



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tebessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En : Science biologique
Option : Pharmacotoxicologie

Par :

M^{elle}. BRIK Chaima & M^{elle}. KAHLI Manel

Intitulée :

**Rôle correcteur de l'extrait de *Citrullus Colocynthis*
sur l'hépatotoxicité induite par la Deltaméthrine
chez le rat Wistar**

Devant le jury :

M. Rouabhi R	Prof	Université de Tébessa	Président
M. GASMI S	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
Mm. ZEGHIB A	MCA	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 21 / 06 / 2020

Remerciement

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu tout puissant, pour m'avoir donné la force, la patience et la volonté de réaliser ce travail.

Toute ma gratitude pour avoir accepté de m'encadrer, et pour la confiance qu'il nous a donnée. Je voudrais également remercier **Dr. SALIM GASMI** pour le temps conséquent qu'il nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise, sa sympathie. « Merci beaucoup, Monsieur».

Nous remercions tout particulièrement le **Pr. ROUBHI RACHID** et la maîtrise de conférence **Dr. ZGHIB ASSIA** de l'université Cheikh Laarbi Tebessi Tébessa qui ont acceptés de faire partie du jury de soutenance.

Je remercie également **M. SAKER Hichem** et **M. Ben Aicha Brahim**, les doctorants qui sont nous aidées toute la période expérimentale.

Nous remercions également tous les professeurs qui ont supervisé notre perfectionnement tout au long de ces années : **Mm. BOUADILA, Mm. BENAMARA, Dr. BOUKAZOULA, Mm. HAMEL, Pr. DJABRI, Dr. MENACEUR, Dr. BELLAL, Dr. DRIS, Mm. HENIN, Mm TAYEB, Mm HADJI ET Mm BOUKHALFA.**

Je tiens évidemment à remercier l'ensemble du personnel de laboratoire pédagogique : **Karima, Manel et Nardjes** pour leur disponibilité et les nombreux services qu'elles m'ont rendus durant la réalisation de ce travail.

Enfin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et mon remerciement.

Merci

Dédicace

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire bout de rêve et de bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "ya KARIM".

A ma très chère mère source d'amour et d'affection Brik Meriem qui m'a toujours témoigné son sacrifice et sa bénédiction dans les moments les plus importants de ma vie.

A mon très cher père Brik Elaïche qui m'a toujours soutenu et aidé, il était toujours à mes cotés, depuis mon enfance pour que je réussisse.

Que Allah les garde et les protège.

A mes frères Chaouki et Abdelghani

A mes sœurs : Zoulikha, Dalel, Lamia et khaoula

A mes nièces: Ahmed, Ritadje, Mohammed Alcharaoui, Abed Almouhayemen, Mohammed eyed, Firase Taki Elddine, Ariame Maria, Djana et Sadja.

A mes très chères amies : Khadija et Wissal

A ma binôme : Kahli Manel

A tous mes proches : Aya et Sarah, mes camarades de la promotion sur tous julia.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

CHAIMA



Dédicaces

Je remercie en premier lieu 'Allah' le miséricordieux de m'avoir donnée la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parent qui m'avez dirigé et suivi pendant toutes mes années d'étude et surtout ma mère pour leur sacrifices de tous les instants sa patience sans limite et l'éducation qu'elle ma donnée.

Je lui dit merci mille fois.

A mes adorables frères : *Saïfe eddine* et *Soufiane*

Pour votre amour et votre soutien.

Pour avoir été à l'écoute à chaque fois que j'en ai eu besoin Pour m'avoir remonté la morale

A mon très chères amies : *Narimen* et *Basma*

A mon bînôme *chaima*

A tous mes camarades et les enseignants de l'université Badji Mokhtar Annaba

Manel



Résumé

La phytothérapie occupe un cadre important parmi les disciplines de médication utilisées dans notre Société. Toutefois, le danger de son utilisation, souvent sous-estimé, pose de véritables problèmes de santé.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la relation entre l'intoxication hépatique par la Deltaméthrine et l'effet protecteur de la *Citrullus colocynthis* chez les Rats. Dans ce travail, nous avons utilisé ce pesticide « Deltaméthrine », l'extrait de la plante « *Citrullus colocynthis* » seuls ou en mixture à des doses consécutives de 100 mg/kg/j pour le deltaméthrine et de 0.32 mg/kg/j pour la *Citrullus colocynthis* administrées subchroniquement par voie orale pendant 10 jours. L'étude est réalisée sur les rats males *Wistar* au nombre 16 âgés de 2 à 3 mois, le poids moyen 150 mg. Les Rats ont été divisés en quatre groupes à l'ordre de 04 individus par groupe. Le premier lot a servi comme témoin et reçu l'eau distillée. Les autres groupes ont été traités par le pesticide et la *Citrullus colocynthis* seul ou en mixture. Nos résultats ont montré que l'exposition au pesticide a induit des changements dans les paramètres biochimiques et enzymatiques avec une augmentation du taux de protéines [$P \leq 0,0008$] et de MDA [$P \leq 0.001$] par contre une diminution de l'activité enzymatique de GPx [$P \leq 0,003$], GST [$P \leq 0.001$], GSH [$P \leq 0.001$] qui est un biomarqueurs de peroxydation lipidique.

Ces résultats révèlent aussi une légère augmentation de poids corporel et une diminution dans le gain de poids, du poids relatif du foie, une augmentation du taux des enzymes hépatiques [$P \approx 0.01$] d'ASAT et ALAT et le niveau de bilirubine.

Le traitement des rats avec de la *Citrullus colocynthis* a fait face contre la toxicité causée par la Deltaméthrine, par sa capacité de piéger les radicaux libres et réduire les effets toxiques qui les induits.

Mots clés : *Citrullus colocynthis*, Deltaméthrine, Pesticide, hépatotoxicité, Toxicité, intoxication hépatique, les rats.

Abstract

Herbal medicine plays an important role among the disciplines of medications used in our society. However, the danger of its use, often underestimated, represents real health problems.

The objective of this study is to highlight the relationship between hepatic poisoning by pesticide and the protective effect of *Citrullus colocynthis*. For the realization of this study, we used one pesticide Deltamethrin, *Citrullus Colocynthis* alone or as a mixture at consecutive dose of for deltamethrin 0.32 mg/kg/day, *Citrullus colocynthis* 100mg/kg/day administered sub chronically orally for 10 days.

The study is carried out on rats of strain Wistar which are 2 to 3 months old, with an average weight of 15 g. The rats are divided into four groups on the order of 04 individuals per group. The first batch served as a control and received distilled water. The other groups were treated with pesticide and *Citrullus colocynthis* alone or as a mixture.

The results obtained at the end of our experiment showed that the pesticide treatment induced changes in the biochemical and enzymatic parameters with a increase in the level of protein [$P \leq 0,0008$] concentration and MDA [$P \leq 0.001$] in the batch treated by the mixture of the pesticide against an increase in the enzyme activity of GPx [$P \leq 0,003$], GST [$P \leq 0.001$], GSH [$P \leq 0.001$] which is a biomarker of lipid peroxidation.

The treatment of rats with *Citrullus colocynthis* has faced the toxicity caused by deltamethrin alone or in combination, by its ability to trap free radicals and reduce the toxic effects that induce them.

The obtained results reveal a light increase of body weight and a decrease in the weight gain, a decrease in the liver relative weight as well as a decrease in activity of the hepatic enzymes (ASAT, ALAT and Bilirubin) as well as an increase in lungs relative weight « $p \approx 0.01$ ».

Key words: Hepatic, toxicity, Hepatotoxicity, pesticides, *Citrullus colocynthis*, deltamethrin, Rats.

ملخص

تلعب النباتات الطبية دوراً علاجياً في المجال الطبي رغم وجود مخاطر تنجم عن الاستعمال السليبي لها.

إن الهدف من هذه الدراسة هو تبيان العلاقات بين التسمم الكبدي و المبيدات الحشرية pyrétrinoide ؛ و التأثير الوقائي لنبته الحنظل Citrullus colocynthis , حيث اننا استعملنا في هذه الدراسة نوع واحد فقط من المبيدات الحشرية ألا و هو : مادة/الدالتاميثرين "Deltamethrine" ومستخلص نبتة الحنظل Citrullus colocynthis وحدها ؛ و ايضاً بخلطها بجرعات مختلفة من 0.32مع/كغ/ج للدالتاميثرين (Deltamethrine) و 100 مع/كغ/ج من مستخلص نبتة الحنظل (citrullus colocynthis) ؛ تضاف و تعالج باستمرار عن طريق الفم لمدة 10 عشرة ايام.

أجريت هذه الدراسة على ذكور الفئران من فصيلة الويستر Wistar بعدد 16 فأراً تتراوح اعمارهم بين 2 و 3 أشهر ومتوسط وزنهم 150 ملغ؛ قسمت إلى أربعة مجموعات من فئة اربعة أفراد لكل مجموعة.

ولقد استعملت المجموعة الأولى كشاهدة عن الدراسة؛ وكل ما تلقته هو ماء الحنفية؛ في حين عولجت باقي المجموعات بالمبيد؛ و مستخلص نبتة الحنظل Citrullus colocynthis الصافي وايضاً الممزوج.

بينت النتائج أن التعرض لمبيد الحشرات أدى إلى ظهور تغيرات في المعايير الكيميائية الحيوية والأنزيمية؛ مع زيادة في نسبة البروتين « $p \leq 0,00084533$ » يقابلها انخفاض النشاط الإنزيمي لكل من « $p \leq 0,003211$ » GPx ، « $p \leq 0.001$ » GSH ، « $p \leq 0.001$ » GST الذي يعد مؤشراً حيوياً للأكسدة الدهنية

كما تبين هذه النتائج ايضاً ارتفاعاً طفيفاً في وزن الجسم؛ وانخفاضاً في اكتساب الوزن؛ ووزن الكبد؛ مقابل زيادة « $p \approx 0.01$ » في مستويات إنزيمات الكبد (ALAT ; ASAT)؛ والمادة الصفراء (Bilirubine).

استطعنا معالجة الفئران بمستخلص نبتة الحنظل للتصدي للسمية التي تسبب فيها الديلتامثرين؛ لقدرتها على الإيقاع بالجذور الحرة والتقليل من الأثار السامة التي تتسبب فيها.

الكلمات المفتاحية: التسمم الكبدي، المبيدات الحشرية، الدالتاميثرين، مستخلص نبتة الحنظل، الفئران.

Liste des figures

Figure 01: Structure chimique de la Deltamethrine.	11
Figure 02: la structure générale du foie	15
Figure 03 : Anatomie générale du foie	16
Figure 04 : Schéma de la structure d'un lobule hépatique	17
Figure 05 : La balance d'équilibre entre les systèmes prooxydants et antioxydants	25
Figure06 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées et des antioxydants régulateurs de leur production	26
Figure 07 : Schéma des défenses antioxydants enzymatiques	27
Figure 08 : Efficacité des divers antioxydants dans le corps humain en neutralisant les radicaux libres	29
Figure 09 : La plante <i>Citrullus Colocynthis</i>	33
Figure 10 : Les différentes parties du <i>Citrullus colocynthis</i>	34
Figure 11: Extraction liquide-liquide à l'aide d'une Ampoule à décanté	37
Figure 12 : Evaporation d'extrait par rotavapor	37
Figures 13 : photo personnel de résultat d'extraction de la plante <i>citrullus colocynthis</i> .	38
Figure 14 : Schéma d'extraction d'alcaloïdes totaux en milieu acide selon la méthode de Harborne, 1998.	40
Figure 15 : Photo personnelle des Rats de Wistar	44
Figure 16 : Conditions d'élevage des rats (photo personnelle).	44
Figure 17 : Traitement des Rats (Photo personnelles)	45
Figure 18 : Photo personnelle de la Mesure de poids par la balance numérique.	46
Figures 19 : photo personnel du prélèvement des organes (le foie)	46
Figure 20 : schéma récapitulatif la première parti de protocole expérimental.	47
Figure 21 : Schéma récapitulatif deuxième parti de protocole expérimental.	48
Figure 22 : L'homogénéisation du foie dans un broyeur (photo personnelle)	49
Figure 23 : La centrifugation des échantillons (photo personnelle)	49
Figures 24 : Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et <i>citrullus</i> .	56

Figure 25 : Evolution du gain de poids corporel (GP) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	57
Figure 26 : Evolution du poids relatif de foie (PRf) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	57
Figure27 : Variation de teneur en protéines (mg) du foie chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	58
Figure 28 : Taux de GSH (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	59
Figure 29 : Taux de MDA (nmol/mg) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	59
Figure 30 : Taux de GPx (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	60
Figure 31 : Taux de GST (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	61
Figure 32 : La variation de l'activité enzymatique ASAT chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	62
Figure 33 : La variation de l'activité enzymatique ALAT chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	62
Figure 34 : La variation de la bilirubine chez les rats traités durant 10 jours par la Deltamethrine et citrullus.	63

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides	07
Tableau 02 : Classification des pesticides selon leurs modes d'action	08
Tableau 03 : Classification des insecticides	09
Tableau 04 : Propriétés physiques de la Deltaméthrine	12
Tableau 05 : L'abondance des différents types cellulaires hépatiques	19
Tableau 06 : Fonctions du foie	20
Tableau 07: Facteurs de risque génétiques et non génétiques de l'hépatotoxicité	23
Tableau 08 : position systématique du <i>citrullus colocynthis</i>	32
Tableau 09 : La propriété physico-chimique de la Deltamethrine « Le pesticide utilisée»	43

Abréviations

- **ALAT** : Alanine Amino Transférase
- **APG** : Angiosperm Phylogeny Groupe est une classification botanique des angiospermes.
- **As** : Arsenic
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **ASS** : Acide sulfosalicylique
- **ATP** : adénosine triphosphate
- **BBC** : Bleu brillant de coomassie
- **BHT** : Butylhydroxytoluène
- **BILD** : Bilirubine directe
- **C°** : degré Celsius
- **C₂₂H₁₉Br₂NO₃** : Forme moléculaire de Deltaméthrine
- **CaSO₄** : Sulfate de calcium
- **CAT** : Catalase
- **CCM** : Chromatographie à couche mince
- **Cd** : Cadmium
- **CDNB** : 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene
- **Cl** : chlorure
- **Cu** : Cuivre
- **D** : Deltaméthrine
- **DCCA** : Developments in critical care medicine and anesthesiology
- **DL₅₀** : Dose létale de 50%
- **DMSO** : Diméthylsulfoxyde (C₂H₆OS)
- **DTNP** : 5.5'-Dithion-bis-(2-nitrobenzoic acide)
- **E** : Extrait
- **FAO** : Food and Agriculture Organization
- **Fe** : Fer
- **GP** : Gain de poids
- **GPx** : Glutathion peroxydase
- **GS°** : protéines G stimulatrice
- **GSH** : Glutathion réduit
- **GSSG** : Glutathion oxydé

- **GST** : glutathion S-transférase
- **H⁺** : ion d'hydrogène
- **H₂O** : Eau
- **IHA** : insuffisance hépatique aigue
- **K** : atome de potassium
- **kg** : Kilogramme
- **L** : litre
- **MDA** : AcideMalondialdéhyde
- **mg** : Miligramme
- **mmol** : Milimole
- **Mn** : manganèse.
- **mol** : Mole
- **Na** : atome de sodium
- **NaCl** : Acidechlorhydrique
- **NADP** : Nicotinamide-adéninedinucléotide-phosphate
- **NADPH** : Nicotinamide-adéninedinucléotide-phosphate réduit.
- **nmol** : Nanomole
- **O₂^{°-}** : Anion superoxyde
- **OM*** : Radical hydroxyle
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **P** : Pesticide
- **Pb** : plomb
- **PEG** : polyéthylène glycol
- **PF** : poids de foie
- **PH** : potentiel hydrogène
- **PRF** : poids relative de foie
- **RH** : Radical libreoxygéné
- **ROOH** : Hydroperoxydes
- **ROS** : reactive oxygen species
- **SOD** : superoxyde dismutase
- **T** : Témoin
- **TBA** : Acide thiobarbiturique

- **TBC** : Tris buffered saline
- **TCA** : Temps de Céphaline Activée
- **UV** : ultraviolet

Table de matière

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Table de matière

Introduction

1^{er} Partie : Recherche bibliographique

Chapitre 01 : Les pesticides

I. Pesticides	05
1. Définition des pesticides	05
2. Classification des pesticides	05
2.1. Classification des pesticides selon leur cible	05
2.2. Classification des pesticides selon la formule chimique	06
2.3. Classification des pesticides selon la toxicité	06
2.4. Classification des pesticides selon leurs modes d'action	07
2.5. Classification des insecticides	08
2.6. Intoxication par les pesticides	08
2.6.1. Intoxication aiguë	09
2.6.2. Intoxication chronique	09
3. Utilisation des pesticides	09
4. Définition de la Deltaméthrine	10
5. Utilisation	11
6. Caractéristique	11
6.1. Propriétés physiques	11
6.2. Propriétés chimiques	12
7. Toxicocinétique – Métabolisme	12
7.1. Chez L'animal	12
7.2. chez l'homme	13

8. Mode d'action de la Deltamethrine	13
---	-----------

Chapitre 02 : Système hépatique

II. Système hépatique	15
1. Foie	15
2. Embryologie	15
3. Anatomie	16
4. Histologie	16
4.1. lobule hépatique	17
4.2. Cellules Hépatiques	17
4.2.1. Cellules parenchymateuses (hépatocytes)	17
4.2.2. Cellules non parenchymateuses	18
4.2.2.1. Les cellules endothéliales	18
4.2.2.2. Les cellules de kupffer	18
4.2.2.3. Les cellules étoilées (Ito)	18
4.2.2.4. Les cellules Natural killer (pitcells)	18
5. Physiologie	18
5.1. Fonctions du foie	19
6. Pathologies du foie	21
6.1. Hépatite toxique	21
6.1.1. hépatite alcoolique	21
6.1.2. Hépatites médicamenteuses	21
6.2. Lésion hépatique	21
6.2.1. Stéatose hépatique non alcoolique	21
6.2.2. Cholestase hépatique	21
6.2.3. Fibrose	21
6.2.4. Cirrhose	21
6.2.5. Nécrose	21
6.2.6. cancer du foie	22
6.2.7. Insuffisance hépatique aiguë (IHA)	22
6.2.8. Maladie de Wilson	22
7. Hépatotoxicité	22
7.1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité	22

7.2. Agents hépatotoxiques	23
7.2.1. Métaux lourds	23
7.2.2. Produits chimiques	24
7.2.3. Produits industriels	24
7.2.4. Médicaments	24

Chapitre 03 : Stress oxydatif et antioxydants

III. Stress oxydatif et antioxydants	25
1. Généralités sur le stress oxydant	25
2. Système de défense Antioxydants	25
2.1. Système antioxydant enzymatique	26
2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)	26
2.1.2. Glutathion peroxydase (GPx)	26
2.1.3. Catalase (CAT)	27
2.2. Système antioxydant non enzymatique	27
2.2.1. Glutathion (GSH)	27
2.2.2. Vitamine C ou l'acide ascorbique	27
2.2.3. Vitamine E	28
2.2.4. Ubiquinones et cytochrome C	28
2.2.5. Oligoéléments	28
2.2.6. Polyphénols	28

Chapitre 04 : Plantes médicinales

VI. Plantes médicinales	30
1. Définition d'une plante médicinale	30
2. Importance de l'utilisation des plantes médicinales dans le monde	30
3. Citrullus Colocynthis	31
3.1. Historique	31
3.2. Position systématique	31
3.3. Caractéristiques botaniques	32
4. La toxicité de la Citrullus Colocynthis	34
5. Actions thérapeutiques	35

2^{ème} Partie : Matériel et méthodes

I. Matériels et méthodes	36
---------------------------------	-----------

1. Matériel végétal	36
1.1. Dégraissage du matériel végétal	36
1.2. Extraction des alcaloïdes totaux	36
1.2.1. Extraction en milieu acide	36
1.3. Caractérisation des alcaloïdes	38
1.4. Identification des alcaloïdes	40
1.5. Préparation des extraits	41
1.6. Test phytochimique	41
2. Matériel chimique	42
3. Matériel biologique	42
3.1. Animaux	42
3.2. Traitements des rats	44
3.3. Choix des doses	44
3.4. Mesure de poids (g)	45
3.5. Sacrifices et extraction d'organes (foie)	45
3.6. Poids relatif de foie	47
3.7. Le dosage	47
3.8. Préparation des échantillons	47
4. Dosage des métabolites	48
4.1. Dosage des protéines (mg)	48
5. Évaluation des paramètres du stress oxydant	49
5.1. Dosage de glutathion (GSH)	49
5.2. Dosage du MDA	50
5.3. Dosage de glutathion peroxydase (GPx)	50
5.4. Dosage de glutathion S-Transférase (GST)	51
6. Paramètres bilan biologique hépatique	52
6.1. Prélèvement sanguins	52
6.1.1. ASAT ou TGO	52
6.1.2. ALAT ou TGP	53
6.1.3. Bilirubine	53

3^{ème} Partie : Résultats et Discussion

I. Résultats et Discussion	55
1. Résultats	55

1.1. Effets de Deltamethrine et Citrullus sur les paramètres de la croissance	55
1.1.1. Poids corporel	55
1.1.2. Gain de poids	55
1.1.3. Poids relatif de foie	56
1.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les paramètres biochimique au niveau hépatique chez les rats	57
1.2.1. Taux des protéines	57
1.3. Effet de Deltamethrine et l'extrait citrullus sur les paramètres non enzymatiques chez les Rats	57
1.3.1. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la Glutathion réduit (GSH)	57
1.3.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la malondialdéhyde (MDA)	58
1.4. Effet de Deltamethrine et l'extrait citrullus sur les paramètres enzymatiques chez les Rats	59
1.4.1. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la Glutathion peroxydase GPx	59
1.4.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la (GST)	59
1.5. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les paramètres hépatique chez les rats	60
1.5.1. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la (ASAT)	60
1.5.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la (ALAT)	61
1.5.3. Effet de Deltamethrine citrullus sur les variations de l'activité de la Bilirubine	62
2. Discussion générale	62
2.1. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres métaboliques chez les Rats	63
2.2. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres non enzymatiques	63

2.2.1. Effets de pesticide sur l'activité de GSH au niveau de foie chez les rats	64
2.2.2. Effets de pesticide sur l'activité de MDA au niveau de foie chez les rats	64
2.3. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres enzymatiques	65
2.3.1. Effet de pesticide sur l'activité de GPx au niveau de foie chez les rats	65
2.3.2. Effets de pesticide sur l'activité de GST au niveau de foie chez les rats	65
2.4. Effets de pesticide sur les paramètres hépatique chez les rats	65
2.5. Effet de citrullus sur les paramètres de stress oxydatif	66
Conclusion	
Référence	
Annexes	

PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

Introduction

L'homme est l'un des êtres vivants composant la multitude des organismes de la biosphère. Il demeure exposé en permanence à de nombreuses agressions de natures diverses, en particulier les substances toxiques de son environnement tels que les pesticides. Ces derniers sont les polluants les plus dangereux de l'environnement en raison de leur mobilité et leur capacité à s'accumuler dans l'environnement et de leurs effets néfastes à long terme qui en découlent sur les organismes vivants en général et la santé humaine en particulier (**Marek et al., 2013**).

L'exposition professionnelle aux pesticides constitue bien un sujet préoccupant en termes de santé public. Cependant, l'ensemble de la population peut être exposé aussi et quotidiennement à un certain nombre de pesticides à utilisation domestique. Outre le risque d'empoisonnement accidentel, très faible mais non nul, l'exposition à long terme même, à de faibles doses, peut être catastrophique pour la santé humaine (**Mairfi, 2015**).

Les pesticides contiennent des substances biologiquement actives qui agissent sur les êtres vivants, d'où les tests approfondis dont ils font normalement l'objet pour déterminer leurs effets sur l'homme et sur l'environnement (**Derriche, 2012**). Les pesticides ont été appliqués de manière préventive afin de repousser ou d'atténuer les effets des organismes nuisibles (**Ayad et al., 2012**). Bien que la plupart d'entre eux aient été interdits dans de nombreux pays en raison d'effets mutagènes et cancérigènes, les pesticides et leurs métabolites sont toujours présents dans l'environnement, en particulier dans les sols et les sédiments, en raison de leur persistance et leurs propriétés lipophiles (**A-Tor et al., 2006**).

Après la seconde guerre mondiale, les pesticides ont permis le développement de l'agriculture et ont contribué à l'augmentation des rendements et à la régulation de la production agricole. L'utilisation des produits phytosanitaires a également limité ou éradiqué un certain nombre de maladies parasitaires très meurtrières (**Bourbia, 2013**).

En outre, l'utilisation massive des pesticides durant les dernières décennies a provoqué de graves déséquilibres pour l'environnement et pour l'Homme. Ces pesticides posent un véritable problème de santé publique, et pas seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés, mais aussi pour la population générale (**El Azzouzi, 2013**).

En effet, les effets de faibles quantités de pesticides, en mélange, pendant des périodes longues posent de nombreux problèmes de santé. L'épidémiologie nous montre ainsi que les

personnes exposées aux pesticides ont plus de risques de développer de nombreuses maladies que les autres : cancer, problèmes d'infertilité, problèmes neurologiques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer....etc (**Ben zidan, 2012**).

