



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



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Option: toxicologie

Thème:

Neurotoxicité induite par la deltaméthrine chez les rats et l'effet préventif d'un extrait d'une plante médicinale sur cette toxicité

Présenté et soutenu par :

SAADI WAHIBA

AIDOU DI NADJLA

Devant le jury :

Mme. Boussekine Samira	MCA	Université de Tébessa	présidente
Mme. Zeguib Assia	MCB	Université de Tébessa	Examinateur
Menaceur Fouad	MCA	Université de Tébessa	Rapporteur
M. Gasmi Salim	MCB	Université de Tébessa	Co- Rapporteur

Date de soutenance : 28 /06/2020

ملخص :

في هذه الدراسة ، نحن مهتمون بتقييم الإجهاد التأكسدي وفقاً لتجربة درست السمية العصبية ل (deltamethrine) pyr throinoide من جهة ؛ ، على فئران Wistar ، ومن ناحية أخرى التأثير الوقائي والتصحيحي للنبات الطبي ؛ *Melissa officinalis L* ضد هذه السمية .في تجربتنا نستخدم 16 جرذ تم تقسيمهم إلى أربع مجموعات «4 فئران في كل منها » المجموعة الأولى عبارة عن حصة تحكم ، وتم معالجة المجموعة الثانية بمستخلص بلسم الميليسا (100mg/kg/j) ، تم معالجة المجموعة الثالثة بالدلتامثرين (0.32mg/kg /j) وتم معالجة المجموعة الرابعة بالمزيج (DM / MLS) في نفس الجرعات عن طريق الفم لمدة 16 يوماً .ثم يتم فحص المعلمات البيوكيميائية (البروتين) ويتم تقييم معلمات الإجهاد التأكسدي "MDA، GSH ، GPx "تظهر نتائجنا السمية العصبية من قبل المبيدات الحشرية المستخدمة (DM) ، من خلال انخفاض مستويات البروتين ، وهذا بالتوازي مع تثبيط نمو الجسم (انخفاض في الوزن الإجمالي) .على مستوى آخر ، كشفت مراقبة المؤشرات الحيوية للضغوط عن تأثيرات مهمة على DM ، والتي تتجلى في انخفاض الأنشطة ، GST ، GPx و GSH وأيضاً زيادة في معدل MDA. قمنا بتقييم الآثار الوقائية من MLS على المعلمات الأخيرة بعد العلاج مع deltamethrine أظهرت نتائجنا أن بلسم MLS يصحح المعلمات المضطربة المختلفة ويزيل سمية الدلتامثرين إما بشكل فردي أو كخليط.

الكلمات المفتاحية : فئران Wistar . *Melissa officinalis L* . الإجهاد التأكسدي . Deltamethrine .
التسمم العصبي.

Keyword :Wistar rats , *Melissa officinalis L* . Oxidative stress, Deltamethrine ,Neurotoxicity .

Abstract:

In this study we are interested in the evaluation of oxidative stress according to an experiment which studied on the one hand the neurotoxicity of a pyrethroid; deltamethrine, on Wistar rats, and on the other hand the preventive and corrective effect of a medicinal plant; *Melissa officinalis* L against this toxicity. In our experiment we use 16 rats were divided into four batches (4 rats in each): the 1st batch is a control batch, the 2nd batch was treated with the extract of lemon balm (100mg / kg / d), the 3rd batch was treated with deltamethrine (0.32mg / kg / d) and the 4th batch was treated with the mixture (DM / MLS) at the same doses orally for 16 days. Then the biochemical parameters (protein) are assayed and the oxidative stress parameters “GPx, GSH and MDA...” are evaluated. . Our results show neurotoxicity by the pesticide used (DM), through the decrease in protein levels, and this in parallel with an inhibition of body growth (reduction in total weight). On another level, the monitoring of stress biomarkers has revealed important effects for DM, which is manifested by a decrease in activities, GST, GPx and GSH and also an increase in the rate of MDA. On another level , we evaluated the preventive effects of MLS on recent parameters after treatment with deltamethrine. Our results have shown that lemon balm corrects the various disturbed parameters and eliminates the toxicity of deltamethrine either individually or as a mixture.

Keyword :Wistar rats , *Melissa officinalis* L. Oxidative stress, Deltamethrine ,Neurotoxicity .

Résumé :

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'évaluation du stress oxydant selon une expérimentation qui étudiée d'un coté la neurotoxicité d'un pyréthrinoïde ; la deltaméthrine, sur les rats Wistar, et d'un autre coté l'effet préventif et correcteur d'une plante médicinale; la *Melissa officinalis* L contre cette toxicité. Dans notre expérimentation on utilise 16 rats ont été réparties en quatre lots (4 rats dans chacun) : le 1^{er} lot est un lot témoin, le 2^{ème} lot a été traité par l'extrait de la mélisse (100mg/kg/j), le 3^{ème} lot a été traité par la deltaméthrine (0.32mg/kg /j) et le 4^{ème} lot a été traité par la mixture (DM/MLS) aux mêmes doses par voie orale pendant 16 jours. Puis on fait le dosage des paramètres biochimiques (protéine) et évaluée les paramètres du stress oxydant« GPx, GSH et MDA... ». .

Nos résultats montrent une neurotoxicité par le pesticide utilisés (DM), à travers la diminution du taux de protéines, et ce parallèlement à une inhibition de la croissance corporelle (réduction du poids total). Sur un autre plan le suivi des biomarqueurs de stress a révélé d'importants effets pour la DM, qui se manifeste par une diminution des activités, GST, GPx et de GSH et également l'augmentation du taux de MDA.. Sur un autre plan, nous avons évalué les effets préventifs de la MLS sur les paramètres récents après le traitement par la deltaméthrine. Nos résultats ont démontré que la mélisse corrige les différents paramètres perturbés et élimine la toxicité du deltaméthrine soit individuellement ou sous forme de mixture.

Mots_clés : Rats Wistar, *Melissa officinalis* L, Deltaméthrine, Neurotoxicité, stress oxydatif .

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH EL KARIM** et le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qui nous a donné durant toutes les années d'études. Nous remercions du profond du cœur : Mr. **GASMI SALIM** pour son aide et les précieux conseils nous a apportés. Nous remercions grandement.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à Mr. **MENACEUR Fouad** qui a Bien voulu diriger ce travail Nous tenons à remercier Dr. **Boussekine Samira** et Dr. **Zeghib Assia** d'avoir accepté de faire partie de du jury. L'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner ce travail. Nous remercions tous les enseignants de département "Biologie" Nous remercions aussi tous les personnels de laboratoire surtout Mme **Karima, Nardjes, Souad** Et en fin j'oublierai de dédie toutes mes amies et collègues de toxicologie de cette promotion **2019/2020**.

Dédicaces

Au nom d'Allah le clément et le miséricordieux

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chères parents, ma merveilleuse mère, que j'adore à en mourir qui ma tout donné jusqu'à là.

Mon adorable et gentil père qui ma tout donné sans rien recevoir en parallèle.

Avant tous et partout, Qui m'ont tout donné sans contrepartie.

Et qui ont été toujours pour moi dans toute Les circonstances.

A mes Frères et mes soeurs

A toute ma famille

Pour leurs compréhensions et leurs encouragements

A tous mes amies et A mon binôme Nadjla

A tous les étudiants de la promotion de master II Toxicologie

Wahiba

Dédicaces

***Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la
santé,***

la patience et le courage pour réaliser ce travail.

Je dédie ce modeste travail

***A mes très chères parents pour leur soutien moral et matériel pendant
tout ma vie et surtout durant mes études.***

***A ma sœur Wafa et mes frères Chamseddine
et Malek pour leur aide.***

***A mon mari Yacine qui m'a beaucoup aidée et soutenu pendant toute la
période d'étude ,et pour l'intérêt qu'il m'a porté ,ainsi que pour leur aide
et précisions.***

A toute ma famille surtout Ziad et Monia.

A mes proches amies et A mon binôme Wahiba.

Et a tout les autres collègues et les enseignants de mon promotion de

Master 2 Toxicologie 2019/2020.

