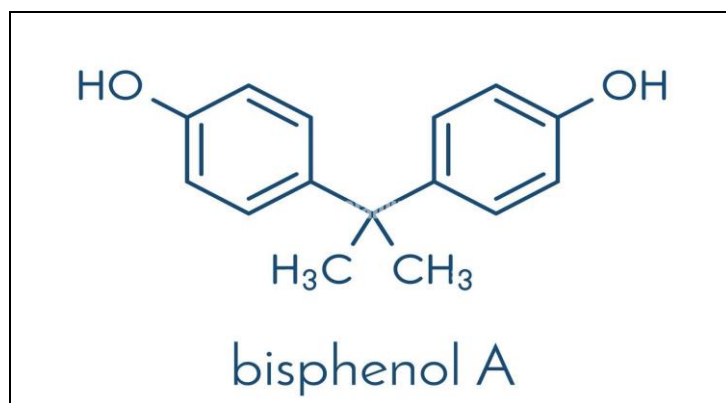


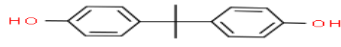
Figure 5: Structure chimique du bisphénol A (Marruchi, 2021).

Les caractéristique physicochimiques du BPA répertoriées dans le tableau 1 mentionner que le BPA est une petite molécule, légèrement soluble dans l'eau, non ionisée dans la plage de pH physiologique et comparativement lipophile (Gondin, 2016).

Dans l'environnement, le BPA n'est pas un produit chimique persistant car il est non volatil, a une très courte demi-vie dans l'atmosphère (en raison de réactions spontanées avec les radicaux hydroxyles et de la photo-oxydation), et se biodégrade rapidement dans des situation aérobies, avec une demi-vie de 4,5 jours dans l'eau et le sol (Cousins *et al.*, 2002).

Depuis de nombreuses années , les polycarboxylates sont également un intermédiaire dans la les corps de synthèse des résines époxy sont produits de la même manière que les autres polymères (Marruchi,2021).

Tableau 2: Principales caractéristiques physicochimiques du BPA et leurs conséquences physiologiques (Gondin, 2016).

Propriétés	Données	Conséquences
N°CAS (Chemical Abstract Service)	80-05-7	
Formule chimique	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	Molécule de petite taille
Structure chimique		Molécule de petite taille
Masse molaire	228,29 g.mol ⁻¹	Molécule de petite taille
Densité	1,1 - 1,2 à 25°C	Molécule de petite taille
Solubilité dans l'eau	120 – 300 mg/l à 25°C	Molécule hydrophobe
Coefficient de partage noctanol/eau (log Kow)	3,32 - 3,4	Molécule lipophile (Log Kow >3)
Constante d'ionisation (pKa)	9,59 – 11,3	Molécule non ionisée au pH physiologique
Pression de vapeur (Pa)	5,3. 10 ⁻⁶ à 25°C	Molécule non volatile

II.2. Secteurs d'utilisation de Bisphénol A

Le BPA est utilisé de diverses manières, mais il est surtout utilisé dans la fabrication de résines de polycarbonate et, dans une moindre mesure, de résines époxy.

II.2.1 Secteur d'utilisation des polycarbonates

Les polycarbonates sont spécialement utilisés dans les dispositifs optiques (lunettes, CD et DVD, lentilles de caméras thermiques, lentilles de phares automobiles, etc.), les matériel électriques, électroniques et médicaux et les revêtements nutritionnels. Les propriétés des polycarbonates qui les rendent adaptés à ces utilisations sont leur transparence, leur capacité à résister à la chaleur et aux impacts. Toutefois, ce polymère n'est pas très résistant

aux produits chimiques : il peut subir une hydrolyse à pH alcalin et à haute température, ce qui peut entraîner la libération de bisphénol A (Gouzy, 2010).

II.2.2 Secteur d'utilisation des résines époxydes

Environ 18 % de la consommation totale de bisphénol A est attribuée aux résines époxy. Il existe une variété importante de résines époxy, qui diffèrent selon les réactifs employés lors de la réaction. Parmi ces réactifs, on retrouve des composés polyphénoliques, des mono et diamines, des aminophénols, des imides et amides hétérocycliques, des diols aliphatiques, des polyols ainsi que des dimères d'acides gras.

Les principales raisons pour lesquelles les résines époxy sont utilisées sont leur capacité à prévenir la corrosion et leur stabilité thermique :

- pour l'utilisation dans les revêtements de protection utilisés dans l'industrie automobile et maritime, ainsi que dans les emballages alimentaires (such as beverage and preserves containers).
- dans les peintures
- pour la création de circuits flexibles imprimés en laminat, semi-conducteurs encapsulés et composites structurels, entre autres.
- pour une application en expansion rapide telle que les résines photosensibles et les encres lithographiques pour l'industrie électronique (Gouzy, 2010).

II 3. Mécanismes d'action du Bisphénol A

L'omniprésence du BPA laisse supposer qu'il peut impacter la santé humaine. En particulier, les fonctions reproductives féminines et masculines pourraient être affectées, étant donné que le BPA a été identifié comme un composé à la fois œstrogénique et antiandrogénique. Chez le mâle, la testostérone joue un rôle crucial dans l'organisation et l'activation des fonctions centrales en activant les récepteurs des androgènes et des œstrogènes. Elle organise et masculinise les voies neuronales tout au long de la période postnatale, renforçant les comportements masculins spécifiques. Elle joue un rôle dans la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives ainsi que dans le maintien des comportements masculins tout au long de l'âge adulte. Bien que plusieurs études se soient concentrées sur les effets de l'exposition périnatale au BPA sur le cerveau, on sait peu sur les

mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces effets. Cela est dû à la complexité de la substance, à ses nombreuses voies de signalisation, à l'absence de modèles génétiques appropriés et à d'autres facteurs. En utilisant des organismes modèle murine, ce projet a été en mesure de caractériser les effets de faibles doses de BPA sur le système nerveux central en examinant les modèles de comportement masculins, les schémas émotionnels et cognitifs, et en séparant l'exposition périnatale de l'Exposition adulte. Ensuite, afin de comprendre les mécanismes d'action du BPA, les chercheurs se sont concentrés sur trois souches de souris pour lesquelles les récepteurs hormonaux sexuels avaient été rendus inefficaces. La comparaison des résultats semble favoriser la théorie selon laquelle le BPA a un effet anti-androgène sur le circuit cérébral qui contrôle l'expression du comportement sexuel masculin ([Mhaouty-Kodja, 2016](#)).

II.4. Effets du Bisphénol A

II.4.1. Effet sur la santé humaine et animale

- **Chez l'animal**

Sur la base d'études sur les animaux, il est possible que des doses élevées de BPA aient des effets néfastes sur les reins et le foie. En outre, il peut avoir un impact sur les glandes mammaires du rongeur. Il n'est pas clair comment ces effets sont causés.

Le développement de malignités et les effets potentiels du BPA sur les systèmes reproducteur, nerveux, immunitaire, métabolique et cardiovasculaire sont maintenant considérés comme peu probables, bien qu'ils n'aient pas été complètement exclus. Ils augmentent le niveau d'incertitude autour des risques associés au BPA à l'échelle mondiale et, par conséquent, ils ont été pris en compte dans l'évaluation ([European Food Safety Authority., 2015](#)).

- **Chez l'Homme**

Cependant, aucun effet distinctif n'a été observé chez l'homme ; seuls des effets suspects ont été observés, comme le montrent une ou plusieurs études ayant une convergence méthodologique significative, à savoir :

Effets sur la maturation ovarienne chez les femmes subissant une conception assistée médicalement.

□ Les effets sur les maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète (Gondin, 2016).

II.4.2. Effet sur l'environnement

L'utilisation du BPA est si répandue dans l'environnement qu'elle a plusieurs effets néfastes (cancers, developmental abnormalities, reprotoxicity, etc.).

Le BPA est omni présent ; il peut être trouvé dans le sol, l'air et l'eau La dernière étape dans le traitement de l'eau du robinet consiste à la traiter avec du chlore pour se débarrasser des bactéries. Malheureusement, cette chloration crée également des dérivés de BPA appelés ClxBPA. De plus, la présence d'ions de brome dans l'eau a conduit à la création de dérivés du BPA. (BrxBPA). Nous allons discuter de la synthèse de ces composés ClxBPA et Brx BPA qui sont utilisés comme indicateurs analytiques dans l'analyse des échantillons biologiques humains ou pour déterminer leur toxicité.