Il est donc nécessaire de disposer d'indicateurs de perturbation de l'environnement à travers des organismes ou un ensemble d'organismes que l'on utilise comme sentinelles en étudiant les modifications morphologiques, biochimiques qui les affectent. Ces êtres vivants très sensibles aux contaminations présentent l'intérêt de se prêter plus facilement que l'homme aux études des effets des polluants et permettent de mettre en évidence des pollutions chroniques ou brutales (**Badraoui et al., 2007**).

L'exposition aux pesticides est l'un des facteurs de risque qui favorise l'augmentation du stress oxydatif en produisant des radicaux libres oxygénés. Ce risque du stress oxydatif est largement accepté comme étant un composant critique de la plupart des voies pathologiques (**Bonnefont et al., 1997**). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des radicaux libres résultant du métabolisme de l'oxygène. Ils sont constamment générés à l'intérieur de cellules suite à l'exposition aux xénobiotiques dans notre environnement ambiant (**Kebieche, 2009**). Les ERO peuvent endommager la structure des macromolécules (acides nucléiques, protéines, lipides, hydrates de carbone), générer de nouveaux produits oxydants, provoquer de la toxicité cellulaire et des mutations génétiques (**Massart, 2011**).

Le foie est la plus volumineux des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale (**Bouchet, 1983**), Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (**Casing, 2008**). Essentiellement la production continue de bile et la mise en réserve les glucides sous la forme du glycogène et libère du glucose selon les besoins, et synthétise la plupart des protéines du plasma sanguine. (**Fawcett, 1997**).

Toutes les substances introduites dans l'organisme et atteignant le torrent circulatoire, y transitent et y subissent des transformations plus ou moins complexes de leurs structures avant d'être excrétées. Le foie se trouve de ce fait exposé à diverses agressions qui ont parfois de graves répercussions sur tout l'organisme (**Djahra, 2014**).

Les lésions ou dysfonctions hépatiques sont reconnues comme un problème de santé mondial grave. Les médicaments synthétiques disponibles en clinique pour le traitement des maladies du foie, tels que l'interféron et les corticostéroïdes, sont coûteux, en particulier pour les patients dans les pays en développement. Ces médicaments peuvent également provoquer

des réactions indésirables et d'autres dommages. Par conséquent, la médecine traditionnelle est importante dans le traitement des maladies du foie (**Chengfang et al., 2018**).

L'hépatotoxicité est le fait que certaines substances dites hépatotoxiques ou hépatotoxines, sont capables d'induire la destruction des hépatocytes (cellules du foie) ou des hépatopathies (dysfonctionnements du foie). Il existe des hépatoprotecteurs qui ont pour rôle de protéger les hépatocytes. Le principal hépatoprotecteur est le citrate de bétaine (**Georges, 2006**).

Les plantes médicinales sont largement utilisées pour la prévention et le traitement de diverses maladies, Ils sont aujourd'hui des sources de substances naturelles utilisées dans plusieurs domaines tandis que la médecine (**Kebieche., 2009**).

L'Algérie, riche par sa biodiversité et son climat, est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules hypoglycémiantes et/ ou antioxydants originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication (**Archi et al., 2018**).

L'objectif de cette présente étude de la recherche scientifique de savoir :

- l'effet toxique de pesticide se forme la Deltamethrine sur la santé plus précisément le système hépatique chez les rats
- le rôle correcteur de la plante médicinale (*Citrullus colocynthis*) sur le système hépatique chez les rats.

Dans le cadre de la mémoire fin d'étude Master 2 Ce travail s'appuie sur les données issues de la littérature scientifique disponible en Date du premier semestre 2019 de l'année universitaire 2019/2020.

Ce travail est structuré en trois parties :

- La première partie est théorique. Elle est consacrée aux rappels bibliographiques comportant des généralités sur les pesticides et le système hépatique (le foie), aussi en parle sur les stress oxydant et enfin les plantes médicinales (*citrullus colocynthis*), leurs compositions chimiques et leur utilisation.
- La deuxième partie pratique décrit les matériels et les méthodes de différentes méthodes employées pour leur extraction ainsi que le domaine de leurs utilisations, pour voire la toxicité et ses effets néfastes.

- Une discussion des résultats obtenus lors cette étude a été établie à la dernière partie.

Chapitre I: les pesticides

I. Pesticides

1. Définition des pesticides

Un pesticide est un mot latin ; il contient la racine anglaise «Pest» qui signifie animal, insecte ou plante nuisible et le suffixe «Cid » qui signifie tué (**Djaballah et al., 2016 ; Mairif et al., 2015 ; Jeroen et al. 2004**).

Selon le FAO (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), les pesticides sont toutes substances ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs .Y a compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisible durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et d'autre parasites exogènes et endogènes (**Mairif et al., 2015 ; Joeroen et al., 2004 ; Gueddou et al., 2017**).

2. Classification des pesticides

Il existe plusieurs types de pesticides, selon leur forme chimique ou le type d'organisme destiné à être éliminé (**Onil et al., 2007 ; Merghid et al., 2017**).

2.1. Classification des pesticides selon leur cible

Repose sur le type de parasites à contrôler. Ils sont classés en groupes comme suite (**OMS, 1991**) :

Insecticides : ils sont destinés à détruire ou à repousser les insectes, les tiques et les mites.

Herbicides : ils détruisent les végétaux herbacés ou ligneux, ou limitent leur croissance (Comme les antigerminatifs et les défanants).

Fongicides : ils désignent les produits s'attaquant aux seuls champignons parasites des cultures à l'exclusion des parasites des animaux et de l'homme.

Rodenticides : (raticides et muricides), ils s'attaquent aux rongeurs et autres logomorphes.

Nematicides : utilisé surtout dans le traitement des sols pour détruire les vers parasites des parties souterraines des végétaux ou de celles qui sont en contact avec le sol.

Molluscicides : destinés à lutter contre les limaces et les escargots.

Acaricides : utilisés pour la lutte contre les acariens.

Avicides : (corvicides et corvifuges) qui détruisent et éloignent l'ensemble des oiseaux ravageurs des cultures.

Bactéricides : destinés à lutter contre les bactéries (**Boukrou et al., 2018**).

2.2. Classification des pesticides selon la formule chimique

Les principaux groupes chimiques des pesticides sont : les pesticides inorganiques, les pesticides organométalliques, et les pesticides organiques (**Boukrou et al., 2018**).

A. Pesticides inorganiques : Peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le soufre ou le cuivre. Ils sont très anciens dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse. De cette époque ne subsistent aujourd'hui aucun insecticide, un seul herbicide employé en tant que désherbant total (chlorate de sodium) et quelques fongicides à base de soufre et cuivre comme la bouillie bordelaise (**Fillatre, 2011**).

B. Pesticides organométalliques : Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (exemple: mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse) (**Fillatre, 2011**).

C. Pesticides organiques : Ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques (**Tomlin, 2006**). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques dont les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyrèthrine, les triazines, les imidazoles et d'autres groupes (tels que le dérivé dipiridiniques, organe mercuriale, organocinabres, fenoxiacétiques, pyrèthrines et les dérivés triaziniques) (**Bazzi, 2010**).

2.3. Classification des pesticides selon la toxicité

La *Classification recommandée par l'OMS de la dangerosité des pesticides* classe les ingrédients actifs des pesticides selon leur toxicité orale et cutanée aiguë (à savoir le danger d'une ou plusieurs expositions sur une période relativement courte). Pour certains pesticides, la toxicité chronique a également été prise en compte (**OMS, 2009**).

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air, le contact de surfaces contaminées ou la consommation des eaux et denrées alimentaires (**Inserm, 2013**).

Tableau 01 : Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides (Elbakouri, 2006).

Insecticides	Herbicides	Fongicides
Minéraux	Sels de NH ₄ , Ca, Fe, Mg, K,	Sels de cuivre à base de
Soufre	Na Sous forme de sulfates,	soufre, Composés
Composés fluorés	de nitrates Chlorures,	arsenicaux, Huiles minérales
Dérivés de mercure	chlorates, etc.	
Dérivé de sélénium		
Composés à base de silice		
Quartz, magnésie		
Huiles de pétrole		
Organiques	Phytohormones ; dérivés de	Dérivés de benzène dérivés
Organochlorés	l'urée carbamates ; triazines	des quinones Amides
Organophosphorés	et diazines ; dérivés de	Benzonitriles Toluidines
Carbamates	pyrimidines ; dérivés de	Organophosphorés
	l'oxyquinoleine ; dérivés	
Divers	Dicamba	Carboxines
Pyréthrinoïdes de synthèse	Pichlorame	Chloropicrine
Produits bactériens Répulsifs	Paraquat	Doguanide
		Formol

2.4. Classification des pesticides selon leurs modes d'action

Qu'il s'agisse d'exposition professionnelles ou environnementales, les substances pénètrent dans l'organisme selon trois voies : **la voie cutanée, la voie digestive (ou orale) et la voie respiratoire** ; l'exposition cutanée est démontrée comme la majeure de pénétration des pesticides.

La voie de contamination dépend toutefois des caractéristiques du produit utilisé (insrem, 2013)

Il existe principalement trois grandes familles des produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées : **les herbicides, les fongicides et les insecticides** selon le tableau 02 (Merhi, 2008).

Tableau 02 : Classification des pesticides selon leurs modes d'action (Raul *et al.*, 2005).

Insecticides-Acaricides	Famille chimique
Mode d'action	
Pesticides agissant sur le système nerveux	Avermectines
Pesticides agissant sur la respiration	Roténones
Pesticides interférant de la cuticule	Thiadiazines
Fongicides	Famille chimique
Mode d'action	
Fongicides affectant les processus respiratoires	Dérivés du benzène
Fongicides agissant sur les microtubules	Phénylcarbammates
Fongicides stimulateurs de défenses naturelles	Hétérocycles soufrés
Fongicides affectant des biosynthèses	Hétérocycles azotés
Herbicides	Famille chimique
Mode d'action	
Herbicides affectant la photosynthèse	Benzothiadiazone
Herbicides inhibiteurs de la synthèse des lipides et des AA	Cyclohexanediones
Herbicides inhibiteurs de la division cellulaire à la métaphase	Carbamates
Herbicides perturbant la croissance	Acides phtaliques

2.5. Classification des insecticides

Les insecticides agissent indépendamment du système de défense de la plante. Ils sont spécifiques à l'insecte cible et entrent en contact avec ce dernier par simple adhérence, digestion ou inhalation. La plupart des produits agissent en tant que neurotoxiques et endommagent le système nerveux de l'insecte pour aboutir à sa mort. D'autres empêchent sa mue ou inhibent la faim, ce qui causera sa mort. D'autres encore agissent par asphyxie, interférence dans le métabolisme, ou encore comme poison (Jesse, 2007).

2.6. Intoxication par les pesticides

Les pesticides présentent des risques et des dangers pour la santé humaine et l'environnement. La contamination de l'homme par les pesticides peut se faire par différentes voies. Il peut les absorber via les aliments, l'eau, par contact avec la peau ou encore par inhalation (El-Azzouzi, 2013).

Tableau 03 : Classification des insecticides (Naquet, 2008 ; Cottard, 2008 ; Simon *et al.*, 2014)

	Famille				
Propriétés	Carbamates	Organochlorés	Organophosphorés	Néonicotinoïdes	Pyréthroides
Type	Contacte	Contacte	Systémique	Systémique	Contacte
Nature chimique	Esters de l'acide carbamique	composés organiques	Esters de l'acide phosphorique	Molécules naturelle	composés organiques
Solubilité	Non hydrosoluble	Soluble	Liposoluble	Soluble	Peu soluble
Cible	Nerveuse	Nerveuse	Nerveuse	Nerveuse	Nerveuse

A titre d'exemple, les pesticides sont responsables de trois millions d'intoxications aiguës sévères chaque année et qu'il en résulte 220.000 morts. La plupart des cas (200000) sont observés dans les pays en voie de développement (**kintz, 1998**).

2.6.1. Intoxication aiguë

Les effets aigus liés à une intoxication par les pesticides se manifestent immédiatement ou dans les quelques heures qui suivent une exposition importante. La connaissance de ces effets permet d'appréhender le degré de dangerosité des pesticides et les risques encourus en cas d'exposition accidentelle (**Dorothee, 2011**).

La toxicité aiguë est mesurée de façon normalisée par expérimentation sur des animaux de laboratoire, c'est l'indice de mortalité (DL50) correspondant à la quantité de matière active provoquant la mort de la moitié (50%) des sujets d'un échantillon exposé au pesticide, une seule fois par ingestion ou voie cutanée (**Mosbah, 2008 ; Mairif et al., 2015**).

2.6.2. Intoxication chronique

L'intoxication chronique survient normalement suite à l'absorption répétée de faibles doses de pesticides, le délai avant l'apparition des symptômes ou d'une maladie peut parfois être long, les effets sur la santé peuvent même se manifester seulement après plusieurs années, ce qui rend le lien difficile à faire (**Elbaz et al., 2009 ; Bouguetof et al., 2017**).

3. Utilisation des pesticides

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles. Il existe six catégories de pesticides selon leur destination de traitement (**Clavet et al., 2005**), à savoir :

- Les cultures
- Les bâtiments d'élevage
- Les locaux de stockage des produits végétaux
- Les zones non agricoles
- Les bâtiments d'habitation
- L'homme et les animaux.

L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. L'usage non agricole ne représente en effet que 12% du marché global (**Fillatre, 2011 ; Boukrou et al., 2018**).

D'après **Cooper et Dobson (2007)**, le bénéfice le plus considérable de l'introduction des pesticides est le gain très important sur les rendements dans les exploitations agricoles qui ont fait appel à ces produits. Pour les agriculteurs, l'utilisation de ces produits est un gain de temps et d'argent non négligeable, et aussi économique, par exemple : l'utilisation d'un herbicide permet de désherber en quelque heure d'application, ce que l'homme mettrait plusieurs jours à faire mécaniquement.

Damalas (2009), a également ajouté des avantages esthétiques, les consommateurs privilégiant les fruits et légumes sans défauts.

Au niveau de la santé humaine, les insecticides sont des outils très importants de la lutte contre certains vecteurs de maladies comme le paludisme (**Gueddou et al., 2017**).

4. Définition de la Deltaméthrine

La Deltaméthrine est un insecticide et répulsif de la famille des pyréthriinoïde, utilisée principalement pour tuer les insectes ou les serpents en raison de ses propriétés neurotoxiques.

La Deltaméthrine est produite par action du tétrabromure de carbone sur la cyperméthrine. Cette molécule synthétique est rangée parmi les pyréthriinoïde dits « de Type II ». C'est-à-dire non seulement dérivés d'une molécule naturelle qui a été rendue plus résistante aux UV solaires, mais dont les chimistes ont encore accru l'effet insecticide en leur adjoignant un groupement cyano en position 1 de la partie alcool ; combinée à la modification successive de la nature des groupements halogénés (**Lawrence et al., 1982 ; Willmin , 2014**).

Au sein du groupe des pyréthriinoïdes la deltaméthrine se classe parmi les plus toxiques et écotoxiques. Elle n'a pas d'isomères et sa DL₅₀ par voie orale chez le rat mâle est de 95 mg/kg (à comparer à celles de la perméthrine ou de la cyperméthrine qui dans les mêmes conditions expérimentales sont de 1200 et 297mg/kg) (**Soderlund et al., 2002**).

Tableau 04 : Propriétés physiques de la Deltaméthrine (**Fiche conseil pour la matière active : Deltaméthrine «insecticide », 2013**).

Nom de substance	Détails	
Deltaméthrine	Formules	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
	Numéro de cas	52918-63-5
	Etat physique	Solide
	Masse molaire	505,2
	Point de fusion	98 à 102°C
	Point d'ébullition	Se décompose à partir de 270 °C
	Densité	0,5
	Pression de vapeur	1,24.10 ⁻⁸ à 2.10 ⁻⁶ Pa à 25°C
	Coefficient de partage n-octanol/eau (log Pow)	4,6 à 25°C

6.2. Propriétés chimiques

La stabilité thermique de la deltaméthrine est bonne, sous l'effet de rayonnements lumineux (en particulier l'irradiation solaire), il se dégrade.

Les fonctions présentes sur la molécule de deltaméthrine (halogène, double liaison, fonction ester, groupe nitrile) constituent autant de points d'attaque possibles de la structure par des réactifs variés. La deltaméthrine présente une exceptionnelle stabilité aux acides ; elle peut réagir violemment au contact d'agents oxydants forts. En milieu alcalin, elle est saponifiée ; avec la chaux éteinte, cette réaction de saponification peut constituer, si nécessaire, un moyen pratique de destruction (INRS, 2007).

7. Toxicocinétique – Métabolisme

La Deltaméthrine est une molécule lipophile, peu soluble dans l'eau, qui peut être absorbée par les différentes voies d'exposition, elle est éliminée dans les urines et les fèces sous forme de métabolites résultant de son hydrolyse et de son oxydation dans l'organisme.

7.1. Chez l'animal

Le taux d'absorption de la deltaméthrine par voie orale n'est pas précisément connu ; on peut cependant considérer qu'il est important, de l'ordre de 90 % chez le rat.

Par inhalation : l'absorption est probablement faible mais risque cependant d'être majoré par les solvants organiques.

Par voie cutanée : l'absorption est limitée à 3,6 % chez le rat in vivo, mais peut également être majorée en fonction du solvant (IPCS, 1990).

Les études chez le rat, la souris et la vache montrent qu'après ingestion, la substance se distribue dans l'ensemble des tissus, avec une concentration légèrement plus importante dans les graisses (demi-vie de 7 à 9 jours dans les graisses chez la vache au cours d'une étude subchronique).

Elle se passe dans le lait dans de faibles proportions : après trois administrations orales de 10mg/kg dans une étude chez la vache, 0,4 à 1,6 % de la dose sont sécrétés dans le lait.

Une autre étude chez la vache pendant 28 jours montre que la deltaméthrine est rapidement éliminée dans le lait (demi-vie estimée à 1 jour) (IPCS, 1990).

Elle est métabolisée en composés non toxiques par oxydation, par hydrolyse de la fonction ester et par conversion du groupement cyano en thiocyanate.

Les métabolites oxydés sont ensuite sulfo-conjugués ou gluco-conjugués, facilitant ainsi leur élimination dans l'urine.

La deltaméthrine est éliminée, de façon sensiblement équivalente, par les urines et les fèces chez le rat et la souris. (IPCS, 1990).

7.2.Chez l'homme

La deltaméthrine est absorbée par voie digestive et principalement par voies cutanée et respiratoire (sous forme de poussière ou sous forme diluée dans des solvants) lors d'exposition professionnelle.

L'administration par ingestion d'une dose unique de 3 mg de deltaméthrine (diluée dans du PEG et de l'eau) chez des volontaires a permis de montrer que le pic plasmatique apparaît 1 à 2 heures après l'administration et reste détectable jusqu'à la 48 heure.

Elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique avec formation d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), d'acide décamétrique (ou acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou cis-Br₂CA).

L'élimination urinaire représente entre 51% et 59 % de la dose absorbée ; l'élimination fécale de 10 à 26 %.

Le deltaméthrine peut être éliminé soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br₂CA, soit sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 13,5 heures (IPCS, 1990 ; INRS, 2007).

8. Mode d'action de la Deltaméthrine

Cette matière active agit par **contact** et **ingestion** sur un grand nombre d'insectes à des doses très faibles, puis continue à protéger les cultures sur une période de 2 semaines.

Elle a une action très rapide (remarquable action de choc) et un effet répulsif (rémanence) sur les insectes volants. Par températures élevées, la durée d'efficacité peut être moins longue (**Fiche conseil pour la matière active : Deltaméthrine « insecticide » ; 2013**).

Chapitre 02: système hépatique

II. Système hépatique

1. Foie

Parmi les organes essentiels à la vie c'est le foie (**Dadoune et al., 1990**) , le plus volumineux glandes de l'organisme il assure des nombreuses fonctions biologiques, et possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre part, grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation (figure 02) (**Dadoune et al., 1990 ; Rakhoum et al., 2016**).

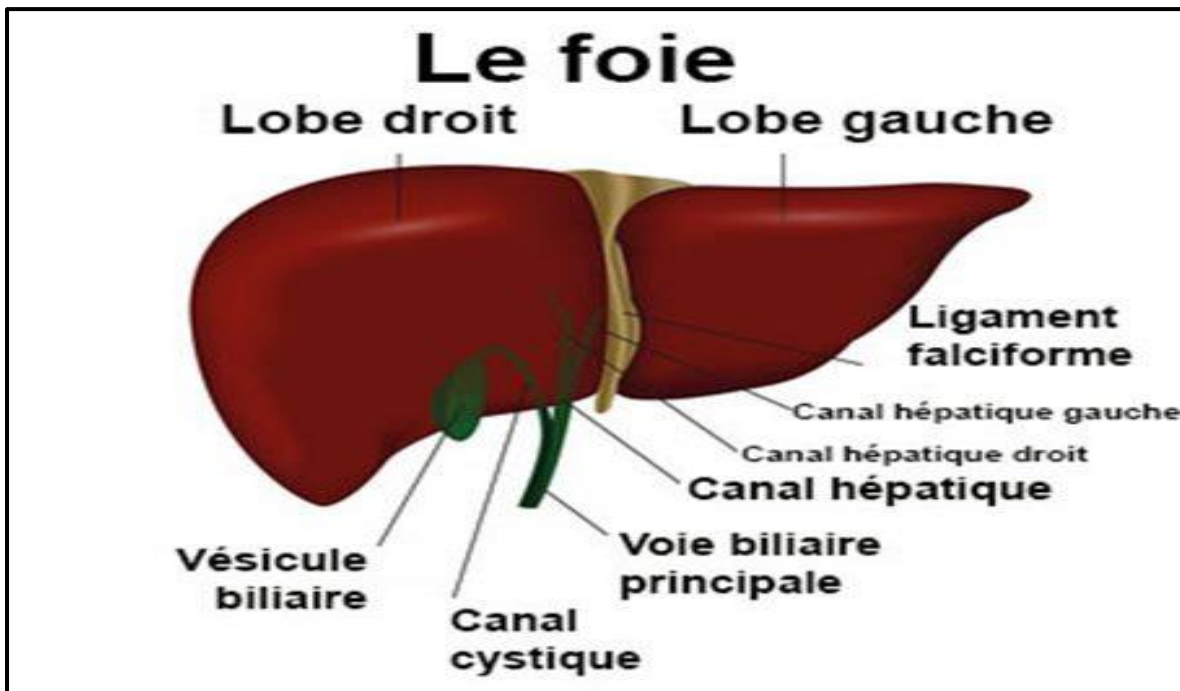


Figure 02: la structure générale du foie (**Tortora et Derrickson, 2007**).

2. Embryologie

Le développement embryologique de foie comme une excroissance de la paroi de l'intestin, située sur le trajet de la veine vitelline, le foie est déjà visible au stade 10 (environ 28 jours) sous la forme d'un épaissement épithélial endodermique à la transition entre les parties intra et extra-embryonnaire de la vésicule vitelline, sous l'ébauche cardiaque.

La structure embryonnaire précoce du foie est encore loin de la structure du foie adulte, ce n'est qu'avec la formation du système vasculaire avec le développement de la veine porte que la structure définitive de l'organe sera établie. Cependant, dès la 4ème semaine le foie assure une fonction hématopoïétique, les cellules souches sanguines se développant dans le mésenchyme environnant (**Leber, 2002 ; Barkat et Sabour, 2014**).

3. Anatomie

Le foie est un organe glandulaire impair, son poids est d'environ 1500 g et sa taille de 28 cm en largeur, 8 cm en hauteur et 16 cm en profondeur, il se situe dans la partie supérieure de l'abdomen, dans l'hypochondre droit à l'étage sus-mésocolique.

Il est irrigué essentiellement par la veine porte amenant directement les nutriments de l'intestin grêle, le sang est pauvre en oxygène et l'irrigation est également réalisée par l'artère hépatique qui permet l'oxygénation.

Le sang sort du foie par trois veines sus hépatiques principales (droite, médiane et gauche), il comporte quatre lobes (le caudé, le droit, le gauche et le carré). Ce ne sont que des séparations anatomiques et non fonctionnelles, cependant il peut être séparé de façon fonctionnelle en foie droit et gauche grâce au trajet intrahépatique de la veine porte (**Coumoul, 2017 ; Deltor, 2019**).

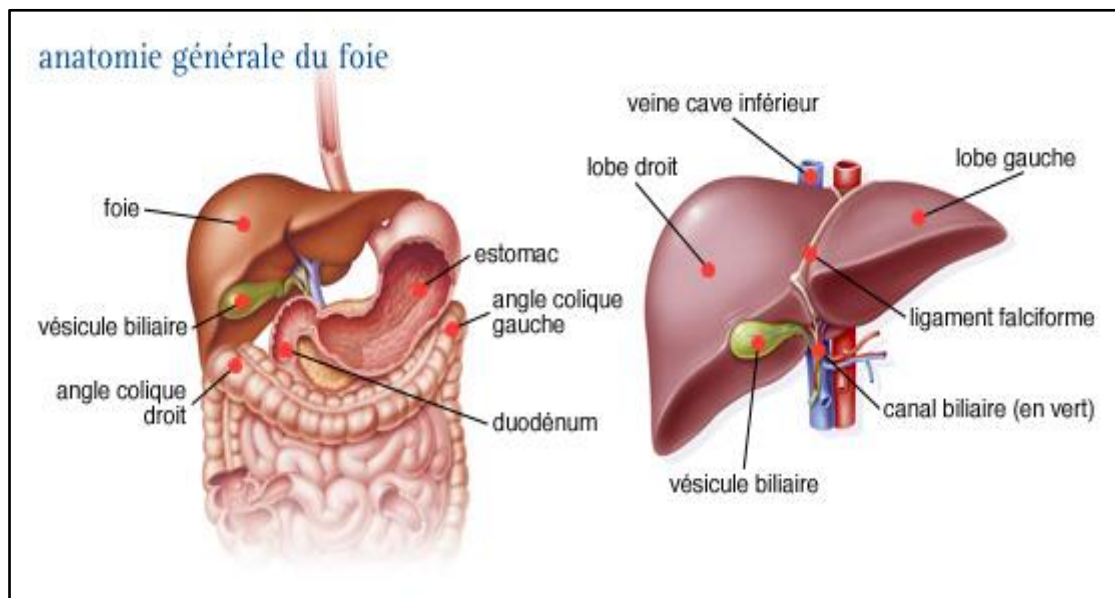


Figure 03 : Anatomie générale du foie (Magy et al., 2013).