Nadjla

Liste des Tableaux :

Tableau	Titre	Page
01	Principales propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine	10
02	Principales espèces réactives oxydantes (ERO) organiques Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote	20

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
01	la dispersion des pesticides dans l'environnement	07
02	Structure moléculaire de la Deltaméthrine	09
03	shéma d'un neurone du système nerveux central.neurone multipolaire comportant plusieurs troncs dendritiques et un axone myélinisé	15
04	Structures et formes des cellules gliales	15
05	Mode de transmission de l'information nerveux	16
06	Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants	19
07	La peroxydation lipidique non enzymatique	22
08	Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation »	23
09	Principales classes de dommages de l'ADN due au stress oxydatif	24
10	Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule	25
11	<i>Melissa officinalis</i> L	29
12	Feuilles et fleurs de Mélisse	30
13	les rats de l'expérimentation	33
14	La deltaméthrine	34
15	La <i>Melissa officinalis</i>	35
16	Plante fraîche	35
17	Séchage de la plante	35
18	Dispositif d'Extraction par hydrodistillation type Clevenger	36
19	Protocole expérimental	38
20	Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités durant 16 jours par le pesticide et à la Mélisse. (A) : changement cinétique du poids. (B) : Différence entre poids initial et final.	42

21	Evolution du gain de poids corporel (GP) chez les rats témoins et traités après 16 jours de traitement par le pesticides et la Mélisse.	43
22	Variation du taux moyen des protéines cérébrale (mg/ml) chez les rats trairées pendant 16 jours par la DM et MLS .	44
23	Variation du taux moyen des GSH cérébrale (mol/mg) chez les rats traités durant16 jours par la DM et la Mélisse.	45
24	variation de l'activité du GPx au niveau cérébrale (mol/mg/min) chez les rats Traités par DM et la MLS pendant 16 jours	45
25	Taux de MDA (mol/mg) chez les rats traités durant 16 jours par la DM et la Mélisse	46
26	variation de l'activité du GST au niveau cérébrale (mol/mg/min) chez les rats Traités par DM et la MLS pendant 16 jours	47

Liste des abréviations :

μmol	Micromoles
O ₂ ^{•-}	Ion superoxyde
ACh	Acétylcholine
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ca ²⁺	calcium
CAT	Catalase
CDNB	1-chloro, 2,4-dinitrobenzène
CL50	Concentration létal 50
CO ₂	Dioxyde de carbone
Cu	Cuivre
DDT	Dichloro-diphényl-trichloro-éthane
DJA	Dose journalière admissible
DL50	Dose mortel 50
DM	Deltamethrine
DTNB	Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque ou réactif d'Ellman.
E	Extrait
EOA	Espèces Oxygénées Activées
ERN	Espèces Réactives de l'Azote
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydée
GST	Glutathion-S-transférase
H	hydrogène
HAP	Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
HCH	Hexachloro-cyclo-hexane
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
MDA	Acide Malon-dialdéhyde
mg	Milligramme
mmol	Milimole
MLS	La <i>Melissa officinalis</i> L
NADPH	Nicotinamide-adéninedinucléotide-phosphate réduit.
O ₂ ^{•-}	Radical superoxyde (anion superoxyde)

OH• Radical hydroxyle
OMS Organisation Mondiale de la Santé
OP Insecticides organophosphorés
PCBs Poly-chloro-biphényle
POPs Polluants Organiques Persistants
RL Radicaux Libres
SN Système nerveux
SNC Système Nerveux Central
SNP Système Nerveux Périphérique
SOD Super oxyde-dusmitase
T Témoin
TBA L'acide thiobarbiturique
TCA Trichloroacétique.
TCP trichloro)pyridinol
TMB 3,3', 5,5' Tetraméthylbenzidine
UI Unité international
UV Ultra Viole

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre 01: Les pesticides

1. Généralité sur les Pesticides.....	4
1. 1. Définition des pesticides.....	4
1. 2. Classification des pesticides.....	4
1. 3. L'intérêt d'utilisation des pesticides.....	5
1. 3.1. En agriculture.....	5
1. 3.2. En domestiques.....	5
1. 3.3. En médecine.....	6
1. 4. Devenir des pesticides dans l'environnement:.....	6
1. 5. Possibles modes d'expositions de l'homme aux pesticides.....	7
1. 5.1. Exposition professionnelle.....	7
1. 5.2. Exposition non professionnelle:.....	8
1. 5.3 Exposition de l'enfant.....	8
2. Les pyréthrinoïdes.....	9
2. 1. La Deltamethrine.....	9
2. 2. Propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine:.....	10
2. 3. La toxicocénitique de deltaméthrine:	10
2. 4. La toxicodynamique de Deltaméthrine:	11
2. 5. La toxicité de Deltaméthrine.....	12

Chapitre 02: Neurotoxicité

1. Généralité sur la neurotoxicité:	14
1. 1. Le cerveau	14
1. 1.1. Histologie du cerveau:	14
1. 1.2. Physiologie du cerveau:	14
2. Généralité sur le système nerveux :	16
2. 1. Le flux nerveux et l'intégration synaptique:.....	16
2. 2. Les neurotransmetteurs:.....	17
3. Neurotoxicité du deltamethrine	17

Chapitre 03: Relation entre la deltaméthrine et stress oxydant

1. Le stress oxydant	19
1. 2. Les Sources des radicaux libres:	19
1. 2.1. Définition.....	19
1. 2.2. Sources des radicaux libres:	20
1. 3. Les cibles des Radicaux libres :	21
1. 3.1. Les cibles lipidiques:	21
1. 3.2. Les cibles non lipidiques.....	22
1. 4. Implication Du Stress Oxydant Dans Les Pathologies.....	24
2. Les antioxydants:	25
2. 1. Définitions:	25
2. 2. Mécanisme d'action des antioxydants	25
2. 3. Le système antioxydant enzymatique:	25
2. 4. Le système antioxydant non enzymatique:.....	27

Chapitre 04: Melissa officinalis L.

1. Généralité sur La melissa Officinalis L :	29
1. 1. Définition de Melissa Officinalis:	29
1. 2. Classification:	30
1. 3. Principaux effets:	30
1. 4. Les Compositions chimiques:	31
1. 5. L'utilisation:.....	31

Partie Expérimentale

Chapitre 01 : Matériel et méthode

1. Matériels.....	33
1. 1. Matériel biologique.....	33
1. 2. Matériel Chimique:	34
1.2.1 La deltaméthrine	34
1.2.2 L'extrait de Melissa officinalis L.....	34
2. Méthodologie:	37
2. 1 Entretien des animaux:	37
2. 1.1 Répartition et traitement des rats:	37
2. 1.2 Préparation des échantillons cytosoliques:	39
2. 2 Evaluation des paramètres stress oxydatif:.....	39
2. 3 Evaluation des paramètres biochimiques:	41
3. Analyses statistiques:	41
4. Resultats:.....	42
4. 1. Effets de la DM et la MLS sur les paramètres de la croissance globale des animaux:	42

4. 1 . 1 .Poids corporel	42
4.1. 2.Gain de poids (GP)	43.
4 .2 Effet du traitement (DM et MLS) sur les paramètres biochimiques.....	43
4.2. 1.Effet de DM et MLS sur les métabolites	43
4. 2. 2 L'effet de traitement (DM/MLS) sur le status redox:	44
5.Discussion.....	48
Conclusion	
Références bibliographies Annexes	

INTRODUCTION

Introduction

L'utilisation des pesticides est un problème majeur de santé publique, tuant au moins 250-370,000 personnes chaque année. (**Behrend et al., 2003 ; Ehrmann, 2012**).

Les produits phytosanitaires ou pesticides sont utilisés contre différents types d'agresseurs qui peuvent être des virus, des bactéries, des champignons, des plantes (mauvaises herbes), des invertébrés (exemple : insectes, acariens, nématodes) et des vertébrés (exemple : rongeurs, oiseaux). Les pesticides sont regroupés en trois grandes familles, les herbicides, les insecticides et enfin les fongicides (**Ehrmann, 2012**).

Les études épidémiologiques montrent aussi les personnes exposées aux pesticides ont plus de risque de développer de nombreuses maladies telles que le cancer, les malformations congénitales, les problèmes d'infertilité, les problèmes neurologiques ou encore un système immunitaire affaibli (**Baldi and Lebaily, 2007**).

Dans les années 1990, le retrait des organophosphorés dû à leur toxicité a conduit à une augmentation de l'utilisation des pyréthriinoïdes. Cependant leurs effets neurotoxiques, immunitaires, hépatiques et endocriniens potentiels en font des composés à surveiller pour assurer la santé de la population. Les pyréthriinoïdes furent parmi les molécules synthétiques analogues aux pyréthrines naturelle dont la structure chimique a été modifiée afin d'augmenter leur activité (**Housset et Dickmann, 2009**). Parmi les produits de cette famille la perméthrine, la cyperméthrine et la deltaméthrine (DM) . qui est un composé fortement lipophile utilisé comme insecticide bloquent la fermeture des canaux sodium voltage-dépendants (**Rodríguez et al., 2016**).