Un groupe de femmes enceintes a autorisé la collecte de leur urine, du colostrum et de l'eau potable pour les études LC/MS-MS et GC/ MS-MS qui détaillent les niveaux d'halogènes dérivés du BPA dans chaque échantillon. Enfin, les effets in vitro des dérivés de Clx BPA et de Brx BPA sur le récepteur de la follitropine (FSHR) ont été examinés.

Ces substances ont un effet allostérique négatif lorsque l'hormone FSH est présente sans être cytotoxique. (Test MTT). Ces dérivés sont considérés comme des perturbateurs endocrinologiques ayant un potentiel de toxicité pour la reproduction (Doumas *et al.*, 2020).

II.5. Action du bisphénol A sur les récepteurs d'œstrogènes

Les effets du BPA sur le corps sont médiés par plusieurs récepteurs nucléaires ou membraneux. Il peut imiter les effets des œstrogènes en se connectant à leurs deux récepteurs nucléaires conventionnels. (RE, RE, and RE). Cependant, l'affinité du BPA pour ces récepteurs est environ 1000 fois inférieure à celle du 17-estradiol.

Des recherches récentes ont montré que le BPA peut interagir avec un autre récepteur nucléaire appelé l'isoforme du récepteur de l'œstrogène. (ERR). Ce récepteur est un facteur de transcription qui contrôle l'expression des gènes qui dépendent des œstrogènes. Enfin, le BPA peut se lier au récepteur lié à la membrane 30 combiné avec la protéine G. (RCPG30). En

conséquence, le BPA a le potentiel d'exercer des effets rapides, soi-disant « non génomiques », qui activent une variété de voies de signalisation et peuvent affecter la prolifération cellulaire, l'apoptose ou la survie.

Par exemple, le BPA active rapidement la protéine kinase A (PKA), la protéine kinase G (PKG) et le chemin de transduction de la MAP kinase dans plusieurs tissus et types de cellules (Morice *et al.*, 2012).

II.6. Métabolisme du Bisphénol A

Le BPA, arrivant au foie par la veine porte, il subit une réaction de phase II de métabolisation sous l'influence d'enzymes de biotransformation qui catalyse la conjugation des xénobiotiques, conduisant à la création d'un composé hydrosoluble conjugué (Inoue *et al.*, 2001).

La glucurono conjugation, qui est l'addition d'un acide glucuronique à la molécule de BPA et est catalysée par les UDP-glucuronosyltransferases (UGT) dans les microsomes hépatiques, entraîne la création de la BPA-Glucuronide. (BPA-G) (Yokota *et al.*, 1999). En outre, le système organique primaire par lequel le BPA chez les mammifères est éliminé de l'organisme est par glucuronoconjugation (Völkel *et al.*, 2005).

À cet égard, la sulfoconjugation permet la synthèse du sulfate de BPA (BPA-S) par des sulfotransférases, qui attachent un groupe de sulfates au BPA (Pottenger *et al.*, 2000).

Après l'administration sous-cutanée de 25 g/kg de H3-BPA (une substance chimique radioactive) aux femelles enceintes, une étude de 2002 de Zalko *et al.* a révélé la formation de produits métaboliques supplémentaires, y compris les di-conjugués, méthoxylés, déshydratés, di-glucuronides et les catacols dérivés. Ces molécules manquent d'activité oestrogénique et sont biologiquement inactives en raison de leurs architectures tridimensionnelles qui les empêchent de se lier aux récepteurs à l'oestrogène (Matthews *et al.*, 2001).

Par conséquent, le métabolisme rapide et sévère du BPA au niveau hépatique et/ou intestinal entraîne une faible biodisponibilité de BPA par voie orale.

Elle était estimée à moins de 1% dans le rhesus unique et à 2,8% chez le rat adulte. En raison de sa faible biodisponibilité, des concentrations plasmatiques très faibles de la forme active du BPA ont été découvertes après administration orale de BPA à des rats adultes.

(Doerge *et al.*, 2010), la souris adulte (Taylor *et al.*, 2011) et chez l'Homme adulte (Völkel *et al.*, 2002) associées à des clairances plasmatiques de 62,6 ml/(kg.min) chez le rat adulte, de 25,9 ml/(kg.min) chez le mouton adulte et de 25,6 ml/(kg.min) chez l'Homme adulte, mesurée après injection IV de 5 mg/kg de BPA. Le fait que la clarté plasmatique humaine soit égale au flux sanguin hépatique suggère que le foie est un organe essentiel dans le processus de l'élimination du BPA du corps.

Ainsi, l'effet hépatique significatif du premier passage limite l'exposition interne à la forme active du BPA. La quantité de sang dans le jaune dépend non seulement de l'activité de l'individu, mais aussi de la personne. Cette variation modifie le premier effet de passage hépatique, ce qui peut expliquer la variation de l'exposition interne au BPA entre les individus (Collet *et al.*, 2015).

En outre, lorsque le BPA est absorbé par la peau ou par la bouche, il ne subit pas de métabolisme hépatique et se joint au cœur et à la circulation générale, ce qui augmente l'exposition interne de la personne (Gayrard *et al.*, 2013; Mielke *et al.*, 2011).

II.7. Exposition humaine au BPA A

L'exposition externe correspond à la quantité totale de BPA à laquelle une chacun peut être exposée quotidiennement, en tenant compte de toutes les sources d'exposition externes à l'organisme, impliquant principalement une contamination orale (mode d'exposition primaire) (Gondin, 2016).

Tableau 3 : Estimation de l'exposition externe de la population humaine au BPA (Gondin, 2016).

Groupe de population	Référence	Source d'exposition	Exposition externe au BPA ng/kg pc/j	
			Moyenne	Forte (95ème percentile)
Enfants (plus de 3 ans)			56	141

Adultes	Anses, 2013	Alimentation, boisson, eau destinée à la consommation humaine	40	87
Femmes enceintes			60	130
Nourrissons (1-5j) allaités	EFSA, 2014	Alimentation, boisson	225	435
Bébés (0-6 mois) nourris au lait maternisé			30	80
Bébés (6j-3 mois) allaités			165	600
Bébés (4-6 mois) allaités			145	528
Bébés (6-12 mois)	EFSA, 2014	Alimentation, boisson	375	857
Enfants (1-3 ans)			375	857
Enfants (3-10 ans)			290	813
Adolescents (10-18 ans)			159	381
Hommes (18-45 ans)			126	335
Femme (18-45 ans)			132	388
Autres adultes (45-65 ans)			126	341

Les estimations de dose externe des deux agences sont toujours bien inférieures à la DJA (4 µg/kg pc/jour), mais suggèrent que certaines sous-populations, comme les nourrissons et les enfants, sont plus exposées.

Ainsi, l'Anses a évalué les doses internes aux enfants de plus de 3 ans, aux femmes et aux adultes en prenant en compte tous les modes de contamination, orale, cutanée et inhalatoire ([Gondin, 2016](#)).

Tableau 4 : Estimation des doses internes d'exposition au BPA ([Gondin, 2016](#)).

Groupe de population	Dose interne en µg/kg pc/j		
	Minimum	Maximum	95ème percentile
Enfants (plus de 3 ans)	2,5.10-4	1,32.10-2	5,1.10-3

Femmes enceintes	2,2.10-4	1,7.10-2	4,2.10-3
Adultes	2,6.10-4	5,6.10-3	2,5.10-3

Ces doses internes confirment que les enfants de plus de **trois** ans sont plus exposés au BPA et suggèrent également que les femmes enceintes constituent un sous-groupe de celles qui sont plus exposées au BPA (**Gondin, 2016**).

II.8. Elimination du Bisphénol A

Le BPA est métabolisé par le foie et/ou l'intestin en conjugués hydrosolubles, qui sont éliminés par voie urinaire ou fécale.

Le BPA est rapidement et principalement éliminé de l'urine humaine sous forme de BPA-G, avec une demi-vie de 4 à 6 heures et une élimination complète en 24 heures (**Völkel et al., 2002 , 2005**).

En fait, l'étude de (**Pottenger et al., 2000**) a montré que 57% à 70% du BPA éliminé dans l'urine est sous la forme de BPA-G et que 1,7 à 3,6% est BPAS après un traitement oral de 100 mg/kg de bpa chez les rats mâles et femelles.

En outre, 75% et 85% du BPA qui est absorbé et éliminé dans l'urine des hommes et des femmes, respectivement, est sous la forme de glucuronide (**Völkel et al., 2005**). En outre, des recherches menées sur plusieurs modèles animaux ont montré que la forme active du BPA représente une petite partie de la quantité totale, souvent moins de 3% (**Doerge et al., 2010**).

