



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tebessi –Tebessa-
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. DAGHMOUS Hemza

Intitulé :

**Contribution à l'étude de l'Hématotoxicité induite
par la Deltamethrine et l'effet correcteur de l'extrait
de *Citrullus colocynthis* chez le rat Wistar**

Devant le jury :

Mm. BOUSSEKINE Samira	MCA	Université de Tébessa	Présidente
M. GASMI Salim	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
Mm. HAMEL Mahdia	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice
Mm. ZEGHIB Assia	MCA	Université de Tébessa	Co-Rapporteur

Date de soutenance : 23/ 06 / 2020

Résumé

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la relation entre l'hépatotoxicité par la Deltaméthrine et l'effet protecteur de l'extrait de la *Citrullus Colocynthis* chez les Rats wistar.

Dans ce travail, nous avons utilisé le pesticide « Deltaméthrine » et l'extrait de la plante « *Citrullus colocynthis* » seuls ou en mixture à des doses consécutives de 0.32 mg/kg/j pour le deltaméthrine et de 100 mg/kg/j pour la *Citrullus colocynthis* administrées subchroniquement par voie orale pendant 21 jours. L'étude est réalisée sur 16 rats males Wistar âgés de 3 mois, de poids moyen 200 ± 2 g. Les Rats ont été divisés en quatre groupes à l'ordre de 04 individus par groupe. Le premier lot a servi comme témoin. Les autres groupes ont été traités par le pesticide et/ou la *Citrullus colocynthis* seul ou en mixture.

Nos résultats ont montré que l'exposition au pesticide a induit une augmentation dans les paramètres biochimiques et enzymatiques de sang ; de Glucose [1.45 ± 0.020], d'urée [$0,747 \pm 0,065$], de la créatinine [$12,575 \pm 1,173$], cholestérol [$0,875 \pm 0,050$], TG [$1,93 \pm 0,114$]. TGO [$173,81 \pm 11,263$], TGP [$59,80 \pm 7,039$], bilirubine T [$11,665 \pm 1,206$], bilirubine D [$4,047 \pm 0,918$] et de l'acide urique [$65,832 \pm 4,403$].

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

Mots clés :

Deltaméthrine, Pesticide, *Citrullus Colocynthis*, Hépatotoxicité, Rats.

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على العلاقة بين سمية الدموية بعد التعرض لمبيد الدلتامثرين والتأثير الوقائي لمستخلص نبات الحنظل عند الجرذان البيضاء ويستار.

استخدمنا في هذا العمل المبيد "Deltamethrine" ومستخلص نبات "Citrullus colocynthis" بمفردهما أو في خليط بجرعات متتالية من 0.32 ملغ / كلغ / يوم للمستخلص و100 ملغ / كلغ / يوم للدلتامثرين عن طريق الفم لمدة 21 أيام. أجريت الدراسة على 16 جرذان من ذكور ويستار تتراوح أعمارهم بين 3 أشهر ومتوسط وزن 200 غ، تم تقسيم القران إلى أربع مجموعات بترتيب 04 فردًا لكل مجموعة. كانت الدفعة الأولى بمثابة شاهد. وعولجت المجموعات الأخرى بالمبيدات الحشرية و/أو الحمضيات القلونية وحدها أو في خليط.

أظهرت نتائجنا أن التعرض للمبيدات الحشرية يسبب زيادة في العوامل البيوكيميائية والإنزيمية في الدم. الجلوكوز [1.45±0.020]، اليوريا [0,065±0,747]، الكرياتينين [1,173±12,575]، الكوليسترول [0,050±0,875]، TG [0,050±0,875]، TGO [11,263±173,81]، البيليروبين [1,206±11,665]، البيليروبين D [0,918±4,047] وحمض اليوريك [4,403±65,832].

بعد هذه النتائج، نستخلص الأثر الوقائي لمستخلص نبات الحنظل على السمية الدموية لمبيد الدلتامثرين وذلك من خلال قدرته على التخلص من الجذور الحرة وتقليل التأثيرات السامة التي تسببها في الدم.

الكلمات المفتاحية:

Deltamethrine، المبيد، Citrullus Colocynthis، السمية الدموية، الجرذان.

Abstract

The objective of this study was to highlight the relationship between hematotoxicity by Deltamethrine and the protective effect of the extract of *Citrullus Colocynthis* in Wistar Rats. In this work, we used the pesticide "Deltamethrine" and the extract of the plant "Citrullus colocynthis" alone or in mixture at consecutive doses of 0.32 mg / kg / day for deltamethrine and 100 mg / kg / day for the *Citrullus colocynthis* administered subchronic orally for 21 days. The study is carried out on 16 male Wistar rats aged 3 months, of average weight 200 ± 2 g. The Rats were divided into four groups in the order of 04 individuals per group. The first batch served as a witness. The other groups were treated with the pesticide and / or *Citrullus colocynthis* alone or in a mixture.

Our results showed that exposure to the pesticide induced an increase in the biochemical and enzymatic parameters of blood; Glucose [1.45 ± 0.020], Urea [0.747 ± 0.065], Creatinine [12.575 ± 1.173], Cholesterol [0.875 ± 0.050], TG [1.93 ± 0.1114]. TGO [$173,81 \pm 11,263$], TGP [$59,80 \pm 7,039$], bilirubin T [$11,665 \pm 1,206$], bilirubin D [$4,047 \pm 0,918$] and uric acid [$65,832 \pm 4,403$].

Treatment of rats with *Citrullus colocynthis* has faced the hematotoxicity caused by Deltamethrin, by its ability to scavenge free radicals and reduce the toxic effects that induce them.

Keywords:

Deltamethrine, Pesticide, *Citrullus Colocynthis*, Hematotoxicity, Rats.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Louange à Allah le tout puissant qui m'a accordé la foi, le courage et la patience pour mener à bien ce travail.

*Je tiens à remercier infiniment mon encadreur, **Dr. Gasmi Salim**, pour son aide, sans réserve, sa patience et ses conseils précieux qui m'ont été très utiles.*

*Je remercie également les membres du jury « **Dr. Boussekijne Samira** et **Dr. Hamel Mahdia** » qui m'ont honoré en acceptant de juger et d'enrichir ce travail.*

Ces remerciements vont aussi à toute ma famille, et tous mes amis pour leur aide et leur soutien.

Je tiens à remercier également tous mes enseignants de la biologie.

Daghmous Hemza

Dédicace

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à mon DIEU qui nous a donné le courage et la volonté pour achever ce travail.

Je dédie ce modeste travail à :

Celle qui a consacré sa vie et souffert pour veiller à mon bien être, à la source de ma réussite, Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon

A ma chère et adorable père "Salah" en témoignage de ma grande affection.

A ma chère et adorable mère "Saliha" en témoignage de ma grande affection.

A mes sœurs : Aida et Dhikra et Douaa, pour leurs soutiens morales.

A mon frère : Abd elhake.

A tous les membres de ma famille.

A tous mes amis

Mes camarades de la promotion 2019-2020.

A tous les personnes que j'aime.

Je dédie ce travail.

HEMZA

SOMMAIRE



Sommaire

Résumé

ملخص

Abstract

Remerciements

Dédicace

Table des matières

Liste des symboles

Liste des figures

Liste des Tableaux

Introduction générale

Partie 01 : Etude bibliographique

Chapitre 1

Le Pesticide (Deltaméthrine) –le sang

I	Généralités sur les pesticides.....	1
I.1	Définition.....	1
I.2	Classification.....	1
I.2.1	Selon leur Cible.....	1
I.2.2	Selon leur structure chimique.....	1
I.3	Utilisation.....	2
2.	Généralités sur Deltaméthrine.....	3
2.1	Définition	3
2.2	Structure de Deltaméthrine.....	3
2.3	Propriétés physicochimiques de la Deltaméthrine.....	4
2.4	Utilisation.....	5
2.5	Mode d'action et sa toxicité.....	5

2.6	Toxicité de la Deltaméthrine.....	5
3.	Généralité sur le Sang.....	6
3.1	Définition.....	6
3.2	Le sang et ses composants	7
3.2.1	Sang total	7
3.2.2	Eléments figures du sang	7
3.2.2.1	Les globules rouges ou érythrocyte.....	7
3.2.2.2	Les Globule blanc ou leucocytes.....	8
3.2.2.2.1	Les différents types de globules blancs	9
3.2.2.2.1.1	Les granulocytes	9
3.2.2.2.1.2	Les lymphocytes	9
3.2.2.2.1.3	Les monocytes.....	9
3.2.3	Le plasma	9
3.2.3.1	Sérum	10
3.2.3.2	Les plaquettes	11
3.3	Facteurs de coagulation	12
3.4	Anticoagulants.....	12

Chapitre 2

II

Stress Oxydatif

1.	Généralité	13
2.	Radicaux libre.....	13
2.1	Espèces réactive de l'oxygène.....	14
2.2	Espèces réactive de l'azote.....	15
3.	Systèmes Antioxydants.....	16
3.1	Système antioxydants enzymatiques	17
3.1.1	La Superoxyde dismutase (SOD).....	18
3.1.2	Glutathion Peroxydase (GPX)	19
3.1.3	Glutathion réductases (GR)	19

3.1.4	Catalase	20
3.2	Système antioxydant non enzymatique	20
3.2.1	Glutathions	20
3.2.2	Oligoéléments	21
3.2.3	Vitamine E et C	21

Chapitre 3

III

Citrullus colocynthis

1.	Généralité et description morphologique.....	23
2.	Nom Vernaculaire.....	23
3.	Taxonomie et description botanique (position systématique).....	24
4.	Origine et Distribution géographique	25
5.	composition chimique.....	26
6.	Utilisation traditionnels et thérapeutique.....	26
7.	Toxicité de Citrullus colocynthis.....	27

Partie 02 : Etude pratique

I

Matériel et méthodes

1.	Matériel.....	29
1.1.	Matériel biologique	29
A.	Animaux de laboratoire.....	30
B.	Extrait de la plante médicinale (<i>Citrullus colocynthis</i>).....	30
1.2.	Matériel chimique.....	30
2.	Méthodes de Travail	30
2.1.	Condition d'élevage	30
2.2.	Lotissement et traitement des rats	30
2.3.	Sacrifices et prélèvements sanguine.....	31
3.	Étapes du protocole expérimental utilisés.....	32
4.	Paramètres analysés et méthode	33
4.1	Glucose : le taux de glucose dans le sang	33
4.2	Urée.....	33
4.3	Créatinine.....	34
4.4	Cholestérol.....	34
4.5	Triglycérides.....	35

4.6	Aspartate aminotransférase (ASAT).....	36
4.7	Alanine aminotransférase (ALAT).....	37
4.8	Bilirubine Totale et directe	38
4.9	Acide urique.....	38
5.	Traitement statique.....	39
II	Résultat	
1.	Variation des paramètres biochimiques chez les rats Wistar.....	40
1.1.	Glucose	40
1.2.	Variation de la concentration sérique de l'urée (g/l) chez les rats Wistar.....	40
1.3.	Variation des concentrations de la créatinine (mg/l) chez les rats Wistar	41
1.4.	Variation de la concentration de cholestérol chez les rats Wistar.....	42
1.5.	Variation de la concentration de triglycéride chez les rats Wistar.....	43
1.6.	Mesure de l'activité enzymatique de TGO (μ l/l).....	44
1.7.	Mesure de l'activité enzymatique de TGP (μ l/l).....	45
1.8.	Variation de la concentration de bilirubine (T) (mg/l) chez les rats Wistar.....	46
1.9.	Variation de la concentration de bilirubine (D) (mg/l) chez les rats Wistar.....	47
1.10.	Variation de la concentration de l'acide urique (mg/l) chez les rats Wistar.....	48
III	Discussion	
	Conclusion et perspective	
	Références bibliographiques	
	Annexes	

Notations et Abréviations

P	: Pesticide
DDT	: Dichlorodiphényl Trichloroéthane
DM	: Deltaméthrine
GB	: Globule Blanc
GR	: Globule Rouge
TLR	: Toll-Like Receptor
ERO	: Espèce Réactive L'oxygène
ERN	: Espèce Réactive L'azote
RL	: Radicaux Libre
NOS	: L'azot Synthase
SOD	: Superoxyde Dismutase
GPX	: Glutathion Per- Oxydase
GR	: Glutathion Réductase
S	: Seconde
EC	: Extracellulaire
PGPX	: Plasma Glutathion Peroxydase
G6PDH	: Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
C	: Colocynthis
CCL	: Citrullus Colocynthis L
TGO	: Transaminase Glutamate- Oxaloacétate

TGP : *Transaminase Glutamate- Pyruvate*

LDH : *Lactate Déshydrogénase*

E : *Extrait*

T : *Témoins*

(P+E) : *(Pesticides + Extrait)*

GOD : *Glucose Oxydase*

HDL : *Highdensity Lipoprotéine*

LPL : *Lipoprotéines Lipases*

G3P : *Glycérol- 3- Phosphate*

ADP : *Adénosine Di Phosphate*

GK : *Glycérol Kinase*

(4-AP) : *4-Aminophénazone*

ASAT : *Aspartate Amintransférase*

MDH : *Malate Déshydrogénase*

ALAT : *Alanine Amintransférase*

LDH : *Lactate Déshydrogénase*

DMSO : *Dimethylsulfoxide*

BD : *Bilirubine Directe*

BT : *Bilirubine Totale*

DCPS : *Diclorophénol Sulphonates*

TG : *Triglycéride*

R : *Réactif*

<i>Cu</i>	: <i>Cuivre</i>
<i>NaCL</i>	: <i>Chlorure De Sodium</i>
<i>ATP</i>	: <i>Adénosine Triphosphate</i>
<i>CAT</i>	: <i>Catalase</i>
<i>CL</i>	: <i>Chlore</i>
<i>EDTA</i>	: <i>Acide Ethylène Diamide Tetraacétique</i>
<i>Fe</i>	: <i>Fer</i>
<i>GSH</i>	: <i>Glutathion</i>
<i>GST</i>	: <i>Glutathione-S- Transférase</i>
<i>GSSG</i>	: <i>Glutathion Oxydée</i>
<i>H⁺</i>	: <i>Proton d'hydrogène</i>
<i>H₂O₂</i>	: <i>Peroxyde d'hydrogène</i>
<i>H₂O</i>	: <i>Molécule d'eau</i>
<i>Kg</i>	: <i>Kilogramme</i>
<i>Mg</i>	: <i>Milligramme</i>
<i>Min</i>	: <i>Minute</i>
<i>μL</i>	: <i>Microlitre</i>
<i>ML</i>	: <i>Millilitre</i>
<i>Mn</i>	: <i>Manganèse</i>
<i>Nm</i>	: <i>Nanomètre</i>
<i>NO</i>	: <i>Monoxyde d'azote</i>
<i>NO₂</i>	: <i>Nitrique Dioxyde</i>

NADPH : *Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate Réduit*

O₂ : *Radical Superoxyde*

OH· : *Radical Hydroxyle*

OHCL : *Oxydants Chlore*

ONOO⁻ : *Peroxinitrite*

PH : *Potentiel D'hydrogéné*

UI : *Unité Internationale*

UV : *Ultra- Violet*

Vit : *Vitamine*

Zn : *Zinc*

Se : *Sélénium*

AST : *Aspartate Transaminase*

NADH : *Nicotinamide Adénine Dinucléotide*

J : *Jour*

ROS : *Réactive Oxygen Species*

T/Mn : *Tour par minute*

μ mol : *Micromoles*

mmol : *Milimole*

GTP : *Guanosine Triphosphate*

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Partie 01 : Etude bibliographique		
Chapitre 1		
Figure. I.1	: Structure de Deltaméthrine.....	3
Figure. I.2	: les différents composants des sangs.....	7
Figure. I.3	: Les globules rouges ou érythrocytes.....	8
Figure. I.4	: Les globules blancs ou leucocytes.....	9
Figure. I.5	: les éléments figurés du sang.....	10
Figure. I.6	: Le plasma et sa composition.....	10
Figure. I.7	: Aspects morphologiques des cellules sanguines.....	11
Figure. I.8	: composition de sang.....	12
Chapitre 2		
Figure. II.1	: Schéma des différentes formes d'ERO	15
Figure. II.2	: Relations existant entre les radicaux issus de l'oxygène [en rouge] et ceux issus de l'azote [en vert].....	16
Figure. II.3	: Stratégies de lutte des antioxydants contre les causes et les conséquences du stress oxydant.....	17
Figure. II.4	: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	17
Figure. II.5	: Trois types des SOD.....	18
Figure. II.6	: Interaction entre les Sélénés et autres enzymes antioxydants pour l'élimination des radicaux libres.....	19
Figure. II.7	: Réactions impliquant le glutathion.....	21
Figure. II.8	: Structure de la vitamine C.....	22
Figure. II.9	: Structure de la vitamine E.....	22
Chapitre 3		
Figure. III.1	: <i>Citrullus colocynthis</i> (coloquinte).....	23
Figure. III.2	: Les parties de <i>Citrullus colocynthis</i> (coloquinte).....	24
Figure. III.3	: Fruit de <i>Citrullus colocynthis</i> (coloquinte).....	25
Figure. III.4	: Fleur de <i>Citrullus colocynthis</i> (coloquinte).....	25
Partie 02 : Etude pratique		
Matériel et méthodes		

Figure. I.1	: Rats males dans cage d'élevage.....	29
Figure. I.2	: Extraction liquide-liquide à l'aide d'une Ampoule à décanté.....	30
Figure. I.3	: Evaporation d'extrait par rotavapor.....	31
Figure. I.4	: photo personnel de résultat d'extraction de la plante <i>Citrullus colocynthis</i> de faculté de la biologie université Tébessa (20/01/2020).....	31
Figure. I.5	: Le traitement du rat Wistar.....	33
Figure. I.6	: Sacrifice des rats (A), Récupération de sang (B).....	33
Figure. I.7	: Schéma récapitulatif du Protocole expérimental.....	34

Résultat

Figure. II.1	: Variation de la concentration de glucose chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	40
Figure. II.2	: évaluation de la concentration de sérique de l'uree (g/l) chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.0001$).....	41
Figure. II.3	: C évaluation de la concentration de sérique de la créatinine (g/l) chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	42
Figure. II.4	: évaluation de la concentration de cholestérol (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.001$).....	43
Figure. II.5	: évaluation du taux de TG (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.001$).....	44
Figure. II.6	: évaluation du taux de TGO (μ l/l) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	45
Figure. II.7	: évaluation du taux de TGP (μ l/l) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	46
Figure. II.8	: évaluation la concentration de bilirubine totale (mg/l) chez les différentes lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	47
Figure. II.9	: Evaluation la concentration de bilirubine directe (mg/l) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).....	48
Figure. II.10	: Evaluation la concentration de l'acide urique (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.0001$).....	49

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
Partie 01 : Etude bibliographique		
Chapitre 1		
I.1	: les structures chimiques des certaines familles des pesticides.....	2
I.2	: Caractéristiques physicochimiques de la Deltaméthrine.....	4
I.3	: Toxicité de la Deltaméthrine chez le rat.....	5
I.4	: Données relatives aux anticoagulants courants.....	12
Chapitre 2		
II.1	: Principales ROS dans les systèmes biologiques.....	14
II.2	: Espèces réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire.....	14
II.3	: Isoformes de glutathion (GPx) chez les mammifères.....	19
Chapitre 3		
III.1	: Composition en métabolites secondaires de différentes parties de <i>Citrullus colocynthis</i>	27
Partie 02 : Etude pratique		
Matériel et méthodes		
I.1	: Composition de l'alimentation pour 1 kilo gramme d'aliment.....	30
Résultat		
II.1	: Variation de glucose (g/l) dans les lots expérimentaux.....	40
II.2	: Variation de la concentration sérique de l'uree (g/l) dans les différents lots expérimentaux.....	41
II.3	: variation de la concentration sérique de la créatinine (g/l) dans les différents lots expérimentaux.....	42
II.4	: variation de la concentration de cholestérol (mg/dl) dans les différents lots expérimentaux.....	42
II.5	: Variation du taux de TG (mg/dl) dans les différents lots expérimentaux.....	43
II.6	: Variation du taux de TGO (µl/l) dans les différents lots expérimentaux.....	44
II.7	: Variation du taux de TGP (µL /L) dans les différents lots expérimentaux.....	45
II.8	: Variation du taux de bilirubine totale (mg/l) dans les lots expérimentaux.....	46
II.9	: Variation du taux de bilirubine directe (mg/l) dans les différents lots expérimentaux.....	47
II.10	: Variation de la concentration de l'acide urique (mg/dl) dans les différents lots Expérimentaux.....	48

INTRODUCTION

INTRODUCTION

GENERALE

GENERALE

Introduction

Les composés organiques présents dans les différents sphères de l'environnement ont des origines très variées le devenir environnemental de ces composés ainsi que leur impact sur les différents écosystèmes sont très dépendants de leurs interactions avec le milieu environnants, parmi les contaminants organiques impliqués dans les phénomènes de pollution chimique, les pesticides ou les composés phytosanitaires ces derniers sont introduits de l'environnement par l'activité anthropique, principalement l'agriculture, pour améliorer les rendements de la production des cultures (Mohamed Errami., 2012).

Les pesticides sont sujets à de nombreuses controverses, ils représentent la plus importante introduction volontaire de composés chimiques dans l'environnement, jamais entreprise par l'homme, ils ont ainsi permis d'améliorer la sécurité alimentaire et sanitaire au prix de nombreux impacts négatifs et avérés sur l'environnement et la santé humaines (Mattel., 2019).

Les pesticides sont parmi les polluants les plus dangereux de l'environnement en raison de leur stabilité, leur mobilité, et les effets à long terme sur les organismes vivants (Ayad-Mokhtari N., 2012), utilisés dans l'agriculture pour protéger les récoltes des insectes, des champignons, des mauvaises herbes et d'autres nuisibles (OMS., 2016 ; Boukrou et *al.*, 2018 ; DHib Ahlem., 2011).

Ils sont classés en grandes familles, soit par fonction, soit par groupe chimique, selon la molécule principale utilisée, il existe plus d'une centaine de familles chimiques, qui ont été toutes mises sur le marché au cours de quelque dizaine d'années passées parmi les plus importantes on retrouve les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les organoazotes, ainsi que les pyréthrinoides (M^{elle} CHiali F.Z., 2014 ; Willemin M., 2014 ; Bawoumond B D., 1961 ; CHedik L., 2017).

D'après l'institut national de protection des végétaux plus de 480 pesticides est enregistrés en Algérie (Mokhtari., 2012).

Les pyréthrinoides sont des insecticides largement utilisés, ils sont des composés synthétiques organiques ayant un degré élevé de solubilité dans les lipides (lipophile), largement utilisés comme pesticides en agriculture comme en horticulture, mais également en médecine vétérinaire et en tant qu'insecticides domestiques (Mylène R., 2014 ; Marie-Emilie., 2014). Les pyréthrines qui constituent le premier groupe de pyréthrinoides (Henault-Ethier., 2016).

La Deltaméthrine (DM) est un insecticide utilisé pour contrôler les populations d'insectes ravageurs ou vecteurs de maladie, mais aussi dans le cadre domestique et pour traiter les animaux de compagnie, de formule chimique $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ ce pyréthrinoides de type II (Sylvain., 2018). La

Deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier et ce depuis qu'elle a été approuvée pour son efficacité vis-à-vis de nombreux insectes. Elle est utilisée dans le programme de contrôle de la malaria dans les pays concernés (Toumi., 2013). Dans les cellules intactes il existe un équilibre entre la formation et l'élimination des radicaux libres, cette balance peut s'orienter vers la formation excessive des radicaux libres ou quand la concentration des antioxydants diminue c'est un état appelé « le stress oxydatif » et il peut d'autre part provoquer de sérieux dommages si ce dernier est massif et prolongé (Shinde et al., 2012).