Le stress oxydant est devenu un phénomène d'actualité, en effet, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce concept qui est, de nos jours, jugé, comme une

situation physiologique impliquée dans la plupart des maladies humaines.

Le stress oxydant correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire. il se définit

comme étant le résultat d'un déséquilibre du rapport entre les radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants dont dispose la cellule, avec comme conséquence l'apparition des dégâts souvent irréversible pour la cellule (**Pincemail et al., 2002**).

De nombreux xénobiotiques, tels que les pesticides, peuvent causer un stress oxydatif conduisant à la génération de ROS et l'altération des antioxydants ou les piègeurs des radicaux d'oxygène libres dans les systèmes enzymatiques des organismes. Les ROS, comme les radicaux des ions superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et le très réactif

radical hydroxyle (OH) peuvent réagir avec les macromolécules biologiques sensibles (Livingstone, 2001 ; Nordberg and Arnér, 2001 ; Shi et al.,2005) .

Le travail que nous avons abordé se situe dans le cadre générale de l'étude de la neurotoxicité des pyréthriinoïdes. Pour cela nous nous sommes proposés de faire une étude sur la Deltaméthrine et par conséquent les effets de la toxicité par ce dernier sur le cerveau .

Parmi eux les anticonvulsivants qui sont des plantes medicinales pour sellage des crises épileptiques, *Melissa officinalis* L est l'un des plus utilisés a fin d'évaluer le type d'interaction entre la la Mélisse et la DM chez les souris, nous avons utilisée la DM comme un facteur épileptique et la Mélisse en tant qu' agent anti épileptique.

Ainsi l'évaluation de l' effet neurotoxique de cette plante chez les souris L'influence des différents traitements ont été analysés Par :

- L'évaluation de certains paramètres biochimiques et métaboliques.
- L'exploration du profil du stress oxydant, cérébral.

Et enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats.

**PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE**

2. Généralité sur les Pesticides:

1. 1. Définition des pesticides:

Le terme de pesticide provient du mot anglais « pest » qui désigne toute espèce végétale ou animale nuisible aux activités humaines. Les pesticides regroupent un nombre important de molécules (**Bonan and Prime, 2001**). "Pesticides" est une appellation générique couvrant toutes les substances (molécules) ou produits (formulations) qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications (**Ramade, 2002**). Les pesticides, appelés aussi produits phytosanitaires, produits agropharmaceutiques ou bien même produits antiparasitaires (**Periquet, 2004**).

2 2. Classification des pesticides

Les pesticides, aujourd'hui sur le marché, sont caractérisés par une telle variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activités, ce qui rend leur classification assez complexe (**Cietap, 2003**). D'une manière générale, les substances actives peuvent être classées soit en fonction de la nature de l'espèce à combattre (1^{ère} système de classification), soit en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose (2^{ème} système de classification), soit en fonction de leur persistance dans l'environnement (3^{ème} système de classification), et soit en fonction de leur effet neurotoxique (4^{ème} système de classification).

a) Le 1^{ère} système de classification: les pesticides sont divisés en herbicides désignés pour tuer les mauvaises herbes ; en insecticides pour combattre les insectes ; en fongicides qui luttent contre les champignons ; en acaricides pour tuer les acariens ; en hélicides ou molluscicides pour éradiquer les nématocères ; en rodenticides ou raticides pour combattre les rongeurs vertébrés (**Guler et al., 2010 ; Toumi, 2013 ; Utip et al., 2013**).

b) Le 2^{ème} système de classification: les pesticides peuvent être des organochlorés, organophosphorés, organostaniques, carbamates, benzimidazoles, triazoles, pyréthrinoides de synthèse, néonicotinoides, pyrimidines et autres (**Testud et Grillet, 2007 ; Guler et al., 2010**).

c) Le 3^{ème} système de classification: Les pesticides sont classés en deux types principaux :

-Les pesticides conservatifs (persistants) : qui ne sont pas éliminés du milieu, qu'ils

soient dissous dans l'eau ou fixes sur le matériel particulaire. Ce sont des pesticides organiques non biodégradables (**Belhaouchet, 2014**). La classification de Polluants Organiques Persistants (*POPs*) regroupe tous ces polluants conservatifs tels que les HAPs, PCBs, dioxines, furans, dieldrine, chlordane, DDT, HCH, HCB, lindane, endrine, aldrine, Mirex, toxaphene, chlordeone, heptachlore. La production et l'utilisation de ces pesticides ne sont pas autorisées par plusieurs conventions internationales à cause de leur risques sur l'homme et l'environnement (**Ademe, 2004 ; Toumi, 2013 ; Utip et al., 2013**).

-Les pesticides non conservatifs (non persistants) : qui à terme, disparaissent dans peu de temps à cause de leur biodégradabilité rapide tels que certains OP, pyréthrinoïdes, néonicotinoïdes et biopesticides (**Belhaouchet, 2014**).

d) Le 4^{ème} système de classification: Les cas d'empoisonnement aigue avec ces molécules démontrent leur caractère hautement neurotoxique. Les effets neurotoxiques peuvent être classés en quatre groupes principaux : **(1)** ceux qui causent une perte des neurones par apoptose ou nécrose (neuropathies) ; **(2)** ceux qui entraînent une dégénérescence des axones (axonopathies) ; **(3)** ceux qui altèrent la structure de la myéline (myélinopathies) ; et **(4)** ceux qui affectent la neurotransmission, en interférant avec la libération ou la recapture des neurotransmetteurs, ou en agissant comme agoniste/ antagoniste de récepteurs. en agissant comme agonistes des récepteurs de l'acétylcholine (ACh), (GABA) (**Lush ., Li et al ., 1998**).

2. 3. L'intérêt d'utilisation des pesticides:

Le monde agricole a connu une révolution qui l'a progressivement fait passer à une activité industrielle. L'augmentation des rendements s'est faite en parallèle à une utilisation intensive de produits phytosanitaires (**Karami et al., 2011**). Aujourd'hui, on assiste à une explosion de l'utilisation de ces produits souvent désignés avec une nuance péjorative par le public sous le terme de « pesticide » dans plusieurs domaines, agricole domestique, l'industrie et en médecine, comme indiquées en dessous (**Rajapakse et al., 2012**).

1. 3.1. En agriculture:

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et à la conservation de culture et produit agricoles ainsi que pour le traitement des locaux, elle a fortement contribué à l'amélioration des rendement agricoles et permit un énorme progrès dans la maitrise des ressources alimentaires (**Buckley et al., 2011**).

1 3.2. En domestiques:

Souvent utilisée dans des applications comme la protection du bois contre les

champignons ou les termites, les insecticide ménagers (les mouches, les moustiques) les produits antiparasitaires (anti-acariens, antipuces ...etc.) (**Truchon et al., 2012**).

2. 3.3. En médecine

Les pesticides sont utilisés dans ce domaine pour améliorer la santé publique, luttant contre les insectes, vecteurs de pathologies contre certaines maladies comme paludisme, typhus et autres épidémies (**Benziane., 2012**).

1. 4. Devenir des pesticides dans l'environnement:

Les recherches consacrées à la dispersion des pesticides dans l'environnement ont prouvé la présence de ces produits dans plusieurs point de la biosphère qui n'ont subit aucun traitement (**Van Der Werf, 1996**).

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des produits phytosanitaires, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement, principalement dans l'air par dérive sous forme de gouttelettes ou sur le sol (**Pimentel, 1995**). Ils peuvent alors être soumis à différents processus :(**Ineris, 2005**)

- la photo-dégradation (**Marcheterreet al., 1988**).
- la dégradation par le phénomène d'hydrolyse aqueuse (**Wolfe et al., 1990**) ou de biodégradation grâce aux micro-organismes présents dans le sol (**Colin, 2000**).
- la rétention dans le sol jusqu'à la formation de résidus liés (adsorption) (par exemple l'accumulation des fongicides à base de cuivre dans les sols).
- le transport vers d'autres compartiments environnementaux par des processus Physicochimiques(**VanDerWerf,1996**).