Les résultats d'une étude récente menée par Liao et Kannan en 2012 ont été présentés pour la première fois en ce qui concerne les différents types de BPA urinaire (non-conjugué et conjugué) chez l'homme. Les formes de BPA conjuguées ont été examinées directement, contrairement à indirectement, car cela est généralement déterminé par la comparaison du BPA non conjugué, à la fois avant et après la conjugaison enzymatique.

Elle a ensuite démontré que le BPA-G représentait 57,34 % du total, suivi du BPA non conjugué (32,31 %), de l'BPA-S (7,14 %), et enfin des formes remplacées par 1, 2 ou 3 atomes de chlore, qui représenteraient une portion du reste de BPA (**Gondin, 2016**).

Un cycle intra-hépatique de BPA a été clarifié par les rongeurs. Dans leur étude de Pottenger, 2000. Ont démontré qu'après l'administration orale, intraperitoneale ou sous-

cutanée de 100 mg/kg de BPA aux rats, 52 à 83% de la dose initiale était trouvée dans les selles, alors que seulement 21 à 34% de la posologie initiale a été excrétée dans l'urine, principalement sous la forme du BPA-G.

En fait, lors du premier transit hépatique, une partie du BPA-G est éliminée dans la bile et rejoint le tractus digestif, ce qui est responsable de sa présence significative dans les selles. De plus, certaines bactéries digestives présentant une activité glucuronidase convertissent le BPA-G en BPA, ce qui permet son absorption à travers la barrière intestinale (**Inoue *et al.*, 2001**).

Cela signifie que la présence d'un cycle extra-hépatique dans les rongeurs provoque une période d'élimination plus longue, entre 24 et 48 heures (**Kurebayashi *et al.*, 2003**) et donc d'une exposition interne à la forme active du BPA plus importante que chez l'Homme.

Cependant, selon le modèle pharmacocinétique actuelle du BPA, les concentrations plasmatiques prédites chez l'homme sont assez faibles, dans l'ordre de pg/ml. Ou, dans certaines études de biosurveillance, des valeurs de concentration plasmatique plus élevées, dans l'ordre de ng/ml, sont montrées. (**Vandenberg *et al.*, 2010**) Cette discrédance entre les valeurs prévues et celles observées peut s'expliquer par l'utilisation d'autres voies d'administration (telles que sublinguale ou transdermique) ou des cycles qui modulent l'élimination (comme les cycles entéro-hépatiques ou vesico-hépto-rénaux), qui ne sont pas actuellement prévus par le modèle pharmacocinétique.

Stress oxydant et phytothérapie

III.1. Stress oxydatif

III.1.1. Définition

Défini par un profond déséquilibre entre les antioxydants et les prooxydants en faveur de ces derniers. Cette situation peut résulter d'une carence ou d'une défaillance dans les systèmes antioxydants, des troubles de production, de la distribution ou de l'abondance accrue de prooxydants ([Brenneisen et al., 2005](#); [Pincemail et al., 2002](#)).

III.1.2. Principaux éléments pro oxydants

Les espèces dérivées de l'oxygène, comme le peroxyde d'hydrogène, ne sont pas des radicaux libres, mais elles sont aussi réactives et peuvent agir comme des précurseurs radicaux. Tous ces radicaux libres et leurs précurseurs sont appelés : espèces réactives d'oxygène (ERO) ([Favier, A. \(2003\)](#)).

Les ERO sont présentes dans la cellule à des doses raisonnables : leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur vitesse de production et leur vitesse d'élimination par les systèmes antioxydants. Ainsi, à l'état de repos, on dit que la balance antioxydant/pro-oxydant (balance redox) est en équilibre. Or, cette homéostasie redox peut être rompue, soit par une production excessive d'ERO (comme dans le vieillissement ou l'athérosclérose), soit par une diminution des capacités antioxydantes (comme chez les personnes souffrant d'obésité et les fumeurs). C'est ce qu'on appelle le stress oxydatif. Un tel déséquilibre peut être causé de manière régulée par l'activation des systèmes de production ERO. La réponse antioxydante est alors efficace pour compenser cette production et le déséquilibre est transitoire. En revanche, dans certaines situations pathologiques (cancer), la production d'ERO est plus importante et prolongée, et la réponse antioxydante insuffisante. Le déséquilibre est durable. Cette rupture de l'homéostasie redox peut avoir plusieurs causes : stress exogène (agents environnementaux pro-oxydants), intoxication aux métaux lourds, irradiation, manque d'antioxydants apportés par l'alimentation ou anomalies génétiques ([Migdal et Serres, 2011](#)).

III.2. Effet Antioxydant

Pour se prémunir contre la production excessive d'espèces radicalaires, notre organisme est doté d'un système complexe de défense antioxydante, situé dans le compartiment intra et extracellulaires.

Ces antioxydants agissent différemment, certains agissent en interrompant la spirale oxydative, d'autres agissent en prévenant les dommages ([Berger, 2006](#)).

III.2.1. Systèmes enzymatiques antioxydants

III.2.1.1. Peroxyredoxine – Thioredoxine – Sulfiredoxine

➤ Peroxyredoxines (Prx)

Prx est une large famille de protéines antioxydantes impliquées dans la régulation des voies de signalisation redox dépendantes. Ce sont des peroxydases catalytiques Cys non hémiques, d'environ 20 kDa, présentes dans tous les règnes du vivant. Ils sont abondants dans le tissu cardiaque. Chez les mammifères, les peroxyredoxines sont subdivisées en 6 types par leurs séquences protéiques et leurs mécanismes catalytiques (Prx1, Prx2, Prx3, Prx4, Prx5, Prx6). Les Prx ont la particularité de réduire le H₂O₂, les alkylhydroperoxydes ROOH et les peroxytrinitrites ONOO. Elles assurent le rôle de cytoprotection des cellules du système cardiovasculaire lors d'une surproduction d'ERO. L'efficacité enzymatique des peroxyredoxines est inférieure à celle des autres peroxydases (10⁵ M⁻¹.s⁻¹), mais elles sont extrêmement abondantes dans les cellules ([Schroder et al., 2008](#)).

➤ Thioredoxine (Trx)

Les thiorédoxines sont des enzymes à activité antioxydante intrinsèque comme toutes protéines contenant des thiols (-SH) en facilitant la réduction d'autres protéines. Une fois oxydée, la thiorédoxine est réduite par la thiorédoxine réductase (TRxR) en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons. La thiorédoxine réductase est une enzyme avec un groupe sélénocystéine dans son site actif. Il est également impliqué dans la dégradation des peroxydes lipidiques et dans la régénération du radical ascorbyle en acide ascorbique [A]. Trx 1 et Trx 2 diffèrent en fonction de leurs emplacements cellulaires. Trx 1 et TRxR1 sont détectés dans le cytoplasme tandis que Trx2 et TRxR2 sont détectés dans les mitochondries ([Hawkes et al., 2014](#)).

➤ Sulfiredoxines (Srx)

Au cours de cycle catalytique, une partie des Prxs peuvent être inactivées, par super-oxydation de la Cysp-SOH en acide sulfinique (Cysp-SO₂H). Cette réaction de sur-oxydation était considérée comme réaction irréversible ([Wood et al., 2003](#)).

III.2.1.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

➤ Les vitamines

Ce sont des substances qui proviennent de notre alimentation et qui jouent un rôle important dans le renforcement des systèmes antioxydants endogènes.

- **Vitamine E (alpha-tocophérol)** : un composé liposoluble connu pour son haut pouvoir antioxydant. Il agit in vivo et in vitro en capturant des espèces radicalaires, formant un radical non toxique qui peut être régénéré par d'autres antioxydants. Il protège également les membranes cellulaires et les cholestérol LDL de la peroxydation lipidique.
- **Vitamine C (acide ascorbique)** : composé hydrosoluble. Il agit en synergie avec la vitamine E pour neutraliser les espèces radicalaires. Une fois oxydé, il sera régénéré soit par glutathion réduite, acide dihydrolipoïque ou glucose -6- phosphate. La vitamine C est impliquée dans la régénération de la vitamine E in vivo et in vitro.
- **Bêta carotène** : un caroténoïde liposoluble, considéré. Le bêta-carotène est capable de piéger les ERO tels que l'oxygène singulet. Il a le pouvoir de participer à la phase de terminaison des réactions en chaîne de peroxydation lipidique. Il protège les structures cellulaires contre les agressions radicalaires ([Pham-Huy et al., 2008](#)).