Le stress oxydant peut être défini comme un déséquilibre de la balance des espèces pro oxydantes et des systèmes de défense dits antioxydants avec comme conséquence l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule (Gasmi., 2018). Pour équilibrer la balance du stress oxydant, l'organisme a développé ses propres systèmes de défense antioxydants, parmi ces systèmes on a les systèmes enzymatique notamment (SOD, CAT,...) et les systèmes non enzymatique (Mansar et al., 2017).

Il y a environ 500000 plantes sur terre ; environ 10000 d'entre elles, possèdent des propriétés médicinales (Larousse., 1997 ; Bouiddouch., 2012). Parmi ces plantes il s'agit du *Citrullus colocynthis* ou coloquinte. C'est une plante herbacée vivace de la famille des cucurbitacées connue depuis l'antiquité (Hammiche et al., 2013). Cette plante qui ressemble à une petite pastèque avec un goût amer est très abondante en Algérie, ses différents organes sont largement utilisés en médecine traditionnelle pour le traitement de différentes affections telles que : le diabète-hypertension, le rhumatisme, certaines infections urinaires (Soufane., 2018).

Partant de ce constat, l'idée originale de notre travail de mémoire master était d'étudier la toxicité d'un pesticide plus utilisé « deltaméthrine » et d'évaluer l'effet correcteur d'un extrait d'une plante médicinale « *Citrullus colocynthis* » chez les rats de la souche Wistar.

Nous allons pour cela mettre au point le dosage des paramètres biochimiques sanguins (Glucose, Uree, Créatinine, triglycéride, bilirubine totale, bilirubine directe, l'acide urique, cholestérol) afin de comprendre le but de cette étude ;

- La 1^{er} partie de ce travail est consacrée tout d'abord à l'étude de Deltaméthrine, puis le stress oxydatif, le système antioxydant enzymatique et non enzymatique et finalement la plante médicinale (*Citrullus colocynthis*).
- La 2^{ème} partie s'intéresse aux protocoles et méthodes mis en place et aux résultats obtenus.

Partie 01

Etude bibliographique

CHAPITRE I

La Deltaméthrine

Et

Le Sang

1. Généralité Sur les Pesticides

1.1. Définition

Un pesticide est une substance sensée prévenir, détruire reponser au contrôler (Ayad-Mokhtari., 2012).

L'étymologie du mot pesticide s'est construire à partir du suffixe « cide » qui signifie « tuer » et de la racine anglais « Pest » (animal-insecte ou plant nuisible) (Elhabib., 2013 ; Salhi., 2016 ; Mairif., 2015 ; Pettigrew., 2008 ; Ayad-Mokhtari., 2012) a l'homme et ou son environnement (Alaine et *al.*, 2004). Il appelé également produit phytosanitaires ; phytopharmaceutique ; agropharmacentique ou produit de protection (Anis., 2012 ; Pelletier., 2017 ; Juc., 2007) utiliser dans l'agriculture et dans d'autre secteur (Gasmi., 2018 ; Ben Salem., 2015).

1.2. Classification des pesticides

En générale les pesticides sont classifiés selon plusieurs critère (Ben Salem., 2015 ; Ayad-Mokhtari., 2012 ; Ralvet., 2005).

1.2.1. Selon la cible

Les pesticides peuvent être classe selon l'organisme sur lesquels ils agissent (Coraline., 2019 ; Mairif., 2014).

- Il Ya trois classe majoritaire : les herbicide (ciblant des végétaux), les insecticides (ciblent les insectes), les fongicides (ciblant les champignons) (Pelletier., 2017 ; Ayad., 2012)
- Il existe d'autre catégories minoritaire comme les corvicides (ciblent des oiseaux), les rodenticides (ciblent les rongeurs), les acaricides (ciblant les acariens) les molluxicides (ciblent les gastéropodes) et les nematicides (Coraline., 2019 ; Pelletier., 2017 ; Ben Salem 2015 ; Alain et *al.*, 2004 ; Ayad-Mokhtari., 2012 ; Brad., 2010).

1.2.2. Selon la Structure chimique

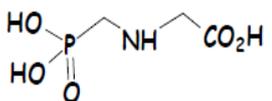
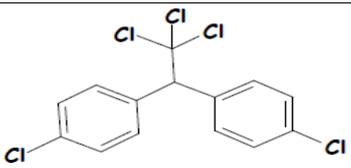
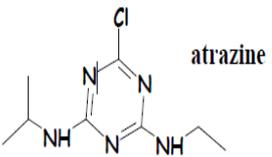
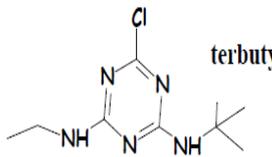
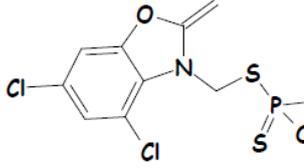
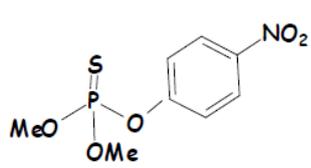
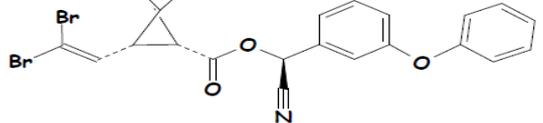
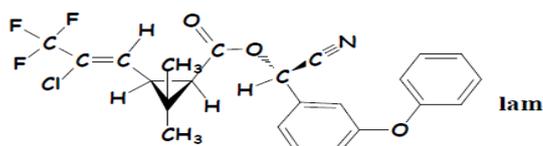
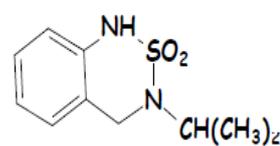
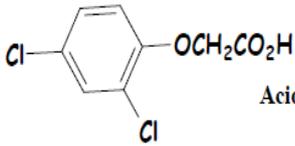
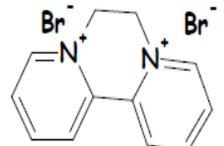
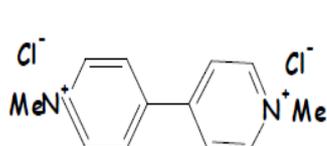
→ Les organochlorés : 1^{er} pesticides organiques synthétique utilisé en agriculture (Ben Salem., 2015).

→ Les organophosphorée : synthétique pour remplacer les pesticides de 1^{er} générations (Salhi., 2016).

→ Les carbamates : inhibition de cholinestérase avec un mécanisme d'action au organophosphorée (Ben Salem., 2015 ; Ayad-Mokhtari., 2012 ; Calvet., 2005) et les triazines (Salhi., 2016).

Les Structures chimiques des pesticides sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 01 : les structures chimiques des certaines familles des pesticides (Caroline., 2019 ; Ayad-Mokhtari., 2012)

Famille chimique	Exemple de pesticide
Amino-phosphanates	 glyphosate
Organochlorés	 DDT
Triazines	 atrazine  terbutylazine
Organophosphorés	 phosalon  Methyl parathion
Pyréthrenoïde	 deltaméthrine  lambdacyhalothrine
Acides et amines	 bentazone  Acide 2,4-dichloro
Bipyridinium Ammoniums quaternaires	 diquat  paraquat

1.3. Utilisation

Dans l'agriculture pour détruire ou combattre les ennemis des culture (Alaine et *al.*, 2004). Utiliser pour lutter contre les insectes, les parasites, les champignons et les herbes

(Ayad-Mokhtari., 2012 ; Anis., 2012 ; El Habib., 2013). Ils sont actuellement utilisés dans de nombreux domaines comme l'hygiène vétérinaire ou santé publique en usage dans espace agricole, industriel, domestique du Domain public (Coraline., 2019). Des pesticides sont également utilisés pour le traitement des produits stockés (Alaine et *al.*, 2004).

En médecine pour contrôler de la santé humaine mondiale et la lutte contre les vecteurs de maladie (Ayad., 2012) paludisme-malaria-typhus (Alaine et *al.*, 2004) et autre épidémie. En horticulture pour empêche l'action des ravageur a des plantes ornementales (Alaine et *al.*, 2004). Dans le domaine de la protection des végétaux l'utilisation des pesticides s'evère indispensable pour soigner ou prévenir les maladies des organismes végétaux (Detroux., 1996).

2. Deltaméthrine

2.1. Définition

Deltaméthrine (DM) est un insecticide de la famille des pyréthriinoïde (Abdesslem et *al.*, 2018) (Sylavain., 2018) de la deuxième génération (Laurence et *al.*, 2002) qui agit principalement au niveau des canaux sodium des fibres nerveux (Rey., 2012) (Abdesslem W et *al* 2018) elle se présente sous la forme d'une poudre blanche thermostable jusqu'à 190 c et faiblement volatile (Laurence et *al.*, 2002).

2.2. Structure de Deltaméthrine

La Deltaméthrine ($C_{22} H_{19} Br_2 NO_3$), Non commun DECIS EC 25, et le nom chimique [1R-[1 α (S*),3 α]-cyano (3-phenoxyphenyl) méthyl 3-(2,2 dibromoéthényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate (Sayeed et *al.*, 2003 ; Abdesslem et *al.*, 2018 ; Héla., 2013).

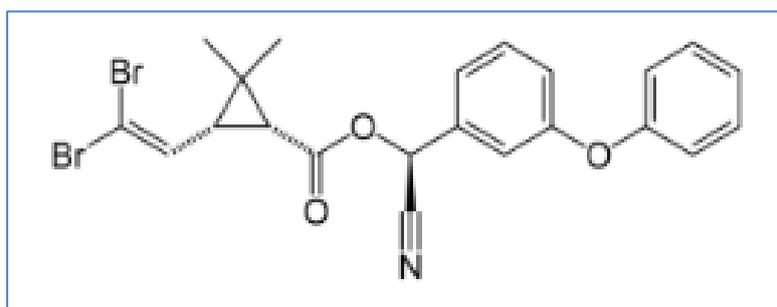
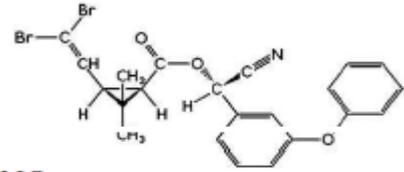


Figure 01 : Structure de Deltaméthrine (ANSES., 2018 ; Larance et *al.*, 2002 ; Héla., 2013)

2.3. Propriétés physicochimiques de la Deltaméthrine

Tableau 02 : Caractéristiques physicochimiques de la Deltaméthrine

	Caractéristiques
Nom chimique	(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylate de (S)- α -cyano-3-phénoxybenzyle
Structure chimique	
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
Type de pesticide	Insecticide et ecto-parasiticide
Groupe chimique	Pyréthrianoïde
Masse molaire (g/mole)	505.20*
Point de fusion (°C)	90°C*
Solubilité dans l'eau (mg l⁻¹)	<0.0002 à 25°C*
Point d'ébullition (°C)	Se décompose à partir de 270°C (avant le point d'ébullition)**
Etat physique	Cristaux blancs*
Solubilité aqueuse (mg l⁻¹)	<0.0002 à 25°C*
Pression de vapeur (mm Hg)	9.3 10 ⁻¹¹ (25°C)*
Constante d'adsorption (Koc)	204 000 à 577 000***
Coefficient de partage octanol-eau log Kow	6.20*
Constante de Henry (Pa m³ mol⁻¹)	4.99 10 ⁻⁶ à 25°C*
Effets toxiques	Médialement toxique (inflammation ...)

2.4. Utilisation

La Deltaméthrine est utilisée dans de nombreux domaines comme celui de la protection des cultures. Elle est utilisée également dans l'hygiène publique en usage domestique contre les mouches moustiques et blattes (Laurence et *al.*, 2002). La Deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, la cicadelle... etc. (Abdesslem et *al.*, 2018 ; Héla., 2013). Ce pesticide utilise pour contrôler les populations d'insectes ravageurs ou vecteurs de maladie (Sylvain., 2018) pour lutter contre les arthropodes (ANSES., 2010 ; Hamel et *al.*, 2015) et aussi utilisée dans les programmes de contrôle de la malaria dans les pays concernés (Abdesslem et *al.*, 2018 ; Héla., 2013).

2.5. Mode d'action et sa toxicité

La Deltaméthrine possède un groupement α -cyano qui leur confère un potentiel insecticide plus importants il ralentisse également l'inactivation des canaux sodium (Hamel., et *al* 2015 ; Laurence et *al.*, 2002 ; Nicolas., 2006) et modifie leur perméabilité, en prolongeant l'ouverture de ces canaux, la phase de dépolarisation du potentiel d'action est augmentée (Nicolas., 2006) et une transmission continue de l'influx nerveux (Hamel et *al.*, 2015) concernant système nerveux central que périphérique (Laurence et *al.*, 2002 ; Abdesslem et *al.*, 2018). Ce mécanisme se manifeste par une phase d'excitation intense de l'insecte associée à une incoordination motrice (modifier les activités Atp ase) (Nicolas., 2006) qui finissent convulsions ou mort de l'insecte (Hamel et *al.*, 2015 ; Nicolas., 2006 ; Laurence et *al.*, 2002).

2.6. Toxicité de la Deltaméthrine

La Deltaméthrine s'avère nocive pour la santé humaine puis qu'elle altère le métabolisme cellulaire provoque des dégâts à l'ADN (Héla., 2013 ; He et *al.*, 1989), elle est très toxique pour les poissons et les abeilles (Gasmi., 2018). La toxicité de la Deltaméthrine envers les mammifères est faible (Laurence et *al.*, 2002).

Tableau 03 : Toxicité de la Deltaméthrine chez le rat (Laurence et *al.*, 2002)

Voie	Orale	Percutanée	Inhalation (4h)
DL₅₀	135 à 5000mg/kg	>2000mg/kg	2.2mg/l

La toxicité de DM par voie cutanée est faible (Gasmi., 2018 ; INRS., 2016). A moyen et à long terme il n'y a donc pas d'effet toxique majeurs par voie orale une symptomatologie classique (par l'action sur le système nerveux) (Laurence et *al.*, 2002) est observée contraction

musculaire, aucun pouvoir Tétragone–mutagène ou cancérigène, la cancérigénicité de la Deltaméthrine a été évaluée par CIR sur le cancer et la classe groupe 3, alors qu'elle est classée dangereuse pour l'environnement et toxique par en outre (Héla., 2013 ; INRS., 2007).

La Deltaméthrine a donc une large sécurité d'emploi (grâce à la transformation métabolique rapide chez les mammifères contrairement à ce qui se passe chez les insectes) (Laurence et *al.*, 2002). La molécule de Deltaméthrine est dégradée rapidement elle peut et parfois être stockée dans la graisse (éliminée plus lentement) la toxicité de Deltaméthrine a été étudiée chez divers organismes (Héla., 2013 ; Laurence et *al.*, 2002)

La Deltaméthrine provoque une salivation excessive convulsions toniques et cloniques, mouvement involontaire...etc. (Gasmi., 2018 ; Héla., 2013).

3. Généralité Sur le Sang

3.1. Définition

Le sang est un tissu conjonctif présent chez la plupart des animaux évolués (Caroline S., 2008), constitué du plasma, liquide salin et tamponné, de couleur jeune claire (Medkour T., 2008).

Ce liquide sert à diffuser l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps (Caroline S., 2008), composé de cellules (les éléments figurés) des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (200 à 400.000) réparties dans le plasma, l'ensemble est véhiculé dans les vaisseaux sanguins (Elghazel., 2007 ; Medjamia H et *al.*, 2018), ces éléments figurés constituent 45% du sang entier (Caroline S., 2008).

Un individu en contient de 5 à 7 litres de sang dans son corps, ce qui représente environ 8% de son poids total (Medjamia H et *al.*, 2018).

Le sang est un véhicule pour certaines infections, les deux exemples les plus connus d'infection transmise par le sang sont l'hépatite C et VIH (Caroline S., 2008).

Les éléments figurés du sang ont des durées de vie limitées : il existe un équilibre dynamique entre leur production (l'hématopoïèse et la lymphopoïèse) et leur destruction l'hématopoïèse est la production des précurseurs sanguins (Ould Youcef I et *al.*, 2016).

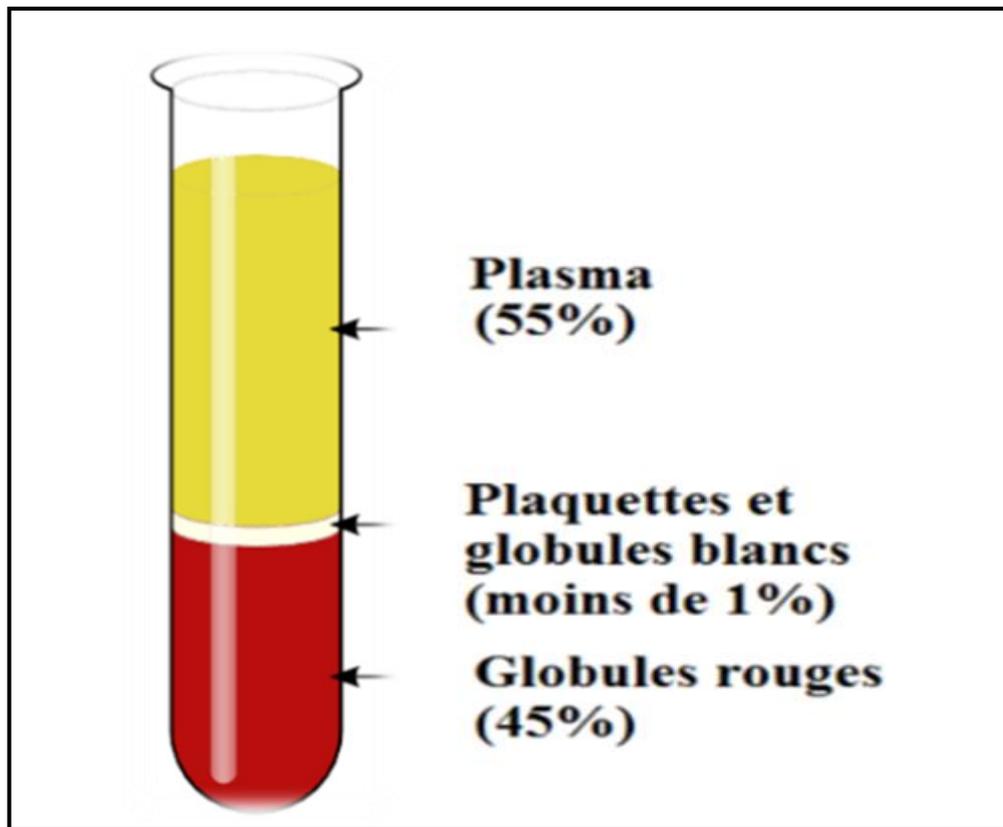


Figure 02 : les différentes compositions du sang

3.2. Le sang et ses composants

3.2.1. Sang total

Le sang est composé (45%) de cellules ou éléments figurés du sang et de plasma (90%) (Alexandre S., 2017)

3.2.2. Éléments figurés du sang

La composition des populations cellulaires "libres" (ou cellules migratrices) se distribue dans la circulation sanguine et lymphatique.

3.2.2.1. Les globules rouges ou érythrocytes

Les globules rouges (ou hématies, érythrocytes, normocytes) sont des cellules anucléées (Terkia., 2008), se présentent comme des cellules incapables de mouvements propres mais extrêmement déformables (Medjamia H et al., 2018).

En forme de disque biconcave, d'environ 7.5µm de diamètre (plus petit) et le plus nombreux 5.10⁶ (Benallal H., 2016), de couleur rose vif ou orangée avec une dépression claire au centre (Siby S., 2008).

Les globules rouges permet effectivement le transport d'oxygène dans l'organisme vers les poumons jusqu'aux cellules de l'organisme) (Medkour T., 2008 ; Siby S., 2008).

Le rôle principal des globules rouges est de maintenir à l'état fonctionnel le pigment respiratoire qu'est l'hémoglobine, la durée de vie des globules rouges est de 120 jours (Benallal H., 2016).

La production de globules rouges a lieu normalement au niveau de la moelle osseuse (Rahali F Z., 2018).

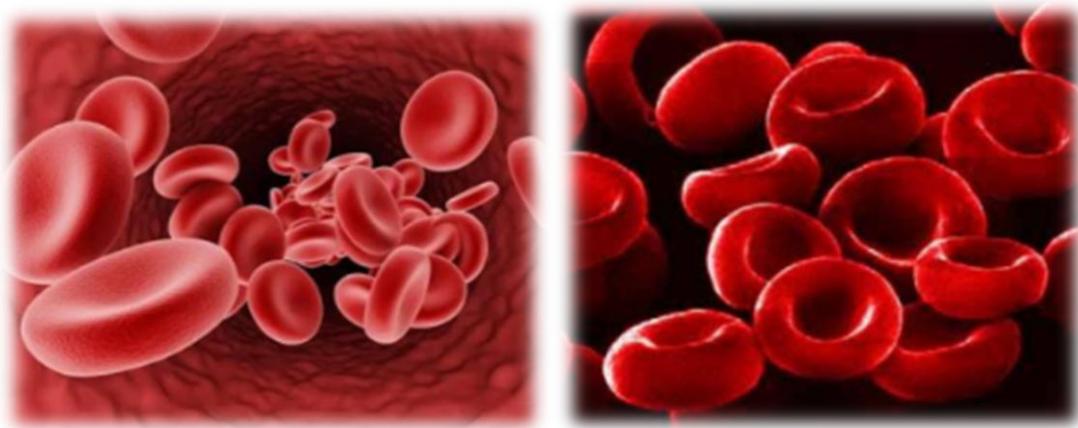


Figure 03 : Les globules rouges ou érythrocytes

3.2.2.2. Globule blanc ou leucocytes

Les globules blancs ou les leucocytes sont des cellule nucléés (Medjamia H et al., 2018), mobiles possédant tous des organites fondamentaux des cellules animales qui jouent le rôle de défense de l'organisme (Siby S., 2008), comprenant les monocytes (les plus grands des leucocytes normaux 12 à 20 μ m), polynucléaire (p. neutrophiles, p. basophiles), les lymphocytes

les GB interviennent dans la réaction immunitaire principalement dans la lutte contre les agents infectieux (protection contre les infections) (N. kubab I et al., 2015 ;Rahali F Z., 2018).

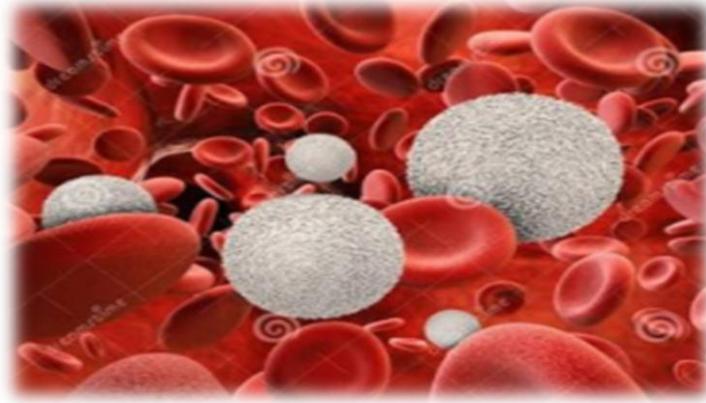


Figure 04 : globules blancs ou leucocytes

3.2.2.2.1. Les différents types de globules blancs

Les types des globules blancs sont :

3.2.2.2.1.1. Les granulocytes

Les granulocytes représentent 7% des leucocytes (M. Noumoudion T., 2015) possèdent un noyau unique qui présente plusieurs lobes des formes diverses, le cytoplasme des granulocytes contient différents type de granulation, on distingue trois types de granulocytes les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles (Bakary D., 2019 ; Benallal H., 2016)

3.2.2.2.1.2. Les lymphocytes :

Ils représentent 25% des leucocytes (Bakary D., 2019).