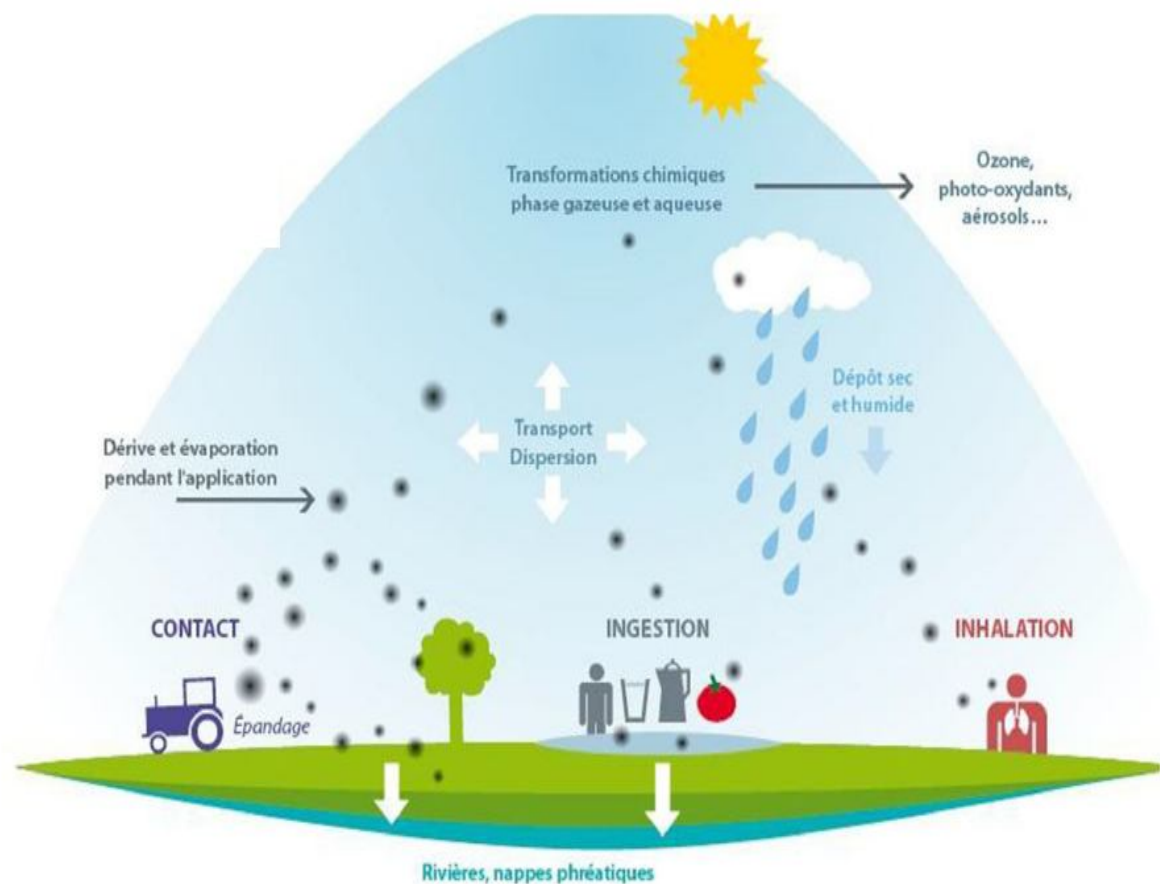


Figure01: la dispersion des pesticides dans l'environnement(Van Der Werf, 1996).

1. 5. Possibles modes d'expositions de l'homme aux pesticides:

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale (Fagot et Larrat, 2002).

1. 5.1. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides.

L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (**CPP, 2002**).

1. 5.2. Exposition non professionnelle:

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation. Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau (**CPP, 2002 ; Commission of the European Communities,2007**).

1. 5.3 Exposition de l'enfant:

L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, in vitro via le placenta suite à l'exposition de la mère (**Saunders et al., 2004**), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou habiter dans une zone agricole) ou via le lait maternel (**WHO, 2004; Jurewicz et al., 2006**) et l'alimentation (**CEC, 2002**), soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés. Il est à noter que l'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (**Lu et al., 2006**).

2. Les pyréthrinoïdes

Les pesticides pyréthrinoïdes sont des insecticides largement utilisés. D'ailleurs, ils font régulièrement une apparition dans l'actualité, la dernière en date du 23 juin 2014 sur les ondes de Radio-Canada (**Radio-Canada, 2014**) et faisant référence à l'étude associant l'exposition aux pyréthrinoïdes et les risques d'autisme (**Shelton et al., 2014**). Les pyréthrinoïdes sont des composés synthétiques organiques ayant un degré élevé de solubilité dans les lipides (lipophilie). Ces molécules sont classées comme étant de type I ou de type II, selon le substituant de la moitié alcool ou acide de la molécule similaire à la pyréthrine. Cette substitution va également influencer l'effet toxique. Le groupe I est défini de manière assez large et comprend l'alléthrine, la perméthrine et la resméthrine (**Matsuo et Mori, 2012; Soderlund et al., 2002**), contenant un groupement qui peut être soit un phénoxybenzyl, soit un alcool halogéné. Les pyréthrinoïdes de type II sont plus étroitement définis en fonction de leur structure chimique et contiennent en particulier un groupement alcool α -cyano 3-phénoxybenzyl. Aussi, certains pyréthrinoïdes de type II possèdent une modification de la portion acide de la molécule afin d'inclure un cycle phényle (**Bloomquist, 2013**). La bifenthrine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la fenpropathrine, le fenvalérate et la téfruthrine ont été classés sous le groupe des pyréthrinoïdes de type II (**Matsuo et Mori, 2012; Soderlund et al., 2002**).

2. **1. La Deltaméthrine:** est un composé fortement lipophile à action rapide par contact et ingestion et utilisé comme insecticide dont les canaux sodiques sont les principales cibles (**Rodríguez et al., 2016**). On note également l'arrivée d'un nouveau membre de la génération d'insecticides appartenant à la famille des néonicotinoïdes en l'occurrence l'acetamipride (AC) (**Chakroun et al., 2016**).

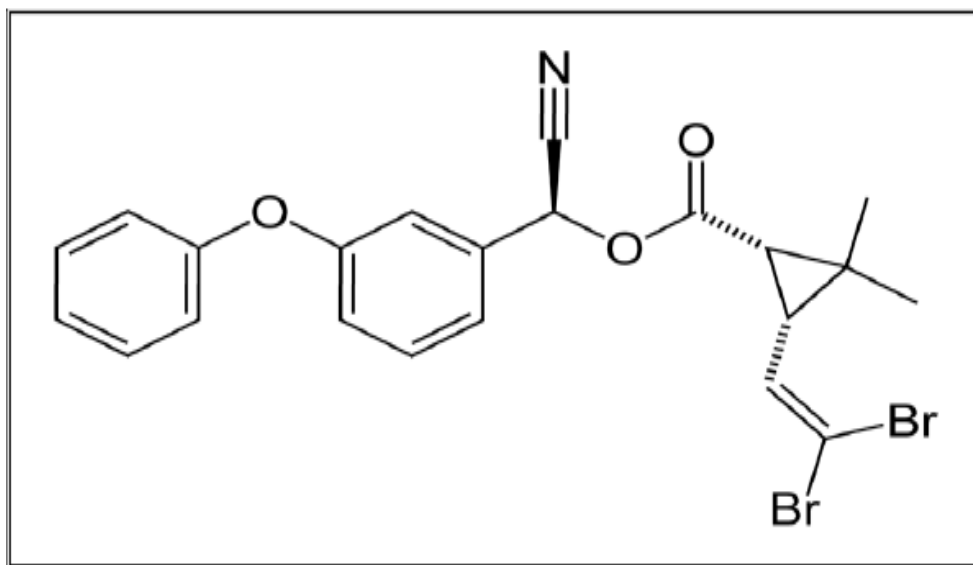


Figure02: Structure moléculaire de la Deltaméthrine (ANSES. 2010).

3 2. Propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine:

Tableau 1 : Principales propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine (* rubrique *Hazardous Substances Data Bank* disponible sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, ** INRS (2007), *** Directive 98/8/EC concerning the placing biocidal products on the market (2011)).