- **Flavonoïdes**

Ces molécules ont des compositions chimiques différentes et des propriétés spécifiques. Ils sont partout des fruits, des légumes, des graines et des boissons comme le thé et le vin rouge. Sont des composés polyphénoliques à activités antioxydantes ([Tsimogiannis et Oreopoulou, 2006](#)).

- **Glutathion**

Le glutathion, GSH, est le thiol non protéinique le plus abondant de la plupart des cellules. ([Abedinzadeh, 1987](#)).

III.3. Phytothérapie

Le mot « phytothérapie » est étymologiquement composé de deux racines grecques. phuton et therapeia signifient respectivement « plante » et « guérison ». La phytothérapie peut donc être définie comme un traitement symptomatique visant à prévenir et à traiter des dysfonctionnements spécifiques et/ou des conditions médicales spécifiques à l'aide de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes ([Wichtl et al., 2003](#)).

Les principes actifs des plantes médicinales sont utilisés en phytothérapie pour leurs bienfaits sur la santé. La phytothérapie peut apporter de nombreuses réponses thérapeutiques grâce aux extraits de plantes médicinales (Médisite , 2018).

III.3.1.Définition des plantes médicinales

La plante est une source importante de médicaments et joue un rôle important dans la santé mondiale. Les herbes ou plantes médicinales sont connues pour être des sources potentielles importantes de produits thérapeutiques ou de médicaments. L'utilisation des plantes médicinales joue un rôle important dans les systèmes de santé du monde entier. Cela implique l'utilisation de plantes médicinales non seulement pour traiter la maladie, mais aussi comme ingrédients potentiels pour le maintien de la santé et de la condition. Cela est dû à une meilleure acceptation culturelle, une meilleure compatibilité et adaptabilité avec le corps humain, et moins d'effets secondaires¹. Les dossiers montrent que la plupart des médicaments utilisés contiennent des extraits de plantes. Différents types de plantes utilisées pour traiter différents types de maladies révèlent une compréhension à jour de l'importance biologique des composés bioactifs (Singh *et al.*, 2022).

Les plantes médicinales sont des plantes qui sont utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques. Cela signifie que l'une de ses parties (feuilles, bulbes, racines, graines, fruits, fleurs) peut être utilisée à des fins médicinales et remonte à des milliers d'années. A cette époque, le choix des plantes était instinctif, et il était possible de discerner progressivement celles qui s'avéraient utiles et celles qui étaient vénéneuses. Aujourd'hui, elles sont à la base de la phytothérapie et de l'homéopathie. Il existe des centaines de milliers de graines qui peuvent être collectées ou récoltées. Les plantes médicinales sont issues de la nature, vous pouvez donc les croiser au quotidien. En outre, une distinction est faite entre les plantes qui sont « traditionnellement » ainsi utilisées et les plantes qui représentent des matières premières pour l'industrie pharmaceutique. Enfin, il faut savoir que les principaux ingrédients des pharmacopées restent les herbes (Petrovska, 2012).

Les plantes comestibles peuvent être définies comme des plantes couramment utilisées pour traiter et prévenir certaines maladies et sont généralement considérées comme nocives pour l'homme (Schulz *et al.*, 2001).

III.3.2. Forme d'utilisation des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont à la base des teintures mères. En fait, c'est la même plante que l'on macère dans l'alcool pour obtenir une solution puissante, plus ou moins thérapeutique, utilisée pour préparer les huiles essentielles et les médicaments homéopathiques. Il est également possible de préparer Sud1 pour extraire les principes actifs de la plante. Faire bouillir le mélange de légumes pré-hachés dans de l'eau puis filtrer. Ils peuvent être utilisés en externe et en interne. Ils sont inclus en interne dans les tisanes et les infusions. Pour cela, on utilise principalement des feuilles et des fleurs. En usage externe, on l'utilise sous forme de cataplasmes, cataplasmes (plante broyée, appliquant son jus sur les plaies), pommades, onguents (**Gautier, 1822**).

Les plantes médicinales peuvent être consommées sous plusieurs formes

❖ **Usage externe :**

Lotions, bains, fumigation (faire bouillir ou brûler des plantes et inhaler la fumée)

❖ **Pour usage interne :**

-Sous une forme classique bien connue :

Infusions, décoctions, macérations, poudres broyées de plantes séchées à avaler dans les aliments ou en gélules

-Dans sa forme moderne :

Alcoolique (plantes diluées dans de l'alcool), huileuse ou à base d'autres solvants, à usage oral en gouttes à avaler (Lapraz and Clermont-Tonnerre, 2012)

III.4. *Origanum majorana*

III.4.1. Description botanique

La marjolaine est une plante herbacée annuelle qui pousse de 20 à 40 cm de haut et dégage une forte odeur lorsqu'elle est écrasée. Les tiges sont ramifiées, dressées, grisâtres et duveteuses. Les feuilles sont entières, pétiolées et légèrement dentées.

III.4.2. Position systématique

La marjolaine : petit traité de botanique

Embranchement : Spermaphytes

Sous-embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous-classe : Gamopétales

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiaceae

Sous-famille : Népétoïdées

Genre : *Origanum*

Espèce : *Origanum majorana* (Figueredo, 2007)

III.4.3. Nomenclature d'*O majorana*

Nom latin : *origanum majorana* ou *origanum hortensis*

Autres noms : grand origan, marjolaine à coquilles, marjolaine d'Orient

Autre variété : la marjolaine sauvage (*origanum vulgare*) – très proche de l'origan et du thym (Bartier, 2020).

III.4.4. Activités biologiques

III.4.4.1. Activités antioxydants

L'extrait aqueux, l'huile essentielle et l'extrait d'acétate d'éthyle des parties aériennes d'*O.majorana* ont des propriétés antioxydantes importantes. Des propriétés antioxydantes ont également été signalées à partir d'autres extraits de marjolaine, notamment des extraits éthanoliques, n-hexane et hydroalcooliques. L'acide hydroxycinnamique et les flavonoïdes, l'acide ursolique, l'acide carnosique, le carnosol et la rosmarine. Les acides, les composés phénoliques tels que l'acide caféique sont responsables de l'antioxydant activité (Bina et Rahimi, 2017).

Effet antioxydant de l'extrait de marjolaine. L'extrait de marjolaine contient des quantités importantes de phénols et d'autres composés aromatiques tels que l'alpha-terpinène, le terpinolène, le thymol, l'acide hydroxycinnamique et les flavonoïdes. Du romarin et de l'acide caféique ont également été détectés (Triantaphyllou, 2001).

III 4-4-2 Antibactérien

L'huile essentielle (HE) extraite des feuilles a montré un effet antibactérien Diverses bactéries (*Bacillus cereus*, *E. coli*, etc.). Les extraits éthanoliques et aqueux d'*O.majorana* a montré une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives, Les bactéries Gram-négatives et leurs utilisations alimentaires potentielles à des concentrations minimales Estimation de l'inhibition (Goel *et Vasudeva*, 2015).

III.4.4.3. Antidiabétique

Un extrait au méthanol de feuilles a montré une activité diabétique chez la souris Inductible par la streptozotocine dans diverses études *in vitro* et *in vivo*. *Origanum majorana* ont montré un effet significatif sur l'inhibition *in vitro* de la formation de produits finaux de glycation. Plus fort que l'aminoguanidine, un anti-glycation standard (Muqaddas *et al.*, 2019).

III.4.4.4. Antifongique

L'HE des feuilles de marjolaine ont montrées une activité antifongique contre *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus*. Divers extraits de feuilles, à savoir des extraits de n-hexane, d'éthanol aqueux et d'éthanol-ammoniac, ont montré une activité antifongique contre six espèces de *Candida*. Souche de levure utilisant la méthode de diffusion dure. L'extrait de n-hexane a montré l'activité antifongique la plus élevée (Goel *et Vasudeva*, 2015).

III.4.4.5. Activité anti-inflammatoire

L'hydrate de sabinène et le terpinéol contenu dans l'huile essentielle de marjolaine inhibent la production du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), de l'interleukine-1 β (IL-1 β), de l'IL-6 et de l'IL-10, de la cyclooxygénase 2 (COX2) et du NF κ B (Bina *et Rahimi*, 2017).