4. Histologie

L'hépatocyte est une cellule parenchymateuse, elle joue un rôle important dans la formation de la bile et dans le métabolisme de nombreuses substances.

Le cytoplasme des hépatocytes est composé de nombreux organites :

- *Des mitochondries*
- *Un réticulum endoplasmique glandulaire* : permettant la synthèse de protéines plasmatiques.

- *Un réticulum endoplasmique lisse* : contenant les enzymes d'hydroxylation (cytochromes P450) et de conjugaison dont le rôle est important lors du métabolisme des médicaments.
- *Un appareil de golgi* : permettant la sécrétion des protéines dans le plasma.
- *Des lysosomes* : contenant des enzymes lytiques permettant la destruction cellulaire.
- *Des ribosomes libres* : participant à la synthèse protéique ou du glycogène.
- *Un cytosquelette* : comprenant des microtubules, des filaments de myosine et des filaments intermédiaires (Benhamou et al., 2008 ; Deltor , 2019).

4.1. Lobule hépatique

Les hépatocytes sont retrouvés sous forme de lobule hépatique qui est l'unité fonctionnelle du foie, ces lobules sont de configuration hexagonale, possèdent une veine centro-lobulaire et des espaces portes au sommet. Ceux-ci sont composés non seulement de travées de tissus conjonctifs dans lesquels circulent des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique mais également des canaux biliaires intrahépatiques qui sont constitués par des cellules épithéliales nommées cholangiocytes.

Les capillaires sinusoides permettent de relier les vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique, aux veines centro-lobulaires. La circulation est réalisée de manière centripète, de l'espace porte vers la veine centro-lobulaire alors que la bile circule de manière centrifuge vers les espaces portes (Benhamou et al., 2008 ; Deltor, 2019).

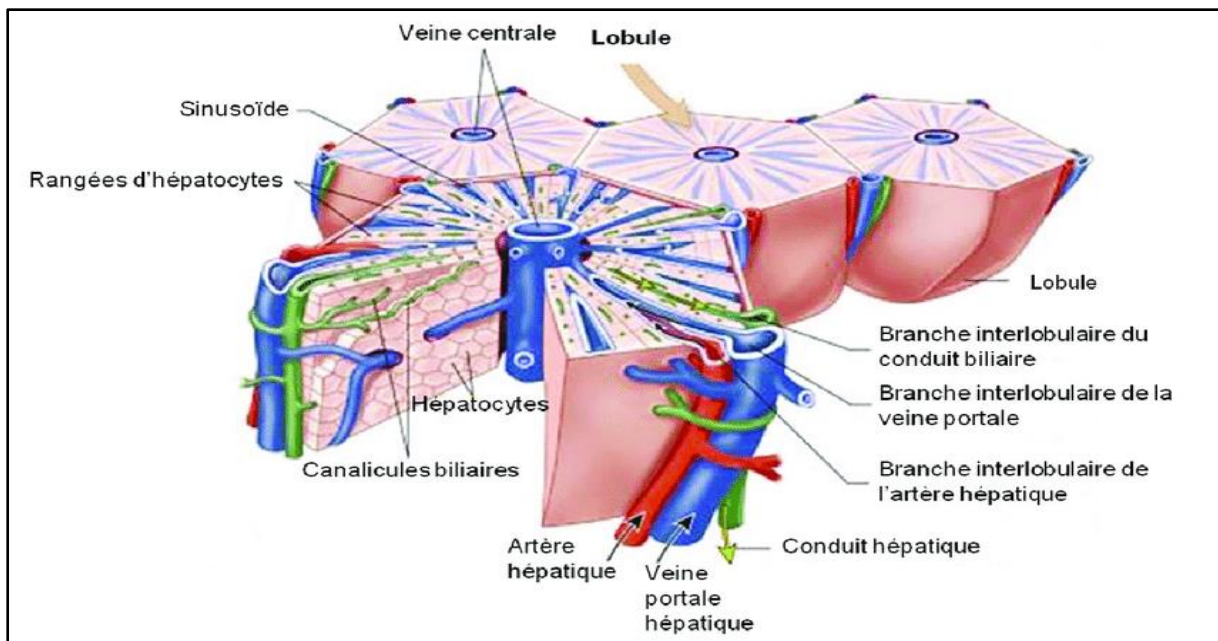


Figure 04 : Schéma de la structure d'un lobule hépatique (Bricks, 2014)

4.2. Cellules Hépatiques

4.2.1. Cellules parenchymateuses (hépatocytes)

Une cellule parenchymateuses, ou hépatocytes, sont les plus nombreuses du foie, de taille et de forme hétérogène (**David, 2000**) elles possèdent un noyau, ronds ou ovales occupent une position centrale. Egalement, leurs cytoplasme contient de nombreux grains de glycogène (**danguy et al., 1979**) très riche en mitochondries et organites intracellulaires. Cette abondance est nécessaire à ses activités de synthèse et de sécrétion (**Savary, 2014 ; Rakhoum et al., 2016**).

4.2.2. Cellules non parenchymateuses

4.2.2.1. Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, ou sinusoïdales, sont les cellules qui bordent la paroi des capillaires sinusoïdales, elles ne reposent pas sur la membrane basale (**Savary, 2014**), séparées les unes des autres par des pores intercellulaires (**Grignon, 1996**). Ces cellules jouent un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines et impliquées dans l'endocytose de molécules et de particules (**Meeks et al., 1991 ; Thomson et Shaffer, 2005**).

4.2.2.2. Les cellules de kupffer

Localisées dans la lumière des sinusoïdes, les cellules des kupffer sont des macrophages qui, principalement, phagocytent les particules étrangères et éliminent les endotoxines, et d'autres substances nocives (**Savary, 2014**).

4.2.2.3. Les cellules étoilées (Ito)

Localisées dans l'espace de disse qui sépare les sinusoïdes et les hépatocytes, ces cellules stockent la vitamine A (**Malik et al., 2002**), elles jouent un rôle dans le métabolisme et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (**Meeks et al., 1991 ; Thomson & Shaffer, 2005**).

4.2.2.4. Les cellules Natural killer (pitcells)

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques, situées dans la lumière des capillaires sinusoïdaux, ils interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire (**Gandillet, 2004**).

Tableau 05 : L'abondance des différents types cellulaires hépatiques (Gebhardt, 1992 ; Rakhoun et al., 2016).

Type cellulaire	Nombre (%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2.8
Cellules de Kupffer	08-12	2.1
Cellules de Ito	03-08	1.4
"Pit cells"	<2	-

5. Physiologie

Le foie effectue près de 500 fonctions différentes, elles peuvent se résumer à grandes fonctions, l'une exocrine ou biliaire et il synthétise de nombreuses substances passant dans le sang, comme les protéines sériques, des facteurs de coagulation ou des lipoprotéines (Savary, 2014 ; Rakhoun et al., 2016) , l'autre endocrine ou métabolique (Ader et al., 2003 ; Muthayya , 2002 ; Ayache et al., 2016).

5.1.Fonctions du foie

Le foie joue un éventail étonnant de fonctions vitales dans la maintenance, la performance et réguler l'homéostasie du corps. Il est impliqué avec presque toutes les voies biochimiques, la croissance (Tableau 06), la lutte contre les maladies, l'apport de nutriments, la fourniture d'énergie et la reproduction (Aashish et al., 2012 ; Badlis et Haderbach , 2018).

Tableau 06 : Fonctions du foie (Hernandez, 2008 ; Badlis et Haderbach , 2018).

Grandes Fonctions	Fonctions spécifiques
<p align="center">Synthèse</p> <p>Les hépatocyte est le lieu de synthèse de nombreuse substance</p>	<p>Albumine, glucide (néoglucogénèse) et Cholestérol (Grignon, 1996).</p> <p>Activation de la vitamine D (Mcgeown, 2003).</p>
	<p>Divers facteur interviennent dans la coagulation du sang comme le fibrogène (Sharma et al., 2012).</p>
<p align="center">Stockage</p>	<p>Le stockage de glucose existant en excès dans le sang sous forme de glycogène (Schaffler et Menche, 2004 ; Bommas et Teubneretvoss, 2008 ; Botta et Viala, 2007).</p> <p>Le foie est un site majeur de stockage de vitamines (A et B12) et des sels minéraux (Mcgeown, 2003).</p>
<p align="center">Catabolisme</p>	<p>Les protéines deviennent des acides aminés, et à partir de l'ammoniac existant, il synthétise de l'urée (Schaffler et Menche, 2004 ; Bommas et Teubneretvoss, 2008 ; Botta et Viala, 2007).</p>
<p align="center">Détoxification Et Elimination</p>	<p>Des déchets endogènes (bilirubine produite par le catabolisme de l'hème)</p>
	<p>Substances toxiques comme les médicaments (Grignon, 1996 ; Botta et Viala, 2007).</p> <p>Par des cascades de réactions enzymatiques, les composés liposolubles sont absorbés en métabolites hydrosolubles éliminés ensuite dans l'urine, la bile et les fèces.</p>
<p align="center">Excrétion</p>	<p>La sécrétion de la bile qui est acheminée dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater (Grignon, 1996).</p>
<p align="center">Digestion</p>	<p>Les sels biliaires contenus dans la bile (et fabriqués à partir du cholestérol) vont permettre la digestion et surtout l'absorption des graisses par le sang (Ménat, 2017).</p> <p>La bile a un pH basique, ce qui signifie qu'elle va tamponner un peu le pH du bol alimentaire très acide qui provient de l'estomac (Ménat, 2017).</p>

6. Pathologies du foie

Plusieurs maladies détruisant les hépatocytes et entraînent une désorganisation structurel du foie, en particulier des relations entre les capillaires sinusoides, le système port veineux et les canaux biliaires (Stevens et lave, 2006 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.1. Hépatite toxique

6.1.1. Hépatite alcoolique

Correspond à la forme histologique d'inflammation causée par la consommation chronique et excessive d'alcool (Louvet, 2017 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.1.2. Hépatites médicamenteuses

Une lésion hépatique induite par un médicament idiosyncrasique ou une réaction hépatique adverse inattendue sur la base de l'action pharmacologique du médicament administré (Oestreicher, 2017 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.2. Lésion hépatique

6.2.1. Stéatose hépatique non alcoolique

L'accumulation excessive de lipides dans le foie en l'absence de consommation importante d'alcool (NASH) et on la retrouve essentiellement chez les personnes en surpoids ou obèse, souffrant de diabète (Baillargeon, 2015 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.2.2. Cholestase hépatique

Diminution d'une fonction hépatique, ou une diminution et disparition de l'écoulement de la bile générant une augmentation du volume de la bile dans les voies biliaires (Valla, 2013 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.2.3. Fibrose

Régénération des cellules du foie en formant un tissu cicatriciel fibreux pendant les premiers temps de l'inflammation hépatique (Faivre, 2015 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.2.4. Cirrhose

Maladie rend le foie incapable de remplir ses fonctions habituelles et constitue le terrain favorable au développement d'un cancer. La cirrhose apparaît après de nombreuses années pendant lesquelles l'organe a connu une inflammation chronique (Bommas et Teubneretvoss, 2008 ; Faivre, 2015 ; Badlis et Haderbach, 2018).

6.2.5. Nécrose

La nécrose a été définie comme un type de mort cellulaire qui ne présente pas les caractéristiques de l'apoptose et de l'autophagie, et elle est généralement non contrôlé. De plus, l'inhibition de protéines spécifiques impliquées dans la régulation de l'apoptose ou de

l'autophagie peut changer le type de mort cellulaire en nécrose (**Golstein et Kroemer, 2007 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

6.2.6. cancer du foie

Des cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée, la mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition. Certains se développent d'emblée dans le foie, on parle de tumeurs dites primaires. Certaines cellules cancéreuses ont alors migré dans le sang jusque dans le foie, on parle de métastases ou de tumeurs secondaires (**Faivre, 2015 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

6.2.7. Insuffisance hépatique aiguë (IHA)

Est une pathologie rare : elle correspond à la perte de la fonctionnalité du foie survenant chez un patient. Cette perte de fonctionnalité se traduit par la perte des fonctions hépatiques métaboliques, de synthèse et d'élimination (**Belafia et al., 2012 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

6.2.8. Maladie de Wilson

Maladie métabolique rare caractérisée par l'accumulation toxique de cuivre essentiellement dans le foie à cause d'une mutation du gène ATP7B du chromosome 13 (**Duclos et al., 2006 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

7. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie (**Therrien, 2009**). Les composés exogènes qui causent des dommages au foie sont appelés hépatotoxines ou hépatotoxiques (**Singh et al., 2011**). Alors l'hépatotoxicité se réfère à un dysfonctionnement hépatique ou à une lésion du foie associée à une altération de la fonction hépatique causée par l'exposition à des xénobiotiques (**Navarro et al., 2006 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

7.1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité peut être favorisée par différents facteurs.

Tableau 07: Facteurs de risque génétiques et non génétiques de l'hépatotoxicité (**Chalasanani et al., 2014 ; Badlis et Haderbach , 2018**).

Facteurs liés à l'hôte	Facteurs liés à la substance toxique	Facteurs environnementaux
Age et sexe	Dose quotidienne	Fumeur
Le genre	métabolisme	Consommation d'alcool
Malnutrition ou jeune prolongé	Effet de classe et sensibilisation croisée	Infection et épisodes inflammatoires
Diabète sucré	Voie d'administration	
Obésité	Fixation sur des protéines	
Grossesse		
Indication de thérapie		
DILI. Lésion hépatique médicamenteuse		
Comorbidités incluant une maladie hépatique sous-jacente		

7.2. Agents hépatotoxiques

«Tout est toxique, rien n'est toxique : c'est une question de dose.» **Claude Bernard.**

Parmi les agents hépatotoxiques :

7.2.1. Métaux lourds

Les métaux sont présents à l'état naturel dans les roches, l'eau, l'air et le sol, ils sont également produits par les activités humaines, notamment les activités industrielles et minières (**Bouland, 2002**).

En effet, certains éléments comme le (Pb, Hg, As, Cd) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, hépatiques et rénales, voire de cancers (**Chakroun, 2016 ; Badlis et Haderbach, 2018**).

7.2.2. Produits chimiques

Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants à base de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides ou certains matériaux plastiques utilisant l'éthylène dichloré (Mégarbane *et al.*, 2007 ; Badlis et Haderbach , 2018).

7.2.3. Produits industriels

Les principaux toxiques qui cause une atteinte hépatique sont soit médicamenteux ou non médicamenteux : champignons, et plus rarement les produits de phytothérapie, et des produits industriels (Amathieu *et al.*, 2011) CCl₄, Hg (Thompson *et al.*, 2017 ; Badlis et Haderbach , 2018).

7.2.4. Médicaments

Les réactions médicamenteuses sont l'origine des effets secondaires de la plupart des médicaments (Einar et Björnsson, 2016). De nombreux médicaments peuvent induire des atteintes hépatiques de présentations cliniques très variables (Fromenty, 2010).

Les médicaments sont une cause importante de lésion hépatique plus de 900 médicaments été signalés causer des dommages au foie, environ 75% des réactions médicamenteuses idiosyncrasiques entraînent la mort (Aashish *et al.*, 2012 ; Badlis et Haderbach , 2018).

Chapitre 03:
Stress
oxydatif et
antioxydants

III. Stress oxydatif et antioxydants

1. Généralités sur le stress oxydant

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre entre la production et l'élimination des radicaux libres (Lü et al., 2010 ; Uno et al., 2010), ces derniers sont des molécules ou des atomes qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe (Gardès-Albert et al., 2006), formés par la perte ou le gain d'électrons à partir d'un composé non radicalaire (Berger, 2006 ; Fontaine, 2007).

Les radicaux libres sont souvent des molécules possédant un électron non apparié à son orbite externe ce qu'il le rend instable, donc il va augmenter son pouvoir oxydant et tentera de prendre un électron des substrats biologiques environnants.

Les ROS possèdent deux sources de production, exogène comme les produits de radiation, les médicaments, les polluants d'air, les pesticides et les solvants organiques (Vergely et Rochette, 2005 ; Flora et al., 2008), et les sources endogènes notamment résident dans la mitochondrie, via sa chaîne respiratoire (Favier, 2003 ; Gasmi, 2018).

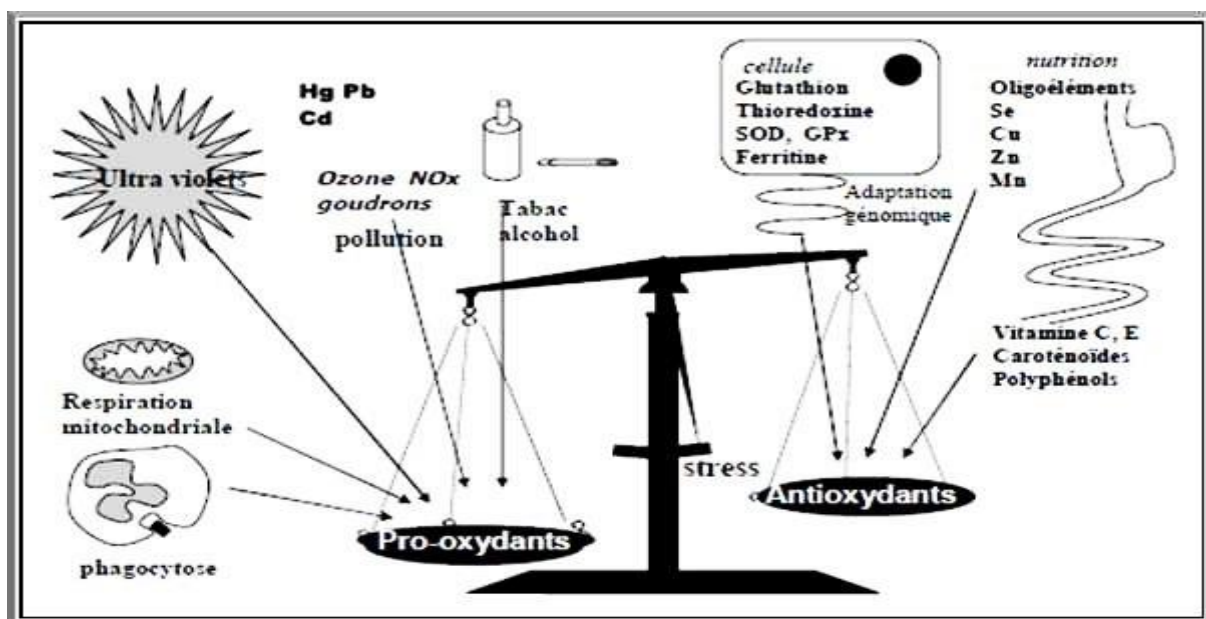


Figure 05 : La balance d'équilibre entre les systèmes prooxydants et antioxydants (Favie, 2006).

2. Système de défense Antioxydants

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (Blandin, 2006 ; Mamour et Aidhel, 2019).

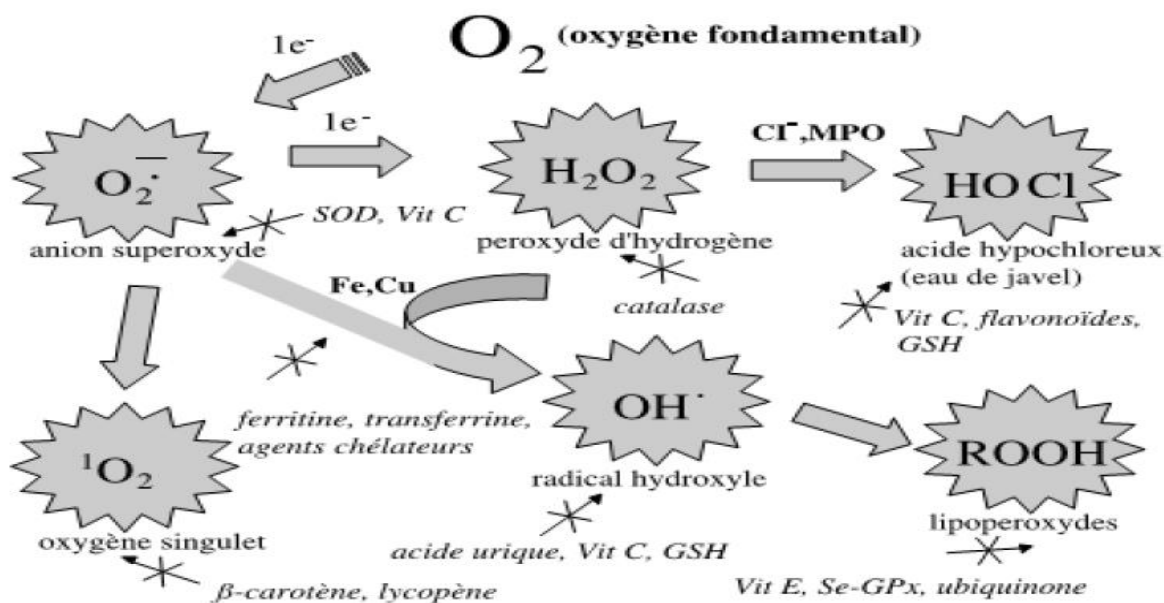


Figure06 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng et al., 2007).

2.1. Système antioxydant enzymatique

2.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

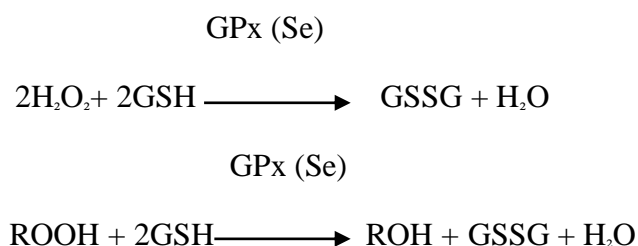
Les SOD sont des enzymes intracellulaires, la première ligne de défense (Nicco et Batteux, 2017) qui jouent leur rôle de protection biologique, ils catalysent la dismutation de superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène par des réactions d'oxydation et de réduction cycliques avec le métal du site actif (Azadmanesh et Borgstahl, 2018).

Il y a trois types de SOD de localisation différente:

- Cuivre-Zinc-SOD (Cu-Zn-SOD) SOD1, cytoplasmique.
- Manganèse-SOD (Mn-SOD) SOD2, mitochondriale.
- Zinc-SOD (EC-SOD) SOD3, extracellulaire (Nicco et Batteux, 2017).

2.1.2. Glutathion peroxydase (GPx)

C'est la deuxième ligne de défense enzymatique, empêche la formation des radicaux libres, chez les mammifères. C'est une enzyme à sélénium présente dans le cytosol et la mitochondrie, elle peut réduire d'une part l' H_2O_2 en H_2O et d'autre part les hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcool (ROH) (Favier, 2003 ; Fontaine, 2007 ; Gasmi, 2018).



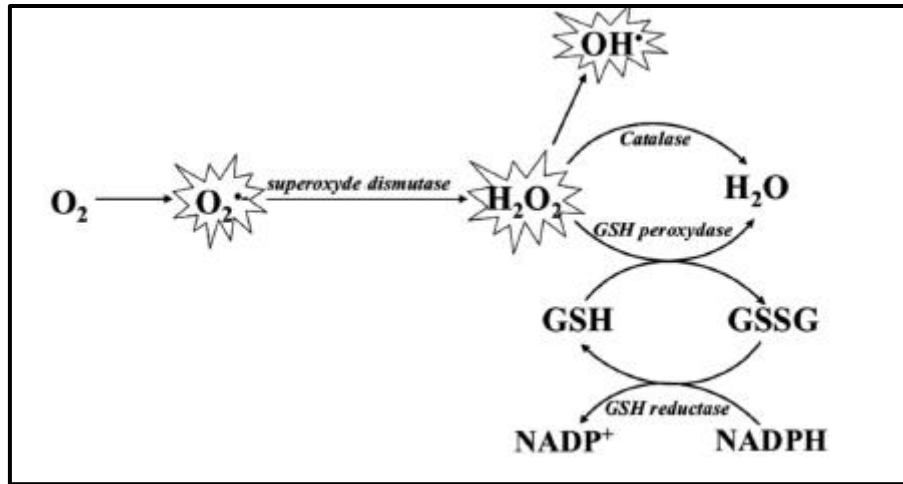


Figure 07 : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques (Blanine, 2006).

2.1.3. Catalase (CAT)

Les catalases sont des enzymes omniprésentes qui préviennent les dommages oxydatifs des cellules en dégradant le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène avec une efficacité élevée (Mercedes et al., 2009).