Caractéristiques	
Nom chimique	(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate de (S)- α -cyano-3-phénoxybenzyle
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
Type de pesticides	Insecticide et ecto-parasiticide
Groupe chimique	Pyréthrinoïdes
Masse molaire (g/mol)	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)	≤0.002 à 25°C
Pression de vapeur (mmHg)	9.3.10 ⁻¹¹ (25°C)
Constante de d'adsorption (koc)	204000 à 577000
Coefficient de partage octanol-eau log kow	6.20
Constante de henry (Pa m ³ mol ⁻¹)	4.99 10 ⁻⁶ à 25°C

2. 3. La toxicocénitique de deltaméthrine:

✓ Absorption

L'absorption de deltaméthrine peut se faire au niveau gastro-intestinal, au niveau pulmonaire ou cutané pour atteindre la circulation sanguine. C'est une molécule très peu hydrosoluble. Leur lipophilicité favorise leur transfert à travers les membranes épithéliales. Lors d'une exposition orale, entre 40 et 60 % de la dose est absorbée (INRS, 2010).

Peu de données sont rapportées pour une exposition par inhalation et aucune estimation de la fraction absorbée par cette voie n'a été publiée.

✓ Distribution

La deltaméthrine ont la capacité de traverser les membranes, dont la barrière hémato-encéphalique. Suite à une exposition orale, ces molécules subiront un effet de premier passage

au foie et se dégraderont en métabolites secondaires dans le foie plus rapidement. À partir de données provenant de résultats expérimentaux chez le rat exposé par voie orale à la deltaméthrine, l'équipe de recherche de (**Kim et al**). 2008 a estimé que 0,3% de la dose systémique absorbée atteignait le cerveau. Ces auteurs ont aussi montré une accumulation de la deltaméthrine dans les tissus adipeux, la peau et les tissus musculaires de cette substance chimique lipophile (quelques minutes) avec un relargage proportionnellement plus lent (heures à jours).

✓ **Métabolisme**

La deltaméthrine est rapidement dégradé au niveau hépatique pour être transformés en acide 3-phénoxybenzoïque, acide décamétrique (ou acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou cis-Br₂CA). Les métabolites oxydés sont ensuite sulfo- ou gluco-conjugués, Les métabolites générés ainsi sont alors conjugués et excrétés principalement dans l'urine au bout de quelques jours (**Eadsforth et al., 1988; Kaneko et Miyamoto 2001; Kühn et al., 1999; Leng et al., 2006a; Tomalik-Scharte et al., 2005; Wollen et al., 1992**).

✓ **Élimination**

L'excrétion de deltaméthrine se fait principalement par l'urine. La deuxième voie d'excrétion est l'élimination fécale. Près de 50 % de la dose administrée est éliminé sous forme de métabolites urinaires tandis que l'élimination fécale se situe entre 10 à 26 % de la dose absorbée (**INRS, 2010**). La deltaméthrine peut être éliminée soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br₂CA, soit sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 13,5 heures (**IPCS, 1990 ; INRS, 2007 ; Shivanoor et David, 2014**).

2. 4. La toxicodynamique de Deltaméthrine:

La Deltaméthrine ont un effet sur le système nerveux central et périphérique, en raison d'une ouverture prolongée des canaux sodiques (**Kühn et al., 1999**). Le mode d'action est bien détaillé dans plusieurs études biochimiques. La deltaméthrine augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium, ce qui prolonge l'influx nerveux et augmentent le temps de repolarisation des cellules (**Bloomquist, 1993; Gotoh et al., 1998; Soderlund et Knipple, 1995**). Il a aussi été démontré que certains pyréthriinoïdes bloquent les récepteurs GABA (**Soderlund et al., 2002**), qui est un inhibiteur de neurotransmetteurs et donc ces pyréthriinoïdes prolongent d'autant plus l'influx nerveux en empêchant la boucle de rétroaction inhibitrice de neurotransmetteurs. La différence de toxicité entre l'insecte et l'humain repose sur l'hétérogénéité des sous-unités α des canaux sodique chez les mammifères alors que l'insecte n'a qu'un type de sous-unité, vulnérable aux Deltaméthrine (**Hong et Ganetzky, 1994**).

4 5. La toxicité de Deltaméthrine:

- **Toxicité aigüe:**

Des cas d'intoxication aiguë ont été décrits lors d'ingestions accidentelle ou volontaire de deltaméthrine mais aussi lors d'expositions cutanées accidentelles d'origine professionnelle. Dans ces cas, les symptômes le plus souvent réversibles en quelques heures, peuvent associer des céphalées avec asthénie, des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, des signes d'irritation des voies aériennes supérieures associés ou non à une dyspnée ; lors d'intoxications aiguës massives, parfois mortelles, des signes neurologiques à type de vertiges, d'ataxie, de myoclonies, de convulsions voire de coma peuvent être observés ; leur traitement est symptomatique.

Lors de projections cutanées de deltaméthrine, on peut observer des paresthésies avec sensation de brûlure apparaissant plusieurs heures après l'exposition et persistant quelques heures, mais aussi des signes d'irritation cutanée. Un auteur rapporte une urticaire de contact à la deltaméthrine, confirmée par patch-test, observée chez 2 personnes d'un groupe de 25 travaillant dans la formulation de la deltaméthrine en aérosol.

Un cas de réaction allergique à type d'anaphylaxie avec bronchospasme est également décrit **(Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES)**.

- **Toxicité chronique:**

Chez l'utilisateur mal protégé, ce sont surtout des dysesthésies qui sont observées, principalement faciales, à type de sensation de chaleur ou de brûlure avec prurit (sans éruption cutanée associée) apparaissant dans les 30 minutes après l'exposition et réversibles spontanément en quelques heures ; elles sont exacerbées par la chaleur ou le contact avec l'eau froide, par l'humidité et la transpiration ; des signes d'irritation transitoires, cutanée, oculaire et des voies aériennes supérieures (écoulement nasal, toux) sont également décrits. Il n'est pas rapporté d'atteinte rénale, hépatique ou hématologique majeure que l'on puisse associer avec certitude à la deltaméthrine, lors d'expositions chroniques. **(Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES)**.

Chapitre 02: La Neurotoxicité

1. Généralité sur la neurotoxicité:

2. 1. Le cerveau: est une masse de matière nerveuse qui remplit l'intérieur de la tête, est partagé en deux portions. L'une volumineuse occupant toute la partie supérieure du crâne, c'est le cerveau proprement dit; l'autre plus petite et placée au-dessous, c'est le cervelet. L'extérieur du cerveau offre un grand nombre de bosselures contournées, plus ou moins nombreuses suivant les individus, et séparées par de profonds sillons. Cette disposition a fait croire à quelques auteurs que le cerveau n'était qu'une large membrane repliée sur elle-même. Il utilise environ 20% de la consommation totale d'oxygène au repos. La mort encéphalique, dénommée aussi mort cérébrale, correspond à un état d'inconscience totale, en dehors de toute thérapeutique réductrice de la fonction du système nerveux central. Il persiste plus ou moins certaines fonctions végétatives. (Pirre kamina 2013).

1. 1.1. Histologie du cerveau:

le cerveau présente une fente sagittale médiane, la fissure longitudinale, qui le partage en deux hémisphères, droit et gauche.

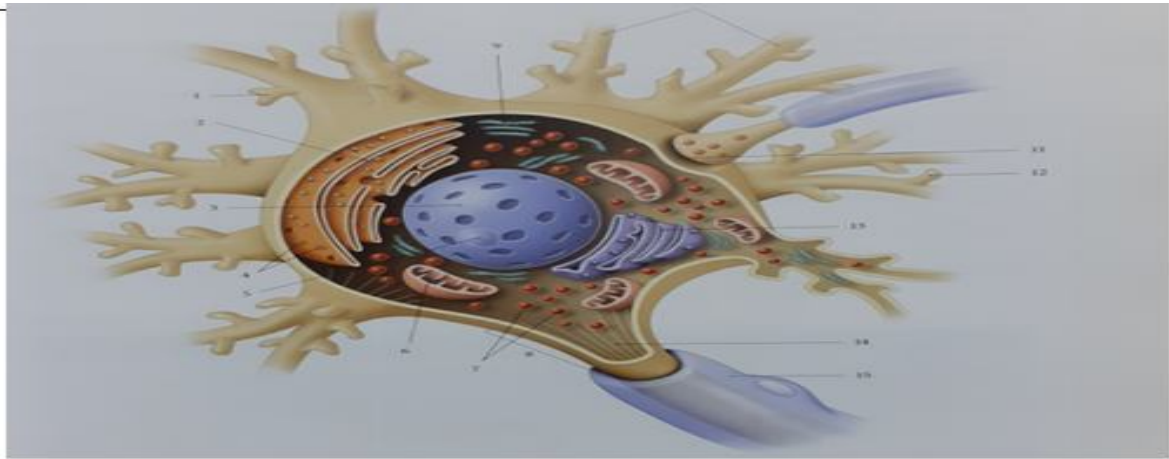
Les hémisphères cérébraux sont unis au niveau de leur face médiale par une commissure, le corps calleux. La surface du cerveau est irrégulière, creusée par des sillons délimitant des *gyrus*. Chaque hémisphère Cérébrale est subdivisé en lobes et présente:

- a) **Une couche périphérique**, constituée de substance grise, le pallium ou cortex cérébrale;
- b) **Une substance blanche centrale**, traversée par les voies nerveuses et comprenant les capsules interne, externe et extrême.
- c) **Une substance grise centrale**, formée d'amas de péricaryon, les noyaux basaux: le corps strié, le noyau caudé, le noyau lenticulaire, le claustrum et le corps amygdaliode.
- d) **Une cavité centrale**, le ventricule latéral. (Pirre kamina 2013)

21.2. Physiologie du cerveau:

Le névraxe est constitué de deux catégories de cellules, les cellules nerveuses ou les neurones, et les cellules gliales:

- **Les cellules nerveuses, ou neurones:** est formée d'un corps cellulaire (soma ou périkaryon) et de prolongements. ces prolongements sont deux types : les dendrites et l'axone:
 - ✓ **Les dendrites:** sont des prolongements de longueur variable de calibre généralement plus gros que celui de l'axone.
 - ✓ **L'axone:** a un calibre allant de 1 à 20 µm. Sa longueur s'avère extrêmement variable selon le type de neurone (neurone à projection locale ou neurone à projection plus lointaine).



- 01-gémule dendritique
- 02-réticulum endoplasmique
- 03-noyau
- 04-ribosomes
- 05-nucléus
- 06-mitochondrie
- 07-granules sécrétoires
- 08-colliculus axonal

- 09-substance chromatophile du neurone (corps de Nissl)
- 10-dendrites
- 11-synapse
- 12-spicule dendritique
- 13-complexe golgien
- 14-microtubules
- 15-neurolemmocyte

Figure03: schéma d'un neurone du système nerveux central. neurone multipolaire comportant plusieurs troncs dendritiques et un axone myélinisé chez les rats (Arne schafler, Nicole menche 2004).

• **Les cellules gliales:** jouent un double rôle de soutien mécanique et métabolique du tissu nerveux. Ces cellules (chaque catégorie comportant elle-même des types cellulaires variés). Ont une morphologie et des propriétés fort différentes. Elle constituent, avec les vaisseaux nourriciers (artères et veines de drainage), l'ensemble du tissu nerveux.

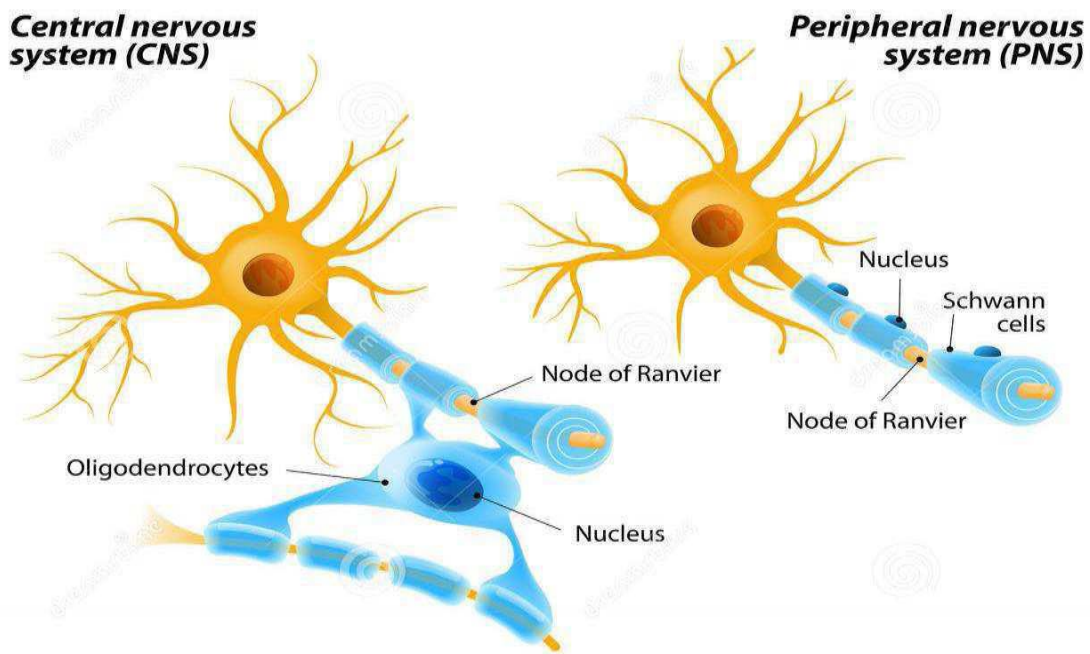


Figure 04 Structures et formes des cellules gliales (Jean-François et al., 2005).

3 Généralité sur le système nerveux :

Le système nerveux est le principal système de coordination de l'organisme. Chaque pensée, chaque geste, chaque sensation reflètent son activité. En raison de sa complexité. On le divise en deux grandes parties: Le système nerveux centrale (SNC) et Le système nerveux périphérique (SNP). Le SNC, constitué du cerveau et de la moelle épinière, interprète les informations sensorielles qui lui parviennent et émet des instructions fondées sur l'expérience passé. Le SNP, constitué des nerfs crâniens, des nerfs spinaux et des ganglions, est un véritable réseau de communication entre le SNC et les muscles, les glandes et les récepteurs sensoriels. Par ailleurs, le système nerveux est aussi ddivisé, en ce qui concerne les fonctions motrices, en système nerveux somatique et en système nerveux autonome. Il ne faut cependant pas oublier que ces classifications sont artificielles et qu'elles n'existent que pour des raisons de commodité (Adolf faller, pierre sprumont et all.. 2007).

2. 1. Le flux nerveux et l'intégration synaptique:

L'influx nerveux est une activité électrochimique transmise le long d'un axone sous la forme d'une séquence de potentiel d'action . Le signal se transmet d'une cellule nerveuse à une autre par des jonctions qu'on appelle synapses (Purves et al., 2004 ; Brooker et al., 2001). Le passage de l'information dans une synapse est assuré par des molécules chimiques appelés neurotransmetteurs (Kolb et al., 2002).

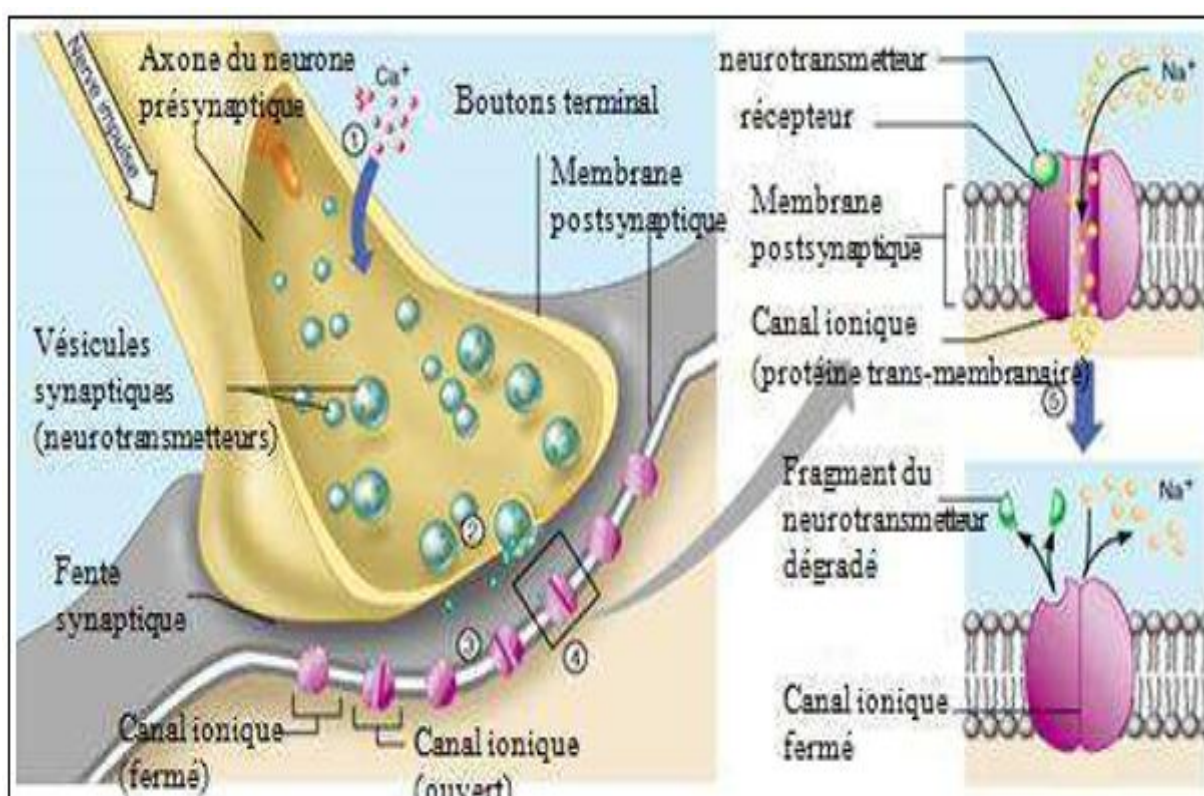


Figure05. Mode de transmission de l'information nerveux (Marieb, 2005).