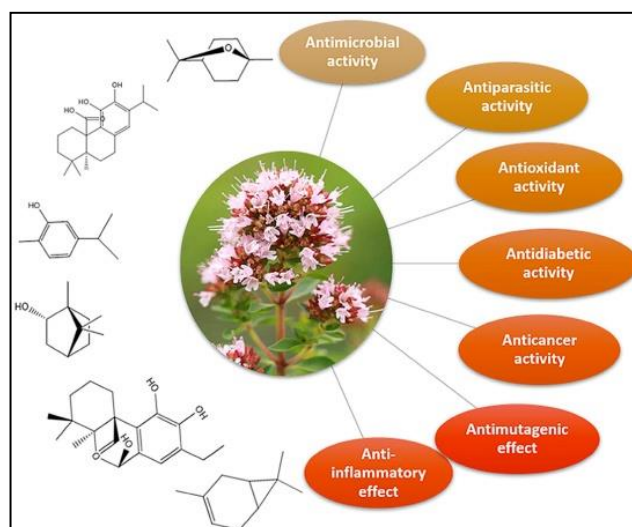


Figure 06 : Activités d' *organum majorana* (Bouyahya *et al.*, 2021)

III.4.5. Utilisation d'*O.majorana*

Cette herbe utilise sous forme de feuilles fraîches ou séchées, s'utilise seule ou mélangée à d'autres herbes pour aromatiser de nombreux comprimés. La marjolaine est également connue pour ses propriétés calmantes. Plante aromatique très utilisée en cuisine, notamment dans la cuisine méditerranéenne, son huile essentielle est reconnue pour ses propriétés antiseptiques (**Burdock et Fenaroli, 2010**).

En usage traditionnel on lui reconnaît la vertu de soigner les coryzas et les rhumes sous formes de fumigations et d'infusion et les rhumes sous formes de fumigations et d'infusion et les otites sous formes de macérations huileuses en outre elle est préconisée contre les migraines, l'anxiété, les insomnies, la neurasthénie et les spasmes digestifs (**Soumia, 2018**).

Partie Expérimentale

Matériel et méthodes

Le but de ce étude de recherche était d'étudier l'effet protecteur de la marjolaine contre la toxicité subchronique induite par le bisphénol A chez des rats femelles Wistar, l'expérience complète a été réalisée à l'Université de 8 mai 1945 dans l' animaleries et le laboratoire de biochimie.

1. Matériel

1.1. Matériel végétal

La partie aérienne *d'Origanum majorana* étaient achetées du marché de Guelma chez un herboriste. Après tri, les feuilles ont été broyées et stockées dans des flacons pour la préparation de l'extrait méthanolique.

1.1.1. Préparation de l'extrait hydro-méthanolique

La méthode utilisée est celle décrite par (Bruneton *et al.*1999). Elle est basée sur le degré de solubilité des molécules dans les solvants modifiés.

L'extrait méthanolique de la plante a été préparé à partir de 150 g de poudre végétale ont été mises à macérer dans du méthanol à 80%. Après agitation pendant 24 h, la solution a été filtrée deux fois successive et le solvant a été récupéré du filtrat par évaporation sous vide à l'aide d'un rota-vapeur (BUCHI –zwitzerbland) à 45°C puis l'extrait était conservé dans un flacon sombre à froid jusqu'à leur utilisation.

1.2. Traitement des animaux

Après une période d'adaptation afin d'acclimater les animaux selon les conditions expérimentaux. Les rats femelles ont été réparties sur six lots

- ❖ Lot (témoin marjolaine) (n=5): recevant par gavage 250mg/Kg d'extrait hydrométhanolique de la marjolaine pendant 25 jours
- ❖ Lot (faible-dose BPA) (n=6) : traité par injection intrapéritonéale de 50 µg/kg/jour pendant 25 jours
- ❖ Lot (faible-dose BPA + marjolaine) (n=6) : Groupe supplémenté qui a été gavé par (250mg/kg) de l'extrait hydrométhanolique de la marjolaine avec une concomitante injection intra-péritonéale du bisphénol A (50µg/kg) pendant 25 jours.
- ❖ Lot (fort-dose BPA) (n=11) : Le BPA à 100 mg/kg/jour a été administré par voie intra-péritonéale pendant 25.

- ❖ Lot (fort-dose BPA + marjolaine) (n=7) : lot ayant reçu par gavage (250mg/kg) de l'extrait hydro-méthanolique de la marjolaine avec une concomitante intra-péritonéale du bisphénol A pendant 25 jours.
- ❖ Lot témoin véhicule (n=4) : traité par voie intrapéritonéale par 5% d'éthanol et 5cc de l'huile de maïs pendant 25 jours consécutives.

1.3.3 Sacrifice et prélèvement des organes

Au vingt - sixième jour du traitement, après mesure du poids et de glycémie par un glucomètre ; les rattes ont été sacrifiées, Après dissection, les organes (foie, reins) ont été prélevés soigneusement, rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl 0,9 %), une partie des organes était destinée au dosage des paramètres du stress oxydant à savoir : le MDA, le glutathion réduit et le glutathion peroxydase. L'autre partie était consacrée pour l'étude histopathologique.

1.4 Préparation de l'homogénat

Un gramme de tissus (foie, rein) a été coupés et homogénéisés dans tampon du phosphate NaH_2PO_4 (0,1 M à pH 7,4). Après centrifugation, les homogénats étaient utilisés pour le dosage des biomarqueurs du stress oxydant à savoir le malondialdéhyde (MDA) ; le glutathion réduit (GSH) et le glutathion peroxydase (GPx).

2. Détermination des paramètres du stress oxydatif (GSH et MDA)

2.1. Dosage du malondialdéhyde malonique (MDA)

• Principe

Le taux du malondialdéhyde (MDA), considéré comme un produit final de la peroxydation lipidique, a été mesuré selon la méthode colorimétrique d'Okhawa (*Ohkawa et al., 1979*).

• Mode opératoire

Le MDA contenu dans 0,5 ml du surnageant réagit avec 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) (0,67 %) en présence de 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA 20 %). Le mélange réactionnel a été incubé à 100 °C pendant 15 minutes puis refroidi. Le composé rose formé a été extrait par addition de 4 ml du n-butanol. La phase organique contenant le complexe formé entre MDA et TBA a été ensuite séparée par centrifugation à 3000 rpm pendant 15 min. Son absorbance a été mesurée à 532 nm (spectrophotomètre UV / visible Jenway 6305).

2-2 Dosage du glutathion réduit (GSH)

• Principe

La méthode d'Ellman a été adoptée pour l'évaluation du taux du glutathion cytosolique (Ellman, 1959). Elle est basée sur l'oxydation du GSH par le l'acide 5,5-dithio-2-nitrobenzoïque (DTNB) libérant ainsi l'acide 2-nitro 5-mercaptobenzoïque, qui à pH alcalin présente une absorbance à 412 nm.

• Mode opératoire

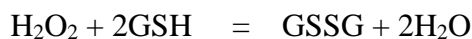
1,7 ml de la solution Tampon Phosphate, était ajouté à 200 uL du surnageant. Puis, 100 µl de DTNB (0.01mM) était ajouté. Après incubation pendant 5 min à température ambiante, la densité optique du surnageant était mesuré à 412 nm.

Le taux du GSH est calculé à partir d'une courbe étalon préparé par le GSH à des concentrations croissantes (de 0,31 à 10 mM). Les résultats sont exprimés par µmole/g de tissu.

2-3. Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px)

• Principe

l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohé et Günzler, 1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



• Mode opératoire

0.2 ml de l'homogénat a été mélangé avec 0.4 ml de GSH (0.1 mM) et 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4). Suivie d'une incubation au bain marie à 25°C, pendant 5 min. puis, 0.2mL de H₂O₂(1,3 mM) a été ajouté pour initier la réaction, et été laissé agir pendant 10 minutes. 1 ml de TCA (1 %) a été ajouté pour arrêter la réaction, le mélange a été congelé pendant une demi-heure. Le surnageant a été centrifugé pendant 10 minutes à 3000 tours /minutes , 480 µl du surnageant ont été ajouté à 2,2 ml de la

solution tampon TBS et 0,32 ml de DTNB (1 mM). La densité optique du mélange a été déterminée après 5 min à 412.

4. Poids de l'organe/du corps

Cela dépend de la relation entre les organes et le poids corporel. Il est divisé le poids des organes de chaque animal par son poids corporel.

5. Analyse histopathologique

Pour cette partie de l'étude sur le BPA, des échantillons de foie et des reins ont été fixés et imprégnés dans du formaldéhyde à 10 %, et placés dans des blocs de paraffine. Après l'étape d'enrobage, des coupes de 3 μm ont été réalisées et colorées à l'hématoxyline-éosine (H&E). La visualisation de tout dommage affectant le tissu a été réalisée à l'aide d'un microscope optique, permettant un grossissement numérique de quatre cents fois (40 x) des images de coupes de tissu.