Ce sont les cellules effectrices du système immunitaire (Benallal H 2016), un rôle en terme de structure et de fonction , on distingue deux lignées lymphocytaire différentes : les lymphocytes B et T (M. Noumoudion T., 2015 ; Bakary D., 2019).

3.2.2.2.1.3. Les monocytes

Représentent 5% des leucocytes, ce sont de grosse cellules du système immunitaire, leur rôle est de phagocyter (Corps étrangers) et de présenter des morceaux sur leur membrane (Bakary D. 2019 ; M. Noumoudion T., 2015).

3.2.3. Le plasma

Partie liquide du sang recueilli sur anticoagulant après séparation des éléments figures par centrifugation, il représente environ 50% du volume sanguin, le plasma est le liquide jaunâtre surnageant dans le sang total (Farah L et *al.*, 2007 ; Noumoudion T., 2015).

Il sert à transporter les cellules sanguines à travers le corps, le rôle résumé en : transporter régulation, protection (Bakary D., 2019).

Le plasma est constitué principalement d'eau (90%) et de protéine, de sucre, de sels minéraux, d'hormone et de divers déchets (Ould Youcef I et *al.*, 2016 ; Alexandre S., 2017 ; Dekhili D et *al.*, 2018).



Figure 05 : les éléments figures du sang

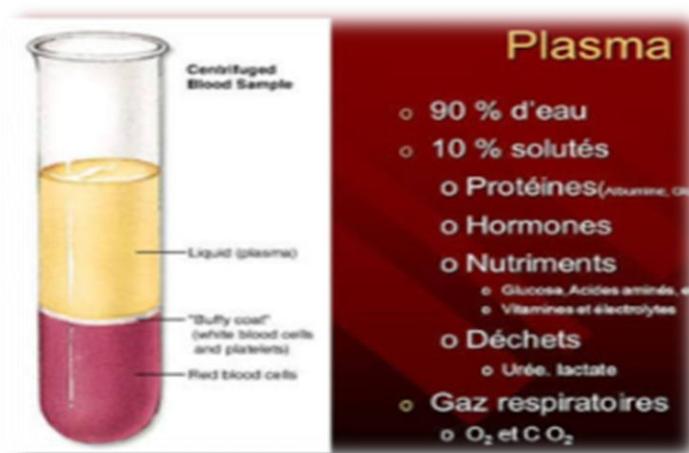


Figure 06 : Le plasma et sa composition

3.2.3.1. Sérum

Il est obtenu à partir de sang complet après avoir laissé se faire le processus de coagulation, dans le sérum en dose les constituants biochimique (glucide, lipide, protide, minéraux,

les hormone et les enzymes, les anticorps et l'antigène (Farrah L et *al.*, 2007).

3.2.2.3. Les plaquettes

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) (2a5µm de diamètres) sont des fragments anucléés de cytoplasme de mégacaryocytes médullaires (Rahali F Z., 2018 ; Siby S., 2008).

Contenant des mitochondries, des vésicules à cœur dense et un cytosquelette riche en protéines contractiles, elle jouent un rôle fondamental dans les processus de l'hémostase primaire et de la coagulation ; des nombreux récepteurs présents a leur surface, les plaquettes expriment les « Toll-Like receptor » TLR récepteur clés de l'interaction entre l'immunité innée et adaptive (Benallal H 2016 ; Medjamia H et *al.*, 2018 ; Siby S., 2008).

A l'état normal, les 2/3 de la masse plaquettaire circulent dans le sang et le 1/3 est séquestré dans la rats (Rahali F Z., 2018).

La réponse plaquettaire est variable en fonction de l'activation par un stimulus hémostatique (Julien B., 2011).

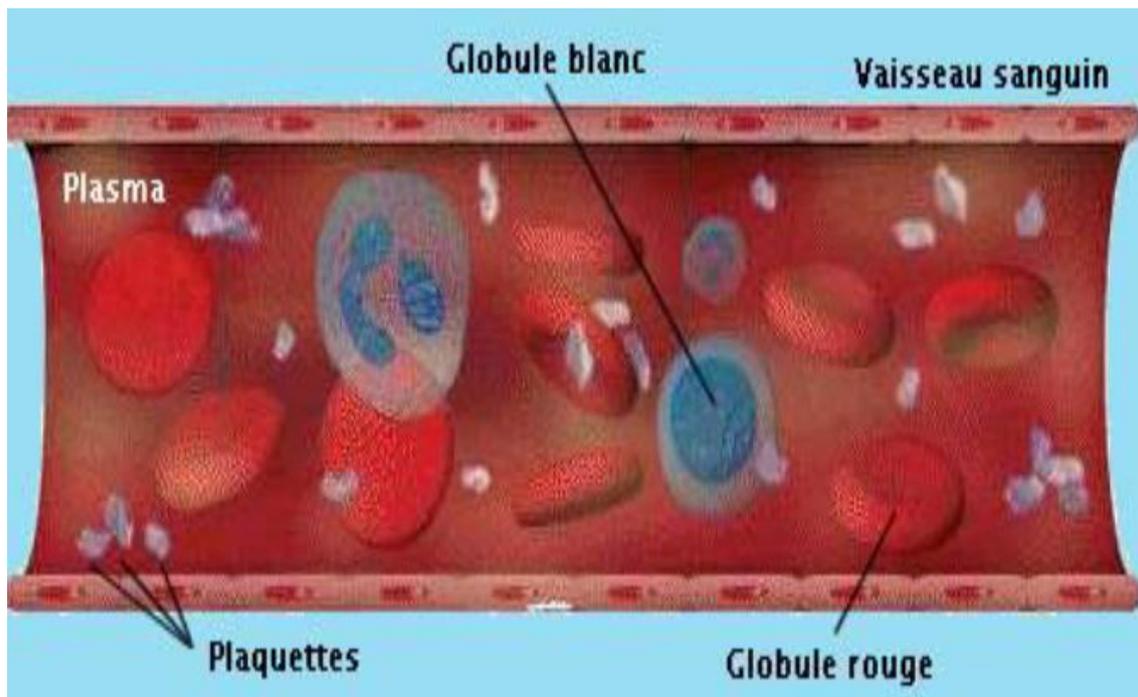


Figure 07: Aspects morphologique des cellules sanguines

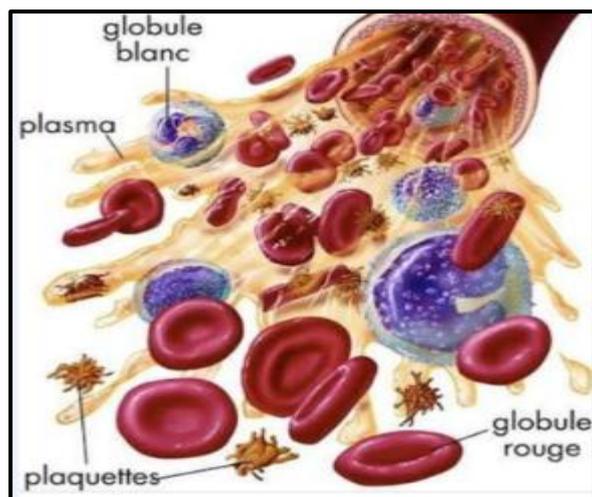


Figure 08 : composition de sang

3.3. Facteurs de coagulation

Ce sont des substances qui permettent la coagulation du sang synthétise par le foie, le facteur de coagulation la plus abondant est le fibrinogène (DEKHILI D et *al.*, 2018).

3.4. Anticoagulants

La coagulabilité est inhibée par adjonction d'un anticoagulant juste après le prélèvement (Tableau).

Anticoagulant	Aucune donnée du sérum	Héparinates (14.3U/ml)	EDTA (di-K ou tri-K) 1.5mg/ml	Citrate de sodium (0.105 mol/l)	Fluorure de sodium (2.5mg/ml)/oxalate de potassium (2.0mg/ml)
Application	Chimie clinique, sérologie	Chimie plasmatique	Hématologie	Coagulation vitesse sédimentation	Glucose, lactate
Couleur de bouchon	ROUGE	VERT	LILAS	BLEU NOIR	GRIS

Tableau 04 : Données relatives aux anticoagulants courants (Vuille., 2002).

CHAPITRE II

Stress Oxydatif

II. Stress oxydant

1. Généralité

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre le système producteur des radicaux libres (pro-oxydants) et la capacité du système de défense anti-oxydant d'un compartiment cellulaire (Baskara et *al.*, 2013). En Faveurs des entités oxydants, déséquilibre pouvant causer des dommages oxydatifs (Almasiova et *al.*, 2012 ; BENHAMDO., 2014 ; Yzydorczyk., 2011). La notion de stress oxydant dans les systèmes biologique a été initiée suite aux connaissances obtenues sur l'activation de l'oxygène moléculaire (O₂) et sa potentielle toxicité (Yzydorczyk., 2011 ; Angelos et *al.*, 2005).

Un oxydant est défini comme toute molécule acceptant un ou plusieurs électrons, devenant ainsi une substance réduite, la molécule d'O₂ du fait de sa configuration électronique a un caractère oxydant qui se manifeste par son avidité vis-à-vis des électrons (Yzydorczyk., 2011 ; Gasmi., 2018).

Le système peroxydant est constituée par les espèces réactive dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), ces espèces sont composées en grande partie de radicaux libres (RL) et en plus faible quantité d'oxydants qui ont les mêmes propriétés que les (RL) l'augmentation des ERO et ERN peut être due à une augmentation de leur production ou à une diminution du système antioxydant chargé de leur neutraliser (Hala., 2008 ; Djellouli., 2013 ; Gasmi., 2018 ; Benhamdi., 2014).

2. Radicaux libre

Chaque cellule de l'organisme vivant peut générer de l'oxygène réactif et certains types de cellule sont même spécialisés pour le faire, soit continuellement soit sous la forme d'un éclatement oxydatif (Favier., 1994).

Les radicaux libres (RL) sont des atomes ou des molécules ou une espèce chimique porteurs d'un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale la plus externe (Yzydorczyk., 2011 ; Indoumady., 2013 ; Hala., 2008 ; Garait., 2006 ; Julie., 2010).

Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant) soit en céder un (agissant alors comme un réducteur) (Blandine., 2006 ; Ait Yahia et *al.*, 2014). Ils vont chercher à rattraper leur électrons célibataire en attaquant, différentes molécules avoisinantes (lipides-protéines-acide nucléiques) induisant des réactions en chaîne comme peroxydation lipidique (Hala., 2008 ; Boussekine., 2014).

Le système peroxydant est constitué par les espèces réactives dérivées de l'oxygène et de l'azote (Hala., 2008 ; Benhamdi., 2014).

Tableau 05 : Principales ROS dans les systèmes biologiques (Yzydorczyk., 2011).

Espèce réactive à l'oxygène (ERO)		Espèce réactive au l'azote (ERN)	
O ₂ ^{-*}	Anion Superoxyde	*NO	Monoxyde d'azote
*H ₂ O	Radical hydroperoxyl	*NO ₂	Dioxyde d'azote
*OH	Hydroxyle	*NO ₃	Nitrate
RO*	radical alkoxyde		
ROO*	radical alkoperoxyde		
ROOH*	radical hydroxyperoxyde		

2.1. Espèces réactive de l'oxygène

Les espèces réactives à l'oxygène (ROS ou ERO) sont des molécules contenant de l'oxygène mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule de dioxygène (O₂) (Boussekine., 2014). Les espèces réactive de l'oxygène (ERO) regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de l'oxygène tels le Superoxyde (O₂^{*}), l'hydroxyle (OH^{*}), l'oxyde-nitrique (NO^{*}) et des espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'oxygène singlet (1O₂) et le peroxyacétate. Il ne possèdent pas d'électrons célibataires, ce sont des espèces actives dérivant de l'oxygène ou de l'azote ou du chlore (Poisson., 2013 ; Indoumady., 2013 ; Gasmi., 2018 ; Yzydorczyk., 2011).

Tableau 06 : Espèces réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire (Halliwell., 2006 : Poisson., 2013).

ERO (radicalaire)	Formule chimique
Oxygène moléculaire	³ O ₂
Dioxygène singulet	¹ O ₂
Anion super oxyde	^o O ₂
Radical hydroxyle	*OH
Radical hydro peroxyde	HOO ^o
Radical peroxyde	ROO ^o
Radical alkoxyde	RO ^o
Radical oxyde nitrique	NO ^o
Peroxynitrite	ONOO ^o
ERO (non radicalaires)	Formule chimique
Hydro peroxyde	ROOH
Hypochlorite	CLOH
Ozone	O ₃
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂

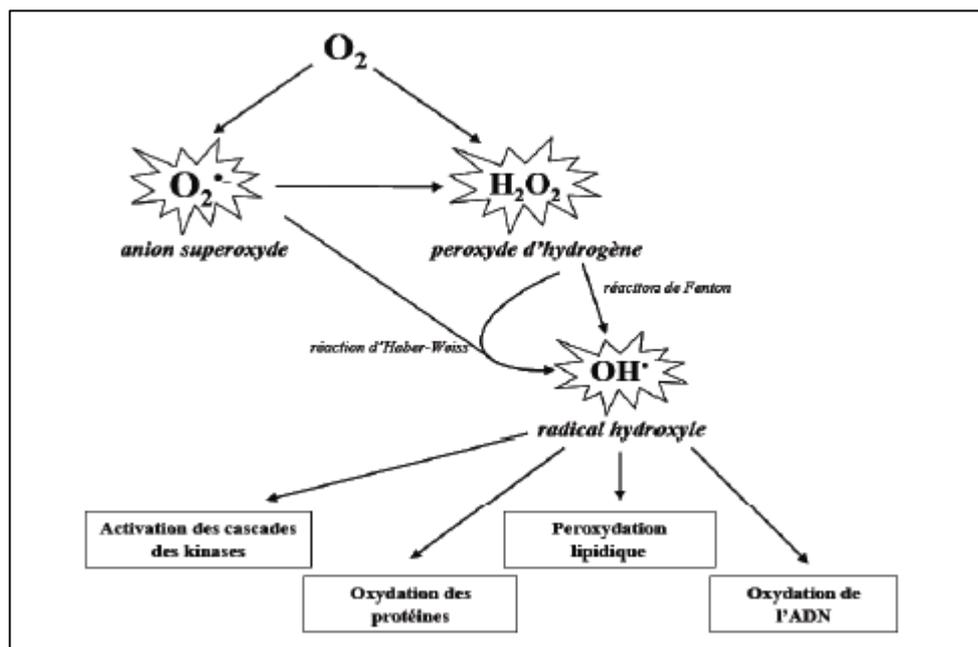


Figure 09 : Schéma des différentes formes d'ERO (Favier., 2013 ; Baratli., 2015)

2.2. Espèces réactive de l'azote

Les espèces réactives de l'azote (ERN) issues du métabolisme de l'azote. Le monoxyde d'azote (NO*) est produit sous l'action des NO-synthase (NOS) constitutives induit par l'oxydation de la-arginine présentes au sein des cellules endothéliales, vasculaires et neuronales. Ainsi que dans les macrophages et les neutrophiles, même si le NO* n'est pas une ERO, Il réagit avec O₂*⁻ produisent un puissant agent oxydant, le pérosynitrite (ONOO⁻). Le radical (NO*) est la seule espèce radicalaire contenant un atome d'azote qui dans les conditions aerobiques est capable de réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner le dioxyde d'azote ou nitrite (NO₂*) et/ou nitrate (NO₃*). Le NO₂* est impliqué dans plusieurs voie oxydative incluant la peroxydation lipidique et formant des résidus de nitrotyrosine (Mongens., 2013 ; Yzydorczyk., 2011 ; Boussekine., 2014 ; Indoumady., 2013 ; Hala., 2008).

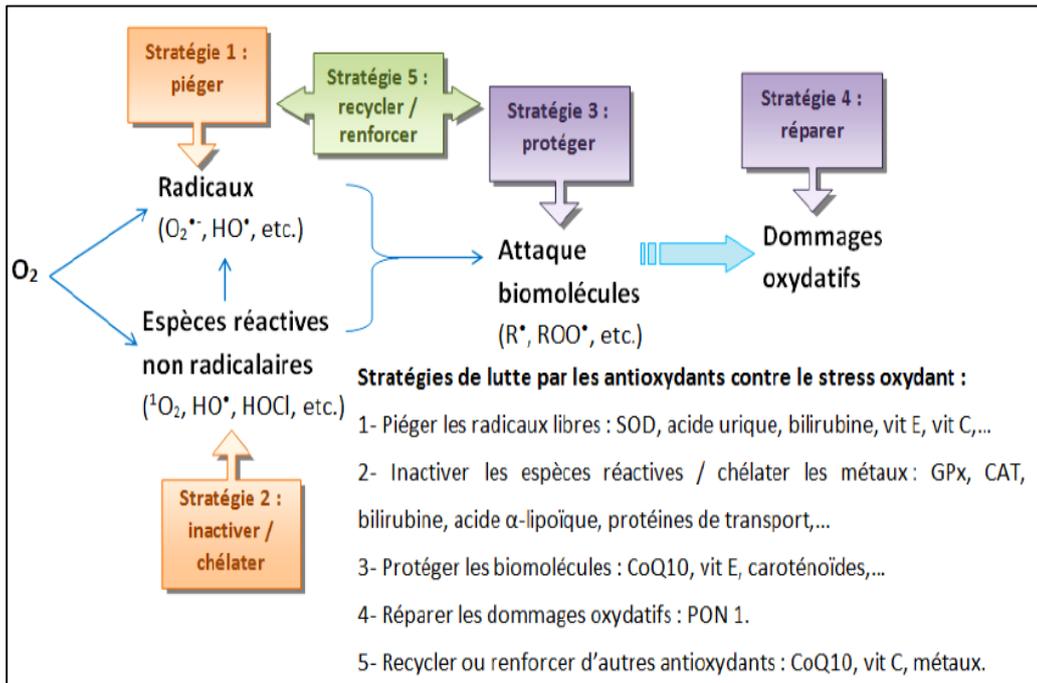


Figure 11 : Stratégies de lutte des antioxydants contre les causes et les conséquences du stress oxydant (Yosra., 2015 ; Djaffal., 2014)

3.1. Système antioxydants enzymatiques

Les principales enzymes antioxydants sont représentées par la SOD (la Superoxyde discutasse), la catalase, les GPX (la glutathion peroxydase) et la glutathion réductase (GR), leur niveau sont normalement régulé de manière à combattre une production excessive d'ERO/ERN cellulaire (sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS) (Yzydorczyk., 2011 ; Blandine., 2006 ; Indoumady., 2013).

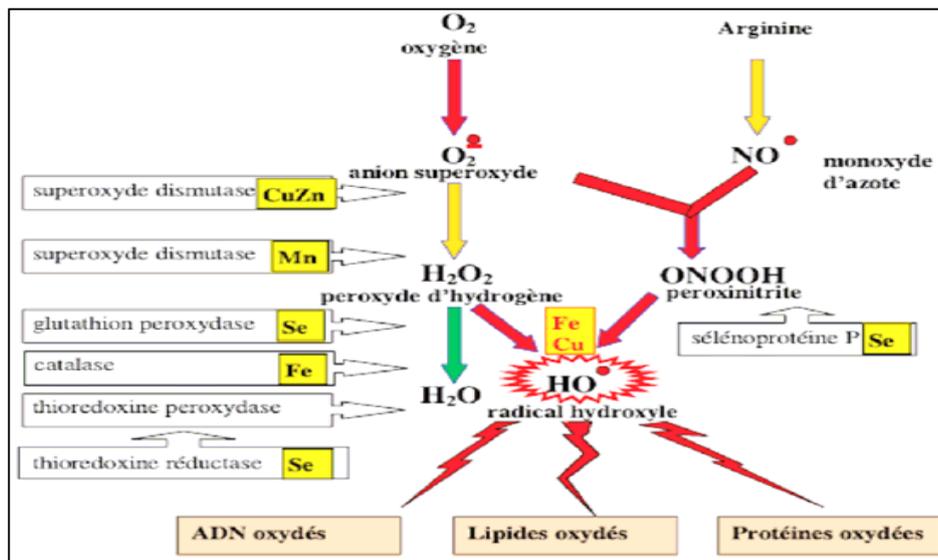


Figure 12 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Fatima Zohra., 2017).

3.1.1. La Superoxyde dismutase (SOD)

La Superoxyde dismutase (SOD) est une metalloenzyme (Boussekine., 2014 ; Frank *et al.*, 2004) cette enzyme catalyse la dismutation de $1O_2^{*-}$ (oxygène moléculaire) en (H_2O_2) (peroxyde d'hydrogène) (Indoumady B-Y 2013 ; Hala., 2008).



La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteurs métallique : une forme cytotologique et nucléaire associées aux ions cuivre et Zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associées au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD) (Hala., 2008 ; Blandine., 2006 ; Indoumady., 2013).

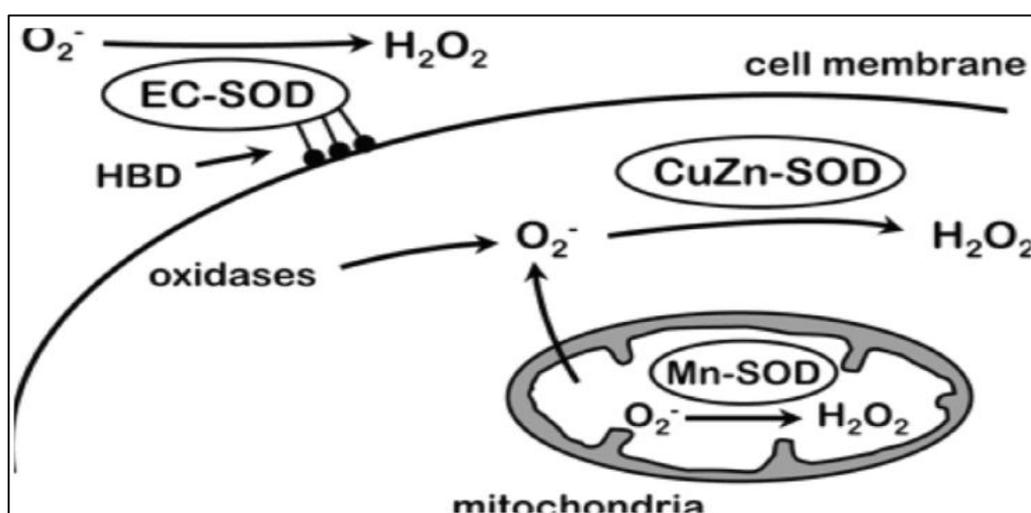


Figure 13 : Trois types des SOD (Frank *et al.*, 2004)

3.1.2. Glutathion Peroxydase (GPX)

Le GPX constitue une des défenses antioxydants majeures de l'organisme (Indoumady., 2013) enzymes séléno-dependant, localisée principalement dans le cytosol et la mitochondrie (Hala., 2008), dans le plasma (PGPX) et au niveau de la membrane cellulaire (HPGPX). Il réduit d'une part les peroxydes (H_2O_2 et $ROOH$) en eau et d'autre part l'hydroperoxyde organique ($ROOH$) en alcool (ROH) (Favier., 2003 ; Fontaine., 2007). Il existe 4 iso-formes bien caractérisées de GPX (GPX1-4) communes à tous les mammifère (Yzydorczyk., 2011 ; Blandine., 2006 ; Indoumady., 2013).