2. 2. Les neurotransmetteurs:

Un neurotransmetteur est une substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse. Il modifie de façon spécifique l'activité d'une autre cellule neurone ou cellule de l'organe cible (fibre musculaire, cellule glandulaire).

Pour qu'une molécule soit considérée comme neurotransmetteur, elle doit répondre aux critères suivants (**eccles,1951**):

- Etre synthétisée par le neurone
- Etre présente dans la terminaison présynaptique.
- Etre libérée en quantité suffisante pour exercer une action sur le neuroe postsynaptique
- Reproduire l'effet du neurotransmetteur endogène lorsqu'on l'applique directement sur le neurone cible.
- Etre inactivée de façon spécifique.

3 . Neurotoxicité du deltamethrine :

En générale les pesticides sont des substances toxiques pour les insectes, les animaux, y compris l'homme (**Lauvverys et al., 2007**).

L'exposition au deltamethrine (DM) même à des faibles doses induit l'augmentation des radicaux libres au niveau du réticulum endoplasmique donnant un stress oxydatif proapoptotique chez les neurones via l'augmentation des produits de la peroxydation lipidique et la diminution de l'activité des enzymes anti oxydantes (**Chin-Chan et al., 2015 ; Hossaine et al., 2015 ; Li et al., 2016**).

Les principales cibles de la deltamethrine (DM) sont les canaux sodiques, elle se fixe sur ces canaux et prolonger la durée d'ouverture de ces derniers (**Raymond-Delpech et coll, 2005**). En conséquence, l'influx continue de Na⁺ favorise une dépolarisation prolongée de la membrane plasmique et augmente la concentration intracellulaire du Ca⁺ ce qui induit l'activation des protéines Chops simultanément, suivie par une cascades d'activation des caspases 12, 9 et 3 respectivement ce qui provoque la fragmentation d'ADN (**He et al., 2012 ; Khalatbarry et al., 2015**).Peu provoqué aussi une bloquage au niveau les récepteurs de neurotransmetteur GABA (antagoniste non compétitif) dans les neurocytes (**Pellerin et al., 1994**).

Chapitre 03: La stress oxydatif

1 Le stress oxydant :

Dénoté également stress oxydatif, est défini comme un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires: les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (**Sergent et al., 2000**).

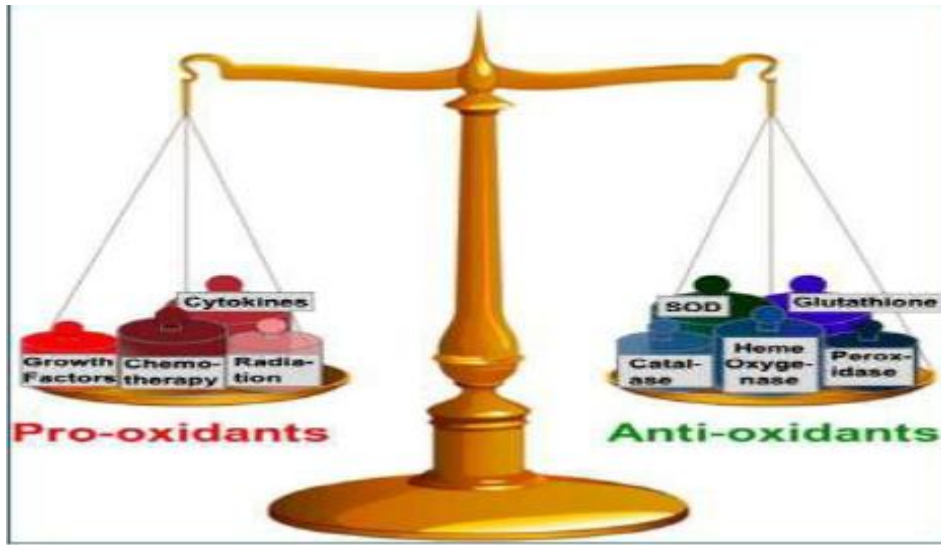


Figure06: Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants (**Josiane, 2010**).

1. 2. Les Sources des radicaux libres:

1. 2.1. Définition

Un **radical libre (RL)**: est une entité chimique (atome, molécule ou fragment de molécule) possédant un électron non apparié (célibataire) sur l'orbitale externe. Cette caractéristique lui confère une réactivité importante : les radicaux libres réagissent avec des molécules plus stables pour capter ou céder leurs électrons, créant ainsi de nouveaux radicaux en initiant des réactions en cascade (**Januels, 2003**). Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes voir quelque nanosecondes) et il est symbolisé par un point qui indique où l'électron libre se situe (**Goto et al., 2008**).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois catégories (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**):

1. Addition d'un électron libre à un non radical ($NR + e^- \rightarrow R^\cdot$).
2. Perte d'un électron par un non radical ($NR - e^- \rightarrow R^\cdot$).
3. Scission homolytique d'une liaison covalente ($A: B \rightarrow A^\cdot + B^\cdot$).

Les ROS incluent les RL comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et des composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libres dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux ($HOCl$), et l'ozone (O_3) (**Patrick, 2006**).

Ces espèces oxygénées sont formées en faible quantité dans les conditions Physiologiques et sont rapidement éliminables par le système antioxydant cellulaire (**Januels, 2003**) mais, l'état d'un déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants (**Kirschvink et al 2008**).

Espèces Réactives dérivées de l'oxygène		Espèces Réactives dérivées de l'azote	
ERO		(ERN)	
Radical hydroxyle	OH^{\cdot}	Oxyde nitrique	NO^{\cdot}
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$	Peroxynitrite	$ONOO^{\cdot-}$
Hydro-peroxyde	$ROOH$	Acide proxy-nitreux	$ONOOH$
Radical Peroxyde	ROO^{\cdot}	Dioxyde de nitrogène	NO_2
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2		
Oxygène singulet	O_2^{-1}		
Oxygène Ozone	O_3		

Tableau 2 Principales espèces réactives oxydantes (ERO) organiques (**Mac Laren, 2007**).
Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (**Devasagayam et al., 2004**)

1. 2.2. Sources des radicaux libres:

Les ERO et ERN peuvent être, soit de source exogène, soit de source endogène. Les sources exogènes sont surtout d'origines physique et chimique (par exemple les radiations X ou gamma, les UV [315-400 nm], la radiolyse de l'eau, les réactions photochimiques ...). Concernant les origines endogènes, le principal précurseur des ERO et ERN est l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), provient de différentes sources cellulaires (**Devasagayam et al., 2004**).

L'anion superoxyde peut être formé à partir des enzymes qui se retrouvent dans la paroi vasculaire telle que les NADPH oxydases qui font intervenir la NADH ou la NADPH. L'oxydation de l'acide arachidonique lors de son métabolisme par les lipo-oxygénases ou les cyclo-oxygenases permis la formation des hydro-peroxydases indispensables pour les leucotriennes.

La xanthine oxydase qui joue un rôle très important dans la production des RL tel que l'anion superoxyde et le Peroxyde d'hydrogène lors de la perfusion ou de l'ischémie (Devasagayam et al., 2004).

Au niveau de la mitochondrie la réduction de l'oxygène par les voies enzymatiques permet la formation de l'H₂O qui subit une réduction mono-électronique qui conduit à la production de l'anion superoxyde, Ce dernier intervient dans d'autres réactions en produisant le radical hydroxyle (Michelson, 1982).