6. Analyse statistique

Toutes les données sont exprimées en moyenne \pm écart type et l'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 6. Les différences entre les groupes ont été analysées à l'aide d'une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA), suivie du post-test de comparaison multiple de Tukey. Pour l'interprétation statistique des différences entre les résultats des paramètres biochimiques, $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Résultats et Discussion

Conclusion

Le présent travail a été mené dans le cadre de l'évaluation de l'effet protecteur d'*Origanum majorana* contre la toxicité subchronique induite par l'injection intrapéritonéale de bisphénol A chez les rats femelle wistar.

L'injection intrapéritonéale de différentes doses de BPA pendant 25 jours montrent que le BPA est incriminé dans l'augmentation de la croissance corporelle chez les rats traités par ce plastifiant. Nos résultats ont montré également que le BPA a provoqué des perturbations des paramètres des fonctions rénales et hépatiques chez les femelles wistar. Ce trouble représente une faible consommation cellulaire en glutathion réduit (GSH) et une augmentation marquée des niveaux de MDA créant un état de stress oxydatif. Quant à le taux de GPx Il avait une augmentation du foie et une diminution des reins.

La supplémentation pendant 25 jours de l'extrait de la marjolaine (250mg/kg) comme traitement préventif a diminué le niveau de la toxicité et le stress oxydatif par une limitation des phénomènes radicalaires et une réparation des dommages en diminuant la peroxydation lipidique révélé par les taux du MDA et en améliorant la défense dans l'organes étudié par la restauration des taux de glutathion réduit et le GPx.

La plante marjolaine occupe une place très importante dans la vie et possédée des activités antioxydantes et des effets protecteurs contre le perturbateur endocrinien le bisphénol

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abedinzadeh, Z., 1987.** ETUDE CINETIQUE DE LA REACTION DU GLUTATHION AVEC L'EAU OXYGENEE: CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHIMIE RADICALAIRE DU GLUTATHION.
- Abiven, G., Raffin-Sanson, M.-L., Bertherat, J., 2004.** Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques. EMC - Endocrinologie 1, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.01.003>
- Ahmed, W.M.S., Moselhy, W.A., Nabil, T.M., 2015.** Bisphenol A toxicity in adult male rats: hematological, biochemical and histopathological approach. Glob. Vet. 14, 228–238.
- Alrashedi, Asma Nasser. 2018.** « ANTI-COLON CANCER EFFECT OF ORIGANUM MAJORANA ESSENTIAL OIL ». *Biology Theses*, avril. https://scholarworks.uaeu.ac.ae/bio_theses/32.
- Avci, B., Bahadir, A., Tuncel, O.K., Bilgici, B., 2016.** Influence of α -tocopherol and α -lipoic acid on bisphenol-A-induced oxidative damage in liver and ovarian tissue of rats. Toxicol. Ind. Health 32, 1381–1390. <https://doi.org/10.1177/0748233714563433>
- Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payraastre, L., Lebailly, P., Multigner, L., Rahmani, R., Spinosi, J., Maele-Fabry, G. van, 2013.** Pesticides : Effets sur la santé (report). Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).
- Barouki, Robert., 2017.** « Incertitude, ignorance et indécision autour des perturbateurs endocriniens ». *Raison présente* 204 (4): 33-42. <https://doi.org/10.3917/rpre.204.0033>.
- Bartier, E., 2020.** La marjolaine. Dot--Dot. URL <https://dot-to-dot.be/la-marjolaine/> (accessed 3.3.23).
- Bergé, A., 2012.** Identification des sources d'alkylphénols et de phtalates en milieu urbain : comparaison des rejets à dominante urbaine (domestique) par rapport à des rejets purement industriels (phdthesis). Université Paris-Est.
- Berger, M.M., 2006.** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. Nutr. Clin. Métabolisme 20, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2005.12.005>
- Bina, F., Rahimi, R., 2017.** Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. J. Evid.-Based Complement. Altern. Med. 22, 175–185. <https://doi.org/10.1177/2156587216650793>
- Bindhumol, V., Chitra, K.C., Mathur, P.P., 2003.** Bisphenol A induces reactive Bouyahya, A., Chamkhi, I., Benali, T., Guaouguaou, F.-E., Balahbib, A., El Omari, N., Taha, D., Belmehdi, O., Ghokhan, Z., El Menyiy, N., 2021. Traditional use, phytochemistry, toxicology, and pharmacology of Origanum majorana L. J. Ethnopharmacol. 265, 113318. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113318>
- Bouyahya, Abdelhakim, Imane Chamkhi, Taoufiq Benali, Fatima-Ezzahrae Guaouguaou, Abdelaali Balahbib, Nasreddine El Omari, Douae Taha, Omar Belmehdi, Zengin Ghokhan, et Naoual El Menyiy. 2021.** « Traditional Use, Phytochemistry, Toxicology, and Pharmacology of Origanum Majorana L. » *Journal of Ethnopharmacology* 265 (janvier): 113318. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113318>.
- Boyle, C.A., Boulet, S., Schieve, L.A., Cohen, R.A., Blumberg, S.J., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S., Kogan, M.D., 2011.** Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. Pediatrics 127, 1034–1042. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2989>

- Brenneisen, P., Steinbrenner, H., Sies, H., 2005.** Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.* 26, 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.004>
- Bruneton, H., Palet-Martinez, J.-M., Walsh, E.K.E., 1999.** LA CRISE ENVIRONNEMENTALE DE LA FIN DE L'ANTIQUITÉ ET DU HAUT MOYEN ÂGE : DÉFINITION D'UN MODÈLE ET RETOUR AUX MILIEUX RÉELS.
- Bulbul, A., Bulbul, T., Biricik, H., Yesilbag, D., Gezen, S.S., 2012.** Effects of various levels of rosemary and oregano volatile oil mixture on oxidative stress parameters in quails. *Afr. J. Biotechnol.* 11, 1800–1805. <https://doi.org/10.4314/ajb.v11i8>
- Burdock, G.A., Fenaroli, G., 2010.** Fenaroli's handbook of flavor ingredients, 6th ed. ed. CRC Press/Taylor & Francis Group, Boca Raton.
- Cadi, M., Bouslimane, Y., Eljaoudi, R., Bouklouze, A., Cherrah, Y., 2012.** Bisphénol A à nouveau risque, nouveau défi. *Med. Ther. Med. Reprod.* 14, 151–5. <https://doi.org/10.1684/mte.2012.0393>
- Castellani, R.J., Rolston, R.K., Smith, M.A., 2010.** Alzheimer Disease. *Dis.--Mon. DM* 56, 484–546. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>
- Cohen, B.J., Taylor, J.J., Hull, K.L., Memmler, R.L., 2013.** Memmler's the human body in health and disease, 12th ed. ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Collet, S.H., Picard-Hagen, N., Lacroix, M.Z., Puel, S., Viguié, C., Bousquet-Melou, A., Toutain, P.-L., Gayrard, V., 2015.** Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 284, 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.02.024>
- Cousins, I.T., Staples, C.A., Klečka, G.M., Mackay, D., 2002.** A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A. *Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J.* 8, 1107–1135. <https://doi.org/10.1080/1080-700291905846>
- Doerge, D.R., Twaddle, N.C., Vanlandingham, M., Fisher, J.W., 2010.** Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 247, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.06.008>
- Doumas, M., Dupuis, A., Albouy-Llaty, M., Venisse, N., Pierre Eugene, P., Munier, M., Sibilia, P., Rodien, P., Deceuninck, Y., Bichon, E., Veyrand, B., Marchand, P., Le Bizec, B., Migeot, V., Carato, P., 2020.** Synthèse et évaluation biologique de dérivés halogénés du Bisphénol A. *Ann. Endocrinol.*, 36ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie 81, 254. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.07.300>
- Dragin, N., Bismuth, J., Cizeron-Clairac, G., Biferi, M.G., Berthault, C., Serraf, A., Nottin, R., Klatzmann, D., Cumano, A., Barkats, M., Le Panse, R., Berrih-Aknin, S., 2016.** Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J. Clin. Invest.* 126, 1525–1537. <https://doi.org/10.1172/JCI81894>
- Dziedzic, S.Z., Hudson, B.J.F., 1983.** Polyhydroxy chalcones and flavanones as antioxidants for edible oils. *Food Chem.* 12, 205–212. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(83\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0308-8146(83)90007-9)
- Ellman, G.L., 1959.** Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 82, 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- European Food Safety Authority., 2015.** La sécurité du bisphénol A expliquée par l'EFSA: avis scientifique sur le bisphénol A (2015). Publications Office, LU.
- Favier., 2003.** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115. - References - Scientific Research Publishing [WWW Document]. [https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2298584](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2298584) (accessed 4.15.23).