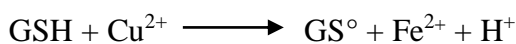
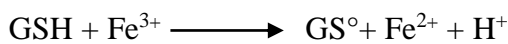
2.2. Système antioxydant non enzymatique

2.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion réduit est un tripeptide caractérisé par la présence d'un groupement sulfidryle, ce dernier est responsable de la réduction des radicaux libres (Gardès et al., 2003), selon la réaction :



Le glutathion peut également réagir avec les ions Fe^{3+} et Cu^{2+} et ainsi limiter leur participation à la génération des radicaux libres par la réaction de Fenton :



2.2.2. Vitamine C ou l'acide ascorbique

La vitamine C est la vitamine la plus connue, qui est présente en grande quantité dans les fruits et la pomme de terre (Schaffler et Menche, 2004), il agit en tant qu'antioxydant quand ils réduisent oxyder des substances telles que le peroxyde d'hydrogène également réduit les ions en métal qui produisent des radicaux libres par la réaction de Fenton (Mandal, 2017).

2.2.3. Vitamine E

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active étant l' α -tocophérol. C'est une vitamine liposoluble, proviennent particulièrement des germes de céréales, les huiles végétales et les légumes à feuilles (**Pekiner, 2003**).

Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' α -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singlet en s'oxydant en quinone, d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle. Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxydes pour former un radical tocophéryle (**Schaffler et Menche, 2004**).

2.2.4. Ubiquinones et cytochrome C

Il a été décrit précédemment que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production de ROS. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme antioxydant. L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxydes. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS (**Packer et al., 1997**). Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre d' $O_2^{\cdot-}$ produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du Cyt-c oxydé et de l' H_2O (**Garait, 2006**).

2.2.5. Oligoéléments

Le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant (**Zahran et al., 2017**). Toutes les enzymes antioxydants requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action pro-oxydante (**réaction de Fenton, d'Haber-Weiss**) (**Garait, 2006**).

2.2.6. Polyphénols

Les polyphénols sont des composés issus de végétaux, dont la principale caractéristique structurale commune est la présence d'une ou de plusieurs fonctions hydroxyles (OH) liées à

un noyau aromatique, formant ainsi des groupes benzéniques (Bors *et al.*, 2001 ; Turner *et al.*, 2016). Ils sont produits par les plantes où ils jouent un rôle dans les mécanismes de défense contre les pathogènes ou les radiations. Ces molécules sont également des pigments qui donnent leurs couleurs aux plantes. Dans notre alimentation, les polyphénols sont présents dans les fruits et les légumes, mais aussi dans le vin, le thé ou le café (Toumi, 2016).

L'apport alimentaire de ces composés aurait des effets bénéfiques dans la prévention de pathologies diverses, telles que les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose ou le cancer.

L'activité biologique des polyphénols est principalement attribuée à leurs propriétés antioxydants par leurs structures chimiques et la présence de groupements hydroxyles réactifs (Godoy *et al.*, 2016). En plus de leurs actions préventives, les polyphénols ont également un potentiel thérapeutique intéressant. A des fortes concentrations, ils sont capables d'induire l'apoptose de cellules cancéreuses, mais de telles concentrations sont peu compatibles avec une application clinique (Liu *et al.*, 2006 ; Dong *et al.*, 2014 ; Bouhaddouda, 2016 ; Gasmi, 2018).

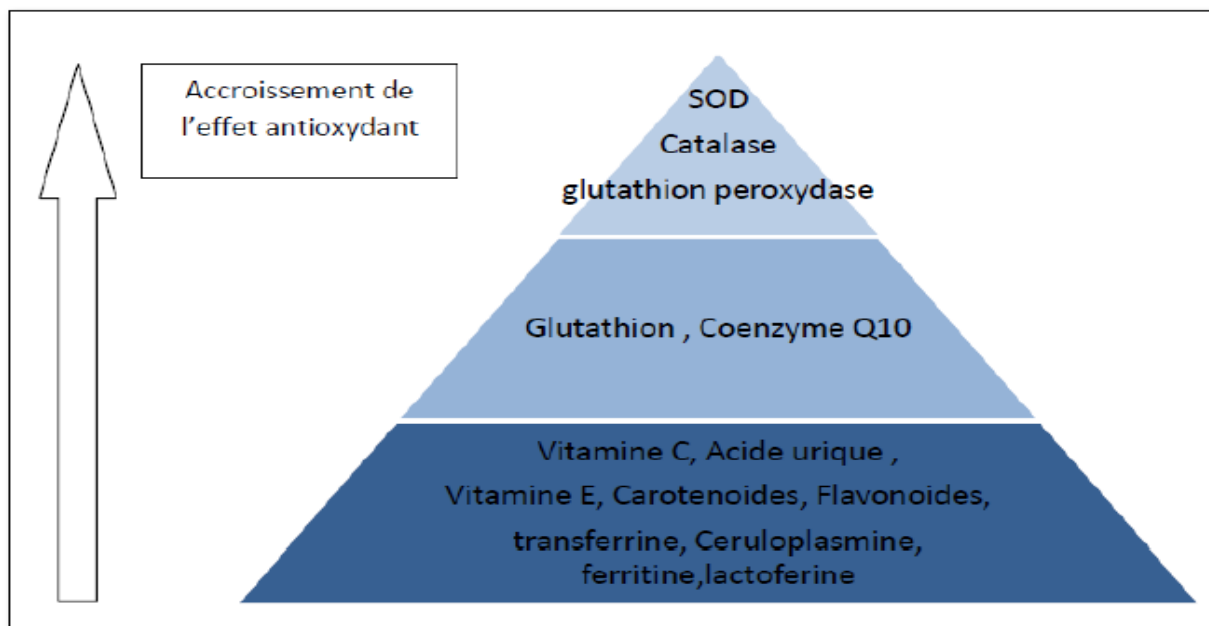


Figure 08 : Efficacité des divers antioxydants dans le corps humain en neutralisant les radicaux libres (Dasgupta *et Klein*, 2014).

Chapitre 04: Plantes médicinales

IV. Plantes médicinales

1. Définition d'une plante médicinale

Les plantes médicinales sont des drogues végétales (**Farnsworth et al., 1986**), leurs extraits contiennent des produits végétaux dotés de composants pharmaco-logiquement actifs.

Les principes actifs de l'extrait, qui, dans de nombreux cas, ne sont pas connus, sont susceptibles d'exercer leurs effets au niveau moléculaire et peuvent avoir, par exemple, des effets inhibiteurs sur les enzymes. Un seul constituant principal peut être actif ou, plus souvent, un mélange complexe de composants liés structurellement produit un effet combiné. Pour normaliser les préparations, on peut utiliser des constituants actifs connus ou des marqueurs (**Edzard et al., 2005**).

Un grand nombre de plantes d'utilisation traditionnelle peuvent être considérées comme des compléments et /ou des suppléments alimentaires, mais aussi comme des médicaments (**Fleurentin et al., 2002**). L'utilisation des plantes, à des fins thérapeutiques, est rapportée dans les littératures antiques arabe, chinoise, égyptienne, hindou, grecque, romaine (**Rakhom et al., 2016**).

2. Importance de l'utilisation des plantes médicinales dans le monde

La région méditerranéenne, en dépit de sa localisation dans une zone tempérée loin de la biodiversité des hotspots "points chauds", possède des zones biogéographiques parmi les plus rares au monde et une biodiversité de première importance avec beaucoup de plantes d'intérêt thérapeutique. Près de 25.000 espèces sont présentes dans la région, ce qui correspond à 9.2% des espèces identifiées de par le monde sur un territoire représentant seulement 1.5% de la surface terrestre et un pourcentage très élevé de ces dernières sont endémiques (**Salles, 2012**).

Dans les pays en voie de développement, entre 70 et 95% de la population à recours aux plantes médicinales pour les soins primaires parce que les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, aussi parce que les plantes ont pu démontrer une réelle efficacité. Il est estimé qu'au moins 25% de tous les médicaments modernes sont dérivés, directement ou indirectement, à partir de plantes médicinales, principalement grâce à l'application des technologies modernes aux connaissances traditionnelles (**Selles, 2012**).

En Algérie, on peut facilement se procurer des préparations à base de plantes en pharmacies ou acheter ces dernières chez un herboriste, sachant que leur utilisation est connue selon les dommages présents dans l'organisme (**Dellile, 2007**).

3. *Citrullus Colocynthis*

3.1. Historique

Le *Citrullus colocynthis* est un ancien purgatif, qui a été mentionné depuis 1500 ans (l'un des plus anciens traités médicaux rédigé au XVI^e siècle avant notre époque, pendant le règne d'Amenhotep I^{er}), dans la bible et dans les manuscrits du médecin, pharmacologue et botaniste grec Pedanius Discoride.

Les médecins Egyptiens utilisaient cette plante comme un puissant purgatif. De sa part, un écrivain arabe, Mesue a cité l'utilisation de deux préparations à base du *Citrullus colocynthis* nommées: trochisi alhandal et electuairum majus hamech dans la *Pharmacopoeae Augustana* de 1581 (**Lloyd et Cincinnati, 1898**).

Dans les années 1800, la plante a été inscrite dans chaque numéro de la pharmacopée américaine (*US pharmacopeia*).

La toxicité de la plante a été également bien connue aux médecins médiévaux, qui ont constatés la présence d'ulcères hémorragiques dans les intestins suite à l'ingestion des graines de coloquinte (**Lloyd et Cincinnati, 1898 ; Soufane, 2018**).

3.2. Position systématique

Selon les classifications botaniques classiques pré-moléculaires, les Cucurbitaceae sont des dicotylédones appartenant à l'ordre des Cucurbitales. Parmi les classifications basées essentiellement sur des critères morphologiques et anatomiques, celle de Cronquist est la plus utilisée (**Cronquist, 1988**). Le développement de la systématique moléculaire basée sur l'analyse des séquences de gènes, ont bouleversé les classifications usuelles et ont donné naissance en 1998 à une nouvelle classification ordinaire des plantes à fleurs « classification APG : the "Angiosperm Phylogeny Group » (**APG, 1998**). Cette classification a été révisée à deux reprises «APG II» en 2003 et «APG III» en 2009. **Tableau 08** : Position systématique du *Citrullus colocynthis* (**Cronquist, 1988 ; APG, 1998**).

Tableau 08 : position systématique du *Citrullus colocynthis* (Cronquist, 1988 ; APG, 1998).

Plantae, Tracheobionta (Plantes vasculaires)

Super division	Spermatophytae
Division	Magnoliophyta (angiospermae)
Classe	Magnolipsida
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Cucurbitales
Famille	Cucurbitaceae
Genre	Citrullus
Espèce	Colocynthis

3.3. Caractéristiques botaniques

La coloquinte est une plante herbacée, hispide mais à poiles non piquantes et annuelle (Khare, 2004). Elle présente des :

- A- Tiges** : munies de vrilles, ramifiées, anguleuses, rudes, rampantes et étalées radialement pouvant atteindre plus de 5 m, desséchées après fructification (Yaniv *et al.*, 1999).
- B- Feuilles** : alternes, longues de 5 à 10 cm, avec un limbe découpé en 5 à 7 lobes séparés par des sinus larges, le lobe central est parfois ovale. Elles sont rugueuses, composées-palmées ou digitées avec absence de stipules. Elles sont ordinairement glanduleuses et fétides quand on les froisse (Spichiger *et al.*, 2004).
- C- Fleurs** : solitaires à la base des feuilles, de couleur jaune pâle et de sexes séparés sur la même plante (monoïque) apparaissant pendant la période de floraison, vers le mois d'avril-mai, à l'aisselle des feuilles. La corolle de couleur jaune comporte cinq lobes. Ces fleurs sont gamopétales, monoïques ou dioïques, rarement polygames; 5 étamines soudées en 3 phalanges (2-2-1) ; anthères extrorses à connectif flexueux, stylet court; 3 à 5 stigmates bilobées, ovaire infère primitivement triloculaire (Daniel, 2006).
- D- Fruits** : sphériques charnus de 5 à 10 cm de diamètre. Ils ont une couleur verte panachée de jaune clair qui devient complètement jaune à maturité (de Septembre à Novembre. Ils sont revêtus d'une écorce mince autour d'une chaire (pulpe) légère, spongieuse, de couleur jaune orangé, très amère et toxique (Robinson et Decker, 1997).
- E- Graines** : sont ovoïdes et aplaties, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre. Leur nombre peut atteindre 200 à 300 graines par fruit (Sawaya *et al.*, 1988).

F- **Racines** sous forme de rhizome tubéreux, charnue, épaisse et riche en eau (Spichiger *et al.*, 2004).



Figure 09 : La plante *Citrullus Colocynthis* (Khare, 2004).

4. La toxicité de la *Citrullus Colocynthis*

Depuis les périodes bibliques, les fruits de la coloquinte sont considérés comme poison mortel (Yanif *et al.*, 1999). La coloquinte est une plante irritante. Elle agit même à des doses modérées, produisant abondamment des évacuations aqueuses, des inflammations de la membrane muqueuse des intestins, des vomissements et des selles sanglantes. Les effets toxiques après utilisation chronique de cette plante, provoquent une hypokaliémie, oligurie et les œdèmes, semblable à une néphrite aigu (Hammouda *et al.*, 2005 ; Azzi, 2013).

A des doses élevées, cette plante est hautement toxique pour les animaux et les humains. Les signes d'intoxication sont douleurs gastro-intestinales avec diarrhée, vomissement, rétention urinaire, fatigue, hypothermie, désordre cardiaque et congestion cérébrale produisant un effondrement fatal (Charnot, 1945).



Figure 10 : Les différentes parties du *Citrullus colocynthis* (El-Fennouni, 1985).

A- Graines, B- Racines, C- Fleurs, D- Tiges, Feuille et fruits à l'état frais, E- fruits à l'état sac.

Les feuilles et les fruits sont particulièrement toxiques pour les moutons (Elawad et al., 1984), la dose de 0.25 à 100 g/kg provoque la mort des animaux en 4 à 5 jours traitement avec difficulté de respiration consécutive à une hémorragie pulmonaire (Elawad et al., 1984 ; Hassananne et al., 2001) ont confirmé des effets cytotoxiques de l'extrait éthanolique de *citrullus colocynthis* sur les cellules germinales et somatiques chez les rats (Hassananne et al., 2001).

D'autres études de toxicité sur des petits ruminants suggèrent que la consommation du fruit endommage essentiellement le foie, les reins et l'appareil gastro-intestinal (Al Yahia et al., 2000 ; Adam et al., 2001).

L'ingestion de coloquintes, confondues avec des cucurbitaceae comestibles (courgettes, concombres...) provoque des vomissements et des diarrhées profuses, parfois sanglantes.

L'évolution est généralement favorable en 24 heures (Ott et al., 2003 ; Bobekar, 2012).

5. Actions thérapeutiques

Les graines de la coloquinte sont largement répandues dans la médecine traditionnelle, car elles possèdent diverses propriétés thérapeutiques :

- Purgatives, anti-tumorale (**Darwish et al., 1973 ; Ziyat et al., 1997 ; Abdel-Hassan et al., 2000 ; Al-Yahya et al., 2000**).
- anti-inflammatoire (**Barth et al., 2002 ; Al Ghaithi et al., 2004**).
- antirhumatismal (**Adam et al., 2001**).
- Laxative (**Al Faraj, 1995 ; Ziyat et al., 1997**) contre les troubles urogénitaux, la leucémie, l'ictère, la fièvre, l'ascite, les désordres biliaires, les hémorroïdes (**Duke, 1978**) constipation, l'œdème, les infections bactériennes et le cancer (**Delazar et al., 2006**).

Les racines sont employées dans les traitements : de l'ictère, les maladies urinaires et le rhumatisme, les douleurs de joint, l'inflammation et extérieurement dans les maladies ophtalmiques. Les feuilles sont employées pour le traitement de l'ictère et l'asthme (**Baquare et Tasnif, 1984 ; Kirtikar et Basu, 1984**).

Elles sont utilisées contre :

- L'hémorragie, Prescrites pour soulager les douleurs des membres inférieurs.
- Le dos et les articulations (**Banarjee et Dandiya, 1967**).

L'huile extraite à partir des graines est employée pour traiter :

- Des morsures (de serpent, de scorpion).
- épilepsie, pour favoriser la croissance de cheveux et pour noircir les cheveux gris (**Roy et al., 2007 ; Azzi, 2013**).

Partie Expérimentale

Materiel et Méthodes

Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes

1. Matériel végétal

Notre étude a été réalisée sur les graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) qui sont récoltées à maturité le mois de Septembre dans la région de Tébessa.

Les fruits sont séchés à l'air et à l'abri de la lumière.

Les graines sont isolées et broyées en poudre fine à l'aide d'un moulin à café.

1.1. Dégraissage du matériel végétal

Afin d'éliminer les graisses et d'autres substances lipophiles qui peuvent perturber le processus extractif ultérieur, notamment en induisant la formation d'émulsions. Il a été procédé à une dilapidation (dégraissage) préalable des graines de coloquinte broyées, par percolation à l'aide d'un soxhlet.

Pour ce faire, le corps de soxhlet, contenant une cartouche remplie de 100g des graines de coloquinte broyées, est monté sur un ballon rempli par 500 ml d'hexane, est surmonté d'un réfrigérant et l'ensemble est porté à reflux pendant 6 heures à l'aide d'une chauffe ballon avec une température d'ébullition stable.

1.2. Extraction des alcaloïdes totaux

1.2.1. Extraction en milieu acide

Cette extraction est faite selon la méthode de (Harborne, 1998) :

- Macération sous reflux avec agitation, pendant 48 heures, de 100g de graines de coloquinte broyées et dégraissées en présence de 250ml de HCl 2% et 105 ml d'acétate d'éthyle
- Filtration du mélange et récupération du filtrat
- Addition du NH_4OH à la phase acide jusqu'à ce que pH soit ajusté entre 9.5-10
- Filtration du mélange et récupération du filtrat et de précipité
- Extraction liquide-liquide de précipité et de filtrat (3 à 4 fois) à l'aide d'une ampoule à décanté avec 50ml d'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement total des alcaloïdes de la phase aqueuse
- Elimination des traces d'eau qui peuvent refermer la phase organique par l'addition de MgSO_4
- Filtration de mélange.

Matériels et méthodes

- Concentration de la phase organique à sec à l'aide d'un rotavapor à une température inférieure à 40°C afin d'éviter la dénaturation des alcaloïdes.
- Les alcaloïdes totaux sont obtenus sous forme un résidu sec cristallisé, de couleur jaune.



Figure 11: Extraction liquide-liquide à l'aide d'une Ampoule à décanté



Figure 12 : Evaporation d'extrait par rotavapor



Figures 13 : photo personnel de résultat d'extraction de la plante *Citrullus colocynthis* de faculté de la biologie université Tébessa (20/01/2020).

On peut résumer la méthode d'extraction d'huile de *Citrullus colocynthis* dans un schéma dans la figure 14.

1.3.Caractérisation des alcaloïdes

Elle a été effectuée par des réactions de précipitation avec les réactifs généraux des alcaloïdes

- **Réactif de Mayer**

Il est préparé à partir de deux solutions :

Solution A : 1.358g de chlorure de mercure $HgCl_2$ sont dissous dans 60 ml d'eau distillée.

Solution B : 5g d'iodure de potassium KI sont dissous dans 10ml d'eau distillée.

- Les solutions A et B sont mélangées extemporanément et le volume final est ajusté à 100ml avec d'eau distillée.

- Le test de 0.5ml d'extrait avec 2 à 3 gouttes de ce réactif, entraîne la formation d'un précipité blanc, qui indique la présence des alcaloïdes.

- **Réactif de Wagner**

- 2g de KI et 1.27g de I sont dissous dans 75ml d'eau distillée, puis ajustés à 100ml avec d'eau distillée.

- Le test de 0.5ml d'extrait avec 2 à 3 gouttes de ce réactif, entraîne la formation d'un précipité brun, qui indique la présence des alcaloïdes.

Matériels et méthodes

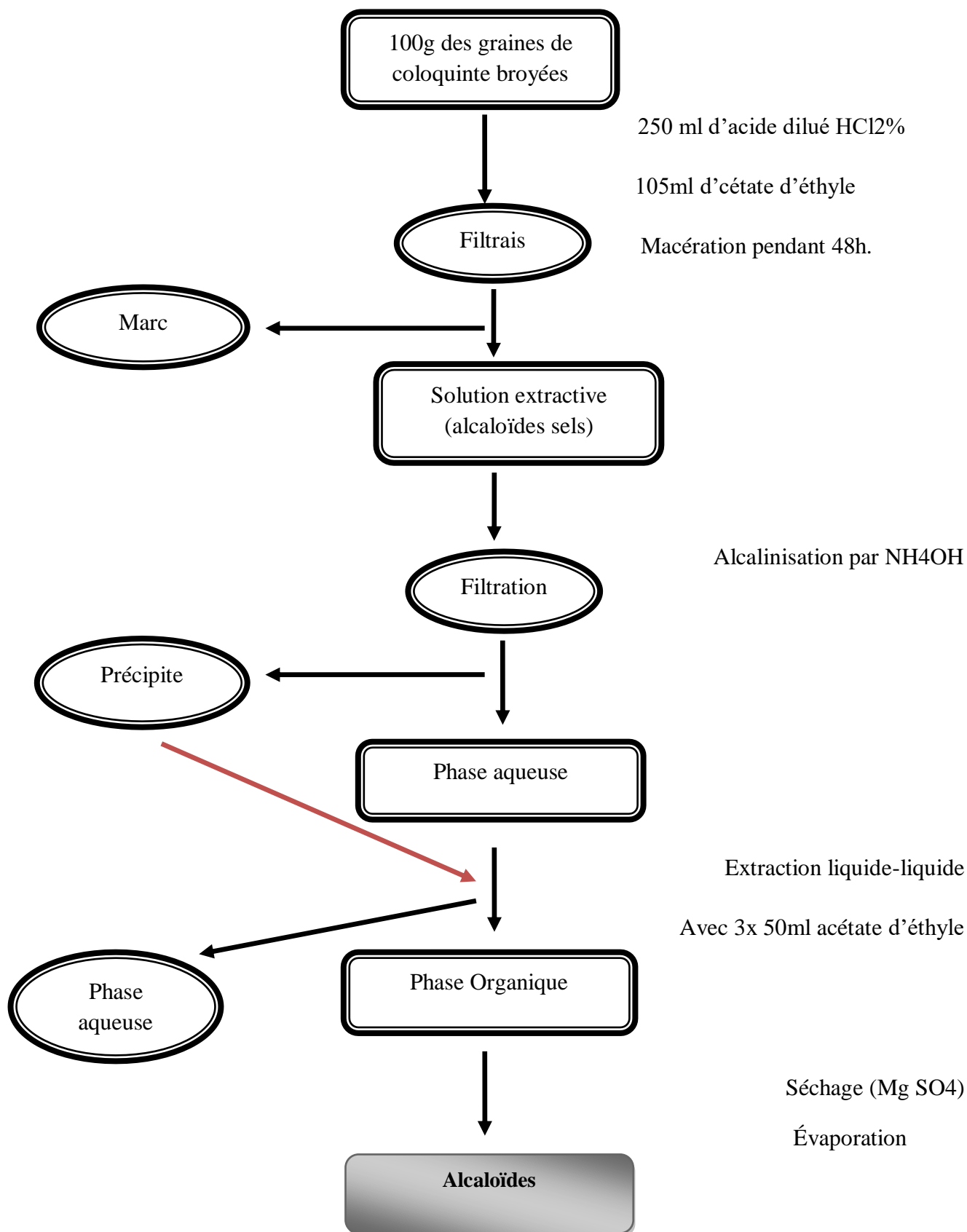


Figure 14 : Schéma d'extraction d'alcaloïdes totaux en milieu acide selon la méthode de **Harborne, 1998**.

Matériels et méthodes

1.4. Identification des alcaloïdes

- **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

La CCM est une méthode de séparation physico-chimique faisant intervenir une phase stationnaire ou adsorbant et une phase mobile ou éluant ; La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit mais elle apporte des renseignements susceptibles d'orienter vers une hypothèse de structures, Par exemple : fluorescence, coloration, Rapport frontal (Rf) (**Villars, 1971**).

La mise en œuvre d'une CCM nécessite plusieurs étapes :

- ✓ Choix de la phase stationnaire : gel de silice fluorescent (Merck) 5x10cm
- ✓ Choix de la phase mobile

Système 1 : Chloroforme/Méthanol (9/1)

Nous avons fait dissoudre 10 mg de l'échantillon d'alcaloïdes dans 0.5ml de chloroforme ; à l'aide d'une pipette pasteur, nous avons déposé l'échantillon en petits spots (3à 4 fois) sous forme des points sur la plaque qu'elle était activée dans l'étuve à 100°C pendant 30min; ce plaque est ensuite placée dans une cuve conventionnelle en verre, remplis à environ 0.5cm avec une phase mobile. La recouvrir, afin que l'atmosphère dans la cuve reste saturée en vapeurs d'éluant. Après développement et lorsque le solvant a atteint 1 cm du bord supérieur, la plaque est observée à l'extinction de la fluorescence à 366 nm et après révélation par vapeur d'iode afin de mettre en évidence des constituants ou classes de constituants présents dans l'échantillon.

On détermine alors, pour chaque constituant, le rapport frontal (Rf) :

- ❖ **Rf** = Distance parcourue par le constituant /Distance parcourue par le front de l'éluant

- **Balayage spectral**

Dans le but de déterminer le spectre d'absorption des différents composants de notre extrait nous avons dilué 5g d'alcaloïdes totaux extraits des graines de coloquinte dans 5ml de DMSO et leur spectre UV-visible est mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre.