Tableau 07 : Isoformes de glutathion (GPx) chez les mammifères (Yzydorczyk., 2011)

GPx	Synonymes	Distribution	Structure	Substrats
GPx1	Cytosolique (cGPx)	Cytosolique/foie, rein, érythrocytes, poumon	Homo tétramère	Hydro peroxydes solubles (H ₂ O ₂), organiques (acides gras peroxydés)
GPx2	Gastro-intestinale (GIG Px)	Cytosolique/Tartus gastro-intestinal, foie	Homo tétramère	Identiques a GPx1
GPx3	Plasma (pGPx) ou extracellulaire (eGPx)	Rien, Plasma	Homo tétramère	Identiques a GPx1
GPx4	Phospholipide hydroperoxyde (PHGPx)	Testicules	Monomère	Identiques a GPx1, phospholipides hydroperoxydés, esters de cholestérol

3.1.3. Glutathion réductases (GR)

La GR est une flavoprotéine membranaire dépendante de NADPH et FAD (Indoumady., 2013). Elle permet de prévenir une déplétion trop importante en composé thiol dans la cellule (Boussekine., 2014) a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons (Blandine., 2006).

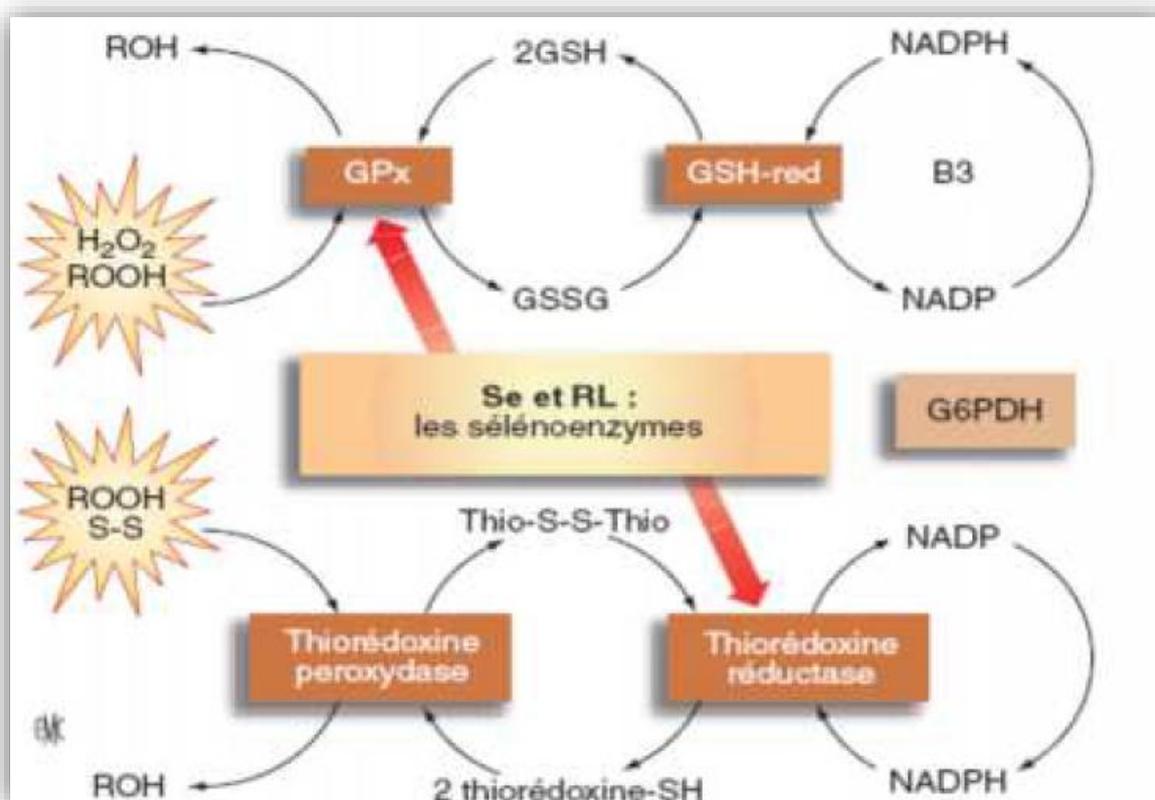


Figure 14 : Interaction entre les Selênê-e et autres enzymes antioxydants pour l'élimination des radicaux libres (Boussekine., 2014).

3.1.4. Catalase

La catalase est une enzyme tétramérique (forme de quatre hèmes) (Niki *et al.*, 2007 ; Yzydorczyk., 2011). Elle est contenant du fer, localisé dans les peroxysomes et la mitochondrie (Hala., 2008), chacun atome de fer pouvant réagir avec une molécule d'H₂O₂ (Indoumady., 2013), la catalase réagit rapidement avec le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) Pour former de l'eau et de d'oxygène (Hala., 2008 ; Boussekine., 2014).



L'activité catalytique de la catalase est très élevée et estimée comme 200000 unités par site catalyseur (Ye-Shih *et al.*, 2004)

3.2. Système antioxydant non enzymatique

Les antioxydants sont des agents redox qui réagissent (effet scavanger) avec les oxydants et soit stoppent soit ralentissent les processus d'oxydation (Bouguerne., 2012).

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisé par l'organisme et doivent être apporte par l'alimentation dans cette catégorie d'antioxydants nous retrouvons les oligoéléments, l'ubiquinone, la glutathions réduit (GSH), le cytochrome C et la vitamine E et C (Baratli., 2015 ; Carange., 2010 ; Blandine., 2006).

3.2.1. Glutathions

Le glutathions est un tripeptéde (Y-glutamyl-cystéinyglycine) avec un groupement thiol très abondant, Il se retrouve de façons ubiquitaire chez les animaux et les végétaux. La glutathions permettant la réduction des peroxyde de cellulaire grâce à la réduction par la glutathions peroxydase (GPX) (Poisson., 2013 ; Ben Hamadi., 2014).

Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydants : vitamine E et C (Baratli., 2015) (Blandine., 2006). Au cours de l'oxydation du glutathions, deux molécule de GSH se lient en formant un pont disulfure (S-S) par l'oxydation du groupement-SH de chaque cystéine, de cette réaction résulte la formation de GSSG (Fatima Zohra., 2017), permet de caractériser le statu redox de la cellule est constitué a bon marqueur du stress oxydant car plus le Flux d'H₂O₂ est importants (Baratli., 2015).

Le GSH pourrait agir comme pio-oxydant a cause de son pouvoir réducteur visa (vis du fer (Fatma Zohra., 2017)

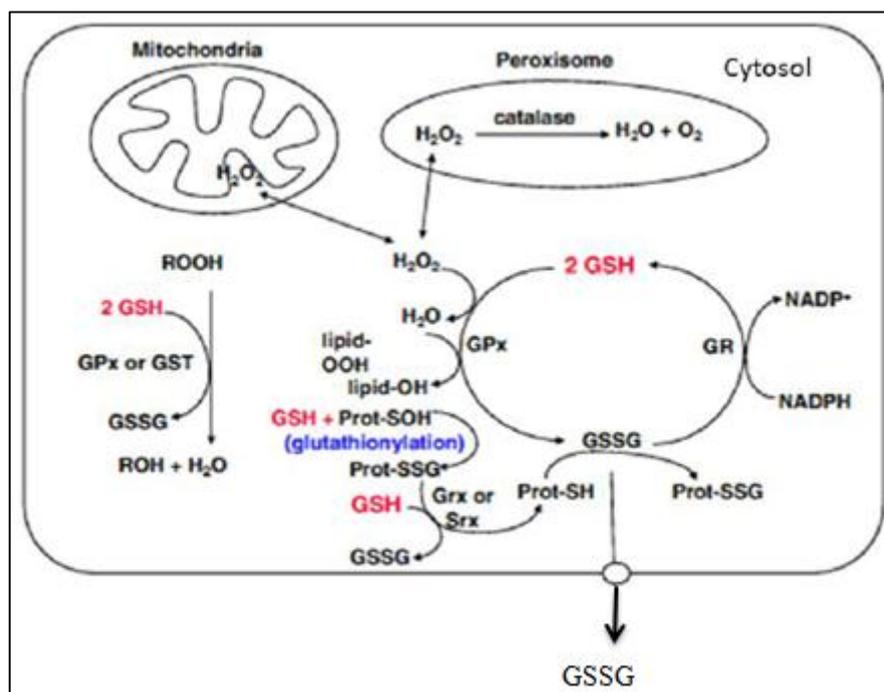


Figure 15 : Réactions impliquant le glutathion (Poisson., 2013)

3.2.2. Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le Zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le Fer (Fe) sont des métaux essentiels, dans la défense contre le stress oxydant, tous les enzymes antioxydants requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique (Baratli., 2015 ; Blandine., 2006). Les Oligoéléments jouent un rôle important en tant que catalyseur de la SOD (Cu, Zn, Mn) et sélénium (Se) et le (Fe) sont catalyseur de la GPX et la catalase (Djeffal., 2014 ; Fatima Zahra., 2017).

3.2.3. Vitamine E et C

Vitamine E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant (Blandine., 2006).

A. La vitamine C

Encore appelée (Vitamine antioxydante) est un composé organique hydrosoluble, c'est une molécule de six-carbone qui est synthétisée à partir du glucose par beaucoup des plantes et d'animaux (Djeffal., 2014). Elle peut capter directement $1O^{*-}$ et $1OH^{*}$, elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol (Blandine., 2006 ; Nadji., 2010 ; Boussekine., 2014).

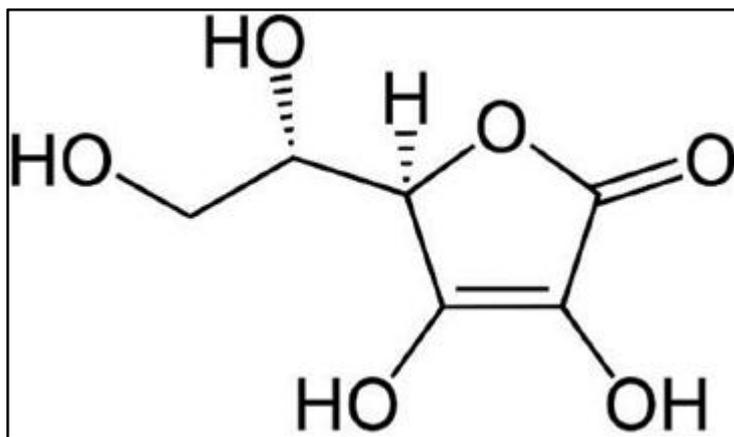


Figure 16 : Structure de la vitamine C (Nadji B 2010)

B. Vitamine E

La Vitamine E ou α -tocophérol (α -TOH) est le principale antioxydant de la famille des tocophérols structure moléculaire comporte une extrémité hydrophobe correspondant noyau chromanol et une extrémité hydrophobe (Fatima Zahra., 2017). Il fixe aux membranes et stoppe la chaîne de réaction de peroxydation lipidique en captant un radical lipidique peroxyde (LOO^\cdot) (Baratli., 2015 ; Nadji., 2010 ; Blandine., 2006).

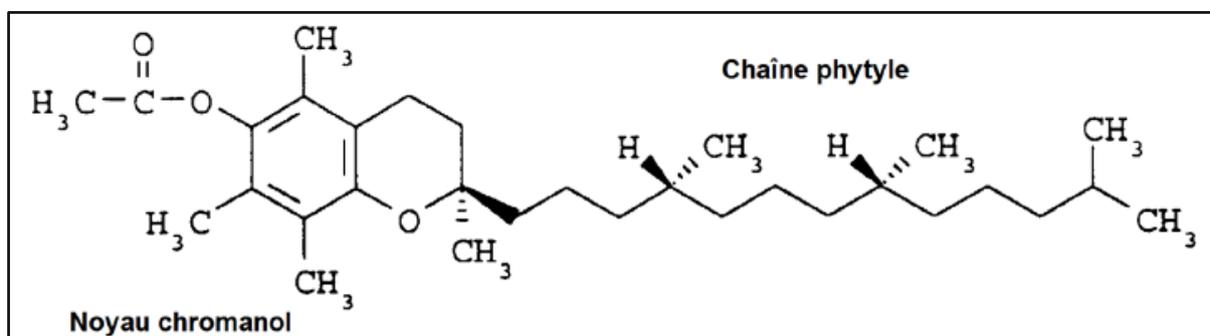


Figure 17 : Structure de la vitamine E (Nadji., 2010)

CHAPITRE III

Citrullus colocynthis

III. La plante (*Citrullus colocynthis*)

1. Généralité et description morphologique

La *Citrullus colocynthis* L est une plante spontanée du pourtour de la méditerranée, des Zones steppiques (arides) d'Afrique et d'Asie et très commune au Sahara (Hammiche et al., 2013). Le *Citrullus colocynthis* est un ancien purgatif qui a été mentionné depuis 1500 ans dans le papyrus Ebers et dans les manuscrits du médecin, pharmacologue et botaniste grec pedanius discorde (Soufane., 2018).

La *Citrullus C* est une plante rampante, herbacée annuelle ou vivace (Bourek., 2013 ; Medane., 2012) munie de fleurs jaune verdâtre monoïques a sexes séparés, solidaires aux axilles des feuilles (Bobekar., 2012 ; Medane., 2012). Chaque plante produit 15 à 30 fruits ronds appelés : gourdes, d'un diamètre environ 7 à 10 an ressemblent à une petite pastèque, de couleur vert panache de jaune claire ou roux garnis de pulpe intérieure, Spongieuse dans laquelle se fissent les grains (Bouazzaoui., 2012 ; Bouiddouh., 2012).

Les graines sont avoïdes, comestible, petit taille, de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et une saveur amère mucilagineuse, (lisse et brunâtre à maturation et possédant un gout amère) (Bourek., 2013 ; Bouiddouh., 2012 ; Bouazzaoui., 2012).

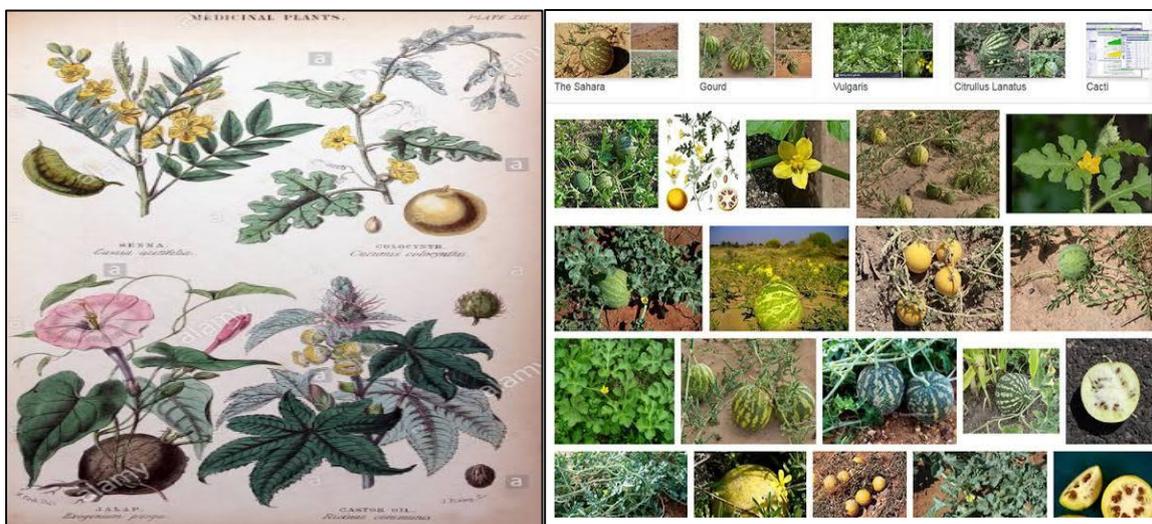


Figure 18 : *Citrullus colocynthis* (coloquinte) [Site 01].

2. Nom Vernaculaire

La plante *Citrullus colocynthis* L est une membre de la famille des cucurbitacées appelé Coloquinte, Citrelle chicotin, Pomme amère ou Concombre amère dites également Handal, Hadag, Handhal, Hantal, Hadjja, Oorky en arabe et Taberka, Tefersite, Tadjellet, Alkat Taferzizt en Berber et Coloquinte chicotin en français et Colocynth bitter Apple, Bitter gourd,

Egusi en anglais et Bilter zitrulle, Bitter apfel en allemand et Tumba ou Cartoomba en inde (Azzi., 2013 ; Bouazzaoui., 2012 ; Bouiddouh., 2012 ; Bobekar., 2012 ; Medane., 2012 ; Chekroun., 2016).

3. Taxonomie et description botanique (position systémique) (Chekroun., 2015 ; Soufane., 2018)

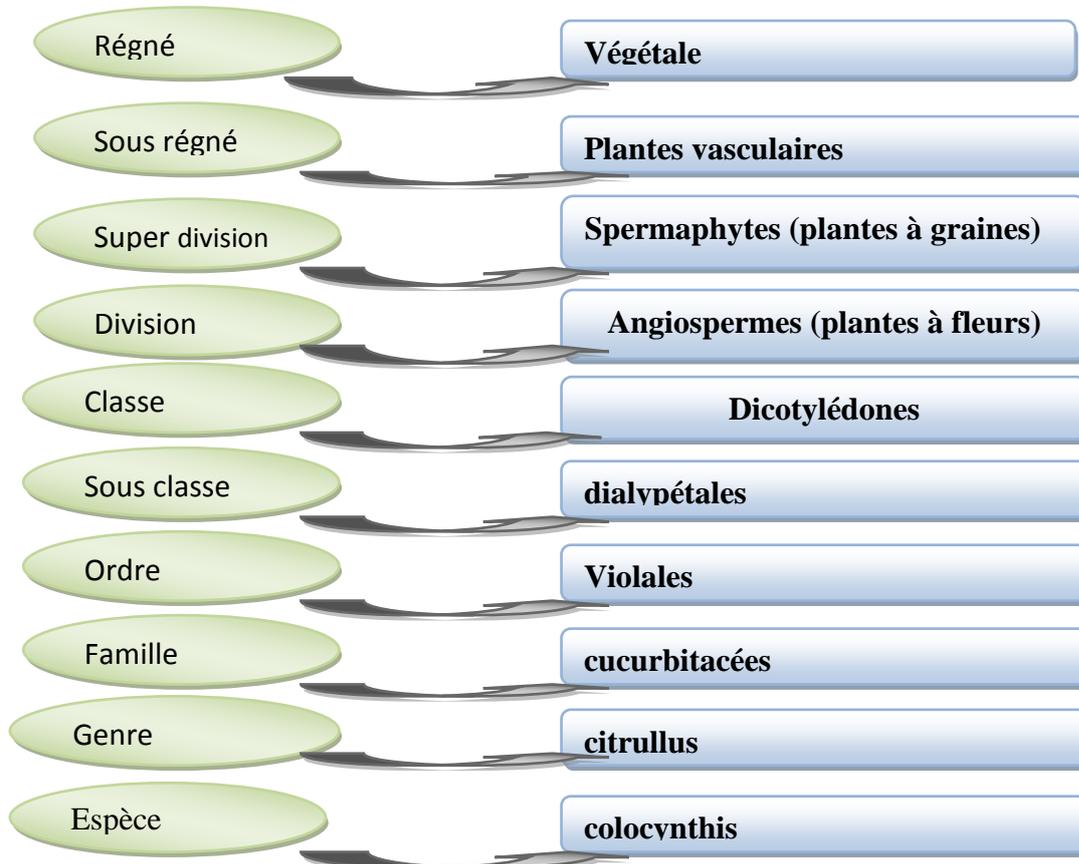


Figure 19 : Les parties de *Citrullus colocynthis* (coloquinte) [Site 02].

4. Origine et Distribution géographique

La *Citrullus colocynthis* est une plante spontanée du pourtour de la méditerranée et des Zones stoppique (Hammiche et *al.*, 2013 ; Bobekar., 2012).

La coloquinte est adaptées au régions tropicales et sub-tropicales, les régions désertiques arides (Soufane., 2018) elle est connue depuis les temps bibliques et cultivée dans la région méditerranéenne notamment à chypre et en inde depuis de nombreux siècle (Duke., 1978 ; Azzi ., 2012 ; Bouiddouh., 2012 ; Medane., 2012) .



Figure 20 : Fruit de *Citrullus colocynthis* (coloquinte) [Site 03].



Figure 21 : Fleur de *Citrullus colocynthis* (coloquinte)

5. composition chimique

La *Citrullus colocynthis* renferme divers glycosides, le Colocynthin ($C_{56}H_{34}O_{23}$) qui est responsable de l'amertume et des propriétés médicinales de la pulpe (Bobekar K., 2012).

La composition de la coloquinte en nutriments est communément étudiée dans le but de l'intégrer dans l'industrie alimentaire, cette composition varie en fonction de la zone de croissance, le sol, la période de récolte,...etc. et bien sûr de la partie de plante (Chekroun., 2015 ; Sadou et *al.*, 2007).

Le screening phytochimique de parties de la coloquinte (racine, tiges, graines et feuilles) permet de caractériser les familles de composés chimiques excitants dans la plante (Azzi., 2013 ; Bouiddouh., 2012 ; Bourek., 2013).

Les résultats d'examen phytochimique présentés par Brnmehdi en 2000 montrent la présence des alcaloïdes dans toutes les parties des coloquintes surtout dans les graines et l'épicarpe, les stéroïdes et les tanins, et à des quantités moindres les flavonoïdes et les saponines (Benmehdi., 2000 ; Bouazzaoui., 2012 ; Medane., 2012).

Les graines de la coloquinte contiennent des teneurs élevées en huile (17.19%) dont (80 à 85%) d'acide gras insaturée, ces graines sont également connues par leur teneur relativement élevée en protéines (13.5%) et (2.1%) des cendres, (52.9%) des fibres brutes (Bobekar., 2012 ; Bourek., 2013), contiennent aussi la phytostéroline, lipurand, 2 phytostérols, 2 hydrocarbures, saponines, alcaloïdes, polysaccharides, glycosides, et des tannins (Duke., 1978 ; Bouiddouh., 2012).

Les fruits de la coloquinte contiennent des alcaloïdes, trois flavonoïdes (Afifi et *al.*, 1973) et quatre triterpènes tétra-cyclique (groupe des saponosides) (Maatooq et *al.*, 1997 ; Bouiddouh., 2012).

6. Utilisation traditionnels et thérapeutique

La coloquinte est fréquemment utilisée en médecine traditionnelle (Bourek., 2013) pendant des périodes bibliques, les fruits de la coloquinte ont été recueillis et considérés comme poisson la plante est considérée comme cathartique, emménagogue fébrifuge, hydraqogue, purgative et vermifuge (Bobekar., 2012 ; Duke., 1978). Ils possèdent diverses propriétés thérapeutiques anti-tumorale, anti-inflammatoire, antirhumatismal, laxative, leucémie, les tumeurs, les hémorroïdes (en application locale soit seul soit associée à des feuilles de tabac), la coloquinte préparée par décoction est utilisée comme insecticide, elle est indiquée pour la destruction des puces aussi en dermatologie (contre la chute des cheveux).