- Figueredo, G., 2007.** Etude chimique et statistique de la composition d'huiles essentielles d'origans (Lamiaceae) cultivés issus de graines d'origine méditerranéenne (These de doctorat). Clermont-Ferrand 2.
- Flohé, L., Günzler, W.A., 1984.** Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 105, 114–121. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05015-1)
- Gautier, A., 1822.** Manuel des plantes medicinales. Audot.
- Gayard, V., Lacroix, M.Z., Collet, S.H., Viguié, C., Bousquet-Melou, A., Toutain, P.-L., Picard-Hagen, N., 2013.** High Bioavailability of Bisphenol A from Sublingual Exposure. *Environ. Health Perspect.* 121, 951–956. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206339>
- Gilbert, M.E., Rovet, J., Chen, Z., Koibuchi, N., 2012.** Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 33, 842–852. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.11.005>
- Goel, P., Vasudeva, N., 2015.** Origanum majorana L. -Phyto-pharmacological review 6, 261–267.
- Gondin, C., 2016.** Évaluation de l'absorption vésicale du bisphénol a et du bisphénol A-glucuronide chez la brebis.
- Gouzy, A., 2010.** J.-M. BRIGNON : jean-marc.brignon@ineris.fr.
- Grün, F., Blumberg, B., 2007.** Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 8, 161–171. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9049-x>
- Guenther, K., Heinke, V., Thiele, B., Kleist, E., Prast, H., Raecker, T., 2002.** Endocrine Disrupting Nonylphenols Are Ubiquitous in Food. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1676–1680. <https://doi.org/10.1021/es010199v>
- Haman, C., 2014.** Les parabènes dans l'eau : introduction dans l'environnement, occurrence et toxicité (other). Université de Lorraine. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>
- Haroun, M.R., Zamzam, I.S., Metwally, E.S., EL-Shafey, R.S., 2019.** EFFECT OF VITAMIN C ON BISPENOL A INDUCED HEPATO& NEPHROTOXICITY IN ALBINO RATS. *Egypt. J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 16, 57–85. <https://doi.org/10.21608/ejfsat.2016.41639>
- Hauser, R., Altshul, L., Chen, Z., Ryan, L., Overstreet, J., Schiff, I., Christiani, D.C., 2002.** Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ. Health Perspect.* 110, 229–233.
- Hauser, R., Meeker, J.D., Duty, S., Silva, M.J., Calafat, A.M., 2006.** Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiol. Camb. Mass* 17, 682–691.
- Hawkes, H.-J.K., Karlenius, T.C., Tonissen, K.F., 2014.** Regulation of the human thioredoxin gene promoter and its key substrates: a study of functional and putative regulatory elements. *Biochim. Biophys. Acta* 1840, 303–314. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.013>
- Howe, S.R., Borodinsky, L., 1998.** Potential exposure to bisphenol A from food-contact use of polycarbonate resins. *Food Addit. Contam.* 15, 370–375. <https://doi.org/10.1080/02652039809374653>
- Huang, R.-P., Liu, Z.-H., Yin, H., Dang, Z., Wu, P.-X., Zhu, N.-W., Lin, Z., 2018.** Bisphenol A concentrations in human urine, human intakes across six continents, and annual trends of average intakes in adult and child populations worldwide: A thorough literature review. *Sci. Total Environ.* 626, 971–981. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.144>

- Iserin, k. , 2001.**« Encyclopedie des Plantes Medicinales.pdf ».
https://ia802801.us.archive.org/9/items/encyclopediedesplantesmedicinales_202002/Encyclopedie%20des%20Plantes%20Medicinales.pdf.
- Inoue, H., Yokota, H., Makino, T., Yuasa, A., Kato, S., 2001.** Bisphenol a glucuronide, a major metabolite in rat bile after liver perfusion. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 29, 1084–1087.
- James, W., 2004.** Further evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 19, 1250–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh245>
- Johnstone, C., Hendry, C., Farley, A., McLafferty, E., 2014.** Endocrine system: part 1. *Nurs. Stand.* 28, 42–49. <https://doi.org/10.7748/ns.28.38.42.e7471>
- Kabuto, H., Amakawa, M., Shishibori, T., 2004.** Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sci.* 74, 2931–2940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.07.060>
- Kc, C., C, L., Pp, M., 2003.** Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* 185. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00597-8](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00597-8)
- Khoubnasabjafari, M., Ansarin, K., Jouyban, A., 2015.** Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *BioImpacts BI* 5, 123–127. <https://doi.org/10.15171/bi.2015.20>
- Knez, J., Kranvogel, R., Breznik, B.P., Vončina, E., Vlaisavljević, V., 2014.** Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertil Steril* 101, 215-221.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.030>
- Korkmaz, A., Topal, T., Tan, D.-X., Reiter, R.J., 2009.** Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 10, 261–270. <https://doi.org/10.1007/s11154-009-9117-5>
- Kurebayashi, H., Betsui, H., Ohno, Y., 2003.** Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 73, 17–25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg040>
- Lapraz, J.-C., Clermont-Tonnerre, M.-L. de, 2012.** Médecine personnalisée (La): Retrouver et garder la santé. Odile Jacob.
- Létard, Jean-Christophe, Jean-Marc Canard, Vianna Costil, Pierre Dalbiès, Bernard Grunberg, Jean Lapuelle, et Commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG. 2015.** « Phytothérapie – Principes généraux ». *Hegel* 1 (1): 29-35. <https://doi.org/10.3917/heg.051.0029>.
- Lima, C.F., Fernandes-Ferreira, M., Pereira-Wilson, C., 2006.** Phenolic compounds protect HepG2 cells from oxidative damage: relevance of glutathione levels. *Life Sci.* 79, 2056–2068. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.06.042>
- Liu, R., Liu, B., Tian, L., Jiang, X., Li, X., Cai, D., Sun, J., Bai, W., Jin, Y., 2022.** Exposure to Bisphenol A Caused Hepatotoxicity and Intestinal Flora Disorder in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 8042. <https://doi.org/10.3390/ijms23148042>
- Mahfoud, M., Cherif, A., Kamel, K., Mokhtar, B., Souhila, S., 2019.** La rédaction de ces pages clôt une aventure de cinq ans qui n’a pas toujours été facile et je tiens à exprimer ma reconnaissance à tous ceux et celles qui, par leur soutien, leur aide et leurs encouragements, ont contribué, de près ou de loin, à la concrétisation de ce travail.
- Marruchi, W., 2021 .** Le Bisphénol A: données actuelles.

- Matthews, J.B., Twomey, K., Zacharewski, T.R., 2001.** In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chem. Res. Toxicol.* 14, 149–157. <https://doi.org/10.1021/tx0001833>
- Médisite, L.R., 2016.** Les différentes formes de phytothérapie [WWW Document]. URL <https://www.medisite.fr/phytotherapie-les-differentes-formes-de-phytotherapie.5494122.90.html> (accessed 3.3.23).
- Mhaouty-Kodja, S., 2016.** Les mécanismes d'action du Bisphénol A.
- Mielke, H., Partosch, F., Gundert-Remy, U., 2011.** The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man. *Toxicol. Lett.* 204, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.04.032>
- Migdal, C., Serres, M., 2011.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* 27, 405–412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>
- Mocarelli, P., Gerthoux, P.M., Patterson, D.G., Milani, S., Limonta, G., Bertona, M., Signorini, S., Tramacere, P., Colombo, L., Crespi, C., Brambilla, P., Sarto, C., Carreri, V., Sampson, E.J., Turner, W.E., Needham, L.L., 2008.** Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect* 116, 70–77. <https://doi.org/10.1289/ehp.10399>
- Moghaddam, M.G., Ansari, I., Roghani, M., Moradi, M., 2013.** The Effects of Origanum Majorana on Oxidative Stress and Histopathology of Renal Tissue among Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Thrita* 2, 29–34. <https://doi.org/10.5812/thrita.9282>
- Morice, L., Benaitreau, D., Dieudonné, M.-N., Morvan, C., Serazin, V., de Mazancourt, P., Pecquery, R., Dos Santos, E., 2012.** Effets antiprolifératifs et proapoptotiques du bisphénol A dans les cellules trophoblastiques humaines JEG-3. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 27, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2012.04.004>
- Multigner, L., Ndong, J.R., Giusti, A., Romana, M., Delacroix-Maillard, H., Cordier, S., Jégou, B., Thome, J.P., Blanchet, P., 2010.** Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 3457–3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2153>
- Muqaddas, Khera, R., Nadeem*, F., Jilani, M.I., 2019.** Essential chemical constituents and medicinal uses of Marjoram (*Origanum majorana* L.) – A comprehensive review.
- Nassouri, A.S., Archambeaud, F., Desailoud, R., 2012.** Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012. *Ann. Endocrinol., Les Must de l'Endocrinologie* 2012 73, S36–S44. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(12\)70013-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(12)70013-6)
- Nelson, L.M., 2009.** Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 360, 606–614. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95, 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Oke, F., Aslim, B., Ozturk, S., Altundag, S., 2009.** Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Satureja cuneifolia* Ten. *Food Chem.* 112, 874–879. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.061>
- Owen, J.B., Butterfield, D.A., 2010.** Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 648, 269–277. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-756-3_18
- Palmer, J.R., Wise, L.A., Hatch, E.E., Troisi, R., Titus-Ernstoff, L., Strohshitter, W., Kaufman, R., Herbst, A.L., Noller, K.L., Hyer, M., Hoover, R.N., 2006.** Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 15, 1509–1514. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0109>