- **Tests phytochimiques**

L'espèce sélectionnée fait l'objet d'une étude phytochimique qui consiste à détecter les différents composés chimiques existant dans la plante.

Deux solvants de polarité différente l'eau, et HCl ont été utilisés, l'extraction se fait par infusion et macération du matériel végétal pendant 24 heures. Le mélange est filtré et ensuite

Matériels et méthodes

soumis aux différents tests phytochimiques, qui sont basés sur des essais de solubilité, des réactions de coloration et de précipitation ainsi que des examens en lumière ultraviolette.

1.5. Préparation des extraits

• Macération en milieu acide

On mélange 10g des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) broyées et dégraissées avec 100ml d'HCl 2% ; on laisse macérer sous agitation, à température ambiante pendant 24h à l'abri de la lumière. Après filtration, on récupère le filtrat acide dans un flacon opaque afin de réaliser des tests phytochimiques.

• Infusion dans l'eau distillée

On verse 100 ml d'eau distillée bouillante sur 10g de graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) broyées et dégraissées, on mélange bien et laisse le mélange refroidir.

Après filtration, on récupère le filtrat sous forme d'extrait aqueux dans un flacon opaque afin de réaliser des tests phytochimiques.

1.6. Tests phytochimiques

➤ Les alcaloïdes

Dans deux tubes à essai nous avons introduit 1 ml de filtrat et ajouté 5 gouttes de réactif de Mayer dans le premier tube et 5 gouttes de réactif de Wagner dans le second. La présence d'alcaloïdes est confirmée par l'apparition d'un précipité blanc et brun respectivement.

➤ Les substances polyphénoliques

- **les tanins** : Dans un tube à essai, nous avons introduit 5 ml de filtrat et ajouté 1 ml de solution aqueuse de FeCl₃ à 1 %. En présence de tanin, il se développe une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre.
- **les flavonoïdes** : nous avons introduit dans un tube à essai 5 ml de filtrat et ajouté 5ml d'alcool chlorhydrique, 1ml d'alcool iso amylique puis quelques copeaux de magnésium.

L'apparition d'une coloration rose ou rouge indique la présence des flavonoïdes.

➤ Les saponosides

Dans un tube à essai, nous avons introduit 1ml de filtrat et ajouté 5ml de l'eau distillée. Agité bien le tube dans le sens de la longueur pendant 15 secondes en raison de 2 agitations par seconde.

Le tube dans lequel la mousse persiste durant 15 minutes indique la présence des saponosides.

Matériels et méthodes

➤ Les coumarines : Fluorescence U.V

Nous avons introduit 2ml d'extrait dans un tube à essai, La présence de coumarines est révélée après ajout dans le tube de 0,5ml de NH₄OH à 25 % et observation de la fluorescence intense sous une lampe UV à 366nm.

➤ Stérois et triterpènes : la réaction de Liebermann Buchard

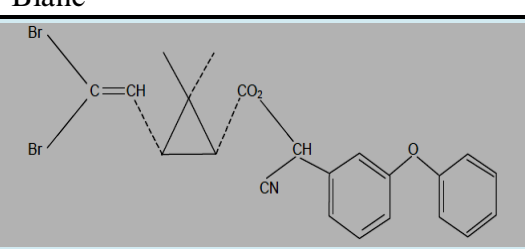
Nous avons évaporé à sec 10ml de l'extrait, après nous avons dissout le résidu dans 5ml d'anhydride acétique puis 5ml de chloroforme. Nous avons mis dans le fond du tube à essai à l'aide d'une pipette 1ml de H₂SO₄ concentré sans agité. A la zone de contact des deux liquides, la formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet, la couche surnageant devenant verte ou violette révèle la présence de stérois et triterpènes.

➤ Les composés réducteurs

Nous avons introduit 2ml d'extrait dans un tube à essai, et ajouté 1ml de liqueur de Fehling (1ml de réactif A et 1ml de réactif B) après nous avons porté l'ensemble 8 min dans le bain marie bouillant. L'obtention d'un précipité rouge-brique indique la présence de composés réducteurs (Bouazzaoui, 2012).

2. Matériel chimique

Tableau 09 : La propriété physico-chimique de la Deltaméthrine « Le pesticide utilisée» (willemin, 2014).

Produit	Deltaméthrine
Formulation	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
Forme	Liquide
Utilisation	Utilisée pour imprégner les moustiquaires
Couleur	Blanc
Structure Chimique	

3. Matériel biologique

3.1. Animaux

Notre étude expérimentale est réalisée sur les rats blancs «*Rat de laboratoire* » variété Wistar, âgés de 2 à 3 mois avec un poids corporel de 100 à 300g. L'élevage de ces animaux

Matériels et méthodes

s'est déroulé au sein de l'animalerie du département de biologie, faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Cheikhe Larbi Tébessi –Tébessa- - Algérie.



Figure 15 : Photo personnelle des Rats de wistar dans l'animalerie de faculté de la biologie Université Tébessa (26/01/2020).

Les rats ont été soumis à une période d'adaptation de mois, aux conditions d'animalerie ; à une température de 25°C et une photopériode naturelle. Les rats sont hébergés dans des cages spéciales en plastique, celles-ci sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois.

Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, et suivie l'alimentation complet sous forme de Croquet. Il est composé de Céréales, Issus de Céréales, Tourteaux de soja, Huile de soja, Phosphate monocalcique, Carbonate de Calcium, Lysine, Méthionine, Choline, plus un complexe minéralo-vitaminiques le pain et l'eau du robinet était remplie dans des biberons.



Figure 16 : Conditions d'élevage des rats (photo personnelle) dans l'animalerie de faculté de la biologie université Tébessa (28/01/2020).

Matériels et méthodes

3.2. Traitement des Rats

Après une période d'adaptation de mois nous avons commencé le traitement. Cette expérimentation a été faite sur 16 rats ont été réparties en (04) lots égaux à raison de (04) rats par lot il s'agit, qui doit recevoir une dose unique de l'extrait préparé.

3.3. Choix des doses

Pesticide : Deltamethrine 0.32 mg/kg/j

Extrait : Solution d'extraction 100mg/kg/j

Remarque : Les animaux sont privés de nourriture 16 heures avant le traitement, ils sont pesés au moment de l'application de l'extrait et le pesticide après identifiés par une marque au niveau de la queue.

Lots Témoin (T) : 4 rats témoins ont reçu une eau physiologique par voie orale par jour pendant 10 jours.

Lot Trait par (E) : 4 rats ont reçu par voie orale une concentration 100 mg/kg/j d'extrait pendant 10 jours.

Lot Traité par (D) : 4 rats ont reçu par voie orale (gavage) une concentration 0.32mg/kg/j de pesticide (D) pendant 10 jours.

Lot Traité par (E+D) : 4 rats ont reçu par voie orale (gavage) une concentration 100mg/kg/j d'extrait, puis traités par le pesticide (D) une concentration 0.32 mg/kg/j par voie orale pendant 10 jours.



Figure 17 : Traitement des Rats (Photo personnelles) dans l'animalerie de faculté de biologie d'université de Tébessa (21/01/2020).

Matériels et méthodes

3.4. Mesure de poids (g)

Dans tous les périodes de traitement on pèse les rats pour trouver les poids.

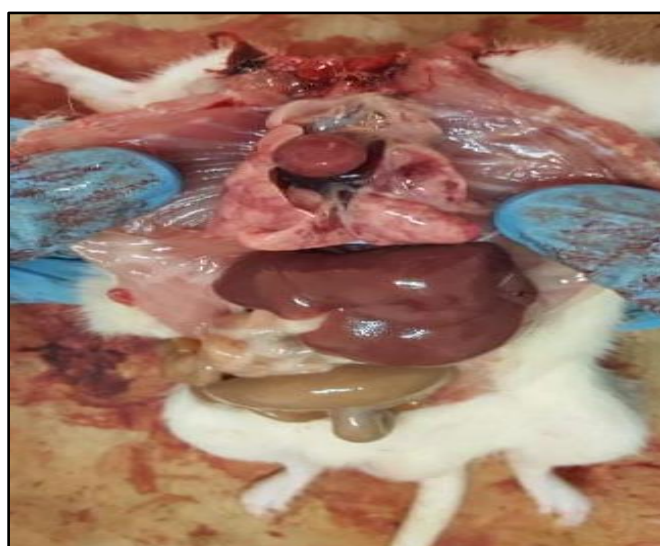


Figure 18 : Photo personnelle de la Mesure de poids par la balance numérique dans l'animalerie de faculté de biologie d'université de Tébessa (27/01/2020).

3.5. Sacrifices et extraction d'organes (foie)

A la fin de la période d'administration de traitement de 10 jours, tous les rats ont été sacrifiés par décapitation, on récupère le sang pour **étude hépatique**, et ont prélevé puis le foie et pesé à l'aide d'une balance numérique et rincé avec sérum salin.

Les organes ainsi récupérés ont été couverts avec du papier aluminium et stockés dans le congélateur (- 80°C) pour les dosages des paramètres de stress oxydatif (**GSH, GST, GPX, MDA**) et les dosages des paramètres métabolique (**Protéine**) et les paramètres hépatique (**TGO/TGP et la bilirubine**).



Figures 19 : photo personnel du prélèvement des organes (le foie) dans l'animalerie de faculté de biologie d'université de Tébessa le 28/01/2020

Matériels et méthodes

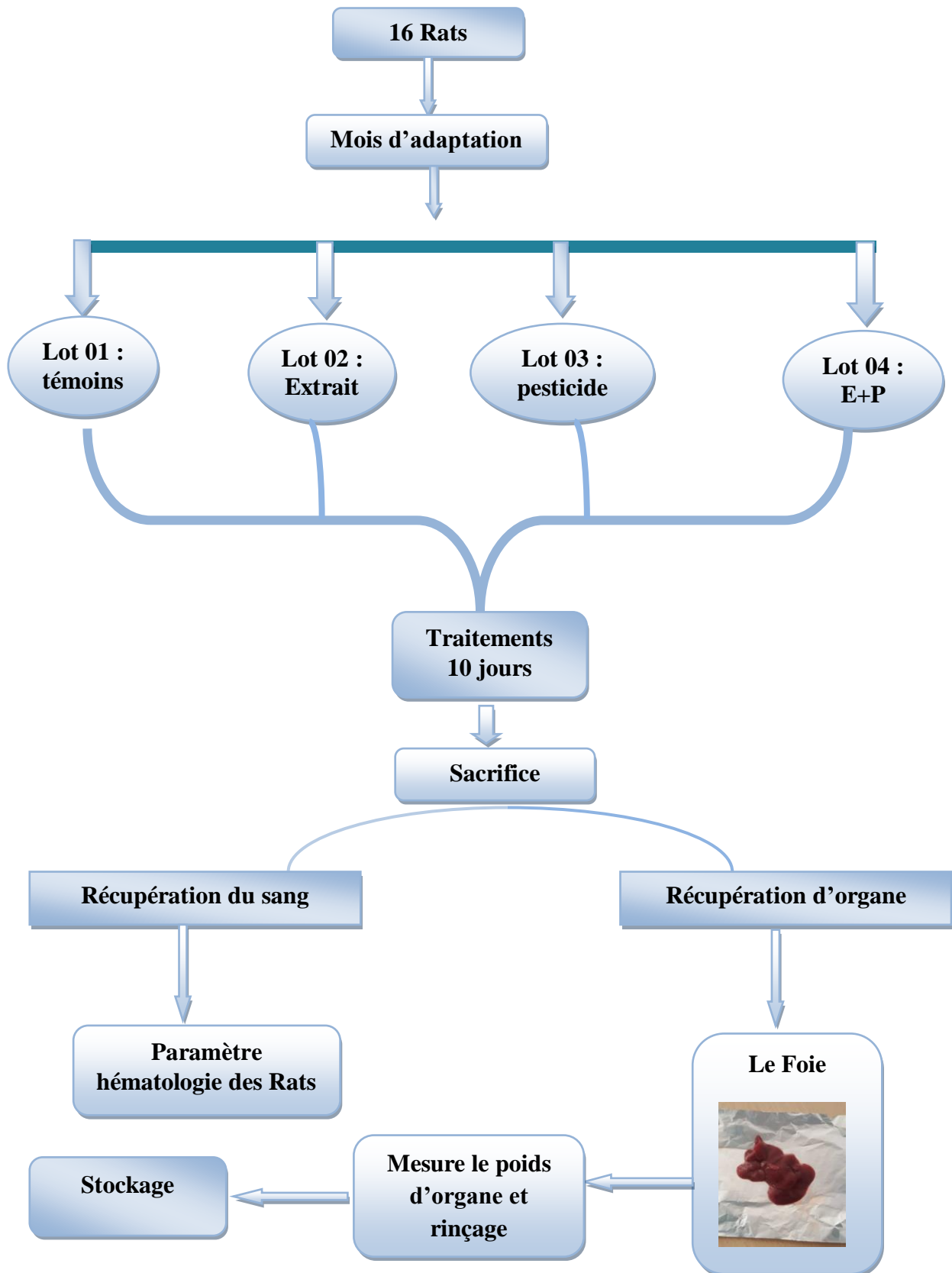


Figure 20 : schéma récapitulatif la première parti de protocole expérimental.

Matériels et méthodes

3.6. Poids relative du foie

Le poids relatif de foie extraits des Rats (PRF de poids corporel) est calculé par rapport au poids total des rats selon la formule suivant :

$$\text{PRF (\%)} = \text{PF/PT} \times 100$$

PF (g) poids du foie.

PT(g) poids total des rats (Mamour et Aidhel, 2019).

3.7. Dosage

Après la première étape de l'étude, vient la phase d'évaluation des paramètres du stress oxydant, métabolique et hématologique.

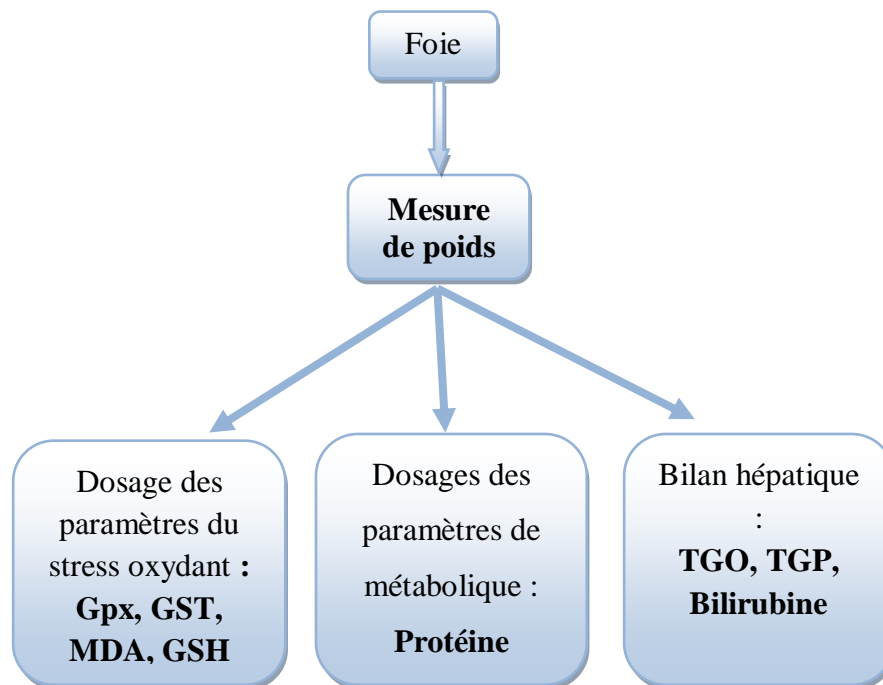


Figure 21 : Schéma récapitulatif deuxième parti de protocole expérimental.

3.8. Préparation des échantillons

Nous pesons 300g de foie dans un balance numérique et ont été homogénéisés dans 3 ml de solution de tampon phosphate salin (PBS ; pH7,4) par un broyeurs.

Matériels et méthodes



Figure 22 :L'homogénéisation du foie dans un broyeur (photo personnelle) dans laboratoire de faculté de biologie d'université de Tébessa le 16/02/2020.

Ensuite, les homogénats ont été centrifugés à 3000 t/min pendant 15 min à 4°C et le surnageant résultant a été utilisé pour la détermination de taux de protéine, MDA, GSH et l'activité enzymatique GST, GPx.



Figure 23 : La centrifugation des échantillons (photo personnelle) dans laboratoire de faculté de biologie d'université de Tébessa le 16/02/2020.

4. Dosage des métabolites

4.1. Dosage des protéines (mg)

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de **Bradford** (1976) qui utilise la BSA comme standard.

Matériels et méthodes

Protocole :

On récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100µl auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée).

Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm (Gasmi, 2018).

5. Évaluation des paramètres du stress oxydant

5.1. Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de Weckbeker et Cory (1988). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercapturique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois l'homogénat doit subir une déprotéinisation (par l'acide sulfosalicylique 0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion (Gasmi, 2018).

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

- ✓ Ont posé 200 mg de tissu sont mis individuellement en présence de 8 ml de solution d'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) à 0.2 M.
- ✓ Le mélange mis dans des glaçons est broyé à l'aide d'un pilon en porcelaine. Une fois préparé, l'homogénat est déprotéinisé, Prélever 0.8 ml de ce dernier auquel on ajoute 0.2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0.25%.
- ✓ Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- ✓ Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- ✓ Prélever 0.5 ml du surnageant.
- ✓ Ajouter 1 ml de tampon tris-HCL+ EDTA (0.02M), PH = 9.6.
- ✓ Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M dissous dans le méthanol absolu.
- ✓ Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm.

Matériels et méthodes

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg}}$$

DO : Densité optique

1 : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0.8ml homogénat + 0.2 ml d'acide salicylique).

1.525 : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant + 1 ml Tris + 0.025 ml DTNB).

13100 : Coefficient d'absorbance du groupement –SH à 412 nm.

5.2. Dosage du MDA

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode (Esterbauer et *al.*, 1992). Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment rose.

Prenez 375µl de surnageant (homogénat) est prélevée dans un tube sec, auquel est ajouté un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4) et après en ajoutez 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%), le mélange est Vortexé et centrifugé à 1000t/min pendant 10min. Un volume de 400µl est prélevé du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA 120mM). En fin, le mélange est vortexé et est ensuite incubé au bain marie à 80°C pendant 10minutes. La lecture de la densité optique des échantillons est mesurée par spectrophotométrie à 530 nm (Gasmi, 2018).

La concentration de MDA a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($a=1,53 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimés en ($\mu\text{mol} / \text{mg}$).

$$\text{MDA } (\mu\text{mol} / \text{mg de protéine}) = (\text{DO échantillon} / 1.53 \cdot 10^5) / \text{mg de protéine.}$$

5.3. Dosage de glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de **Flohe et Gunzler (1984)**, en utilisant H₂O₂ comme substrat. Un volume de 0.2ml de cytosol/matrice est récupéré dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8.

Le mélange est incubé au bain marie à 25°C pendant 05min. 0.2ml d'H₂O₂ 1.3mM est ajouté pour initier la réaction. Après 10min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est

Matériels et méthodes

rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min à 3000t/mn. Un volume de 0.48 ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na₂HPO₄ 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM. Ce mélange formé un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm chaque 30sec pendant 05min (Gasmi, 2018).

La détermination de l'activité enzymatique du GPx se fait à l'aide de la formule suivante :

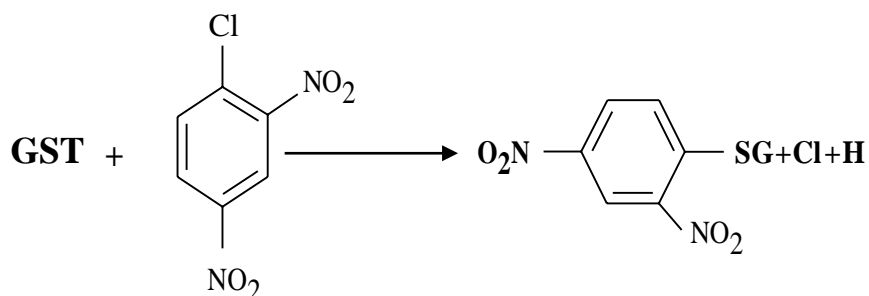
$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH mg de protéine}) = \left\{ \left(\frac{\text{DO}_{\text{échantillon}} - \text{DO}_{\text{étalon}}}{\text{DO}_{\text{étalon}}} \right) \times 0.04 \right\} \times 5 \text{ mg de Protéine}$$

DO échantillon → Densité optique de l'échantillon.

DO étalon → Densité optique de l'étalon.

5.4. Dosage de glutathion S-Transférase (GST)

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de Habig *et al.* (1974), Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro2,4-dinitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GST), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4Dinitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST selon la réaction suivante :



La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST

Donc, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- ✓ Fait une homogénéisation par 1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6).
- ✓ L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes.

Matériels et méthodes

- ✓ Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)].
- ✓ La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant (Gasmi, 2018).

6. Paramètres bilan biologique hépatique

6.1. Prélèvement sanguins

Après 10 jours de traitement les 4 lots ont été sacrifiés (par abattage), le sang est immédiatement récupéré dans des tubes. L'un contient l'anticoagulant EDTA et l'autre étant sec, ce dernier est centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes, les échantillons obtenus ont été stockés au congélateur à -80°C jusqu'à l'analyse. Les analyses sanguines sont réalisées au niveau laboratoire de l'hôpital Bekkaria –Tebessa pour déterminer l'évaluation de la fonction hépatique est calculée par l'estimation de la concentration des enzymes hépatiques: Aspartate Amino-Transférase (ASAT ou TGO), Alanine Amino-Transférase (ALAT ou TGP) et la Bilirubine.

Les transaminases (ou amino transférases) sont des enzymes hépatocytaires (originaires du foie) dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alphacétonique.

Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) :

TGO ou ASAT : cette transaminase se trouve dans le foie mais aussi dans les muscles et le myocarde (le muscle du cœur)

TGP ou ALAT : cette transaminase se trouve uniquement dans le foie.

6.1.1. ASAT ou TGO

Méthode cinétique de dosage des transaminases sérique selon la fiche technique Spinreact L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi Transaminase glutamate- oxaalocétate (TGO).

Dans un tube sec 100 µl d'échantillon (sérum) sont additionnés à 1 ml de réactif de travail [R2 (NADH/0.18 mmol/l , Lactate déshydrogénase :800U/L , Malate déshydrogénase (

Matériels et méthodes

MDH) :600U/L , α céto-gutarate : 12 mmol/l) dissout dans le tampon ; R1 (Tris pH8 :80mmol/l . L'aspartate : 200mmol/l)]

- agitation
- incubation pendant 10 min
- Lecture de l'absorbance (A) à λ =longueur d'onde 340nm chaque minute pendant 03min

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de TGO}$$

6.1.2. ALAT ou TGP

Méthode cinétique de dosage des transaminases sériques selon la fiche technique Spinreact Alanine aminotransférase (ALAT) ou Glutamate pyruvate transaminases(TGP) catalyse le transfert réversible de groupement aminé de l'alanine à l' α - céto-glutarate formant le glutamate et pyruvate.

Dans un tube sec 100 μ l d'échantillon (sérum) sont additionnés à 1ml de réactif de travail [R2 (NADH:0.18mmol/l, Lactate deshydrogénase : 1200 U/L, α céto-glutarate: 15 mmol/l) dissout dans le tampon ; R1 (TRIS pH7.8 : 80 mmol/l, L-Alanine: 500 mmol/l)],

- Agitation
- incubation pendant 01 minute
- Lecture de l'absorbance (A) à λ = longueur d'onde 340nm chaque minute pendant 03minutes.

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de TGP}$$

6.1.3. Bilirubine

La bilirubine provient de la destruction de l'hémoglobine des globules rouges au niveau de la rate. C'est un pigment jaune à l'origine de la coloration des urines et des selles.

Elle circule dans le sang, liée à une protéine, l'albumine, puis est captée par le foie et est excrétée dans la bile.

La mesure de la concentration en bilirubine totale se fait sur : sang veineux plasma hépariné ou sérum (tube sec) ; la mesure des bilirubines (et donc indirectement du calcul de la bilirubine non-conjuguée) est très sensible à l'hémolyse. Rappelons qu'il est préférable d'envoyer un sérum décanté et séparé et/ou un plasma séparé car cela diminue les risques de rejeter le prélèvement pour cause d'hémolyse in-vitro qui rend impossible/non-fiable la mesure.

La bilirubine réagit avec l'acide sulfanilique diazoté à pH acide pour produire l'azobilirubine. Cette réaction est instantanée avec la bilirubine directe (la bilirubine

Matériels et méthodes

conjuguée), par contre avec la bilirubine totale (bilirubine non conjuguée) elle est indirecte nécessite la solubilisation par le diméthylsulfoxyde (DMSO). (En absence de DMSO, seule la bilirubine directe réagit). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de la bilirubine dans l'échantillon (**Malloy *et al.*, 1937 ; Kaplan *et al.*, 1984**), selon la fiche technique Spinreact.R1(BD) : 30mmol/l d'acide sulfanilique + 150 mmol/l d'acide hydrochlorique. R2 (BT) : 30mmol/l d'acide sulfanilique + 150 mmol/l d'acide hydrochlorique + 7mmol/l DMSO. R3 : 29 mmol/l de nitrite de sodium.