Tableau 08 : Composition en métabolites secondaires de différentes parties de *Citrullus colocynthis* (Azzi., 2013 ; Bourek., 2013 ; Chekroun., 2016).

Partie de la plante	Métabolites secondaires
Fruit	-flavonoïdes glycosides : isovitexine, iso-orientine 3-méthyl éther iso-orientine -cucurbitacines glycosides 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine E 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L 2-O-β-D-glucopyranosyl-hexano cucurbitacine I -cucurbitacines glycosides tri terpéniques : Colocynthosides A et B -Alcaloïdes : C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ , C ₂₀ H ₃₂ NO et C ₁₆ H ₂₄ NO ₇ -Stérols : n-octacosanol (n-C ₂₈ H ₅₈ O) et n-hexacosan-diol (n-C ₂₆ H ₅₄ O ₂)
Pulpe	Alcaloïdes : choline
Tige et feuille	-flavonoïdes : 6-C-p-hydroxylvitexine 8-C-p-hydroxybenzoyl-iso-vitexine, 8-C-p- hydroxybenzoyl-iso-vitexine 4' -O-glucoside

Il présente une activité antipyrétique et carminative, les troubles urogénitaux, la fièvre (Azzi., 2013 ; Bouiddouh., 2012 ; Bourek., 2013 ; Hammiche et *al.*, 2013).

D'autres effets un anti diabétique (hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant), cancérigènes, antioxydants, des effets antibactériens et toxique (Bouiddouh., 2012 ; Bouazzaoui., 2012). Bouilliers et torréfiées, les graines de coloquinte sont utilisées comme aliment de bétail dans les régions saharienne (Azzi., 2013). Il utilisée aussi en homéopathie pour son activité antiphlogistique et expectorante (Hammiche et *al.*, 2013).

7. Toxicité de *Citrullus colocynthis*

Bien que les fruits du *Citrullus colocynthis* aient une longue histoire comme médicament, les rapports sur son innocuité et sur l'évaluation de la sécurité sont bien rares (Soufane S., 2018).

La toxicité de *Citrullus Colocynthis* est probablement due aux cucurbitacines et à leur glycosides présents dans toute la plante, particulièrement dans le fruit et grains (Victoria Hammiche et *al.*, 2013 ; Chekroun., 2016).

La coloquinte est une plante irritante (Azzi., 2013), elle agit même à des dose modérées, produisant des inflammations, des vomissements et des selles sang lantes (Bourek., 2013). Les Fruits de la coloquinte sont considères comme poisson mortel (Bouiddouh., 2012 ; Bourek., 2013).

A des dose élevées, *Citrullus colocynthis* est hautement toxique pour les animaux et autres humaine, le signe d'intoxication des douleurs avec diarrhée, hypothermie, désordre cardiaque, rétention urinaire...ect, (Bouazzaoui., 2012 ; Bouiddouh., 2012 ; Bobekar., 2012 ; Medane., 2012). Et aussi les feuilles sont toxique pour les moutons la dose 0.25 à 100 g/kg provoque la mort des animaux (4 à 5 jours) de traitement (Bobekar., 2013).

Un essai, chez le rat male, en vue d'évaluer l'action de la plante sur la diminution de la fertilité, montre un arrêt de la spermatogenèse et un effet antian-drogene (Cette infertilité est réversible à l'arrêt du traitement (Hammiche et *al.*, 2013). D'autres études de toxicité sur des petits ruminants suggèrent que la consommation du fruit endommage les reins, le fois (Yahia et *al.*, 2000).

Pour déterminer l'effet toxique de *Citrullus* permis des études expérimentales l'évolution des paramètres biochimique comme : les paramètres hépatiques (TGO, TGP, LDH ...) et rénaux (créatinine, urée ...) et d'autres comme (cholestérol, triglycéride, glycémie ...) (Bouiddouh., 2012).

Partie 02

Partie pratique

*Matériel et
méthodes*

I. Matériel et méthodes

1. Matériel

L'étude suivante a été menée dans le but de vérifier l'héματο toxicité induite par un pesticide (Deltaméthrine) et l'effet correcteur d'un extrait des fruits d'une plante médicinale (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. La réalisation de ce but fait par l'évaluation des changements de la variation des paramètres biochimiques sanguins chez des rats Wistar après un traitement subaiguë pendant 21 jours par le pesticide Deltaméthrine (P), l'extrait (E) des fruits de *Citrullus colocynthis* et par la mixture de ces deux (Deltaméthrine et *Citrullus colocynthis* (P+E)).

1.1. Matériel biologique

A. Animaux de laboratoire

Dans cette présente étude, nous avons choisi de travailler sur les rats. Ils sont des males *rattus* de la souche Wistar, en nombre de 16 rats provenant de l'institut pasteur Alger, d'âge de 5 semaines et d'un poids vif moyen de 130 g, ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans divers domaines de la recherche scientifique.

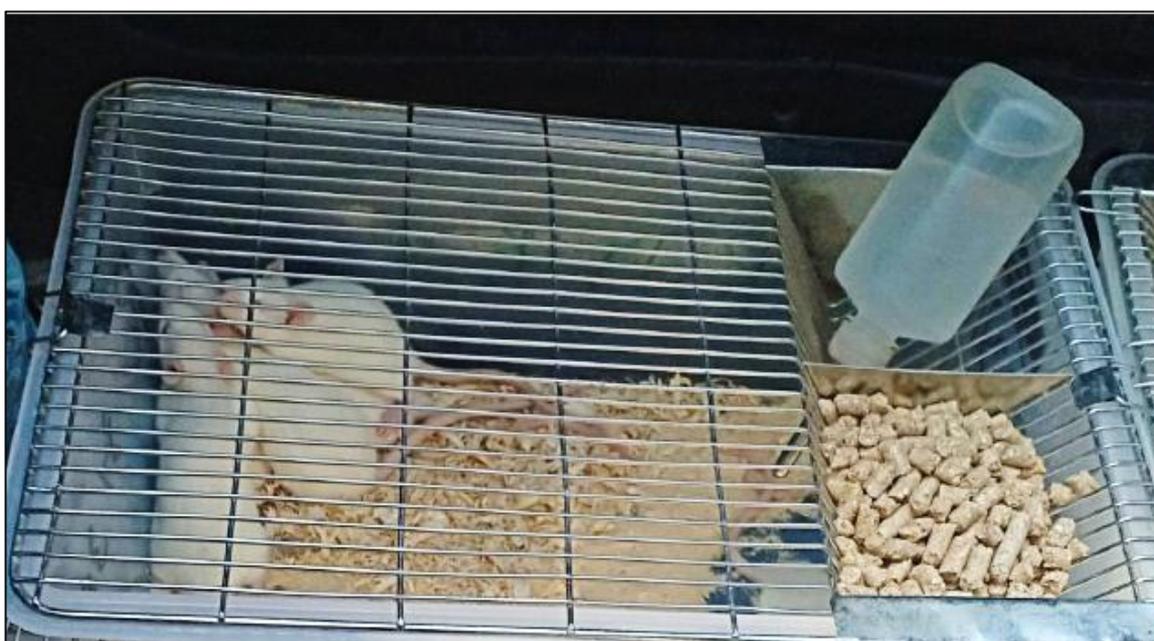


Figure 22 : Rats males dans cage d'élevage.

B. Extrait de la plante médicinale (*Citrullus colocynthis*)

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.
- 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 23: Extraction liquide-liquide à l'aide d'une Ampoule à décanté



Figure 24 : Evaporation d'extrait par rotavapor



Figures 25 : 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 25.

- Calcul du rendement

Le pourcentage en alcaloïdes totaux est calculé par la formule :

$$R(\%) = (M/M_0) \times 100$$

R : Rendement des tanins en (%)

M : Masse en grammes de l'extrait sec résultant

M₀ : Masse en grammes du matériel végétal de départ

1.2. Matériel chimique

- Deltaméthrine, pesticide chimique.
- Des produits de dosages (Réactifs), voir les annexes.

2. Méthodes de Travail

2.1. Condition d'élevage

Les rats ont été soumis à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de l'animalerie à une température de $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}$, humidité de 30% et de préférence ne pas dépasser 70% et une photopériode naturelle. Ils sont élevés dans des cages en polyéthylène qui 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, ils ont été nourris avec un concentré énergétiquement équilibré dont la composition est détaillée dans le tableau 09 :

Tableau 09 : Composition de l'alimentation pour 1 kilo gramme d'aliment

Matière alimentaire	Mais	Soja	Phosphate	Calcaire	Cellulose	Minéraux	Vitamines
Quantité d'aliment en g/kg	620	260	16	09	10	10	10
Pourcentage (%)	62	26	1.6	0.9	1.0	1.0	1.0

2.2. Lotissement et traitement des rats

Ces rats ont été répartis en quatre (4) lots égaux à raison de quatre (4) rats par lots il s'agit :

- **Lot I** Témoins (**T**) : rats témoins ont reçu une eau physiologique.
- **Lot II** ou traite par extrait de *Citrullus Colocynthis* (**E**) : rats ont reçu de l'extrait de la *Citrullus colocynthis* par voie orale à dose de 100 mg/kg/j pendant 21 jours de traitement.
- **Lot III** ou traite par pesticide Deltaméthrine (**P**) : rats ont reçu de Deltaméthrine par voie orale à dose de 0.32 mg/kg/j pendant 21 jours de traitement.
- **Lot IV** ou traite par la *Citrullus colocynthis* et Deltaméthrine (**P+E**) : rats ont reçu un traitement par la Deltaméthrine et la *Citrullus colocynthis* par voie orale a dose de 100mg/kg/j pendant 21 jours de traitement.



Figure 26 : Le traitement du rat Wistar

2.3. Sacrifices et prélèvements sanguine

Après 21 jours de traitement, les 4 lots ont été sacrifiés (par décapitation), le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes polyéthylènes étiquetés, l'un contient l'anticoagulant EDTA et l'autre étant sec et héparine, ce dernier est centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes les échantillons obtenus ont été stockés au congélateur à 20°C jusqu'à l'analyse, alors que les tubes à EDTA sont immédiatement transportés dans une glacière au laboratoire d'analyse (Laboratoire d'analyse médicale, Brahmia Tébessa). Le sang est réparti en 2 types des tubes, secs et tube EDTA pour le dosage des paramètres biochimique

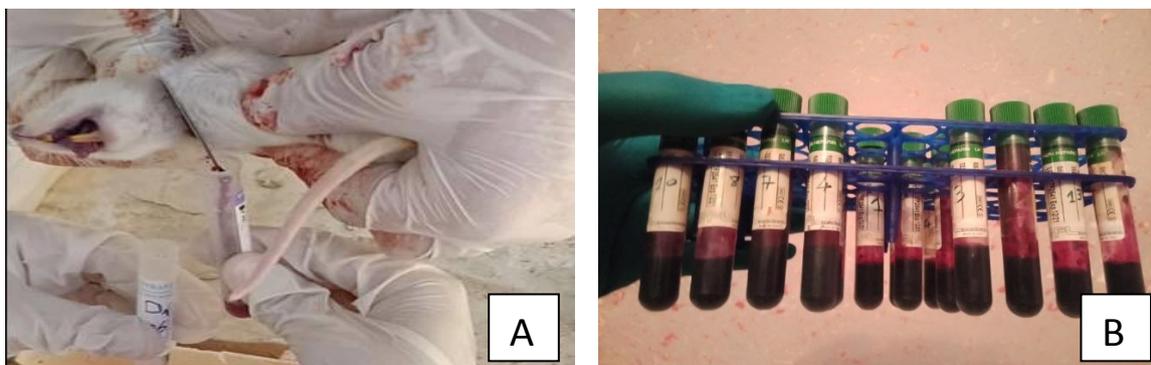


Figure 27 : Sacrifice des rats (A), Récupération de sang (B)

3. Étapes du protocole expérimental utilisées

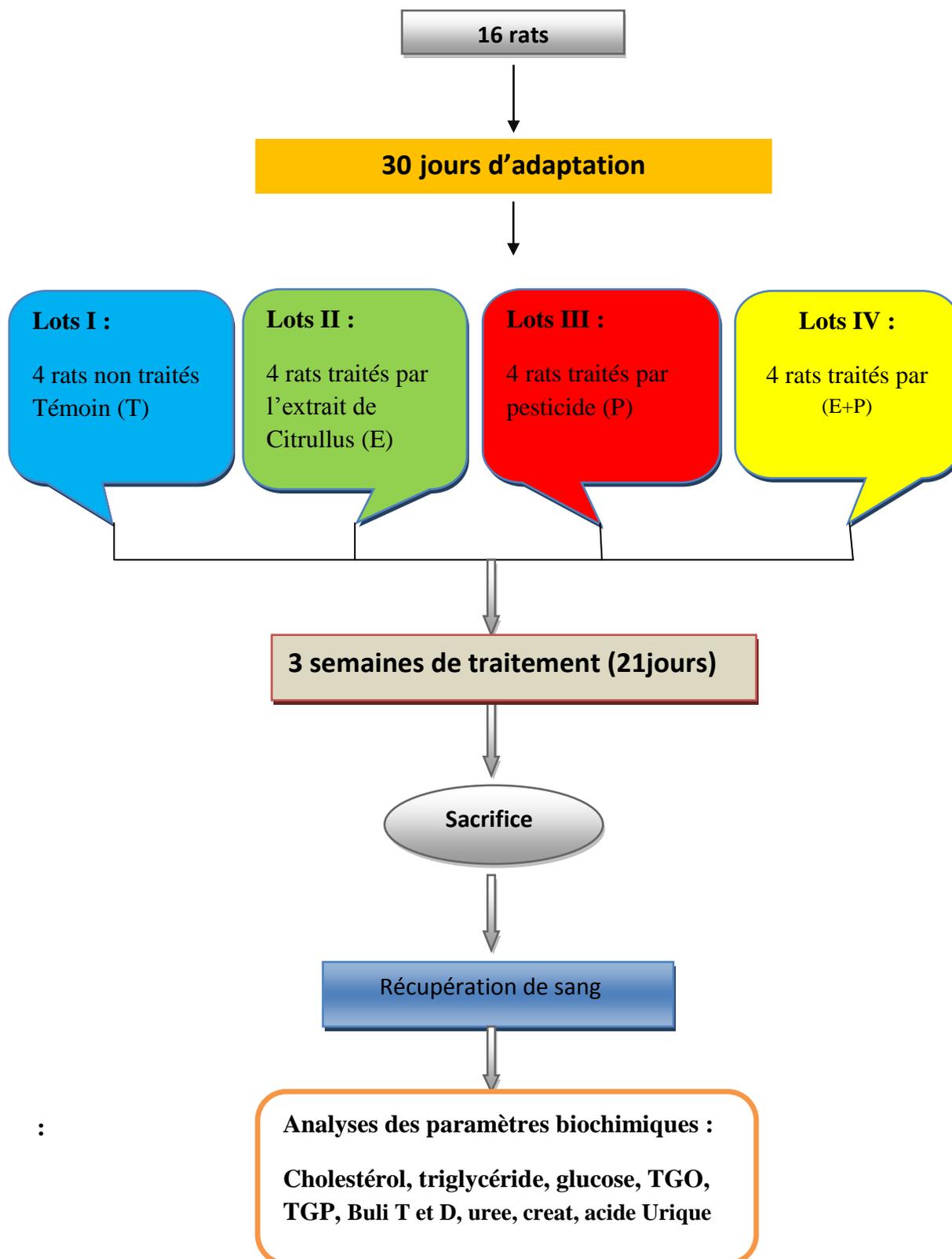
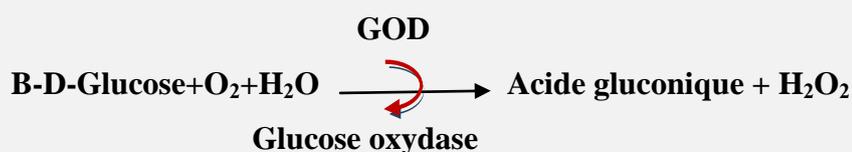


Figure 28 : Schéma récapitulatif du Protocole expérimental

4. Paramètres analysés et méthode

4.1 Glucose : le taux de glucose dans le sang

Les mesures sont réalisées sur du sérum par la méthode à la GOD et la fiche technique spinreact, le glucose est transformé par le glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré en rouge (Quinonaimine), selon les réactions suivantes :



Dans un tube sec 10µl d'échantillon sont ajoutés à 1ml de réactif de glucose [(GOD : 1500u/l, POD : 1000u/l, 4 aminophénazone : 2.6 mmol/l)] dissout dans un tampon tris pH 7.4 contenant 3 mmol/L du phénol], incubation à 37°C pendant 10minutes, lecture un blanc réactif à 500 nm avec utilisation d'un étalon.

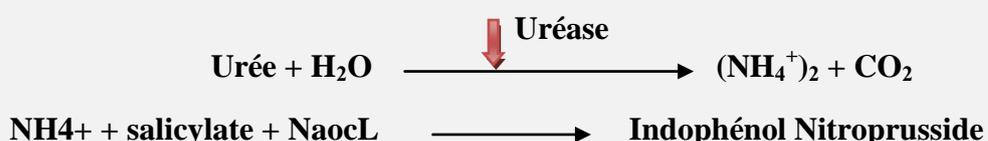
Calcul :

$$[\text{Glucose}](\text{mg/dl}) = \frac{\text{A (échantillon)}}{\text{(A) étalon}} \times 10(\text{concentration de l'étalon})$$

4.2 Urée

-Le dosage est réalisé sur le sérum par la méthode colorimétrique utilisant l'Uréase selon la fiche technique spinreact.

-L'Uréase hydrolyse l'urée en ammoniacque (NH⁺) et le dioxyde de carbone (CO₂), les ions (NH₄⁺) réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence de Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, selon les réactions :



Dans un tube sec 10µl d'échantillon sont additionnés a 1ml de réactif 1 [Uréase 30.000 µ/L dissoute dans un tampon phosphate pH 6.7 : 50mmol/L contenant (EDTA :2mmol/L Salicylate de sodium : 400mmol/L, Nitroprusside de sodium : 10mmol/L)], agitation, incubation a 37°C pendant 5minutes, ensuite 1ml de réactif 2(hypochlorite de sodium : 140mmol/L, hydroxyde sodium : 150mmol/L) est ajouté au mélange, agitation , incubation à 37°C pendant 5minutes,lecture contre un blanc réactif a 580nm avec utilisation d'un étalon.

Calcul :

$$[\text{Urée}] (\text{mg/dl}) = \frac{(\text{A}) \text{échantillon}}{(\text{A}) \text{Etalon}} \times 50 (\text{concentration de l'étalon})$$

4.3 Créatinine

Ce dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin (NaOH) pour donner un composé coloré en rouge selon la réaction de jaffé et la fiche technique spinreact.

-100µL d'échantillon (sérum) sont ajoutés à 1ml de réactif de travail [V/V :R1 :17.5mmol/L d'acide picrique + R2 : 0.29mmol/L hydroxyde de sodium] agitation, lecture de l'absorbance (A1) après 30 secondes et après 90 secondes (A2) a une longueur d'onde 492nm . $\Delta A = A2 - A1$

Calcul

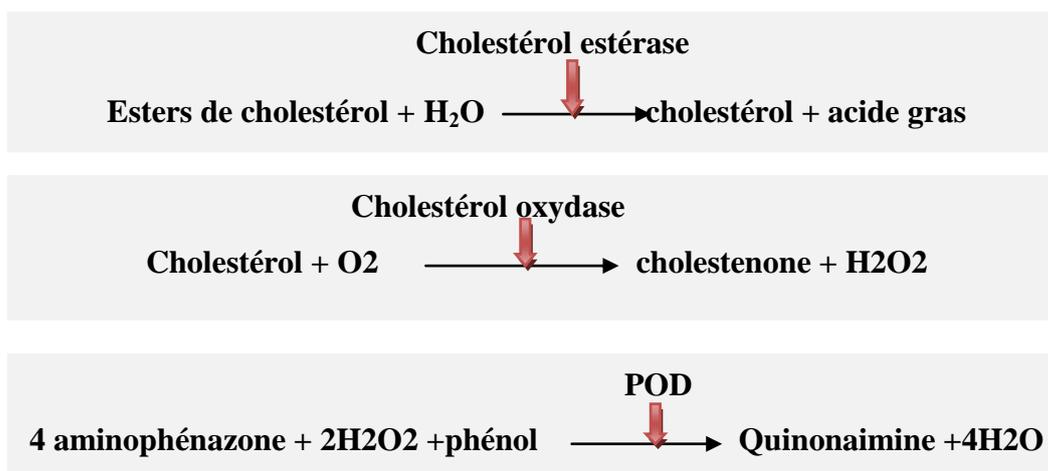
$$[\text{Créatinine}] (\text{mg/dl}) = \frac{\Delta A \text{ Échantillon}}{\Delta A \text{ Etalon}} \times 2 (\text{concentration de l'étalon})$$

4.4 Cholestérol

Les lipoprotéines de haute densité (highdensity lipoprotéine, HDL) sont des lipoprotéines responsables des transports du cholestérol vers le foie ou il pourra être éliminé.

Cette fonction permet d'éviter l'accumulation de cholestérol dans les vaisseaux sanguins et donc d'éviter les risques d'athérosclérose, c'est pour cela que les HDL sont qualifiées de bon cholestérol.

Le cholestérol présent dans le sérum se transforme en composé coloré selon les réactions suivantes.



Dans un tube sec 10 μ L d'échantillon (sérum) sont additionnés a 1ml de réactif de travail [R2(cholestérol estérase : 300 μ /l, cholestérol oxydase : 300 μ /l, peroxydase (POD) : 1250 μ /L 4-aminophénazone : 0.4mmol/L) dissout dans le tampon : [R1(PIPES pH 6.9 : 96mmol/L phénol : 26mmol/L)]. Agitation, incubation à 37°C pendant 05minutes, lecture de la densité optique a $\lambda=505$ nm contre un blanc réactif en utilisant un tube étalon.

Calcul :

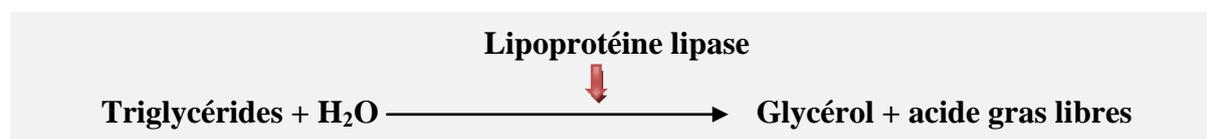
$$[\text{Cholestérol}](\text{mg/dl}) = \frac{(\text{A})\text{échantillon}}{(\text{A})\text{étalon}} \times 200(\text{concentration de l'étalon})$$

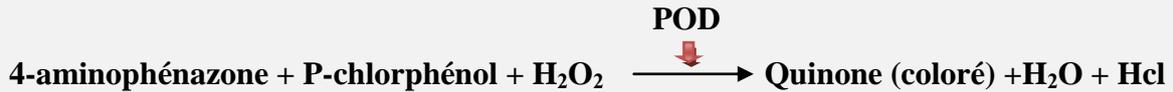
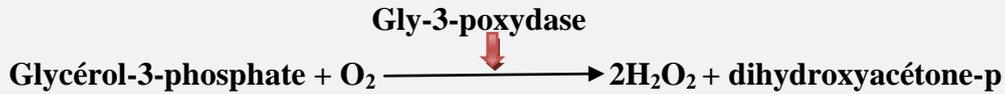
Facteur de conversion : mg/dl x 0.0258 = mmol/l.