- Petrovska, B.B., 2012.** Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn. Rev.* 6, 1–5. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849>
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008.** Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int. J. Biomed. Sci. IJBS* 4, 89–96.
- Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K., Defraigne, J.-O., 2002.** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutr. Clin. Metab. - NUTR CLIN METAB* 16, 233–239. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(02\)00166-8](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(02)00166-8)
- Planchon, P., 2014.** Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé.
- Poormoosavi, S.M., Najafzadehvarzi, H., Behmanesh, M.A., Amirgholami, R., 2018.** Protective effects of *Asparagus officinalis* extract against Bisphenol A- induced toxicity in Wistar rats. *Toxicol. Rep.* 5, 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.02.010>
- Pottenger, L.H., Domoradzki, J.Y., Markham, D.A., Hansen, S.C., Cagen, S.Z., Waechter, J.M., 2000.** The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 54, 3–18. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.1.3>
- Quignot, N., Barouki, R., Lesne, L., Lemazurier, E., Jégou, B., 2012.** Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 7-8–9.
- Rubin, B.S., 2011.** Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Endocrine Disruptors* 127, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
- Sawa, T., Nakao, M., Akaike, T., Ono, K., Maeda, H., 1999.** Alkylperoxyl radical-scavenging activity of various flavonoids and other phenolic compounds: implications for the anti-tumor-promoter effect of vegetables. *J. Agric. Food Chem.* 47, 397–402. <https://doi.org/10.1021/jf980765e>
- Schroder, E., Brennan, J., Eaton, P., 2008.** Cardiac peroxiredoxins undergo complex modifications during cardiac oxidant stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H425-33. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00017.2008>
- Schulz, V., Hänsel, R., Tyler, V.E., 2001.** *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-98093-0>
- Sheikh, I.A., Yasir, M., Abu-Elmagd, M., Dar, T.A., Abuzenadah, A.M., Damanhour, G.A., Al-Qahtani, M., Beg, M.A., 2016.** Human sex hormone-binding globulin as a potential target of alternate plasticizers: an in silico study. *BMC Struct. Biol.* 16, 15. <https://doi.org/10.1186/s12900-016-0067-3>
- Sherwood, L., Klandorf, H., Yancey, P., 2012.** *Animal Physiology: From Genes to Organisms.* Cengage Learning.
- Singh, I., Sindhu, R.K., Shirkhedkar, A.A., Panichayupakaranant, P., 2022.** *Herbal Drugs for the Management of Infectious Diseases.* John Wiley & Sons.
- Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Buck Louis, G.M., Toppari, J., Andersson, A.-M., Eisenberg, M.L., Jensen, T.K., Jørgensen, N., Swan, S.H., Sapra, K.J., Ziebe, S., Priskorn, L., Juul, A., 2016.** Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol. Rev.* 96, 55–97. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2015>
- Soumia, B., 2018.** Etude des activités biologiques de trois espèces du genre *Origanum*.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezaki, Y., Takai, Y., Taketani, Y., 2004.** Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr. J.* 51, 165–169. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.165>

- Taylor, J.A., Vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Drury, B., Rottinghaus, G., Hunt, P.A., Toutain, P.-L., Laffont, C.M., VandeVoort, C.A., 2011.** Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environ. Health Perspect.* 119, 422–430. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002514>
- Tortora, G.J., Derrickson, B., 2012.** Introduction to the human body: the essentials of anatomy and physiology, Ninth edition. ed. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
- Triantaphyllou, G.B., Dimitrios Boskou, Kalliopi, 2001.** Antioxidative properties of water extracts obtained from herbs of the species Lamiaceae. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 52, 313–317. <https://doi.org/10.1080/09637480120057512>
- Tsimogiannis, D.I., Oreopoulou, V., 2006.** The contribution of flavonoid C-ring on the DPPH free radical scavenging efficiency. A kinetic approach for the 3',4'-hydroxy substituted members. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 1–2, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2005.09.001>
- van Ravenzwaay, B., Kolle, S.N., Ramirez, T., Kamp, H.G., 2013.** Vinclozolin: A case study on the identification of endocrine active substances in the past and a future perspective. *Toxicol. Lett., Risk Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals* 223, 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.03.029>
- Vandenberg, L.N., Chahoud, I., Heindel, J.J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F.J.R., Schoenfelder, G., 2010.** Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 118, 1055. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901716>
- Völkel, W., Bittner, N., Dekant, W., 2005.** Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 33, 1748–1757. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.005454>
- Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G.A., Filser, J.G., Dekant, W., 2002.** Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem. Res. Toxicol.* 15, 1281–1287. <https://doi.org/10.1021/tx025548t>
- Waring, R.H., Harris, R.M., 2005.** Endocrine disruptors: a human risk? *Mol. Cell. Endocrinol.* 244, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.02.007>
- Wichtl, M., Anton, R., Bernard, M., 2003.** Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Ed. Tec et Doc.
- Wilmore, J.H., Costill, D.L., Kenney, L., 2017.** Physiologie du sport et de l'exercice. De Boeck Supérieur.
- Winneke, G., 2011.** Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J. Neurol. Sci.* 308, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.020>
- Wong, K.H., Durrani, T.S., 2017.** Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products—A Guide for Pediatricians. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 47, 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.04.002>
- Wood, Z.A., Poole, L.B., Karplus, P.A., 2003.** Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science* 300, 650–653. <https://doi.org/10.1126/science.1080405>
- Wu, C., McGinity, J.W., 2003.** Influence of methylparaben as a solid-state plasticizer on the physicochemical properties of Eudragit® RS PO hot-melt extrudates. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 95–100. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00035-3)
- Yokota, H., Iwano, H., Endo, M., Kobayashi, T., Inoue, H., Ikushiro, S., Yuasa, A., 1999.** Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem. J.* 340 (Pt 2), 405–409.

Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., Gore, A.C., Skakkebaek, N.E., Soto, A.M., Woodruff, T.J., Vom Saal, F.S., 2012. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 153, 4097–4110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>

Annexes

1. Réactifs et produits utilisés :

Méthanol, éthanol, tampon Tris, tampon phosphate , chlorure de sodium (NaCl), chlorure de potassium (KCl), acide trichloroacétique (TCA), 5,5'dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB), glutathion réduit (GSH), le formol, l'eau distillé, le bisphénol A , acide *thiobarbiturique* (TBA) , Sodium hydroxide (NaOH) , iodure de potassium (KI), Acetic acide glacial, Bovine Serum Albumin (BSA), peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) , solution saline tamponnée au tris (TBS), Réactif de Gornall.

2. Matériels de laboratoires :

- Rota vapeur BUCHI – zwitterbland.
- Lyophilisateur de type Alpha 1-2 LDplus.
- Centrifugeuse horizontale de type SIGMA.
- Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type SP- UV 2005.
- Homogénéisateur de type IKA T18 basic.
- Bain-marie de type MEMMERT.
- Balance électrique de type KERN EMB 2200-O.
- Agitateurs magnétiques à plaque chauffante.
- Micropipette, spatule, seringue, papier filtre.
- Boites de petri .
- Verreries (bucher, erlenmeyer, cristallisoir, entonnoir , flacon ,éprouvette, tubes à essai, tubes sec, pipette graduée, cuve en quartz).