Pour les deux dosages la réaction se fait en présence d'un blanc échantillon contenant le réactif de travail (R1 ou R2) avec 100 µl d'échantillon. Alors que le tube essai contient en plus de réactif 1 ou 2 et échantillon (sérum) le R3 (50µl). Agitation, incubation pendant 05min à Température ambiante, lecture à une longueur d'onde $\lambda = 555\text{nm}$.

$$[\text{Bilirubine}](\text{mg/dl}) = \frac{(\text{A})\text{Echantillon} - (\text{A})\text{ blanc échantillon}}{(\text{A})\text{ étalon} - (\text{A})\text{ blanc étalon}} \times [\text{étalon}]$$

Facteur de conversion : $\text{mg/dl} \times 17.1 = \mu\text{mol/L}$

Résultat et

Discussion

Résulta et Discussion

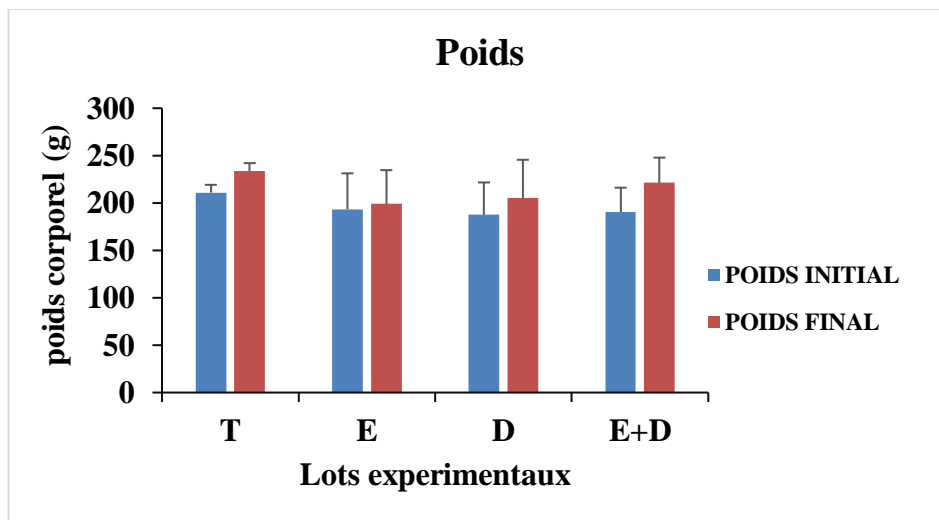
1. Résultats

1.1.Effets de Deltamethrine et Citrullus sur les paramètres de la croissance

Les résultats de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel, le gain de poids et le poids relatif durant les 10 jours de traitement des différents groupes d'animaux par le pesticides, leur mixture sont illustrés par les figures (24, 25 ,26)

1.1.1. Poids corporel

Les résultats présentés dans la figure, montrent une augmentation significative ($p \leq 0,021$) du poids corporel pesticide deltamethrine et une diminution non significative chez les groupes des rats traités par l'extrait de citrullus colocynthis ($P \leq 0.4613$) et pour le lot traité par la mixture « extrait et pesticide » ($P \leq 0.2604$) par rapport au groupe témoin.



Figures 24 : Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).
T:témoin *D*: deltamethrine *E*:extrait (*Citrullus Colocynthis*) *N* : le nombre des souris dans chaque lot

1.1.2. Gain de poids

La figure (24) montre que le lot traité par la *Citrullus Colocynthis* a enregistré le gain de poids le plus faible suivi par le lot témoin. Ces résultats montrent aussi une augmentation non significative ($p \geq 0,05$) de GP chez les rats traités par la mixture extrait + pesticide et une diminution significative ($p \leq 0,05$) de GP chez les rats traités par D par rapport au groupe témoin.

Résulta et Discussion

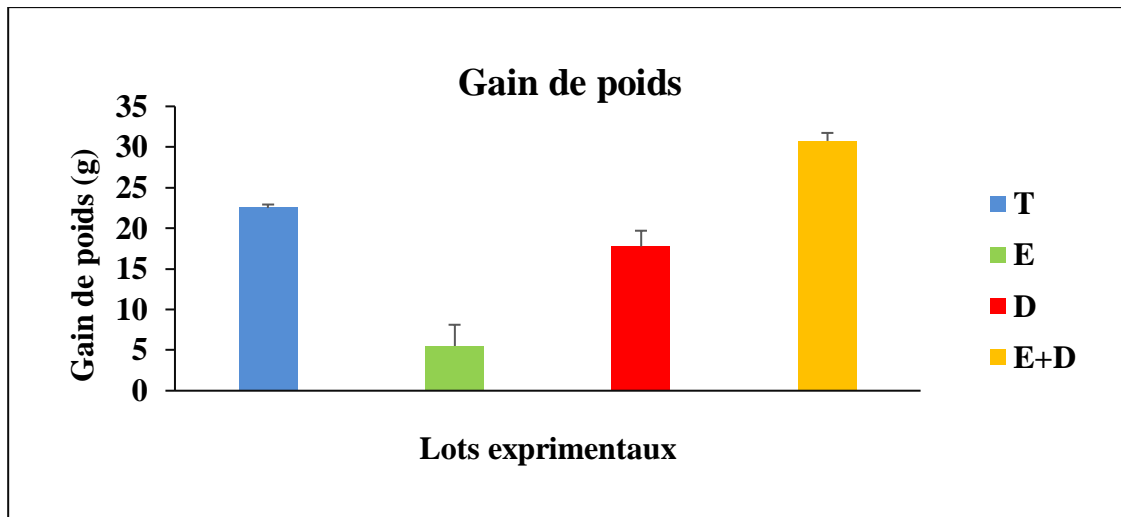


Figure 25 : Evolution du gain de poids corporel (GP) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).

T : témoin *D* : deltamethrine *E* : extrait (citrullus colocynthis) *n* : le nombre des rats dans chaque lot

1.1.3. Poids relatif de foie

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PRF montrent une diminution significative ($P \approx 0,0062$) du poids relatif du foie chez le groupe traité par la D, en comparaison avec le groupe témoin, par contre le traitement des animaux montre une diminution non significative chez l'extrait ($P \approx 0.4613$) et la mixture E+D ($P \approx 0.2604$) a donné des résultats similaires par rapport au lot témoin (figure 25).

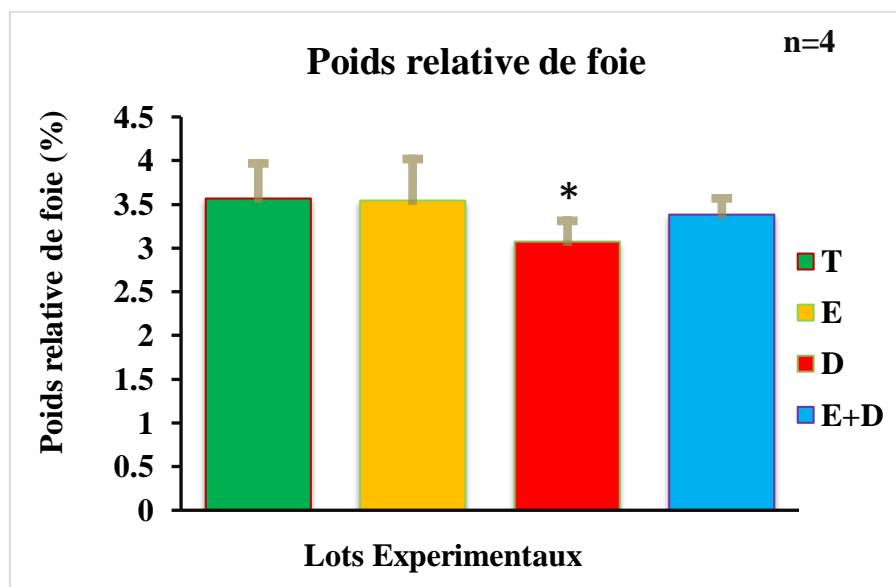


Figure 26 : Evolution du poids relatif de foie (PRf) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).

T : témoin *D* : Deltaméthrine *E* : extrait (citrullus colocynthis) *N* : le nombre des rats dans chaque lot

Résulta et Discussion

1.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les paramètres biochimique au niveau hépatique chez les rats

1.2.1. Taux des protéines

Les résultats obtenus montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,00084533$) du taux des protéines totales du foie chez le lot traité par pesticide (D) comparés au témoin et une augmentation non significative chez les lots traités par l'extrait ($p \leq 0,49699172$), et la mixture E+D ($p \leq 0,06287778$)

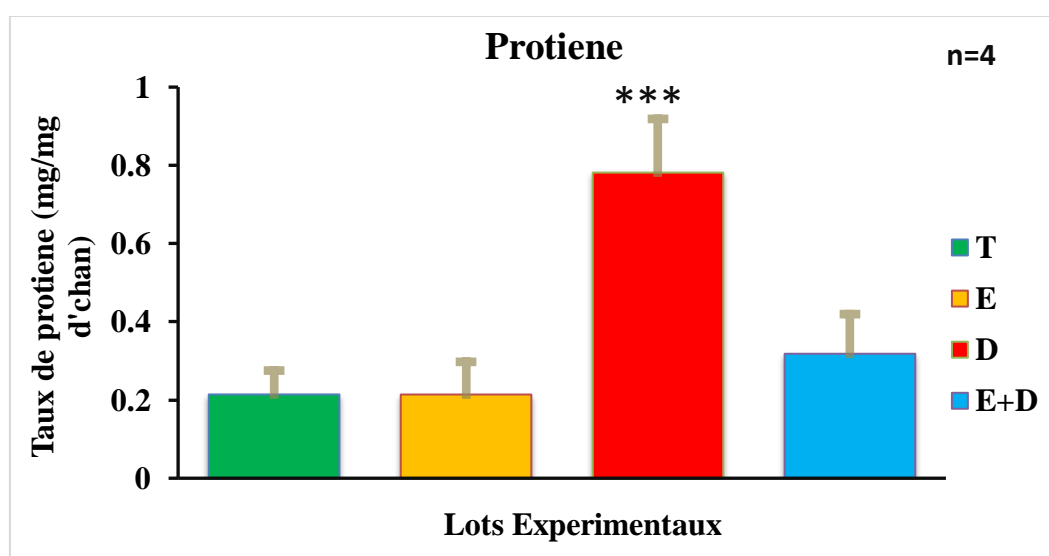


Figure27 : Variation de teneur en protéines (mg) du foie chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).

T : témoin *D* : Deltaméthrine *E* : extrait (citrullus colocynthis) *N* : le nombre des rats dans chaque lot

1.3. Effet de deltamethrine et citrullus sur les paramètres non enzymatiques chez les Rats

1.3.1. Effet de deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la GSH

Les résultats obtenus montrent une diminution de la teneur hépatique en glutathion avec une différence très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez le lot traité par le D comparé au témoin et aux autres lots traités avec une augmentation significative ($p \leq 0,045$) chez le lot traité par E comparé au lot témoin T et lot traité par la mixture E+D.

Résulta et Discussion

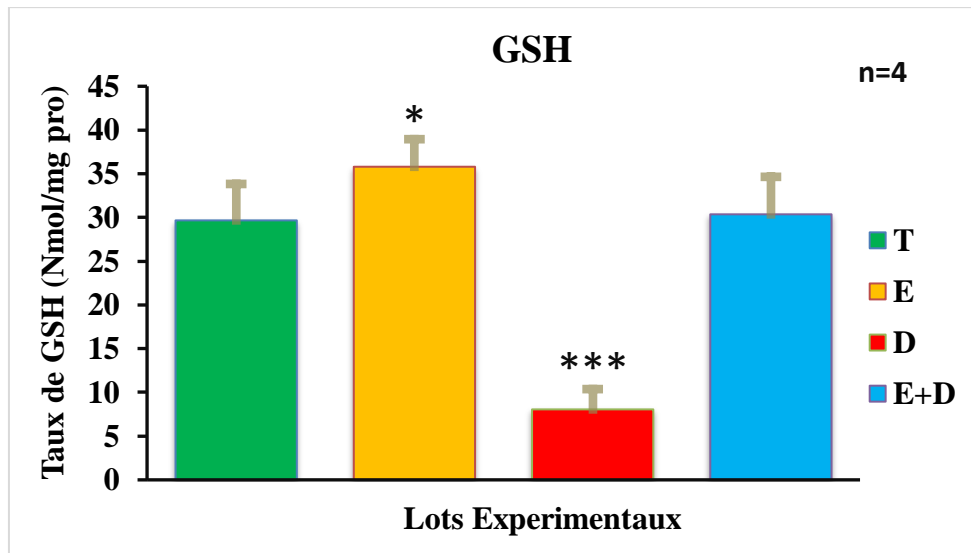


Figure 28 : Taux de GSH (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (*citrullus colocynthis*).

T : témoin **D :** Deltaméthrine **E :** extrait (*citrullus colocynthis*) **N :** le nombre des rats dans chaque lot

1.3.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la malondialdéhyde (MDA)

D'après les résultats obtenus, on observe une augmentation avec une différence très hautement significative ($p \leq 0.001$) du taux de MDA chez le groupe des rats qui traité par le pesticide (D) par rapport des groupes des rats T, E et ED, et significative chez le lot E par rapport au T et E+D.

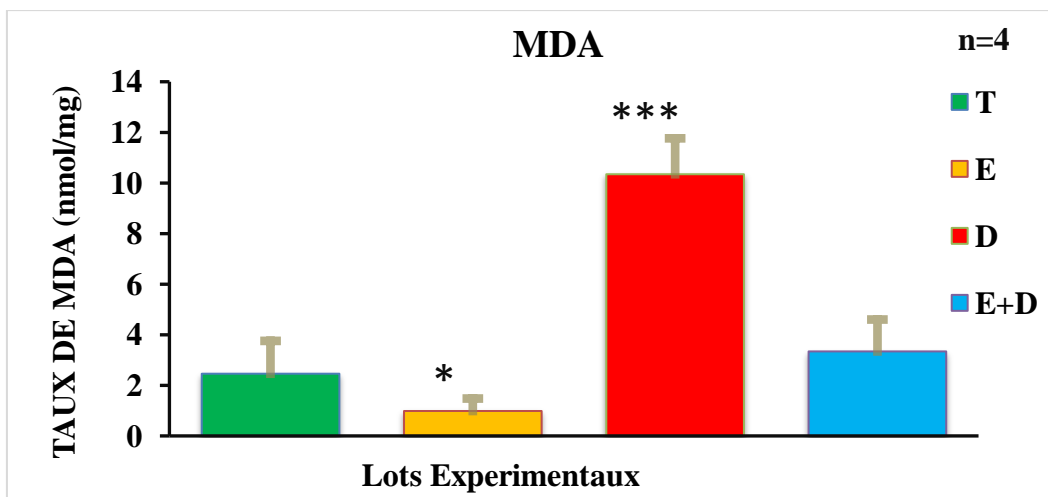


Figure 29 : Taux de MDA (nmol/mg) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (*citrullus colocynthis*).

T : témoin **D :** Deltaméthrine **E :** extrait (*citrullus colocynthis*) **N :** le nombre des rats dans chaque lot

Résulta et Discussion

1.4. Effet de deltamethrine et citrullus sur les paramètres enzymatiques chez les Rats

1.4.1. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la GPX

Une diminution très hautement significative ($p \leq 0,003211$) de l'activité de GPx chez le lot traité par D par rapport au groupe témoin. Par contre, les résultats montrent une diminution significative chez les autres groupes traités par la mixture E+D en comparaison avec le lot Témoin et le lot de E (lot de E et T est presque identique).

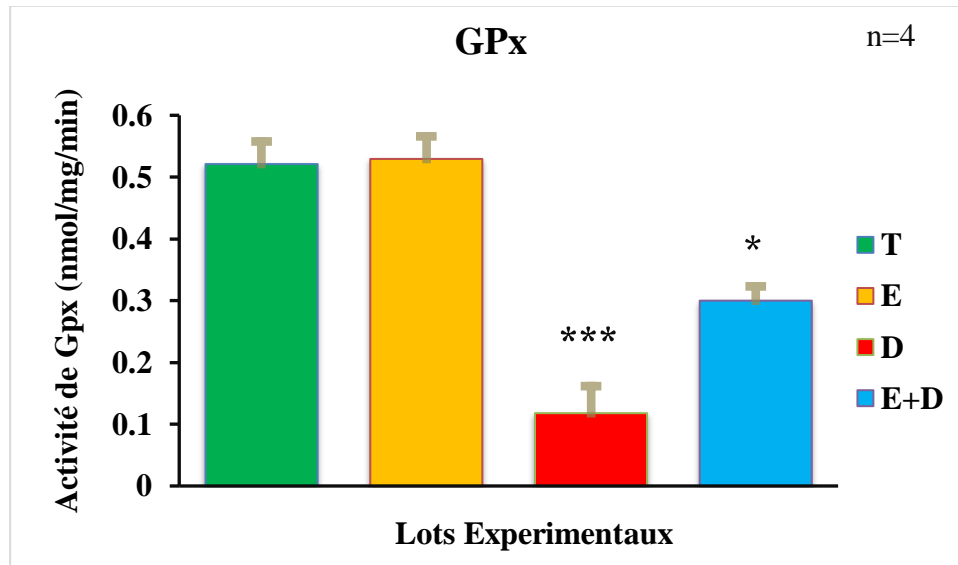


Figure 30 : Taux de GPx (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).

T : témoin *D* : Deltaméthrine *E* : extrait (citrullus colocynthis) *N* : le nombre des rats dans chaque lot.

1.4.2. Effet de Deltamethrine et citrullus sur les variations de l'activité de la (GST)

Les résultats obtenus dans la (figure30) montrent une diminution de l'activité enzymatique de la glutathion-S- transférase (GST) hépatique chez le lot traité par le pesticide (D) est très hautement significative ($p \leq 0.001$) par rapport aux lots qui traités par : T, E, ED.

Résulta et Discussion

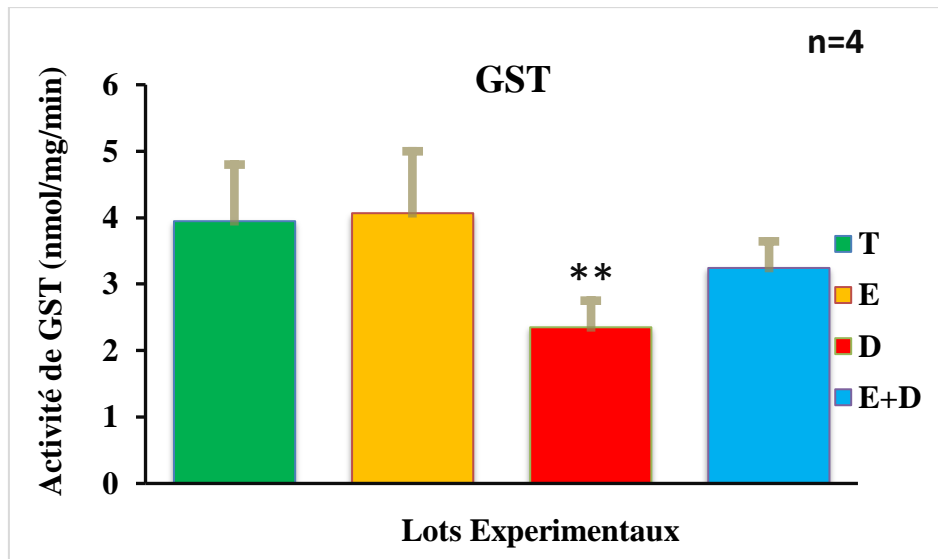


Figure 31 : Taux de GST (nmol/min/mg) chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).
T : témoin. *D* : deltaméthrine. *E* : extrait (citrullus colocynthis). *N* : le nombre des rats dans chaque lot

1.5. Effet de Deltamethrine et Citrullus sur les paramètres hépatiques

Les transaminases (**ASAT** et **ALAT**) dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et du dysfonctionnement hépatiques. Nos résultats ont prouvé que l'exposition au Deltamethrine à causer une lésion hépatique chez rats. Démontrée par l'augmentation significative des niveaux plasmatiques des enzymes hépatiques (**ASAT**, **ALAT**).

1.5.1. Effet de Deltamethrine et Citrullus sur les variations de l'activité de la (ASAT)

Les résultats représentés par la figure montrent que le traitement des rats par pesticide (**Deltamethrine**) aux doses précédemment signalées, a conduit à une augmentation hautement significative ($P \approx 0,01$) de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférases (**ASAT**) chez les rats traitées par le pesticide (D) de dose 0.32 mg/kg/J ; et significative ($P \approx 0,05$) chez les rats traités par extrait (100mg/kg/J) comparativement aux témoins où l'activité enzymatique qui était non significative par rapport les rats témoin .

Résulta et Discussion

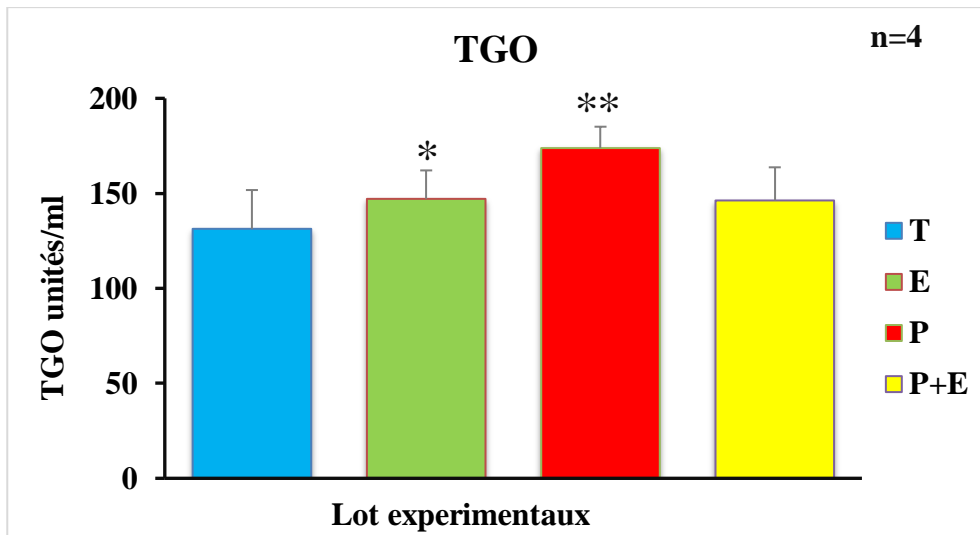


Figure 32 : La variation de l'activité enzymatique ASAT chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltaméthrine) et l'extrait (citruillus colocynthis).

T = Témoin P = Pesticide (Deltaméthrine) E = Extrait (citruillus colocynthis)

*P+E = Pesticide + Extrait n = nombre des rats dans chaque lot * = significative*

*** = hautement significative)*

1.5.2. Effet de Deltaméthrine et Citruillus sur les variations de l'activité de la (ALAT)

Les résultats obtenus suite à l'évaluation de l'activité enzymatique de ALAT montrent une augmentation significative ($p \approx 0.016538$) chez le groupe traité par la D= 0.32 mg/kg/j, et une augmentation non significative chez le groupe traité par E+P et E en comparaison avec le groupe témoin.

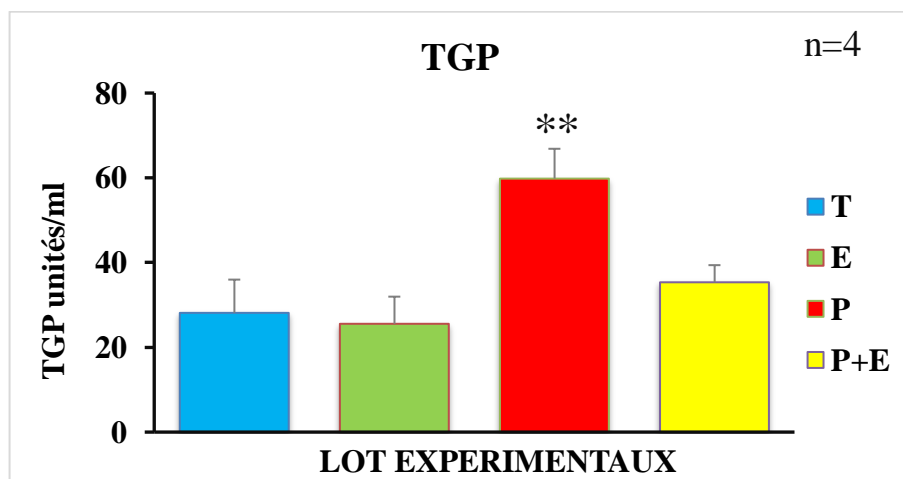


Figure 33 : La variation de l'activité enzymatique ALAT chez les rats traités durant 10 jours par la Deltaméthrine et citruillus.

*T = Témoin, P = Pesticide, E = Extrait (citruillus colocynthis), P+E = Pesticide + Extrait, n = nombre des rats dans chaque lot ** = hautement significative).*

Résulta et Discussion

1.5.3. Effet de Deltamethrine et la Citrullus sur les variations de l'activité de la Bilirubine directe

Les résultats obtenus suite à l'évaluation de la bilirubine, une augmentation à haute significative ($p \approx 0.0146656$) a été obtenue chez les rats traités par le pesticide (D) de doses 0.32mg/kg/J, et non significative chez les rat traité par P+E et E par rapport les rats témoins.