4.5 Triglycérides

Détermination quantitative des triglycérides sériques par une méthode enzymatique colorimétrique à la GPO-POD selon la fiche technique spinreact.

Hydrolyse des triglycérides par les lipoprotéines lipases (LPL) avec libération du glycérol et acide gras libres, le glycérol est convertis en glycérol-3-phosphate et adénosine di phosphate ADP par le glycérol kinase et l'ATP, le G3P est converti par GPDH en dihydroxyacétone phosphate et H₂O₂, ce dernier réagit avec le 4-aminophénazone et P-chlorophénol en présence de peroxydase (POD) pour donner une coloration rouge selon les réactions :





Dans un tube sec 10 μ l d'échantillon (sérum) sont additionnés a 1ml de réactif de travail [R2(lipoprotéine lipase (LPL) :150 000 μ L , Glycéro kinase (GK) : 500 μ L, glycérol-3p-oxydase(GPO) : 2500 μ L, peroxydase (POD) : 440 μ L, 4-aminophénazone (4-AP) : 0.1mmol/l, ATP :0.1mmol/l)dissout dans le tampon, [R1(GooD pH 7.5 :50mmol/l, P-chlorophénol :2mmol/l)], agitation, incubation à 37°C pendant 5minutes lecture de la densité optique a $\lambda=505\text{nm}$ contre un blanc réactif en utilisant un tube étalon.

Calcule :

$$[\text{Triglycérides}] (\text{mg/dl}) = \frac{(\text{A}) \text{ Echantillon}}{(\text{A}) \text{ étalon}} \times 200 (\text{concentration de l'étalon})$$

$$\text{Facteur de conversion : } \text{mg}/\Delta\text{L} \times 0.0258 = \text{mmol/l}$$

4.6 Aspartate aminotransférase (ASAT) :

Méthode cinétique de dosage des transaminases sériques selon la fiche technique spinreact. L'Aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi transaminase glutamate-oxaloacétate (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'Aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate.

L'oxaloacétate est réduit au Malate par la Malate déshydrogénase (MDH) et le (NADH, H⁺).





Dans un tube sec 100µL d'échantillon (sérum) sont additionnés a 1ml de réactif de travail [R2 (NADH : 0.18mmol/l, lactate déshydrogénase : 800U/L, Malate déshydrogénase (MDH) : 600U/L, α cétooglutarate : 12mmol/L) dissout dans le tampon : R1 (TRIS pH 7.8 : 80mmol/L, L-Aspartate : 200mmol/L)], agitation, incubation pendant 01minutes, lecture de l'absorbance (A) a λ=340nm chaque minute pendant 3minutes $\Delta A / \text{min} \times 1750 = \frac{U}{L}$ de TGO

4.7 Alanine aminotransférase (ALAT) :

Méthode cinétique de dosage des transaminases sériques selon la fiche technique spinreact. Alanine aminotransférase (ALT) ou glutamate pyruvate transaminases (TGP) catalyse le transfert réversible de groupement aminé de l'alanine à l'α-cétooglutarate formant le glutamate et pyruvate. Ce dernier est réduit en lactate par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH selon les réactions suivantes



Dans un tube sec 100µL d'échantillons (sérum) sont additionnés a 1ml de réactif de travail [R2 (NADH : 0.18mmol/L, lactate déshydrogénase : 1200U/L α-cétooglutarate : 15mmol/L), dissout dans le tampon : [R1 (TR IS PH 7.8 : 80mmol/L, L-alanine :500mmol/L)], agitation, incubation pendant 01minutes, lecture de l'absorbance (A) a λ=340nm chaque minute pendant 3 minutes .

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

4.8 Bilirubine Totale et directe :

La bilirubine réagit avec l'acide sulfanilique diazote a pH acide pour produire l'azobilirubine cette réaction est instantanée avec la bilirubine directe (bilirubine 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 direct réagit).

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de la bilirubine dans l'échantillon selon la fiche technique spinreact R1(BD) : 30mmol/L d'acide sulfanilique + 150mmol/L d'acide hydrochlorique. R2(BT) : 30mmol/L d'acide sulfanilique + 150mmol/L d'acide hydrochlorique + 7mmol/L DMSO. R3 : 29mmol/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 100µL d'échantillon Alors que le tube essai contient en plus de réactif 1 ou 2 et échantillon (sérum) le R3 (50 µL). Agitation, incubation pendant 5min à température ambiante, lecture a une longueur d'onde $\lambda=555\text{nm}$.

Calcule :

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

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

4.9 Acide urique

L'acide urique est le résultat de la dégradation des purines et des acides nucléiques et est éliminé par le corps dans les urines. certains aliments en contiennent une quantité notable : abats, gibiers fromages fermentés, œufs de poissons et coquillages il est généralement peu présent dans le sang, cependant, des excès alimentaires d'aliments contenant de d'acide urique, la consommation de bière ou d'alcool, peuvent entrainer une augmentation du taux d'acide urique dans le sang, ce taux élevé est responsable notamment de la goutte ou de calculs rénaux

Selon la fiche technique de spinreact l'acide urique est oxydé par l'Uricase a l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogéné ($2\text{H}_2\text{O}_2$) qui en présence de la peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 diclorophénol sulphonâtes (DCPS) forme un composé rosacé :





L'intensité de Quinonaimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé mode opératoire :

- 1ml de réactif pour 20 μ l de sérum
- Mélangé et incubé dans le bain marie pendant 5min à 25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Lire l'absorbance (A) à longueur d'onde (405)

5. Traitement statique

Ces calculs ont été effectués à l'aide du logiciel MINITAB d'analyse et de statistique des données (version 16). Les résultats sont représentés sous la forme : moyenne \pm écart type, moyenne, et les différences ont été considérées significatives à $P \leq 0.04$.

Nous avons déterminé, grâce aux statistiques élémentaires ; les paramètres statistiques de paramètre d'analyse biochimiques, pour chaque lot expérimental, les données ont été analysées par l'analyse de la variance à un critère de classification (ANOVA).

À l'aide du test t du student, nous avons comparé les moyennes deux à deux des différents lots.

Résultats

II. Résultat

1. Variation des paramètres biochimiques chez les rats Wistar

1.1. Glucose :

Effet de Deltaméthrine et l'effet opposé de *Citrullus c* sur la glycémie

Le tableau 10 et la figure 29 Présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur la glycémie.

Une augmentation hautement significative ($P \leq 0.01$) de la concentration de glucose chez le lot traité par p (Deltaméthrine) par rapport aux témoins et les autres lots traités avec une différence hautement significative ($P \leq 0.01$).

L'ajout de Deltaméthrine et *Citrullus colocynthis* a une dose (100mg/kg/j) rend le taux de glucose similaire aux témoins, il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur le taux de glucose.

Tableau 10 : variation de glucose (g/l) dans les lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de glucose (g/l)	1.26±0.087	1.23±0.057	1.45±0.020	1.17±0.129

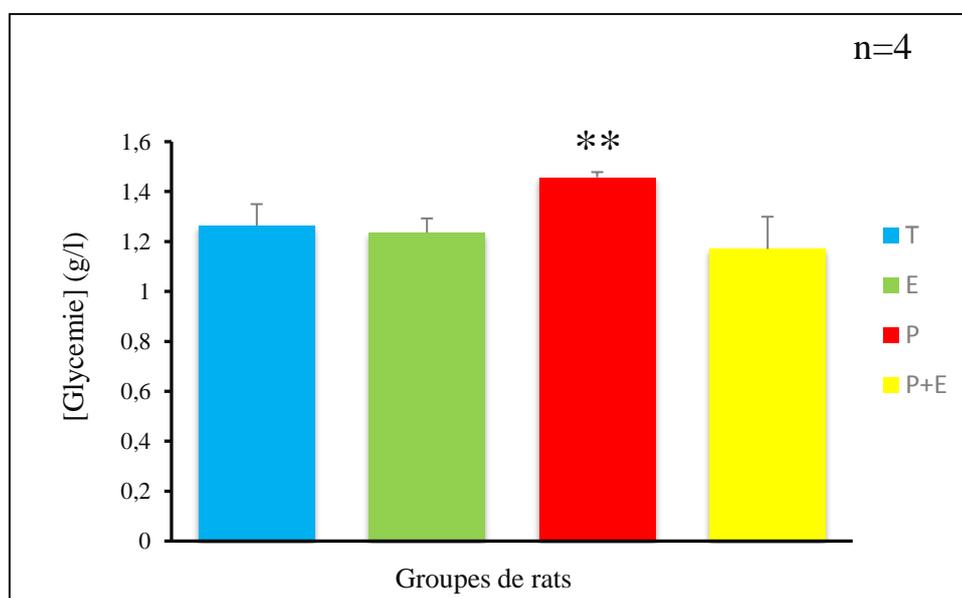


Figure 29 : Variation de la concentration de glucose chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$)

1.2. Variation de la concentration sérique de l'urée (g/l) chez les rats Wistar

Le tableau 11 et la figure 30 présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur l'urée.

Une augmentation très hautement significative ($P \leq 0.0001$) chez le lot traité par (Deltaméthrine) par rapport aux témoin et les autres lots traités, tandis que, L'ajout de

Deltaméthrine au (E) *Citrullus colocynthis* a une dose (100mg/kg/j) rend la concentration de l'urée semblable aux témoins.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur la concentration de l'urée.

Tableau 11 : variation de la concentration sérique de l'urée (g/l) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de l'urée (g/l)	0,177±0,049	0,257±0,089	0,747±0,065	0,225±0,050

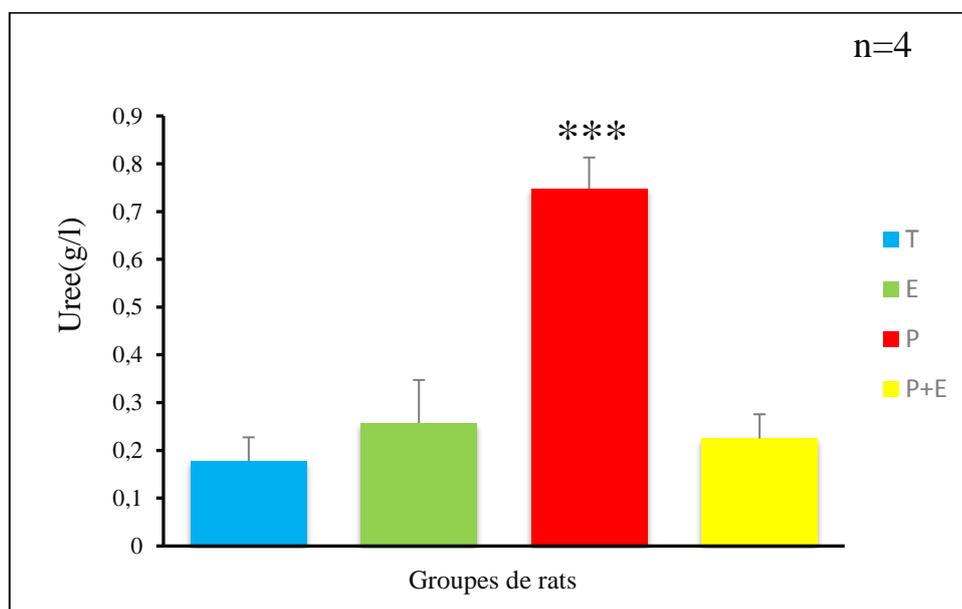


Figure 30 : évaluation de la concentration de sérique de l'urée (g/l) chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.0001$)

1.3. Variation des concentrations de la créatinine (mg/l) chez les rats Wistar

Le tableau 12 et la figure 31 présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur la créatinine.

Une augmentation très hautement significative ($P \leq 0.01$) de la concentration de la créatinine chez le lot traité par (Deltaméthrine) en comparaison avec le témoin, tandis que, L'ajout de Deltaméthrine au (E) *Citrullus colocynthis* a une dose (100mg/kg/j) rend la concentration de la créatinine similaire aux témoins.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur la concentration de la créatinine.

Tableau 12 : variation de la concentration sérique de la créatinine (g/l) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de la créatinine (g/l)	8,32±0,531	7,275±0,833	12,575±1,173	8,35±0,647

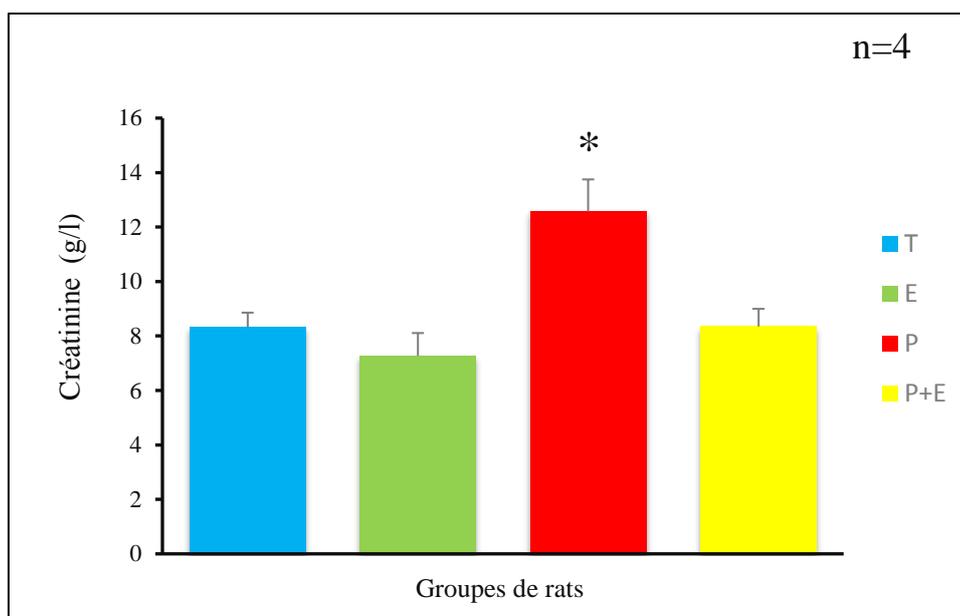


Figure 31 : évaluation de la concentration de sérique de la créatinine (g/l) chez différents lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$)

1.4. Variation de la concentration de cholestérol chez les rats Wistar

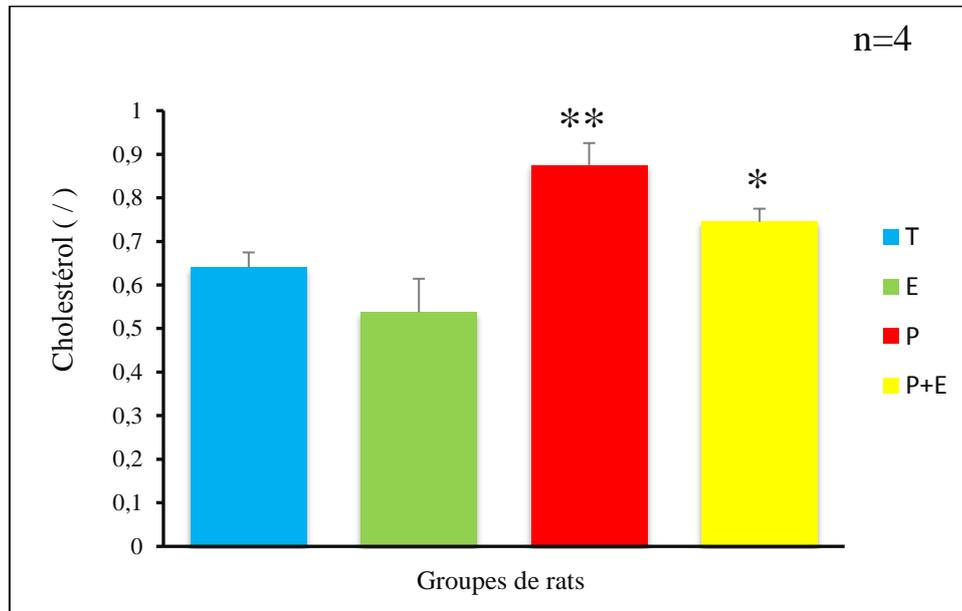
Le tableau 13 et la figure 32 présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur cholestérol.

Une augmentation hautement significative ($P \leq 0.001$) de la concentration de cholestérolémie chez le lot traité par (Deltaméthrine) par rapport aux lots témoin et les autres lots traités, tandis que, L'ajout de Deltaméthrine au (E) *Citrullus colocynthis* a une dose (100mg/kg/j) rend le taux du cholestérol similaire aux témoins.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur la concentration du cholestérol.

Tableau 13 : variation de la concentration de cholestérol (mg/dl) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de cholestérol (mg/dl)	0,64±0,034	0,537±0,076	0,875±0,050	0,745±0,03

**Figure 32 :** évaluation de la concentration de cholestérol (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.001$)

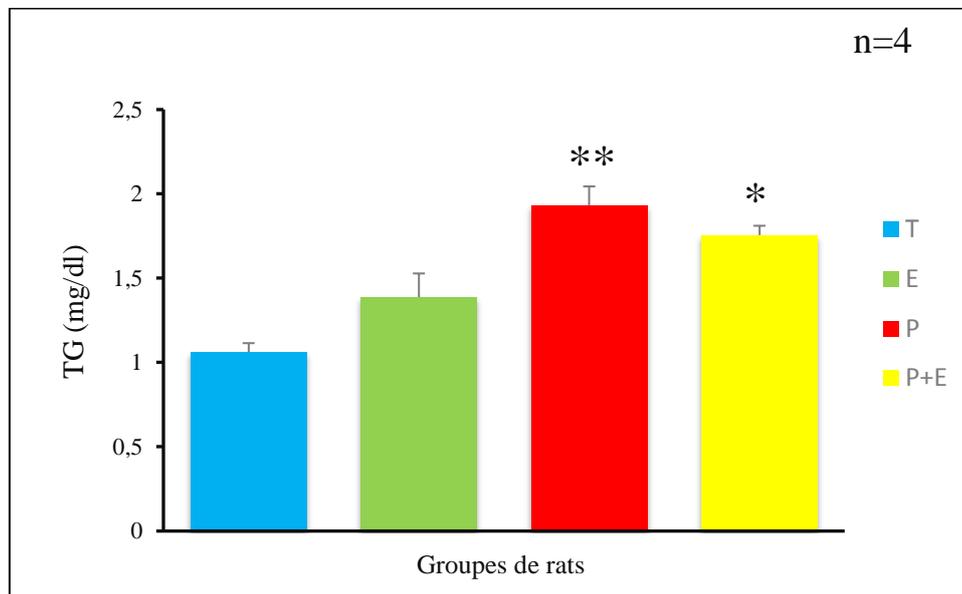
1.5. Variation de la concentration de triglycéride chez les rats Wistar

Le tableau 14 et la figure 33 présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur triglycéride.

Le résultat trouvés montrent une augmentation significative ($P \leq 0.001$) la concentration de triglycéride chez le lot traité par (Deltaméthrine) on compare avec le témoin, tandis que, L'ajout de Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* à une dose (100mg/kg/j) rend la concentration de la triglycéride similaire aux témoins, la supplémentation du *Citrullus colocynthis* (traité par (E)) fait diminuer significativement les triglycérides par rapport au lot traité par (Deltaméthrine et *Citrullus colocynthis*) (P+E).

Tableau 14 : Variation du taux de TG (mg/dl) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de TG (mg/dl)	1,062±0,052	1,387±0,140	1,93±0,114	1,755±0,055

**Figure 33 :** évaluation du taux de TG (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.001$)

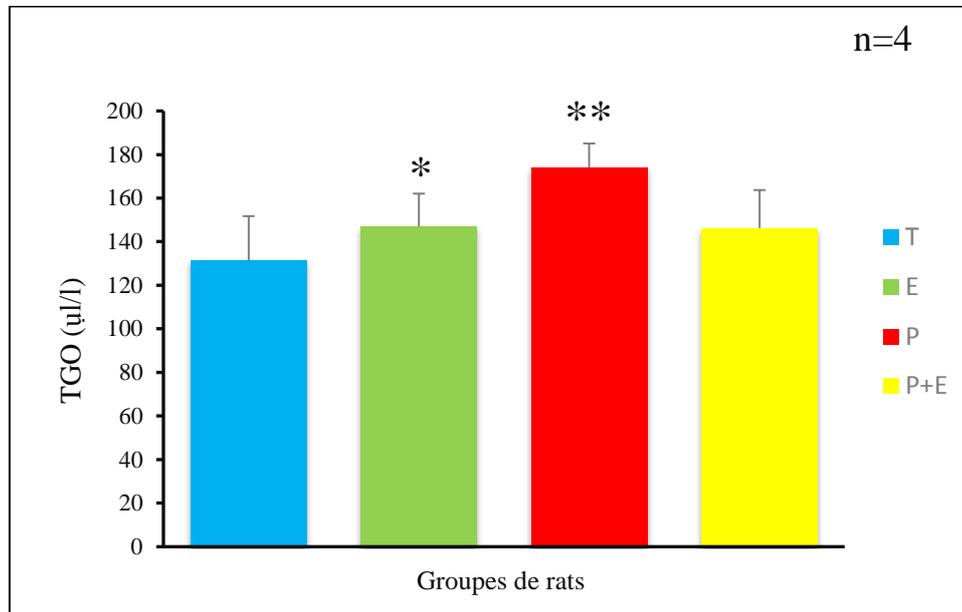
1.6. Mesure de l'activité enzymatique de TGO ($\mu\text{l/l}$)

Le tableau 15 et la figure 34 présentent les effets du *Citrullus colocynthis* sur TGO

Les résultats obtenus révèlent une augmentation significative ($P \leq 0.01$) de TGO chez le lot traité par Deltaméthrine (p) par rapport au témoin, par contre le lot traité par (E) *Citrullus colocynthis* présente une faible diminution de taux de TGO comparant au groupe témoin tandis que, le lot traité par la combinaison Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* présente une augmentation non, significative en comparaison avec les témoins.

Tableau 15 : Variation du taux de TGO ($\mu\text{l/l}$) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de TGO ($\mu\text{l/l}$)	131,31±20,426	147,08±14,99	173,81±11,263	146,24±17,453

**Figure 34 :** évaluation du taux de TGO ($\mu\text{l/l}$) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).

1.7. Mesure de l'activité enzymatique de TGP ($\mu\text{l/l}$)

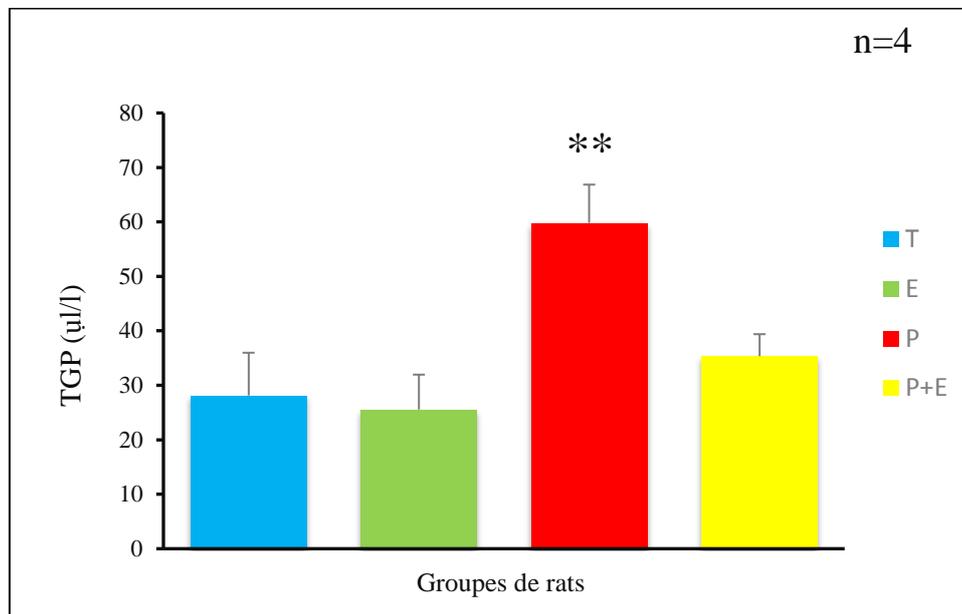
Les résultats obtenus révèlent une augmentation hautement significative ($P \leq 0.01$) chez le lot traité par Deltaméthrine par rapport au témoin (contaminé).