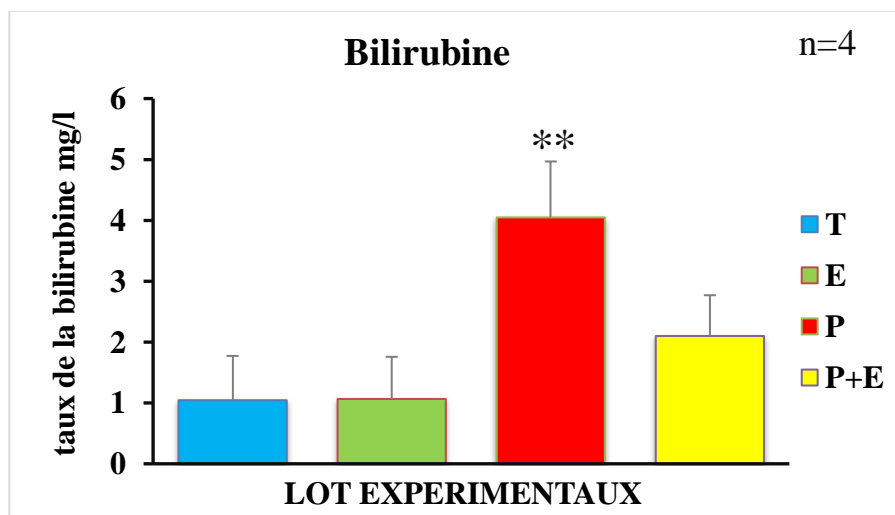


Figure 34 : La variation de la bilirubine chez les rats traités durant 10 jours par le pesticide (Deltamethrine) et l'extrait (citrullus colocynthis).

*T = Témoin, P = Pesticide (Deltamethrine), E = Extrait (citrullus colocynthis), P+E = Pesticide + Extrait, n = nombre des rats dans chaque lot, ** = hautement significative)*

2. Discussion générale

Des augmentations de risque significatives pour plusieurs pathologies ont été mises en évidence en lien avec l'exposition aux pesticides et/ou selon les catégories d'usages (insecticides, herbicides, fongicides) ou encore avec l'exposition à certaines familles chimiques et/ou à des substances actives spécifiques (Gérin *et al.*, 2003).

Les effets toxiques de pesticide étudiés sur le système hépatique ainsi que l'effet protecteur de la (*citrullus colocynthis*) contre la toxicité de ces xénobiotiques ont été mises en évidence par l'investigation des paramètres métaboliques, paramètres enzymatiques, non enzymatique, Cette étude nous a permis d'illustrer les relations entre l'exposition au pesticide et les effets toxiques qu'ils induisent en fonction de la matrice d'exposition au niveau de foie (Mamour et Aidhel, 2019).

Le foie est le principal organe de détoxification, est capable de neutraliser toutes les substances toxiques. Vu son rôle dans la transformation des xénobiotiques environnementaux, le foie présente un grand risque de dommages (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011). Les

Résulta et Discussion

transaminases (ASAT et ALAT) ainsi que Bilirubine dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et du dysfonctionnement hépatiques. Nos résultats ont révélé une augmentation de l'activité enzymatique de l'ASAT, l'ALAT cela pour le pesticide testé ainsi qu'une augmentation de la concentration en BILD chez les rats traités avec la Deltamethrine.

L'augmentation de l'activité de ces enzymes dans le sang peut être due pratiquement à des lésions tissulaires dans le foie qui mènent à l'altération de la perméabilité membranaire donc la fuite des enzymes du tissu vers le plasma ou également à une augmentation de la synthèse ou à une diminution du catabolisme des aminotransférases (**Farag *et al.*, 2010**). En outre, l'existence des affections hépatiques peuvent conduire à l'augmentation des niveaux de l'ALAT plasmatique et à l'apparition de la nécrose du foie (**Rahman *et al.*, 2000 ; El-Demerdash *et al.*, 2012**).

2.1. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres métaboliques

Nos résultants montrent une augmentation de l'activité très hautement significative dans les paramètres métaboliques chez les rats traitée par pesticides et l'extrait, par rapport lot témoin.

Le taux de protéine augmenté est expliqué en l'occurrence par une dénaturation protéique mais aussi par l'augmentation de la synthèse des protéines due à l'atteinte au système transcription-traduction au niveau cellulaire. Une autre explication serait l'utilisation excessive des molécules protéique impliquées dans la défense anti-oxydante contre les ROS libérées suite à la consommation des différents xénobiotiques (**Mamour et Aidhel, 2019**)

Les protéines ont un rôle fondamental dans l'organisme de toutes les espèces biologiques vivantes connues (**Lewis, 2004**). Ces dernières entrent dans divers réactions et peuvent assurer la catalyse biochimique, la régulation hormonale et s'intègrent dans la cellule en tant qu'éléments structuraux (**Jacobe *et al.*, 1961**).

2.2. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres non enzymatiques

Nous avons choisi dans notre travail les rats de Wistar comme modèle biologique qui sont largement utilisés dans les recherches scientifiques à cause des similitudes physiologiques avec l'être humain et la possibilité d'extrapoler les résultats vers l'homme. Nous avons cherché à évaluer les effets toxiques au niveau hépatique par le suivi de l'activité de certains bio- marqueurs, enzymatique (GST et GPx) et non enzymatique (MDA et GSH).

Résulta et Discussion

D'une manière générale, les résultats de la présente étude montrent que les huiles essentielles du *citrullus colocynthis* à des doses de 100 micro litre / jour provoquent un changement significatif comparé aux témoins sur le plan enzymatique (MDA, GSH, GPx, GST) (Orsini et al., 1989 ; Bouakaz , 2019).

2.2.1. Effets de pesticide sur l'activité de GSH au niveau de foie chez les rats

Les résultats montrent une diminution de l'activité de GSH très hautement significative chez le lot traité par le pesticide, un autre étude expliquer par le fait qu'une faible concentration de GSH ne permet pas de protéger le tissu contre les métabolites toxiques et qu'une diminution de GSH dans le foie provoque des lésions tissulaires (Sakraoui et al., 2008) et peut conduit à la mort cellulaire par l'apoptose (Duke et al., 1996 ; Slater et al., 1995).

A une autre étude similaire où les auteurs sont prouvés également que le glutathion réduit (GSH) est le principal agent antioxydant non enzymatique intracellulaire (Jacob, 2007).l'enzyme qui catalyse la conjugaison du glutathion (GSH) à une grande variété de composés électrophiles endogènes et exogènes est le glutathion S- transférase, qui possède la capacité de désintoxication où semble leur rôle dans la protection cellulaire du stress oxydatif (Schwab, 2011).

2.2.2. Effets de pesticide sur le MDA au niveau de foie chez les rats

Le taux de MDA dans le foie chez les rats traités par Deltamethrine représenté une augmentation très hautement significative, par rapport au lot témoin.

Alors il y a une autre étude mais avec d'autre type d'animaux (souris) qui présente les mêmes résultats, le foie de souris MDA augmenté, tandis que le GSH dans les tissus, GSH GPX, SOD ont diminué dans le groupe intoxiqué au Deltamethrine Les espèces d'oxygène réactif (ROS) sont constamment produites à l'intérieur de l'appareil chez les souris (Ahmed et al., 2016), et l'activité de MDA chez les souris traitée par *Citrullus colocynthis* montrer une diminution significative par rapport aux rats témoins, Cela explique il n'ya pas peroxydation lipidique, et dans une autre étude sur les rats Wistar a provoqué une augmentation significative de la liaison hépatique MDA, Le foie du rat traité par LTC a inhibé de nombreuses évacuations, l'infiltration cellulaire et l'infiltration de l'eau dans les cellules (Mohamed et al., 2010).

Les résultats de l'effet de la Deltamethrine sur les paramètres de stress oxydatif présentent une augmentation de la concentration de MDA tissulaire dans tous les organes étudiés. Ces

Résulta et Discussion

résultats sont en accord avec l'étude de Chiali *et al.*, 2013 qui montre une augmentation de la concentration de MDA tissulaire chez des rats exposées à des faibles dose de la métribuzine (Chiali *et al.*, 2013).

2.3. Effets de deltamethrine et citrullus sur les paramètres non enzymatiques

2.3.1. Effets de pesticide sur l'activité de GPx au niveau de foie chez les rats

Nos résultants montrent une diminution de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) très hautement significative, dans le lot traité par le Deltamethrine par rapport au témoin, ceci est dû à la diminution de la quantité des radicaux libres au niveau tissulaire et cellulaire hépatique ; à une autre étude similaire où les auteurs sont prouvés également que l'activité de Glutathion peroxydase (GPx) hépatiques a diminué significative chez les souris traitées par la Deltamethrine (Hasibur *et al.* 2006) .

contrairement à une autre recherche qu'elles sont montrées que une augmentation de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) très hautement significative, dans le lot traité par le Deltamethrine et lambda Cyhalotrine par rapport au témoin (Mamour et Aidhel , 2019).

2.3.2. Effets de pesticide sur l'activité de GST au niveau de foie chez les rats

Les résultats montrent une diminution de l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase (GST) hépatique chez le lot traité par le pesticide a été rapportée et s'explique par une inhibition de la capacité de détoxification du foie en réponse à l'élévation des concentrations des radicaux libres

2.4. Effets de pesticide sur les paramètres hépatique chez les rats

L'augmentation de l'activité enzymatique de ces enzymes est en accord avec les résultats de plusieurs recherches (Chargui *et al.*, 2012 ; Vijayavel et Balasubramanian, 2007 ; Nayak *et al.*, 2004 ; Rao,2006 ; Heikal *et al.*,2013). De même, une étude récente a montré que le traitement des souris par les doses 0,1 et 0,5 mg/kg de poids corporel pendant 15 et 30 jours a entraîné une augmentation statistiquement significative des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) (Tewari et Gill, 2014). Des résultats similaires ont été signalés par d'autres études montrant une augmentation des activités des transaminases chez les animaux et les humains après l'exposition au pesticide (Mossa *et al.*, 2011 ; Abbasy et Mossa, 2012). Il a été noté que l'exposition aiguë ou chronique à l'insecticide chlorpyriphos a induit une élévation importante des transaminases ASAT et ALAT (Goel *et al.*, 2006).

Résulta et Discussion

Nos résultats ont montré aussi une augmentation en bilirubine directe chez les rats traités avec la Deltamethrine. Les variations de la concentration plasmatique en bilirubine indiquent un dysfonctionnement dans le foie. Ces observations sont en accord avec d'autres études (**El-Demerdash et al., 2004; Ben Amara et al., 2011 ; Djefal, 2014; Yousef, 2004 ; Youcef et al., 2003**), où ils ont montré une augmentation de la concentration en bilirubine après l'exposition aux pesticides.

En outre, nous avons observé une diminution dans le poids relatif du foie chez les souris traitées par les deux types de pesticides par rapport aux témoins. Ces résultats s'accordent avec les travaux de plusieurs recherches notamment ceux de Merhi et ses collaborateurs en (2008) où ils ont enregistré une diminution significative du poids du foie chez des souris mâles exposés chroniquement à un mélange de 6 pesticides, alors que les souris femelles n'a pas montré d'importants changements dans le poids du foie (**Merhi, 2008**).

En effet, le traitement des rats par des doses de 50, 100 et 200 mg/kg/ j de Methoxychlor pendant 7 jours, n'a montré aucun changement dans le poids relatif du foie (**Latchoumycandane et al., 2002**). Également, l'administration de la Deltamethrine par voie orale chez les souris n'a pas affecté la structure histologique du foie (**Tewari et Gill, 2014**).

Par ailleurs, nos résultats montrent aussi qu'il y a une augmentation de l'activité des transaminases (TGO, TGP) chez les lots traités par la Deltamethrine par rapport au lot témoin cette augmentation peut être expliquée sur la base que le *citrullus colocynthis* provoquent un état de stress oxydatif dans le foie responsable d'une nécrose des cellules. Ces résultats sont en accord avec l'étude de **MERZOUK et al., 2013**, qui a été montré une augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques (TGO et TGP) chez des rats exposées à des faibles dose de la métribuzine (**Merzouk et al., 2013**). On peut expliquer ces résultats probablement par l'effet cytotoxique sur les cellules hépatiques Les transaminases sont des enzymes essentielles de la cytolyse (**Karaa., et Labayle., 2008**), ils sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire, une augmentation importante s'observe dans les cytolyses des hépatites toxiques (**Descroix et al., 2014**).

2.5. Effet de *citrullus* sur les paramètres de stress oxydatif

Par la plupart des paramètre étudiés, l'administration de l'extraits *citrullus colocynthis* chez les rats traités par un pesticide (D) étudié a augmenter et améliorer le statut redox des

Résulta et Discussion

animaux en rétablissant un certain équilibre des métabolites primaires et des biomarqueurs enzymatiques et non-enzymatiques explorés mais aussi des paramètre hépatique.

Cela presque expliqué par la richesse d'extraits en polyphénols, molécules dotées d'un immense pouvoir antioxydant, dû essentiellement à la présence des fonctions hydroxyle.

Les polyphénols qui sont des molécules exclusivement d'origine végétale sont à la bases de la conception de la plupart des préparations médicamenteuses et ce aux vertus de leurs activités biologiques diverses. Dans notre étude ils ont démontré un fort pouvoir thérapeutique contre l'intoxication aux produits phytosanitaires à savoir la deltamethrin.

conclusion

Conclusion et Perspectives

Dans notre époque, il est apparu plusieurs pathologies à cause de l'évolution dans tous les domaines, qui touchent tous les organes du corps humain telle que le foie, qu'il joue un rôle spéciale dans le métabolisme des différents substances telle que les fertilisant et les pesticides, ces derniers peuvent être une cause importante de lésion hépatique.

Le pesticides Deltamethrine utilisé à grand échelle, et un grand nombre des êtres vivants sont exposés. Par cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude des différents effets de ce produit phytosanitaires sur le système hépatique chez les rats par voie orale. Pour atteindre notre objectif nous nous sommes procédé à une série d'analyse de paramètres de croissance (poids relatif et gain de poids), enzymatiques (GPx, GST), biomarqueurs de peroxydation lipidique (MDA) et non enzymatique tel que (GSH) et sur les métabolites (protéines) sur des rats males pendant 10 jours de traitement par gavage avec des doses de 0.32 mg/kg/j pour la Deltamethrine et de 100 mg/kg/j pour l'extrait de *citrullus colocynthis L.*

D'après les résultats de notre recherche on a obtenu que nous avons constaté une augmentation significative des indicateurs de croissance tels que le poids corporel et du paramètres biochimiques (protéines) et l'activité de (MDA) et des paramètres sanguines (bilirubine, TGO, TGP), avec une diminution de l'activité enzymatique de GPx.

Nos résultats indiquent que ce pyréthriinoïde peut causer de multiples troubles hépatiques chez les Rats. L'extrait de *citrullus colocynthis* était en partie capable de rétablir l'équilibre en terme de certains biomarqueurs biochimiques enzymatiques et non-enzymatique de stress oxydant. Ces capacité à corriger les troubles causés au niveau hépatique par une exposition à un xénobiotiques chimique confirment l'utilité de produit naturel d'origine végétale à agir comme élément protecteur contre la toxicité provoqué par les produits phytosanitaires chez les mammifères et leurs potentielle utilisation dans des formulations visant à atténuer les conséquence d'une éventuelle exposition à de tels composés dangereux.

A partir de nos résultats, il serait souhaitable de réaliser les perspectives suivantes :

- Déterminer les effets de métabolites finals de la deltamethrine sur l'organisme après une exposition dans les mêmes conditions expérimentales.
- Développer une dose spécifique et plus efficace de la *citrullus colocynthis*, capable d'être utilisé comme antidotes spécifiques contre les différents types d'intoxication par ces pesticides (hépatotoxique, neuro. néphro et pneumotoxique).

Référence

Bibliographie

Références

-A-

- ❖ **Aashish P, Tarun S, Pallavi B. 2012.** Drug-induced hepatotoxicity, journal of Applied Pharmaceutical Science, vol 02 (05),233-243.
- ❖ **Abbassy MA, Mossa AH. 2012.** Haemato-biochemical effects of formulated and technical Cypermethrin deltamethrin insecticides in male rats, J. Pharmacology Toxicology7(7),312-321.
- ❖ **Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Mohammed ST. 2000.** The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits, Journal of Ethnopharmacology, **71**,325-30.
- ❖ **Adam SE , Al Yahya MA, Al Farhan, AH . 2001.** Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits *Nerium oleander* leaves or their mixture Small Rumin, **40**, 239-244.
- ❖ **Ader JL , Carré F , Dinh-Xuan AT , Duclos M, Kubis N, Mion F, Préfaut C, Rومان S. 2003.** Physiologie cuore + exos .Physiologie digestive,.Ed Masson ,Paris, 257-260.
- ❖ **Al-Faraj S. 1995.** Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*, *Ann Trop Med. Parasitol*, **89**(6): 695-696.
- ❖ **Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Adeghate E, Amiri MH. 2004.** Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats Molecular and Cellular Biochemistry, **261**,143–149.
- ❖ **Al-Yahia MA, Al-Farhan AH, Adam S I. 2000.** Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia*,**71**,385- 391.
- ❖ **Amathieu R, H Haouache, W Kamoun, S Zraer, G Dhonneur. 2011.** Hépatites toxiques et fulminantes, SFAR.
- ❖ **Anand SS, Bruckner JV, Haines WT, Muralidhara S, Fisher JW, Padilla S. 2006.** Characterization of deltamethrin metabolism by rat plasma and liver microsomes,Toxicology and Applied Pharmacology,**212**,156-166.
- ❖ **APG III. 2009.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. Bot. J. Linn. Soc,**161**,105-121.
- ❖ **Archi Ghania, Tourqui Hala. 2018.** L'étude de l'effet de Marrubium vulgare sur l'hépatotoxicité induite par l'alloxane chez les rattes de type Wistar albinos, diplôme de Master Académique, Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED ,11-13p.
- ❖ **Ayache Madiha, Boural Nedjma, Benchabia Imén. 2016.** Hépatotoxicité des plantes médicinales, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Universités des Frères Mentouri Constantine, 21p.
- ❖ **Ayad-Mokhtari-Nahida.2012.** Identification et dosage des Pesticides dans l'Agriculture et les problèmes d'Environnement liés. LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE APPLIQUÉE (LSOA).Algérie.

❖ **Azzi R. 2013.** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar, Thèse de doctorat en Biochimie, Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen, 214p.

-B-

❖ **Badlis, Haderbach. 2018.** L'effet hépatoprotecteur d'Elettaria Cardamomum vis-à-vis L'hépatotoxicité induite par la gentamicine Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Universités des Frères Mentouri Constantine, 09, 12, 13p.

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

❖ **Baillargeon Jean Daniel. 2015.** La stéatose hépatique pas que du foie gras. *Le médecin du québec*, vol50, n 4, 51.

❖ **Banerjee SP, Dandiya PC. 1967.** Smooth muscle and cardiovascular pharmacology of α - elaterin-2-D-glucopyranoside glycoside of *Citrullus colocynthis*, *Journal of pharmaceutical science*, **56**(12): 1665–1667.

❖ **Barth A, Muller D, Durriling K. 2002.** In vitro investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. *Exp, Toxicol, Pathol.*, **54** (3): 223-30.

❖ **Bazzi LH. 2010.** Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa, Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement, Université Ibn Zohr, Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, p139.

❖ **Belafia F, B Jung, S Jaber, C Paugam Burtz. 2012.** Insuffisances hépatiques aiguës, session commune sfmu/sfar urgences digestives (journée des urgences vitales), chapitre70.

❖ **Benamara I, Soudani N, Troudi A, Bouaziz H, Boudawara T, Zeghal N. 2011.** Antioxidant effect of vitamin E and selenium on hepatotoxicity induced by dimethoate in female adult rats. *Ecotoxicol. And. Environm. Safety*, **74**, 811-819.

❖ **Benhamou JP, Erlinger S. 2008.** Maladies du foie et des voies biliaires, Paris, Flammarion médecine-sciences.

❖ **Benzidane-C. 2012.** Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif. Mémoire Présentée Pour obtenir le diplôme de Magister Université Badji Mokhtar de Annaba.

❖ **Bommas, Teubneretvoss. 2008.** Cours d'anatomie 1ère cycle des études médicales, de boeck **167**, 271-274.

❖ **BONNEFONT-ROUSSELOT, D JAUDON-M., C ISSAD-B, CACOUB -P, CONGY-F, JARDEL-C, DELATTRE -J, JACOBS- C. 1997.** Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. Vol. (12): 1399-1405.

❖ **BOUAKAZ Ratiba. 2019.** Étude de l'Effet Inhibiteur de Drogue des Huiles Essentielles de "Juniperus", mémoire de master. Université de Tébessa, 120 -127

- ❖ **Bouazza Khalida. 2012.** Mémoire de master, intitulé, toxicité aigüe et effet hypoglycémiant de d'alcaloïdes totaux extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez les rats wistar, Université Abou Bekr Belkaid- Telemcen.
- ❖ **Bouchet-A, Couillert –J. 1983.** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. In : Baghriche I 2011 : Etude anatomopathologique des cirrhoses. Université Mentouri Constantine, 17.
- ❖ **Bougeutof Ahlem, Djaballah Soraya. 2016.** Evaluation de la toxicité potentielle d'une mixture de pesticides (*Oxychlorure de cuivre et Thiaméthoxam*) sur l'escargot *Helix aspersa*, Mémoire de Master, Université de Larbi Tébessi –Tébessa, Option, Toxicologie, Analyses Toxicologiques et Biochimiques, P03.
- ❖ **Boukrou Lydia, Chaboub Tinhinane. 2018.** Etude préliminaire portant sur l'adsorption de deux pesticides (abamectine et deltaméthrine) sur quelques biomasses bactériennes sèches, Mémoire de Master. UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU, Spécialité, Biotechnologie microbienne, P4-5.
- ❖ **Bouland Catherine. 2002.** Intoxication aux métaux lourds, les données de l'ibge : "interface santé et environnement", 1-7.
- ❖ **Bouxid H. 2012.** Les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas), Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, p23.
- ❖ **Bricks T. 2014.** Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects, Thèse de doctorat, Université Technologique de Compiègne.

-C-

- ❖ **Calvet R, Barriuso E, Bedos S, Benoit-P, Charney MP, Coquet Y. 2005.** Les pesticides dans le sol conséquences agronomiques et environnementales, France Agricole, Paris.
- ❖ **Casing-D, Veilham-L. 2008.** Anatomie du foie et des voies biliaires, In, Baghriche I 2011, Etude anatomopathologique des cirrhoses. Université Mentouri Constantine, p17.
- ❖ **Chakroun-Radhouane. 2006.** Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson, Bulletin De Veille Scientifique n° 28.
- ❖ **Chargui I, Grissa I, Bensassi F. 2012.** Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM), a molecular assessment. Biomed. Environ. Sci; **25**(6): 672-683.
- ❖ **Chengfang, Y., Li, L., Zuheng, M., Yujuan, Z., Wenxiao, P., Meili, X., Shuping, F., Yongwen, L. 2018.** Hepatoprotective effect of methyl ferulic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. Experimental and therapeutic medicine **15**, 2228-2238.
- ❖ **CHIALI F Z. 2013.** Effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides chez le rat wistar, Thèse doctorat Physiologie et Biochimie de la Nutrition, Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, p205.
- ❖ **Coumoul X. 2017.** Toxicologie. Malakoff: Dunod, 259 p.

❖ **Cronquist A. 1988.** The evolution and classification of flowering plants, 2nd ed. Bronx, N.Y, USA, New York Botanical Garden.

-D-

- ❖ **Dadoune JP, Hadjiisky P, Siffroi JP, Vendrely E. 1990.** Histologie , p 278,282, 287, Flammarion, France.
- ❖ **Danguy G, Tabeau G, Heuson Stiennon JA. 1979.** Travaux pratiques illustrés de cytologie et d'histologie normales ,diagnostics différentiels. In : Ouattara Y 1999 ,Etude de l'activité des extraits aqueux de plantes hépatotropes sur le foie de souris soumises a une intoxication aigue au tétrachlorure de carbone ,Université de Ouagadougou,p7.
- ❖ **Daniel D. 2006.** Médicinal plantes, Etats Unis, p111.
- ❖ **Darwish Sayed M, Balbaa SI, Afifi MSA. 1973.** Nitrogenous base of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*,24(3),260-265.
- ❖ **David P. 2000.** Transplantation d'hépatocytes isolés, de la disponibilité on cellules humaines à l'application dans un modèle rat in vivo. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ,Université Louis pasteur Strasbourg,p19-21.
- ❖ **Delazar A, Gibbons S, Kosari AR, Nazemiyeh H, Modaresi M, Nahar L, Satyajit DS. 2006.** Flavone C-glycosides and cucurbitacin glycosides from *Citrullus Colocynthis* DARU,14,109-114.
- ❖ **Dellile L. 2007.** Les plantes médicinales d'Algérie , p (5-29), (73-95), (126-156), (213-214). Berti,Alger.
- ❖ **Derriche-Fariza.2012.** Hépatotoxicité et néphrotoxicité d'un pesticide « Thiaméthoxamz »chez le rat Wistar male,étude biochimique et histopathologique. Mémoire Présentée pour obtenir le diplôme de Master .Université Saad Dahleb, Belida.
- ❖ **DESCROIX V, FORTIN T, FRICAIN JC. 2014.** Analyses biologiques d'intérêt en odontologie: Prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuses buccale. Ed. Editions CdP, Paris.p104.
- ❖ **Djahra-AB. 2014.** Etude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du marrube blanc ou *marrubium vulgare* l. Thèses de doctorat en science biologie végétale.
- ❖ **Djeffal A. 2014.** Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate« méthomyl » chez le rat Wistar :Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C,Thèse Doctorale.Université d'annaba,Algérie,P225.
- ❖ **Dorothée B.** L'impact des pesticides sur la sante humaine. Universite Henri Poincaré. Faculte de Pharmacie. Lorraine. Pp : 6-21.
- ❖ **Duclos Vallée, Ph Ichai , Ph Chapuis ,M Misrahi, F Woimant. 2006.** La maladie de wilson.Revu du praticien, Encyclopedie Orphanet, **56** ,469-74.