Tandis que, l'ajout de Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* à une dose (100mg/kg/j) rend le taux de TGP similaire aux témoins.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente un effet sur le taux de TGP.

Tableau 16 : variation du taux de TGP (U/L) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de TGP (U/L)	28,13±7,851	25,55±6,408	59,80±7,039	35,345±4,046

**Figure 35** : évaluation du taux de TGP (µl/l) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$)

1.8. Variation de la concentration de bilirubine (T) (mg/l) chez les rats Wistar

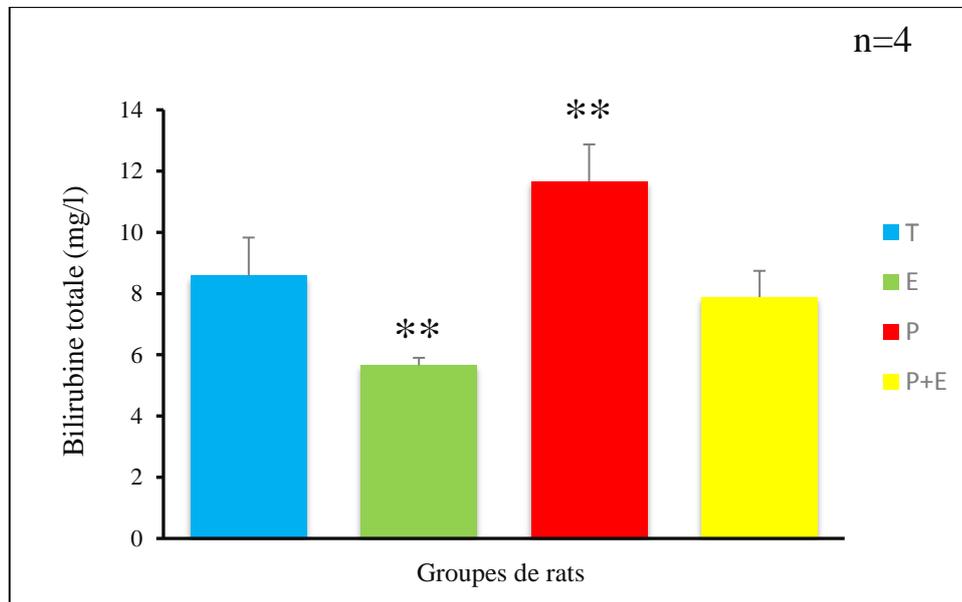
Les concentrations de la bilirubine totale présentent une augmentation significative ($P \leq 0.01$) chez le lot traité par Deltaméthrine par rapport au témoin.

En revanche, l'ajout de Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* à une dose (100mg/kg/j) corrige cette augmentation.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur la concentration de bilirubine totale (mg/l).

Tableau 17 : variation du taux de bilirubine totale (mg/l) dans les lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de bilirubine totale (mg/l)	8,575±1,253	5,657±0,243	11,665±1,206	7,885±0,856

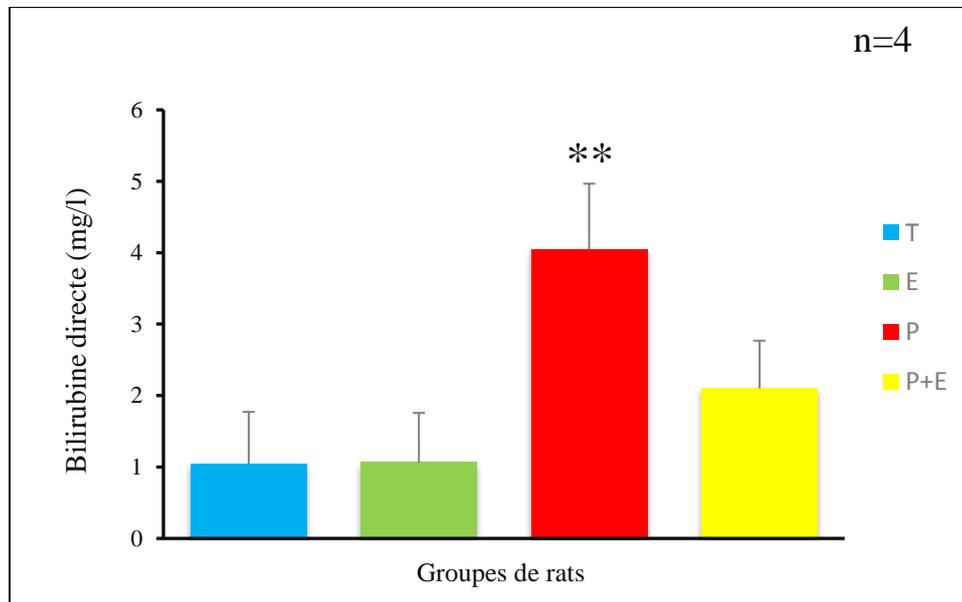
**Figure 36** : évaluation la concentration de bilirubine totale (mg/l) chez les différentes lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).**1.9. Variation de la concentration de bilirubine (D) (mg/l) chez les rats Wistar**

La figure 37 montre une augmentation significative ($P \leq 0.01$) du taux de bilirubine directe chez le lot traité par Deltaméthrine on comparaison avec le témoin.

Tandis que l'ajout de Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* à une dose (100mg/kg/j) corrige l'effet de Deltaméthrine. Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* présente une faible augmentation de la bilirubine directe.

Tableau 18: Variation du taux de bilirubine directe (mg/l) dans les différents lots expérimentaux.

Lots	T	E	P	P+E
Concentration de bilirubine directe (mg/l)	1,045±0,727	1,065±0,692	4,047±0,918	2,1±0,669

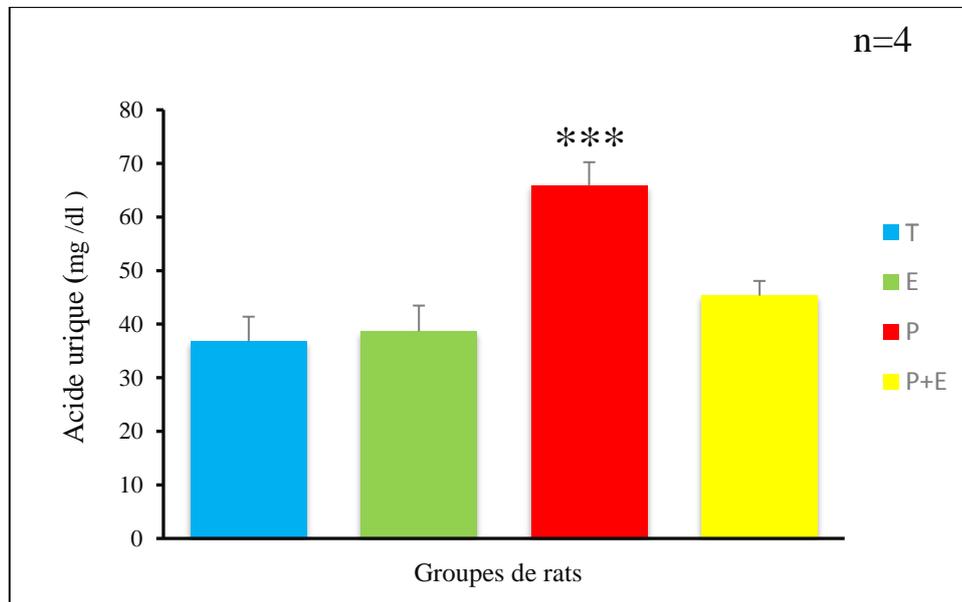
**Figure 37 :** Evaluation la concentration de bilirubine directe (mg/l) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.01$).**1.10. Variation de la concentration de l'acide urique (mg/l) chez les rats Wistar**

La figure 38 montre une augmentation significative ($P \leq 0.0001$) du taux de l'acide urique chez le lot traité par Deltaméthrine par rapport aux témoins, Tandis que, L'ajout de Deltaméthrine ou (E) *Citrullus colocynthis* à une dose (100mg/kg/j) corrige cette augmentation.

Il est de noter que le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ne présente aucun effet sur la concentration de l'acide urique.

Tableau 19: Variation de la concentration de l'acide urique (mg/dl) dans les différents lots expérimentaux

Lots	T	E	P	P+E
concentration de l'acide urique (mg/dl)	36,852±4,545	38,655±4,812	65,832±4,403	45,33±2,736

**Figure 38 :** Evaluation la concentration de l'acide urique (mg/dl) chez les lots expérimentaux pendant 21 jours de traitement ($P \leq 0.0001$).

DISCUSSION

III. Discussion

Le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de toxicité associés à une panoplie de xénobiotique dans l'environnement, parmi lesquels, on retrouve les pesticides et les produits phytosanitaires (Lauwerys et *al.*, 2007 ; Lukaszewicz, 2010). Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence d'un éventuel effet hématotoxique sur le sang des rats exposés sub-chroniquement à une petite dose plus réaliste possible de la Deltaméthrine (DM) et en second lieu à l'intérêt de la prévention de cette toxicité par l'extrait de la *Citrullus colocynthis*, une plante de grande importance dans la médecine traditionnelle. Des travaux biochimiques, biologiques et hématologiques étaient plus qu'indispensables pour cerner, d'une manière scientifique satisfaisante, la question posée dans la problématique que l'on a posée dans l'introduction de cette étude.

1. Glucose

Généralement, le déficit de fonction de l'insuline conduit généralement au diabète. Les hyperglycémies $> 1,26$ g/l sont dues, au diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, les maladies pancréatiques (pancréatite aiguë ou chronique), les maladies endocriniennes (le phéochromocytome, l'hypercorticisme, la corticothérapie, et l'hypothyroïdie).

Nos résultats montrent aussi une augmentation hautement significative en glucose chez les rats contaminés par Deltaméthrine, cette hyperglycémie est causée par la toxicité du Deltaméthrine (Massanyi et *al.*, 1995), qui inhibe la production de l'insuline par les îlots de Langerhans ou il bloque l'utilisation (Dormer et *al.*, 1973 ; Kechrid et *al.*, 2006) du glucose par les cellules et même à la présence d'une concentration élevée d'insuline ou en (Sunderman et *al.*, 1976) raison de perturbation dans la sécrétion de glucagon et même à la dégradation élevée du glycogène, offre nouvelle production de glucose à partir d'autres sources non glucidiques comme les protéines (Massanyi et *al.*, 1995), ces résultats sont en accord avec les études de chez les rats Wistar (Massanyi et *al.*, 1995 ; Rana et *al.*, 1996).

Le traitement par la *Citrullus colocynthis* a amélioré la concentration de glucose chez les animaux contaminés au Deltaméthrine et ceci suggère que la supplémentation de *Citrullus colocynthis* pourrait modifier les récepteurs d'insuline des tissus musculaires et adipeux par l'augmentation de la perméabilité des membranes afin d'améliorer l'absorption du glucose (Bierenbaum et *al.*, 1985).

2. Bilirubine totale et directe

Le taux de la bilirubine non conjuguée ou libre est augmentée dans les cas d'hémolyses importantes surtout les anémies hémolytiques congénitales ou acquises, les hémolyses médicamenteuses, toxiques ou infectieuses, les accidents transfusionnels. Les captations ou conjugaisons hépatiques insuffisantes sont observées dans la Maladie de Gilbert, celle de Griggler Najajr, et dans la prise de Rifampicine (antibiotiques antituberculeux). Le taux de la bilirubine conjuguée est augmenté dans les affections hépatiques et biliaires notamment les différents types d'hépatite (virale, toxique, médicamenteuse), les anomalies métaboliques rares (maladie de Rotor, de Dubin Johnson), les affections biliaires, la lithiase biliaire, les pancréatites, le cancer du pancréas ou des voies biliaires.

De plus l'augmentation significative de la concentration de la bilirubine totale et direct est logique vue à la présence d'une lésion hépatique, lors de certaines maladies du foie ou des reins témoigne de la présence d'une grande quantité de la bilirubine libre dans le sang (Rana et al.,1996), même et s'explique par dommages hépatiques parce que, la bilirubine doit être captée par les cellules hépatiques (hépatocytes) après dissociation avec l'albumine, ceci dommages sont confirmés par l'activité des enzymes hépatiques (Boussekine., 2014 ;El demerdash et al.,2009).

Ont montré que l'élévation sérique de la bilirubine totale est un indicateur importants des maladies et induit une hyper bilirubinémie et l'élévation de la bilirubine direct signales les maladies hépatiques.

D'autre part, les résultats obtenus montrent qu'il existe une amélioration des paramètres précédents chez les rats traité par la combinaison (DM/CC) (Friedman.,2000).

3. Urée et créatinine

Le taux de la créatinine peut être diminué (en cas d'hémodilution, de dénutrition sévère, dans certains cas de myopathie). Et peut-être s'élève par accumulation dans toutes les infiltrations rénales, par augmentation de production dans les cas de *rhabdomyolyse* ou de *crush syndrome*. L'urée augmenté en cas de régime riche en protéine, d'augmentation du catabolisme (fièvre, malnutrition, jeûn, effort, période post opératoire, néoplasie), d'insuffisance rénale quelle que soit son origine, chez le sujet âgé. Le taux de l'urée peut être bas en cas d'hémodilution, d'insuffisance hépatique sévère, de dénutrition ou de jeûn prolongé. Lorsque l'urémie augmente au-delà de 11,6 mmol/l, cela peut être dû à : une formation excessive d'urée lors d'un régime hyper protidique ; une fièvre où à des infections

aiguës, un défaut d'excrétion de l'urée qui peut être rencontré lors d'oligurie des insuffisances cardiaques; des cirrhoses ascitiques ; des fuites hydro sodées (diarrhées, vomissements) ; des néphropathies aiguës et chroniques ; des obstructions au niveau de l'appareil urinaire (adénome, cancer de la prostate) ; la prise de médicaments tels que les antibiotiques, les diurétiques, les antihypertenseurs, ou aux médicaments entraîne une néphrotoxicité (Njikeutchi., 2003).

L'augmentation des taux en urée et créatinine est considérée comme un biomarqueur de la dysfonctionnement rénale, leur augmentation signifie une insuffisance rénale (dommages rénaux), ce sont des paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire (Finco., 1997 ; Almadal & vilstrup., 1988) nos résultat montrent aussi une augmentation très hautement significative en taux de l'urée et de la créatinine chez les rats contaminé par Deltaméthrine, de plus l'augmentation de l'urée dans le sérum est corrélée avec l'augmentation de catabolisme protéique, les protéines peuvent être dégradées en acide aminés puis en urée et créatinine ceci est confirmé par la diminution des protéines totales dans le sérum, donc l'augmentation de l'urée et la créatinine chez les rats contaminé au Deltaméthrine est due à l'effet hématotoxicité le Deltaméthrine (Harper et al,1979;EL-Demerdash et al,2009).

Le traitement par le (E) *Citrullus colocynthis* restauré la concentration de l'urée et la créatinine a un état presque normal chez les rats traité par Deltaméthrine, ce résultat peut être due que le *Citrullus colocynthis* présenté un effet bénéfique sur les protéines totaux (EL boshy et al, 2015).

4. Transaminase

Nos résultats montrent une augmentation de l'activité enzymatique des transaminases (hautement significative pour TGP et significative pour TGO) dans le sang dès les rats Wistar contaminés au Deltaméthrine, l'augmentation des transaminases s'indique une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du tissu vers le plasma due à l'altération de la perméabilité membranaire (Navarro et al., 1993), et s'explique par l'accumulation des acides aminés comme l'alanine et l'acide glutamique dans le sang provenant de la dégradation des protéines du corps, ainsi ces acides aminés peuvent se transformés sous l'action des transaminases en composés carboxyliques tel que l'acide α céto-glutamique et l'acide pyruvique puis en glucose ce qui traduit la forte activité enzymatique des transaminases, ces

résultats sont en accord avec les travaux de chez (Pari and murugavel., 2005) les rats qui ont déclaré l'augmentation de ces enzymes

En revanche, le traitement par (E) *Citrullus colocynthin* restauré le taux de TGO et TGP à un état presque normal chez les rats contaminés au Deltaméthrine.

5. Cholestérols et triglycérides

Nos résultats montrent une augmentation hautement significative de la concentration de cholestérol et augmentation significative de triglycéride. Malheureusement, il s'agit d'un trouble très fréquent et peut accroître votre risque de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de maladie vasculaire périphérique (SIBY., 2008), la plus grande partie du cholestérol est synthétisée dans le foie et s'explique par un trouble génétique héréditaire, ce trouble rend davantage apte à contracter une maladie cardiaque des troubles médicaux (par xénobiotique) comme le diabète, une pression artérielle élevée et un problème du foie, du rein peuvent causer une élévation du taux de cholestérol et triglycéride (Bouiddouh., 2012 ; Medane., 2012)

De plus l'hypercholestérolémie liée au stress oxydatif, lorsqu'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang, il n'est pas utilisé en totalité par les cellules et il risque de s'accumuler dans les vaisseaux sanguins, cela peut entraîner la formation des plaques d'athérosclérose qui gênent la circulation sanguine et provoquent des accidents cardiovasculaires et même s'explique l'augmentation de la concentration de cholestérol et triglycérides sanguins a un effet direct sur la fonction cardiaque (Boussekine., 2014 ; SIBY., 2008).

De plus l'augmentation de triglycéride chez les rats signifie qu'une pancréatite aiguë ou une hyperurécémie (grande concentration d'acide urique dans le sang)

Et s'explique par insuffisance rénale et aussi infarctus du myocarde et aussi des troubles métaboliques

Les triglycérides sont des lipides qui permettent le stockage de l'acide gras au niveau des tissus adipeux, les TG apparaissent dans toutes les études épidémiologiques comme un important facteur de risque cardiovasculaire en analyse univariée, ils sont considérés comme un marqueur de conditions cliniques et métaboliques associées à un risque élevé d'athérosclérose

Le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* améliorée la concentration du cholestérol et triglycéride chez les rats contaminé par Deltaméthrine

6. Acide urique

Nos résultats montrent une augmentation significative de la concentration de l'acide urique signifie que l'acide urique est le produit final du catabolisme des purines, celles-ci ont un rôle majeur dans l'organisme, entant que source d'énergie des réactions cellulaire et le codage des informations génétiques, l'élimination d'acide urique est mixte : un tiers par voie digestive et deux tiers par voie urinaire. L'acide urique est filtré par le glomérule, puis est réabsorbé par le tubule contourné proximal (Mebarek et *al.*, 2016), par ailleurs, l'acide urique pourrait être un " toxique " rénal qui diminuerait le flux sanguine en augmentant les résistances vasculaires rénales, créant ainsi une hypertension au niveau rénale suivie de nephro-angiosclérose et aussi hyperurécémie un des marqueurs du syndrome de résistance à l'insuline et reflèterait le début d'une athérosclérose généralisée lorsque hyperurécémie est une maladie cardiovasculaire

En effet l'augmentation de la synthèse des acide gras dans le foie augmente la production d'acide urique (Merabbia et *al.*, 2016).

Augmentation d'acide urique peut être cause par une sur-production d'acide urique et diminution de son élimination par le rein ou encore une insuffisance rénal et s'explique par hyperurécémie idiopathique ou primitive.

En revanche le traitement par (E) *Citrullus colocynthis* ou Deltaméthrine restaure le taux d'acide urique a un état presque normal chez les rats contaminé par Deltaméthrine.

CONCLUSION
CONCLUSION

Conclusion et Perspectives

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'hématotoxicité d'un pesticide nouvellement introduit en Algérie à savoir la Deltaméthrine et l'effet correcteur d'un extrait d'une plante médicinale *Citrullus Colocynthin* sur cette toxicité chez le rat Wistar, à la lumière des résultats obtenus.

Nous avons dans un premier temps montré à partir de nos résultats que l'administration de Deltaméthrine (DM) à dose de 0.32mg/kg/j de poids corporels par gavage chez les rats Wistar pendant 21 jours a provoqué une perturbation des paramètres biochimique comme suivant :

- Une augmentation hautement significative de la concentration du glucose.
- Une augmentation très hautement significative de la concentration de l'uree.
- Une augmentation très hautement significative de la concentration de créatinine.
- Une augmentation significative de la concentration de taux de triglycéride.
- Une augmentation significative de la concentration des activités des enzymes sérique (TGO et TGP) ce qui confirme l'effet hépatotoxique de Deltaméthrine.
- Une augmentation hautement significative de la concentration de cholestérol.
- Une augmentation significative de la concentration de l'acide urique.
- Une augmentation significative de la concentration de bilirubine totale et directe.

L'utilisation de l'extrait de *Citrullus Colocynthis* à dose de 100mg/kg/j avec la Deltaméthrine a dose de 0.32mg/kg/j est améliorées l'état des paramètres biochimiques hématologiques et fait une neutralisation des effets toxique de Deltaméthrine au niveau du sang, donc nous avons montré que l'extrait de la *Citrullus colocynthis* possède un effet protecteur contre l'effet toxique de Deltaméthrine

Enfin, ce travail étudier un problème sanitaire liées au la pollution environnementale par les pesticides (Deltaméthrine) et l'effet préventive et curative des extraits des plantes médicinales, de cet effet, ce travail de mémoire peut être complété par des études plus mécanistique et comme perspectives on propose de :

- Déterminer l'effet de métabolite final de la DM l'organisme aprée une exposition dans les mémés condition expérimental
- Développer une dose spécifique et plus efficace de E (CC) capable d'être utilisé comme antidotes spécifique contre les différents types d'intoxication par ces pesticides.

Bibliographie

Bibliographie

1. **Ayad M (2012)** Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés, Magister chimie organique : P (13-20)
2. **El Habib E (2013)** processus physico-chimiques d'élimination des pesticides dans l'environnement : cas de l'imazéthapyr, Thèse de doctorat en chimie physique , université Mohammed V –AGDAL , N° d'ordre 2628 : (106) p.
3. **Pettigrew A (2008)** protégeons les abeilles des pesticides, paris, organisation mondiale de la santé animale, agri réseau (en ligne), [consulté le 10 janvier 2011] <http://www.agrireseau.qc.ca/Rap/documents/b01gen08.pdf>.
4. **Salhi S, (2016)** contribution à l'étude de la pollution des sols agricoles par les pesticides et engrais dans la région de Ouargla : cas du périmètre de la hassi ben Abdallah, magister Eco-pédologie et environnement : p (4-7).
5. **Mairif S (2015)** contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie, thèse de doctorat : santé, eau et environnement : p(4-6).
6. **Alaine P, Michel B, Francine C, Michel C, Jean-Michel I, carole I (2004)** , pesticides, risques , sécurité alimentaire, aprifel agence fruits w légumes frais, France : p(7-8)
7. **Anis A(2012)** évaluation de la toxicité de pesticides sur quatre niveaux trophiques marins : microalgues, échinoderme, bivalves et poissons, thèse de doctorat, en cotutelle entre l'université de Tunis el-Manar et l'université de Bretagne occidentale, biologie de l'environnement, des populations, écologie : p (14-15).
8. **PELLETIER M (2017)** expositions agrégées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat et risques sanitaires associés, thèse de doctorat de l'université de rennes 1 : biologie-santé : p (31-32).
9. **LILIANA J (2007)** étude des risques liés à l'utilisation des pesticides organochlorés et impact sur l'environnement et la sante humaine, thèse de doctorat, l'université Claude BERNARD-Lyon, en CO-tutelle, N° d'ordre 226-2007 : p(9).
10. **Gasmi S (2018)** neurotoxicité de deux pesticides (acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, thèse de doctorat, université de Tébessa : p (6-12-33).
11. **BENSALEM F (2015)** impacts écologique de la présence de quelques substances prioritaires (pesticides agricoles, hydrocarbures aromatiques polycycliques, polychlorobiphényles, organométaux) dans un écosystème littoral anthropisé, le complexe lac tchkeul-lagune de Bizerte, thèse de doctorat l'université de cathage : biologie : p (11-12).

12. **MATTEL C (2019)** réactivité hétérogène des pesticides adsorbés sur des particules atmosphériques : influence des paramètres environnementaux sur les cinétiques, thèse de doctorat Aix-Marseille université : chimie de l'environnement : p (9) (14-17).
 13. **Bradbear (2010)** le rôle des abeilles dans le développement rural revue. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome 1 : p (92-95).
 14. **Calvet R (2005)** les pesticides dans le sol, conséquences agronomiques et environnementales. Référence scientifique. Edition France agricole, (641) p
 15. **Detroux L (1996)** les produits phytopharmaceutiques : leurs objectifs et leurs impacts sur la qualité de la nourriture, de l'eau et de l'environnement, centre de recherche agronomique, Gembloux.
 16. **ABDESSELAM W, BENBEDRA KH (2018)** toxicité aiguë de la Deltaméthrine et évaluation du système de détoxification chez *Apis mellifera intermissa*, physiologie cellulaire et physiopathologie : p (19-20).
 17. **Rey R (2012)** la disparition des abeilles (colony collapse disorder), état des lieux, analyse des causes et des conséquences, thèse de doctorat en pharmacie, université Victor Segalen-Bordeaux 2, (115) p.
 18. **Sayeed I, Parvez S, Pandey S, Bin Hafeez B, Haque R, Raisuddin S (2003)** oxydative stress biomarkers of exposure to deltamethrin in freshwater fish, *Channa punctatus* Bloch. *ecotoxicol environ saf* 56 : p(295-301).
 19. **ANSES (2010)** agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Co-exposition des professionnels de la lutte anti-vectorielle au DEET et aux insecticides. Avis de l'ANSES et de l'AFSSAPS. Rapport d'expertise collective. Septembre 2010.
 20. **SLABY S (2018)** intérêts de l'ovocyte de *Xenopus laevis* en écotoxicologie ? caractérisation des effets de contaminants environnementaux sur ce modèle alternatif, thèse de doctorat de l'université de l'île, physiologie, biologie des organismes, Population interactions : p (71).
 21. **Vuille I (2002)** -pharmacologie, Ed Canada : pp (240-307).
 22. **Laurence, Marthe, Irène Petit (2002)** efficacité comparée, en laboratoire, du fipronil et de la Deltaméthrine par contact tarsal sur *Glossina morsitans morsitans* et *Glossina palpalis gambiensis*, thèse de doctorat : 2002-TOU3-4116, école nationale vétérinaire Toulouse : p (35-37).
 23. **TOUMI H (2013)** écotoxicité de la Deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna* (Crustacea, Cladocera) : apport de la protéomique dans la recherche de nouvelles cibles cellulaires, thèse de doctorat, en cotutelle entre l'université de Lorraine et l'université de Carthage, écotoxicologie, biodiversité, écosystèmes : p (43-46).
 24. **He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J (1989)** clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning, *Arch. Toxicol* : p (54-58-63).
 25. **INRS (2007)** institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents
-

- du travail et des maladies professionnelles, fiche toxicologique 193 « Deltaméthrine », établie par les services techniques et médicaux de l'INRS, 30 rue Olivier noyer 75680 paris, cedex 14.
26. **EHRHARDT N (2006)** étude de l'activité d'une formulation à 50% de Deltaméthrine sur stomoxys calcitrans a la réunion : résistance et rémanence, thèse de doctorat vétérinaire, TOU 3-4025 : p(12).
 27. **Hamel L, Beghdaoui F (2015)** étude de la biodiversité des moustiques (diptera : culicidae) dans la région de Ghardaïa. Test de sensibilité des lares (L4) de culex pipiens linné, 1778 vis-à-vis de deux pyréthriinoïde de synthèse (Deltaméthrine, cyperméthrine) en conditions contrôlées, entomologie médiale : p(19).
 28. **Indoumady B-Y(2013)** effet de l'exposition à la fumée de cigarette sur le profil oxydatif et la sénescence des différentes sous-populations lymphocytaires T CD4⁺, thèse de doctorat, sciences du vivant (agro paris Tech) : p (62-64) (77) (93-95).
 29. **Benhamdi A (2014)** étude des enzymes de stress oxydatif chez *hédysarum pallidum* Desf, Et *lygeum spartum* L. en réponse à la pollution du sol par l'antimoine, thèse de doctorat biochimie et biotechnologie : p (17-27).
 30. **Zydzorczyk C (2011)** rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte, thèse de doctorat , présentée à l'université d'auvergne, 2011 : p(51-75).
 31. **Hala Y (2008)** l'obésité de l'adolescent libanais : étude épidémiologique et effets d'un exercice aigu et chronique sur le stress oxydant d'adolescentes en surpoids, thèse de doctorat, l'université européenne de Bretagne : p (80-94).
 32. **GARAIT B (2006)** le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires), ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin, thèse de doctorat, université Joseph Fourier, Biologie Cellulaire : p (8) (20-24).
 33. **CARANGE J (2010)** rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection, mémoire de master, université du Québec : p (13-14-22).
 34. **MONGENS M (2013)** origine et conséquences du stress oxydant, thèse de doctorat, école nationale vétérinaire d'Alfort, la faculté de médecine de Créteil : p (13).
 35. **Djeffal A (2014)** évaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « methomyl » chez le rat Wistar : stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C, thèse de doctorat, biochimie appliquée : p (25-28-30).
 36. **BENAMARA F-Z (2017)** stress oxydant et pathologies humaines, thèse de doctorat N=20, pharmacie : p (29-35).
 37. **BELKHEIRI N (2010)** dérivés phénoliques à activités antiathérogènes, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, Chimie-Biologie-Santé : p (32-33-34).
-

38. **Boussekine S (2014)** contribution à l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental, Thèse de doctorat, Biochimie : p (6-7) (18-19).
 39. **Almasiova V., Holovska K., Tarabova L, Cigankova V, Lukacinova A, Nistiar F (2012)** structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate analytical methods in Lyme Borreliosis monitoring. Publication médicale centrale.
 40. **Djellouli F (2013)** Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les diabétiques, J. H. Worth, H.G.J (2006). Fundamental toxicology. The royal society of chemistry publishing. Ukraine. chap 22 pp290-296 en biologie enzymatique activités de nilaparvatalugens. Ecotoxicology and environmental.
 41. **Favier A (2003)** le stress oxydant, intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique : p (5) (108-115).
 42. **Barka B, Nacer D (2018)** effet protecteur de la quercétine contre la toxicité hépatique d'un pesticide Deltaméthrine chez le lapin (*Oryctolagus Cuniculus*), toxicologie : p (28-29).
 43. **SOARES A F (2005)** effets du stress oxydant sur le fonctionnement des adipocytes : adiponectine et prostaglandines, Thèse de doctorat, Biochimie, N° 2005-ISAL 00123 : p (39).
 44. **BOUGUERNE B (2012)** conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose), Thèse de doctorat, Université de Toulouse : p (17-8-15-16).
 45. **Angelos M.G, Mkutala V, K Torres, C.G, Stoner, J.D, Mohammed, M, Oerannan K (2005)** Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. Amj physiology heart circphysiol. : p(290) (341-347).
 46. **Comhair S.A, Erzurum S.C (2000)** Antioxydant responses to oxidant-mediated Lung disease. Amj physic : p (283)(246-255).
 47. **Frances A, Patrik, R (2004)** Type 2 diabète mellitus : not quite exciting enough. Human molecular genetics 13 : p (21-31).
 48. **Ye-Shih H.O, Ye-xiong, Wanchao M.A, Dorothy S (2004)** Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury of biological chemistry.: p (279) (32804-32812).
 49. **Niki L, Reynaert S.W, Aesif, T, Charles G, Irvin M.W (2007)** Catalase over expression fails to attenuate allergic Airways disease in the mouse. The journal of immunology. Vol 178 : p (3814-3821).
 50. **Ait Yahia L, Zemmoura H-D (2014)** étude de l'effet d'un stress oxydatif et le système défensif enzymatique chez le blé dur (*Triticum durum Desf*), mémoire université
-

Constantine 1, Biologie et génomique végétales : p(4).

51. **POISSON C (2013)** rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique, thèse de doctorat, université Paris-SUD 11, Toxicologie : p (117-135-137-137).
52. **Baratli Y (2015)** étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe₃O₄) chez le rat-analyses mitochondriales et du stress oxydant, Thèse de doctorat, Université de strasbourg et Université de Carthage, physiologie animale : p (40-47).
53. **Hammiche V, MERAD R, AZZOUZ M (2013)** plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen, springer- verlag France- Paris ISBN 978-2-8178-0374-6 : p (107-111).
54. **Soufane S (2018)** étude de la toxicité des fruits du *Citrullus colocynthis*, thèse de doctorat, Biochimie : p(1-9) (34).
55. **Bourek Z (2013)** contribution à l'étude phytochimique et effet hémolytique de trois plantes antidiabétiques : *Citrullus colocynthis*, *nerium oleander*, et *ammiodos verticillata*, Mémoire de master, Biochimie appliquée : p (15-18).
56. **Bouiddouch F-Z (2012)** évolution des paramètres biochimiques sériques chez les rats Wistar traités par l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*), thème, Biochimie appliquée : p (8-19).
57. **Azzi R (2013)** contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'ouest algérien : enquête ethno pharmacologique de figuier (*figus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar, thèse de doctorat, Biochimie : p (38-43).
58. **ABBASSIA M (2012)** évolution des paramètres biochimiques sériques chez les rats Wistar traités par l'extrait chloroformique des graines de la coloquinte *Citrullus colocynthis*, Mémoire Biochimie appliquée : p (15-17).
59. **Bobekar k (2012)** toxicité aigüe et effet hypoglycémiant de l'extrait éthanolique des graines de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez les rats 'Wistar', mémoire de master en biochimie appliquée : p (15-17).
60. **Bouazzaoui k (2012)** toxicité aigüe et effet hypoglycémiant alcaloïdes totaux extraits des graines de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez les rats Wistar, thème, Biochimie appliquée : p (19-23).
61. **Chekroun E (2016)** contribution à l'étude phytochimique et recherche d'activités antioxydants et antidiabétique de deux cucurbitacées : *Bryonia dioica* Jacq et *Citrullus colocynthis* (L.) Scharad , thème, substances à visée thérapeutique : p (22-26).
62. **Duke J. A (1978)** The quest for tolerant germplasm. In : ASA spécial symposium 32. Crop

- tolérance to sub optimal I and conditions. Am. SOC. Agron. Madison, WI : p (1-61).
63. **Sadou H, Sabo H, Alma MM, Saadou M, léger CL (2007)** Chemical content of the seeds and physico-chemical characteristic of the seed oils from *Citrullus colocynthis*, *coccinia grandis*, *cucumis metuliferus* and *cucumis prophetarum* of Niger. Bulletin of the chemical society of Ethiopia ,21 : p (323-330).
 64. **Afifi M, Darwish S, Balba S (1973)** Nitrogenous bases of diffèrent organ of *Citrullus colocynthis*. *Planta media*. 24(3) : p (260-265).
 65. **Maatooq G. T, El-Sharkawy S. H, Afifi M. S et Rosazza P. N (1997)** C-P-Hydroxy benzoylglyco- flavones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry* ; 44(1) : p (187-190).
 66. **Al-Yahya M.A, AL-Farhan A.H et Adam S.E.I (2000)** Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *nerium oleander* in rats fitoterapia ; 71 : p (385-391).
 67. **Benmehdi H (2000)** Valorisation de certaines plantes médicinales a activité hypoglycémiantes comme la coloquinte. Mémoire de magistère en chimie organique appliquée. Département de chimie, faculté des sciences, université de Tlemcen.
 68. **SPAR C (2008)** condition d'amélioration des flux informationnels et physiques des banques de sang en France pour faire face aux pénuries, mémoire de master, université paris /panthéon Sorbonne, sciences du management spécialité logistique : p(13).
 69. **Medkour T (2008)** modélisation mathématique et simulation numérique de la polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire, thèse de doctorat de l'université paris XII, Biochimie, Biologie cellulaire et moléculaire : p (2-30-13).
 70. **Medjamia H, Chekalil I, Aouameur k (2018)** la sécurité transfusionnelle et l'hémovigilance a hôpital de sidi bouabida el-attaf, mémoire de master, physiologie cellulaire et physiopathologie : p (2).
 71. **Ould Youcef I, Yadel A (2016)** anémie de l'insuffisance rénale chronique, master en biologie, Analyses Biologiques et Biochimiques : p (3-28).
 72. **Sonnette A (2017)** développement d'un système de prélèvement de poussières pour la mise en place d'un outil alternatif de caractérisation de l'exposition humaine aux polluants organiques et aux métaux à la place du biomonitoring, Ecole doctorale des sciences chimiques ED 222, l'environnement et la santé (ICPEES) : p (40).
 73. **Benallal H (2016)** contribution à l'analyse de quelques paramètres hématologiques chez les rats obesés supplimentés aux microalgues, mémoire de master, université de Tlemcen en physiologie cellulaire et physiopathologie : p (8-9).
 74. **SIBY S (2008)** étude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako, thèse de doctorat, en médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie :
-

p (63-66).

75. **Rahali F-Z (2018)** guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier, Thèse de doctorat en médecine N°15 –MARRAKECH : p (15-32-50).
76. **Drame B (2019)** aspect épidémiologique clinique et biologique de la transfusion sanguine au centre de sante de référence de Banamba, Thèse de doctorat, Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), Médecine : p (10-12).
77. **TRAORE N (2015)** étude de la transfusion sanguine dans le service de maladies infectieuses du CHU du point G, Thèse de doctorat, Faculté de médecine et d'odontostomatologie Bamako (USTTB) : p (36-38).
78. **Farah L, Ghilani M (2007)** techniques d'analyses hématologiques par système vacutainer, mémoire de master, Département de Biologie, Biochimie : p (2).
79. **BERTHET J (2011)** éditeur universitaire européennes EUE, -212p.
80. **Pr. Ag. ELGHEZAL Hatem. (2007)**, le tissus sanguin.3.
81. **KUBAB N, HAKAWATI L, ALAJATI S- Kubab-2- (2015)** Guide des examens biologiques aperçu- autres éditions (guide des examens biologiques).
82. **Dekhili D, R, Nasri F (2018)** contrôle de qualité des plasma frais congelés issus d'un don de sang total au centre de transfusion sanguine du CHU Tlemcen, département de pharmacie, mémoire de master : p (4).
83. **Boukrou L, CHaboub T (2018)** étude préliminaire portant sur l'adsorption de deux pesticides (abamectine et Deltaméthrine) sur quelques biomasses bactériennes sèches mémoire de master, Biotechnologie Microbiologie, Département de Biochimie-Microbiologie : p (1).
84. **DHib A (2011)** validation d'une méthode d'analyse des pesticides dans les tomates fraîches par chromatographie en phase gazeuse associée à un comptage par scintillation liquide, Université de Tunis, centre national des sciences et des technologies nucléaires (CNSTN) : p (1).
85. **CHedik L (2017)** nature et conséquences des interactions entre transporteurs membranaires et pesticides, thèse université de rennes 1, Biologie et sciences de la santé : p (18).
86. **Errami M (2012)** devenir atmosphérique de bupirimate et transfert de ses métabolites (les diazines) dans l'atmosphère, sa dissipation dans les fruits de tomate et sa dégradation électrochimique. Thèse en CO-tutelle, université ibn zohr, science d'ingénieur. qualité de l'environnement : p (1).
87. **CHiali F.Z (2014)** effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides chez le. Thèse de doctorat, département de biologie en physiologie et biochimie de la nutrition : p (9-11).

88. **Willemin M.E (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, université de technologie Compiègne (UTC), biomécanique, bio- ingénierie : p (31-38).
 89. **HENAULT-ETHIER L, MSC¹ (2016)** impacts des insecticides pyréthrinoïde sur la santé humaine et environnementale : ce que l'on sait, ce qu'on ignore et les recommandations qui s'y rapportent, résumé et sommaire basés sur une revue de littérature equiterre. Montréal. Canada : p (5).
 90. **Hocine F-M, Gorine M-A (2017)** évaluation de l'exposition au plomb et cadmium et impact sur quelques paramètres du statut oxydant/ anti oxydant chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage, mémoire de master, département de biologie, toxicologie industrielle et environnementale, Tlemcen : p (1).
 91. **RATELLE M (2014)** étude de la cinétique des pesticides pyréthrinoïde en conditions contrôlées et en milieu de travail dans un objectif de biosurveillance, thèse de doctorat, université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail, toxicologie et analyse du risque : p (3-5).
 92. **Larousse (1997)** encyclopédie des plantes médicinales. Identification, préparation soin. Larousse.
 93. **Organisation mondiale de la santé (OMS) (2016)** résidus des pesticides dans l'alimentation et risques sanitaires.
 94. **Shinde A, Ganu J, Naik P (2012)** effect of free radicals Antioxidants on oxidative stress : A Review/ journal of dental, allied sciences 1(2) : p (63-66).
 95. **Mansar L-N, Makhloufi I (2017)** contribution à l'étude de l'effet oxydant par le sulfate de fer et le tétrachlorure de carbone et l'effet protecteur et antioxydant d'un extrait végétal butanolique et de la vitamine E, mémoire de master, département biologie animale, toxicologie et sante : p(1).
 96. **Halliwell B (2006)** Réactive species and antioxidants. Redox biologie Is a Fundamental, thème of Aerobic life, plante physiologie 141(2) : p (312-322).
 97. **Dormer R.L, Kerbey A.L, McPherson M, Manley S, Ashcroft S.J.H, Schofield J.G, Randle P.J. (1973).**The effect of nickel on secretory systems: Studies on the release of amylase. Insulin and growth hormone. Biochemistry: p (135-140).
 98. **El-Boshy M.E., Risha E.F., Abdelhamid F.M., Moubarak M.S. and Hadda T.B. (2015).** Les effets protecteurs de sélénium contre cadmium induit des troubles hématologiques, immunosuppresseur, le stress oxydatif et les dommages hépato-rénal chez les rats. J .Biol .Med .Trace Elem: p (29) (104-10).
-

99. **El-Demerdash F.M., Yousef M.I. and Radwan F.M.E. (2009).** Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. *Food and Chemical Toxicology*.47: p (249-254).
 100. **Finco D.R. (1997).** Kidney function. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Academic press, San Diego, California. : p (462-478).
 101. **Friedman J.S, González S.A, Tepley C.A, Zhou Q, Sulzer M.P, Collins S.C. and Grime B.W. (2000).** Simultaneous atomic and ion layer enhancements observed in the mesopause region over Arecibo during the Coqui II sounding rocket campaign, *Geophys. Res. Letters*. : p (27) (449-452).
 102. **Harper H.A, Rodwell V.W, Mayes P.A, Cochrum K.C, Grodsky G.M, Martin D.W, Jr., Tyler D.D. and Wallin J.D. (1979).** Review of Physiological Chemistry, 17th Ed. Lange Medical Publications, Los Altos, California, USA *Illus Paper*, XV: p (702).
 103. **Kechrid Z., Dahdouh F., Djabar R.M. and Bouzerna N. (2006).** Combined effect of water contamination with cobalt and nickel on metabolism of albino (Wistar) rats. *Environ. HealthSci. Eng.* 3(1): p (65-69).
 104. **Lauwerys R, Vincent H, Perrine H. et Dominique L. (2007).** Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. Ed. Masson : P (204-223).
 105. **Massanyi P, Toman R, Valent M. and Cupka P.(1995).** Evaluation of selected parameters of a metabolic profile and levels of cadmium in reproductive organs of rabbits after an experimental administration. *Acta Physiologica et Hung.* : p (83) (267-273).
 106. **Navarro C.M, Montilla P.M. Martin A, Jimenez J. and Utrilla P.M. (1993).** Free radicals scavenger and antihepatotoxic activity of rosmarinus. *Plant. Med* : p (59) (312-314).
 107. **Rana S.V., Rekha S. and Seema V. (1996).** Protective effects of few antioxidants on liver function in rats treated with cadmium and mercury. *Indian Journal of Experimental Biology* : p (34) (177-179).
 108. **Pari L. and Murugavel P. (2005).** Role of diallyltetrasulfide in ameliorating the cadmium induced biochemical changes in rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol* : p (20) (493-500).
 109. **Sunderman J R, Kasprzak K.S, Horak E, Giltz P. and Onkelinx C. (1976).** Effect of triethylenetetramine upon the metabolism and toxicity of ⁶³NiCl₂ in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38: 177-188.
 110. **Bierenbaum M.L., Noonan F.J., Machlin L.J., Machlin S., Stier A., Watson P.B., Naso A.M. and Fleischman A.I. (1985).** The effect of supplemental vitamin E on serum parameters in diabetics, post coronary and normal subjects. *Nutr. Rep. Int.* 31(6): 1171-1180.
-

111. **Almadal T.P and Vilstrup H (1988)** Strict insulin treatment normalizes the organic nitrogen contents and the capacity of urea-N synthesis in experimental diabetes in rats *Diabetologica* : p (31) (114-118).
 112. **Njikeutchi F, (2003)** Contribution a l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologique chez le burkinabé adulte.
 113. **Lukaszewicz-Hussain, Lukaszewicz-Hussain A (2010)** Rôle of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity. Short Review. *Pesticide Biochemistry and physiology* : p (98) (145-150).
 114. **Merabbia I, Mouaici R(2016)** Contribution à la recherche de l'effet néphroprotecteur de la vitamine c chez le lapin traite par lambda cyhalothrine, mémoire de master, université Blida 1, département de biologie et physiologie cellulaire, génie biologique : 59p
 115. **Mebarek O, Tamrabet A (2016)** Hematotoxicité de monoxde de fer ($Fe_3 O_4$ -NPs) chez les lapins (*Oryctolagus cuniculus*), mémoire de master, département biologie appliquée, toxicologie.
-

ANNEXES



Annexes



Figure 01 : matériel biologique



Figure 02 :L'extrait (*Citrullus colocynthis*)



Figure 03: traitement de rat Wistar



Figure04 : sacrifice de rat Wistar



Figure 05 : les tubes du sang (rat Wistar)



Figure 06 : les tubes utilisant dans prélèvement de sang (rat Wistar)



Figure 07: Réactif de glucose



Figure 08 : Le réactif d'urée



Figure 09: Le réactif de créatinine



Figure 10 : Réactif Cholestérol



Figure 11: Réactif de Triglycérides



Figure 12 : Réactif de TGO



Figure 13: Réactif de TGP



Figure 14: Réactif de Bilirubine Totale et directe



Figure 15: Réactif L'acide urique