- ❖ **Duke JA. 1978.** The quest for tolerant germplasm. In: ASA Special Symposium 32, Crop tolerance to suboptimal land conditions. Am. Soc. Agron. Madison; WI: 1-61.

-E-

- ❖ **Edzard E, Pitteler MH, Stevinson C, White A, Eisenberg D. 2005.** Médecines alternatives, le guide critique, Elsevier SAS, France, P49.
- ❖ **Einar S, Björnsson. 2016.** Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents, international journal of molecular sciences, vol 17,224.
- ❖ **Elawad AA, AbdelBari EM, Mahmoud OM, Adam SE. 1984.** The effect of *Citrullus colocynthis* on sheep. Vet. Hum, Toxicol, 26, 481–485.
- ❖ **ElAzzouzi H. 2013.** Processus Physico-chimiques d'Élimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'Imazéthapyr thèse présentée pour obtenir le doctorat.
- ❖ **Elbakouri H. 2006.** Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (S.O.N.), Spécialité Génie chimique et Chimie de l'environnement, Université Abdelmalek Essaadi, Tanger, p10.
- ❖ **Elbaz A, Clavel J, Rathouz P, Moisan F, Galanaud J, Delemotte B, Alperovitch A, Tzourio C. 2009.** Professional Exposure to Pesticides and Parkinson Disease. Ann Neurol. 66, 494–504.
- ❖ **ElDemerdash FM, Attia AA, Elmazoudy RH. 2012.** Biochemical and histopathological changes induced by different time intervals of methomyl treatment in mice liver, J Of Environm Sci And Health, Part A, 47(12), 1948-1954.
- ❖ **ElDemerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH. 2004.** Role of α -tocopherol and β -carotene in ameliorating the fenvalerate-induced changes in oxidative stress, hemato-biochemical parameters and semen quality of male rats. J.of. Environm.Sci.And.Health, B39, 443-459.
- ❖ **ElFennouni M. 1985.** Les plantes réputées abortives dans les pratiques traditionnelles d'avortement au Maroc. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Mohammed V, Casablanca, Maroc.
- ❖ **Emile JF, Leteurte E, Guyétant S. 2010.** Pathologie générale, Masson E France, P18-23-41.

-F-

- ❖ **Faivre Jean. 2015.** Les cancers du foie, fondation arc pour la recherche sur le cancer -centr'imprim, conception éditoriale & création graphique, ELSEVIER Masson.
- ❖ **FAO. 1990.** Food and Agriculture Organization of the United Nations, report of the joint meeting of the FAO, Pesticide Residues in Food, p39-40.
- ❖ **Farag AGA, Elhalwagy MEA, Farid HEA. 2010.** Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and/or lead in albino rats. Pestic.Biochem.Physiol, 97(3), 267-74.
- ❖ **Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. 1986.** Places des plantes médicinales dans la thérapeutique Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 64(2), p159-175.

- ❖ **Fawcett, D. W. & Jensch, R. P. (1997).** Histologie l'essentiel, Maloine. Paris.
- ❖ **Fiche conseil pour la matière active, Deltaméthrine (insecticide), Famille pyréthrinoïdes. 20/09/2013.** Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger ,Rédaction équipe technique RECA et atelier de validation PPAAO.
- ❖ **Fillatre Y. 2011.** Produits phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique, Université ANGERS, p267.
- ❖ **Fromenty B. 2010.** Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments mécanismes et conséquences au niveau du foie, ELSEVIER, Reanimation, p 552-567.

-G-

- ❖ **Gasmi Salim. 2018.** Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, Thèse Doctorat, Université de Tébessa, 37-39 p.
- ❖ **Gandillet A. 2014.** Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ,Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur Strasbourg, p20.
- ❖ **Gebhardt R. 1992.** Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver fonction. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique .Université Louis pasteur Strasbourg, p19-21.
- ❖ **Godin SJ, Crow JA, Scollon EJ, Hughes MF, DeVito MJ, Ross MK. 2007.** Identification of rat and human cytochrome P450 isoforms and a rat serum esterase that metabolize the pyrethroid insecticides deltamethrin and esfenvalerate, Drug Metabolism and Disposition **35**, 1664-1671.
- ❖ **Godin SJ, Scollon EJ, Hughes MF, Potter PM, DeVito MJ, Ross MK. 2006.** Species differences in the in vitro metabolism of deltamethrin and esfenvalerate: Differential oxidative and hydrolytic metabolism by humans and rats, Drug Metabolism and Disposition **34**, 1764-1771.
- ❖ **Goel A, Dani V, Dhawan DK. 2006.** Role of zinc in mitigating the toxic effects of chlorpyrifos on haematological alterations and electron microscopic observations in rat blood. Bio Metals, **19**, 483–492.
- ❖ **Grignon G. 1996.** Cours Histologie ,Editions Ellipses. Paris, P 236-239.
- ❖ **Gueddou Abdessamie, Nedjaa Khalissa. 2017.** MASTER Evaluation de la toxicité des pesticides par l'utilisation d'un biotest, Université A, MIRA – Bejaia ,Option ,Pharmacologie Moléculaire.

-H-

- ❖ **Hammouda FM, Ismail SI, Abdel Azim NS, Shams KA. 2005.** *Citrullus colocynthis* L. A Guide to Medicinal Plants in North Africa, 87-89.
- ❖ **Harborne J. 1998.** Phytochemical methodes , a guide to modern techniques of plant analyses ,Champon et Hall Thomson science UK, 3 rd Ed, 203-234.
- ❖ **Hassanane MS, ElFiky S, AbdElBaset SA, et al. 2001.** A geotaxis study of the *Citrullus colocynthis* extract. Bulletin Nat. Res, Cen, (Egypt), **26**, 223–235.

- ❖ **Heikal TM, Mossa ATH, Abdelrasoul MA, Gehan I, Marei KH. 2013.** The ameliorating effects of green TEA extract against cyromazine and chlorpyrifos induced liver toxicity in male rat, *Asian, J Of Pharmaceutical And Clin.Res*, **6**(1),48-55.
- ❖ **Hernandez J. 2008.** Maladies hépatiques chroniques du chien et du chat, ELSEVIER Masson sas.

-I-

- ❖ **Inserm. Juillet 2013.** Pesticides –effets sur la santé ,Éditions Inserm, Collection Expertise collective ISBN 978-2-85598-905-1,1014 pages,
- ❖ **C Bavoux, N Bonnard, D Jargot, F Pillière, P Serre INRS. 2007.** base de donnée fiche toxicologique n°193 , Institut national de la recherche scientifique.
- ❖ **IPCS, INCHEM. 1990.** Deltamethrin, Environmental health criteria EHC 97, WHO, Consultable sur le site www.inchem.org/docu-ments/ehc/ehc/ehc97.htm

-J-

- ❖ **JACOB L.2007.** L'insuffisance rénale aiguë. Ed. Springer Science & Business Media.France,344p.
- ❖ **Jeroen Boland, Irene Koomen, Joep van Lidth de Jeude, Jan Oudejans. 2004.** Les pesticides, composition, utilisation et risques © Fondation Agromisa, Wageningen, ISBN : 90-77073-01-9 NUGI : 835.
- ❖ **JESSE UNEKE C. 2007.** Integrated Pest Management for Developing Countries: A Systemic Overview. Ed. Nova Publishers, New York. 203p.

-K-

- ❖ **KARAA A, LABAYLE D. 2008.** Pathologies digestives et soins infirmiers.Ed:5. Wolters Kluwer France, Paris. 223p.
- ❖ **Karami Mohajeri S, Abdollahi M. 2011.** Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates.Asystematic review.*Human.And.Exp.Toxicol*, **30**(9): 1119-1140.
- ❖ **KEBIECHE-M. 2009.** activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L: effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse doctorat Biochimie. Constantine. Université Mentouri Constantine. 143p.
- ❖ **Khare CP. 2004.** Indian medicinal plants. Springer; New York, USA, ISBN: 978-0-387-70637-5,152.

-L-

- ❖ **Latchoumycandane C, Chitra KC, Mathur PP. 2002.**The effect of methoxychlor on the epididymal antioxidant system of adult rats.*Reprod.Toxicol*,**16**(2),161-72.
- ❖ **Lawrence LJ, Casida JE. 1982.** Pyrethroid toxicology:Mouse intracerebral structure-toxicity *relationships*. *Pesticide Biochemistry and Physiology***18**, 9-14.

- ❖ **Lloyd JU, Cincinnati O. 1898.** *Citrullus colocynthis*, botanical description, habitat and cultivation. Reprinted from the Western Druggist, Chicago.P,1-11.
 - ❖ **Louvet Alexandre. 2017.** Hépatite alcoolique aiguë, Hépatologiepost'u , p179-184.
- M-**
- ❖ **Magy N, Lejealle C. 2013.** Cours de sémiologie - appareil digestif [Internet]. Université médicale virtuelle francophone.
 - ❖ **Mairif Samah. 2015.** Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3ème cycle en Sciences Biologiques ,Option, Santé, Eau et Environnement Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie,UNIVERSITE 8 MAI 1945-GUELMA .
 - ❖ **Malik-R, Selden-C, Hodgson-H .2002.** The role of non-parenchymal cells in liver growth. In , Gandillet A 2004 , Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique .Université Louis pasteur Strasbourg, p (19-21).
 - ❖ **Mamour-Zakia, Aidhel Elwazena .2019.**Effets toxiques de deux pesticides (deltamethrine et lambda cyhalothrine) sur le système hépatique des souris, activité protectrice de grenadine, mémoire fin d'étude pour l'obtention de master .Université de Tébessa, 19-21p.
 - ❖ **Marek-B, Jolanta-F, Monika-K, Maciej-T. 2013.** Pesticides. Encyclopedia of environmental management.
 - ❖ **MASSART A.2011**upplémentation en oméga 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo. Thèse doctorat Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. Orléans.UniversitéD'Orléans. 191p.
 - ❖ **Meeks, R. G, Harrison, S .D. Bull, R .J .1991.** Hepatotoxicology. In : Séide M 2008, Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes. Université du Québec à montréal, p (1-6).
 - ❖ **Mégarbane-B, N., Deye, F., Baud.2007.** Foie toxique mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques toxic hepatitis, mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents.ELSEVIER , Reanimation,vol 16 ,632-642.
 - ❖ **Merghid-Manel ,Debbache-Meriem ,FOUGHALI-Imane .2017.**Mémoire de Master Intitulé : Impacts des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine En Algérie - Etude de cas la wilaya de Constantine – P .Université des Frères Mentouri Constantine, option ,toxicologie.
 - ❖ **Merhi-Maysaloun.LE 07/11/2018.** Thèse de doctorat intitulé : Etude d'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses « caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïtique murin ». Université de toulouse France.
 - ❖ **MERZOUK-H, CHIALI, F.Z, MERZOUK, S.A, MEDJDOUB-A, NARCE-M.2013.**Chronic low level Metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats. Pesticide Biochemistry and Physiology. Vol. (106), 38-44.

❖ **Mossa, A.H, Rafaie, A.A, Ramadan-A. 2011.** Effect of exposure to mixture of four organophosphate insecticides at no observed adverse effect level dose on rat liver: the protective role of vitamin C. Res.J.Environ.Toxicol, **5**,323-335.

❖ **Muthayya, N.M.2002.** Human Physiology .Jaypee Brothers Publishers, Page, 142-147.

-N-

❖ **Navarro Victor, John R Senior.2006.** Drug-related hepatotoxicity, the New England Journal of Medicine, Vol **16** ,731-739.

❖ **Nayak AK, Das BK, Kohli MPS, Mukherjee SC. 2004.** The Immunosuppressive effect of α -permethrin on Indian major carp, rohu (Labeorohita Ham). Fish.Shellfish.Immunol,**16**,41-50.

-O-

❖ **Oestreicher Kondo. 2017.** Hépatites médicamenteuses, remed .Genève.

❖ **OMS.2009.** La classification recommandée par l'OMS de la dangerosité des pesticides & les Directives.

❖ **Onil Samuel, Louis Saint Laurent. 2007.** Guide de prévention pour les utilisateurs des pesticides en agriculture maraichère, institut national de la santé publique du québec IRSST - Direction des communications 505, boul, de Maisonneuve Ouest Montréal Québec.

❖ **Ophélie Deltor. 2019.** Médicaments et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 19p.

❖ **Organisation Mondiale de la santé (OMS). 1991.** L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé. Genève. **P** 11-12

❖ **Orsini P, Bonhomme F, Britton Davidian J, Gerasimov S. 1989.** Le complexe d'espèces du genre Mus en Europe Centrale et Orientale , Critères d'identification, répartition et caractéristiques écologiques, 86-88 p.

-R-

❖ **Rahman MF, Siddiqui MK, Jamil K. 2000.** Acid and alkaline phosphatase activities in a novel phosphorothionate (RPR-11) treated male and female rats. Evidence of dose and timedependent response. Drug.Chem.Toxicol; **23**,497-509.

❖ **Rakhoun Malika, Bouatrous Meriem, Bouhabila Hadjer . 2015.** Effet protecteur de quelque plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol , Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine, **P3**,10.

❖ **Raul C, Barriuso E, Bed C, Benoit P, Charnay M, Coquet Y. 2005.** Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques et environnementales, **15**, 64 -66

❖ **Rao VJ. 2006.** Biochemical alterations in euryhaline fish, Oreochromis mossambicus exposed to sublethal concentrations of an organophosphorus insecticide, monocrotophos. Chemosphere, **65**,1814-1820.

❖ **Robinson RW, Decker Walters DS. 1997.** Cucurbits. CABI, Wallingford, Oxfordshire.

❖ **Roy R, Thakur M, Dixit V. 2007.** Effect of *Citrullus colocynthis* on hair growth in albino rats. Pharmaceutical Biology, **45**(10), 739- 44.

-S-

- ❖ **Salle C. 2012.** Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen ,*Anacycluspyrethrum* L. Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H₂SO₄0.5M , Thèse de doctorat. Université Abou BekerBelkaid Tlemcen.
- ❖ **Savary C. 2014.** Etude de toxicité chronique et du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG.Université de Rennes 1, p13-14 .
- ❖ **Sawaya WN, Dagher NJ, Khalil JK. 1988.** *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. J. Agric. Food Chem, **34**,285-288.
- ❖ **SCHWAB M. 2011.** Encyclopedia of Cancer .Ed: 3. Springer Science & Business Media.New York, 3934p.
- ❖ **Singh Saket Chandel, Ram Kumar Sahu. 2017.** Protective effect of dietary inclusion of baegle marmelos fruit on gentamicin induced hepatotoxicity in rats,578-603.
- ❖ **Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, Stevens JT, Weiner ML. 2002.**Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity, implications for cumulative risk assessment. Toxicology**171**, 3-59.
- ❖ **Soufane Sihem. 2018.** Etude de la toxicité des fruits du *Citrullus colocynthis* Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Spécialité , Biochimie. Université Ferhat Abbas Sétif 1 .
- ❖ **Spichiger RE, Savolainen VV, Figeat M, Jeanmoned D. 2002.** Botanique systématique des plantes à fleur. Presses polytechniques et Universitaires romandes, CH Lausanne.
- ❖ **Stevens Alan, James Lave. 2006.** Histologie Humaine ,3eme éd . ELSEVIER, 243, 250.

-T-

- ❖ **Tewari A, Gill JPS. 2014.** Assessment of hemato-biochemical parameters on exposure to low level of deltamethrin in mouse model. Veterinary World,**7**(3), 152-157.
- ❖ **Therrien Rachel. 2009.** Hépatotoxicité, tibotec, une division de janssen-ortho inc.
- ❖ **Thompson Meagan, Yogini Jaiswal. 2017.** Ilya Wang et Leonard Williams. Hepatotoxicity , treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents .The journal of phytopharmacology,**6**(3), 186-193.
- ❖ **Thomson ABR, Shaffer EA. 2005.** Principes fondamentaux de gastro-entérologie, Etats pathologiques et démarches thérapeutiques.In, Séide M 2008, Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes .Université du Québec à montréal, p1-6.
- ❖ **Tomlin CDS. 2006.** The Pesticide Manual. 13ème édition. British Crop Protection Council,Surrey. p 697-698.
- ❖ **Tortora G J, Derrickson B. 2007.** Principes d'anatomie et de physiologie Renouveau Pédagogique,Paris, p20,992-993.

-V-

- ❖ **Valla Charles. 2013.** Interpretation des anomalies biologiques autour de cas cliniques /cholestase, hepato-gastro et oncologie digestive, vol20 n 8.4.
- ❖ **Vijayavel K, Balasubramanian MP. 2007.** Interaction of potash and decis in the ecophysiology of a freshwater fish oreochromismossambicus, *Ecotoxicol.Environ.Saf*, **66**, 154-8.

-W-

- ❖ **Willemin ME. 2014.** Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains ,Thèse de Doctorat Biomécanique, Bio-ingénierie,Université technique de Compiègne.

-Y-

- ❖ **Yaniv Z, Shabelsky E, Schafferman D. 1999.** Colocynth: Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. *Journal of Janich(ed) Perspectives on new crops and new uses.*J. Janick (ed.), ASHS Press, Alexandria, VA. P, 257-p261.
- ❖ **Yousef MI. 2004.** Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicol*, 199, 47-57.
- ❖ **Yousef MI, Demerdash FM, Kamei KI, Salhen KS. 2003.** Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicol*, **189**,223-234.
- ❖ **Yousef MI, Awad TI, Mohamed EH. 2006.** Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. *Toxicol*, **227**,240–247.

-Z-

- ❖ **Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. 1997.** Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, **58**,45-54.

ANNEXE

ANNEXES

Annexe 01 :

Matériels de traitement

- Les flacons
- Les pavettes
- Les ligands
- Balance
- Les micropipettes

Matériels de dissection et de décapitation

- Ciseaux, Epingles, Papier absorbant, Couteaux.
- Pincettes, Pavettes, Aiguille droite, Boîtes - gants de ménage, les tubes, Planche de dissection, Papier
- Lames de rechange pour Scalpel, aluminium, Scalpel, Balance de précision (Philips précision).

Matériels et Appareils utilisée

Grandes matériel

- Centrifugeuse (SELECTA)
- Balance de précision (KERN)
- Agitateur magnétique (WITEG)
- Réfrigérateur
- Bain marie
- Agitateur Vortex
- Spectrophotomètre
- Etuve (HERAEUS)
- Bain sable

Petites matériel

- Tubes à essai, Verre de montre
- Tubes secs en verre et en plastique
- Cuves pour la spectrophotométrie
- Papier d'aluminium,
- Micropipettes (10µl à 5000µl)
- Epprouvettes graduées, Erlen meyers
- Papier absorbant, Becher
- Micropipettes (10µl à 5000µl)
- Pissette, Spatule, Portoirs
- Entonnoirs, Papier absorbant

Matériels chimiques

- Acide sulfurique, GSH, H₂O₂, Eau distillée
- Acide orthophosphorique (à 85 %), HCl
- NaOH, BSA (Albumine sérum de boeuf)
- CDNB, DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2 nitrobénzoïque)
- ASS (Acide sulfosalicylique), BBC (Bleu Brillant de Coomassie), NaCl, BHT (Butylhydroxytoluène)
- Méthanol absolu, EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique)

Annexe 02 :

1. Préparation des solutions

1.1. Préparation des solutions pour le dosage du stress oxydant

1.1.1. Solution de dosage glutathion peroxydas (Gpx)

Tableau: Protocole de dosage GPX.

Dosage de GPx			
Protocol	GSH (Glutathion) (0.1 mM)	TCA (Temps de Céphaline Activée) (01 %)	DTNB (5.5'-Dithiobis-(2- nitrobenzoic acid) (1.0mM)
	Prendre 3.073 mg de GSH dans 100 ml eau distillée	Dissoudre 01 g de TCA dans 100 ml d'eau distillée	Dissoudre 100 mg de DTNB dans 250 ml de méthanol absolu

1.1.2. Solution de dosage du (MDA) Malondialdéhyde

Tableau : Les solutions pour le dosage MDA

Dosage de MDA				
Solution	TBS (Tris, Nacl)	TCA-BHT	Hcl (0,6 M)	Tris-TBA
Protocol	Dissoudre 8.775 g de Nacl dans 1 litre d'eau distillée, puis 6.06 g Tris et compléter le volume a 1 L par la solution Nacl puis ajuster le PH à 7.4	Prendre 20 g TCA dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir TCA 20 % Dans un autre flacon prendre 01 g de BHT et ajouter la solution TCA 20% et agiter à chaud.	Prélever 5.156 ml d'Hcl et compléter le volume à 100 ml par l'eau distillée agiter la solution	0.3 g Tris dans 100 ml de l'eau distillée Dans un autre flacon prendre 1.73 g de TBA et ajouter la solution Tris (26 mM) avec l'agitation de solution

1.1.3. Solution de dosage du GST

Tableau : Les solutions pour le dosage GST

Dosage du GST		
Solutions	CDNB (1.0 Mm)	Solution GSH (0.1 M)
Protocoles	Dissoudre 202,55 mg CDNB dans 50 µl éthanol absolu (%)	Dissoudre 153,65 mg d' GSH dans 50 µl d'eau distillé

1.1.4. Solution de dosage du GSH

Tableau: Les solutions pour le dosage GSH

Dosage du GSH				
Solutions	Tris (0.4 M), EDTA (0.02 M) et pH : 9.6	EDTA (0.02 M)	DTNB (0.01 M)	Acide Salicylique (0,25%)
Protocoles	Dissoudre 12,11 g Tris et 1,87 g EDTA dans 250 ml d'eau distillé puis ajuster pH a 9,6	Dissoudre 5,61 g EDTA dans 750 ml d'eau distillé	Dissoudre 200 mg DTNB dans 50 ml de Methanol	Dissoudre 250 mg d'acide Salicylique dans 100 ml d'eau distillé

1.1.5. Solution de dosage de la protéine

Tableau : les solutions de dosage de la protéine

Dosage de la protéine		
Protocoles	BSA (1 mg/ml)	BBC
	Dissoudre 05 mg de BSA dans 05 ml d'eau distillée.	Dissoudre 100 mg de BBC dans 150 ml éthanol (95%) puis agiter pendant 02 Heures. Ajouter 100 ml "d'acide Orthophosphorique" 85% et 850 ml d'eau distillée pour obtenir 1L de solution puis fait la conservation à 4°C



Third International Symposium
Medicinal Plants and Materials (MPM-2020)




Certificate

The Organizing Committee of the Third International Symposium Medicinal Plants and Materials(**MPM-2020**) organized in University of Larbi Tebessi- Tébessa (Algeria) on February 25 to 27, 2020, certified that:

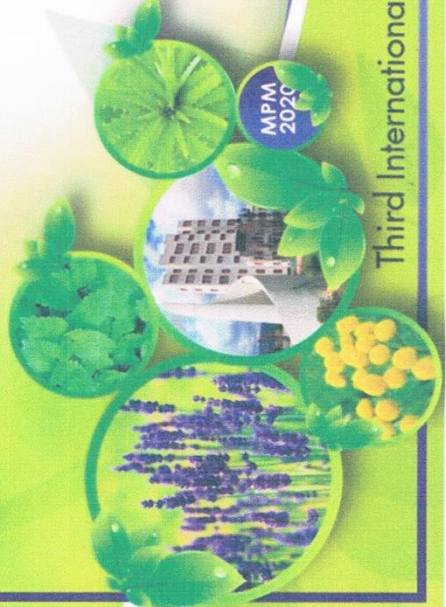
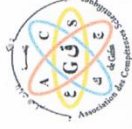
BRIK Chaima

Took part in the symposium as :

MEMBER OF THE ORGANIZING COMMITTEE


 نائب عبد الكلية بما بعد التدرج
 والبحث العلمي و العلاجات
 والكيمياء و التسميات
 فؤاد مناصرة

President of Symposium
Dr. MENACEUR Fouad



Third International Symposium (MPM - 2020)

Third International Symposium

Medicinal Plants and Materials (MPM-2020)

Certificate

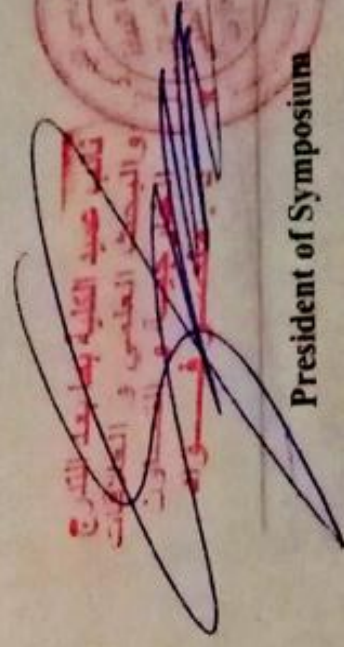

The Organizing Committee of the Third International Symposium Medicinal Plants and Materials (MPM-2020) organized in University of Larbi Tebessi- Tebessa (Algeria) on February 25 to 27, 2020, certified that:

KAHLI Manel

Took part in the symposium as :

MEMBER OF THE ORGANIZING COMMITTEE

تمثلت في الندوة
والمحيط العلمي و الثقافي
نظمه عبد الطيب بطريرج التبرج



President of Symposium

Dr. MENACEUR Fouad