1. 3. Les cibles des Radicaux libres :

1. 3.1. Les cibles lipidiques:

Peroxydation lipidique, correspond à la détérioration oxydative de doubles liaisons d'acides gras insaturés (AGI), dans des esters de glycérol (tissu adipeux), de phospholipides (membranes), ou de cholestérol (Valko et al., 2007).

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les cibles privilégiées des ERO radicalaires en raison de leurs hydrogènes bis-allylique facilement oxydable. Plus l'acide gras est insaturé et plus il est susceptible d'être peroxydé, c'est-à-dire dégradé par un processus oxydant non enzymatique. Le mécanisme radicalaire organisées en trois phases successives: L'initiation, la propagation et la terminaison (Halliwell et Gutteridge, 1989).

La phase d'initiation consiste en la création d'un radical d'acide gras R à partir l'attaque par un RL d'un des groupes méthylène (CH₂) de l'acide gras adjacent à une double liaison par soustraction d'un atome d'hydrogène (H). Cette déshydrogénation peut être provoquée par un initiateur radicalaire tel que HO[•] ou HOO[•] (Clarkson et al., 2000).

Le radical lipidique R[•] subit ensuite un réarrangement moléculaire pour donner un radical avec une structure de diène conjugué, plus stable. (Esterbauer et al., 1992). qui peut réagir avec une molécule d'O₂ et former un radical peroxyde (ROO[•]). Ce radical est suffisamment réactif pour arracher à nouveau, un H. à un acide gras polyinsaturé voisin, propageant ainsi la réaction.

L'hydroperoxyde lipidique (ROOH) formé peut être oxydé en présence de Fe²⁺ ou Cu²⁺ et entraîner la formation d'alcanes et d'aldéhydes. La réaction en chaîne peut être heureusement interrompue (phase de terminaison) par l'association de deux radicaux libres et la formation d'un composé stable ou le plus souvent par la réaction du radical avec une molécule antioxydante (Januels, 2003) .

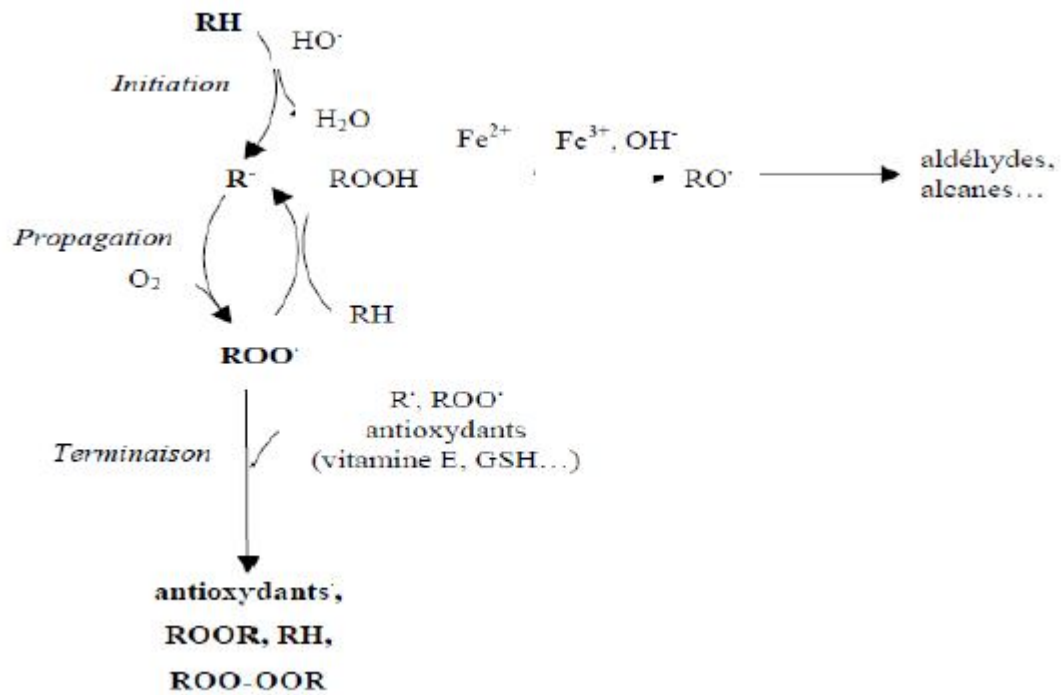


Figure07: La peroxydation lipidique non enzymatique (Januels, 2003).

1. 3.2. Les cibles non lipidiques

La production excessive de radicaux libres est responsable de lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des glucides), mais aussi de lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des produits libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides.

a. Oxydation des protéines

Les protéines sont une cible importante des ERO, à cause de leur abondance dans l'organisme. Les modifications oxydatives des protéines induite à l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (formation de protéines carbonylées « PC ») (Levine, 2002).

Leur oxydation affecte la fonction des protéines qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse, et résulte en la formation de protéines carbonylées (PC) dont l'accumulation peut être dosée comme témoin de l'oxydation (Clarkson et al., 2000).

Suivant leur nature les acides aminés subissent des attaques radicalaires présentant des successions de réactions différentes.

Toutefois l'oxydation des acides aminés est similaire à celle des sucres et implique une attaque radicalaire

($\text{LOO}\cdot \rightarrow \text{LOOH}$, ou autre) sur un des groupes méthyle lié à un atome d'azote. Le radical d'acide aminé obtenu réagira avec l'oxygène pour former un composé avec expulsion d'un radical peroxyde d'hydrogène ou d'un peroxyde d'hydrogène, le composé obtenu étant

ensuite transformé en un aldéhyde (Spiteller, 2006).

b. Oxydation des glucides

Le glucose et les protéoglycannes du cartilage sont essentiellement les cibles glucidiques. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et regroupe en fait 2 mécanismes possibles (Halliwell et Gutteridge, 2007):

- ☒ Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation » ou PFG (AGEs en anglais pour « *advanced glycation end-products* »).
- ☒ Soit par formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine: on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO• ou NO₃⁻ pour former des PFG.

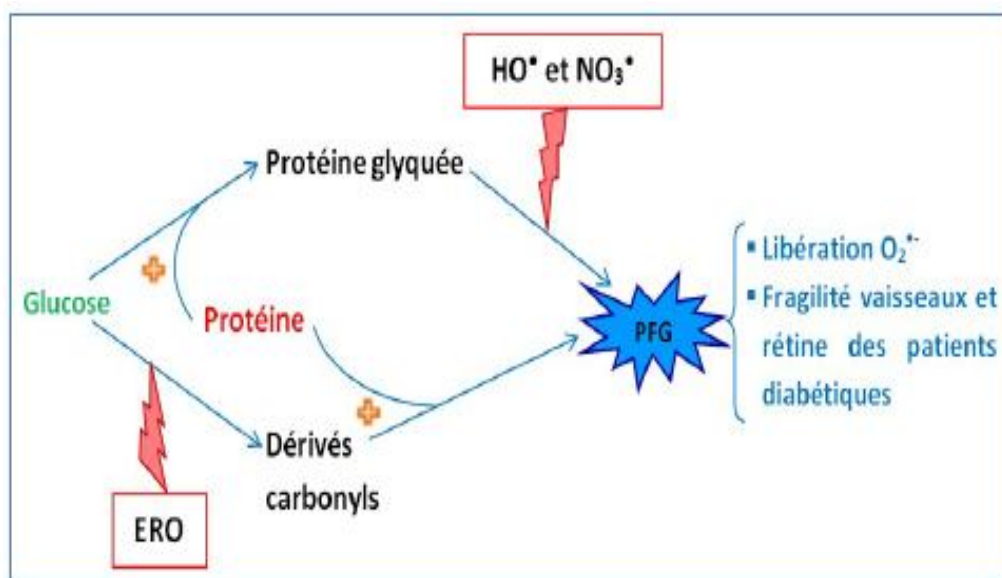


Figure08: Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », (Halliwell et Gutteridge, 2007).

c. Peroxydation d'ADN:

Les ADN nucléaire et mitochondrial constituent une cible cellulaire importante. Les attaques radicalaires au niveau des désoxyribooses ou des bases puriques et pyrimidiques peuvent conduire à leur oxydation ainsi qu'à des coupures mono- ou double-brin de l'ADN, responsables éventuellement de mutations pouvant aboutir à la mort cellulaire (Imlay, 1988). De puissants systèmes de réparation (glycosylases, endonucléases) permettent d'assurer dans la plupart des cas la conservation du génome (Januels, 2003).

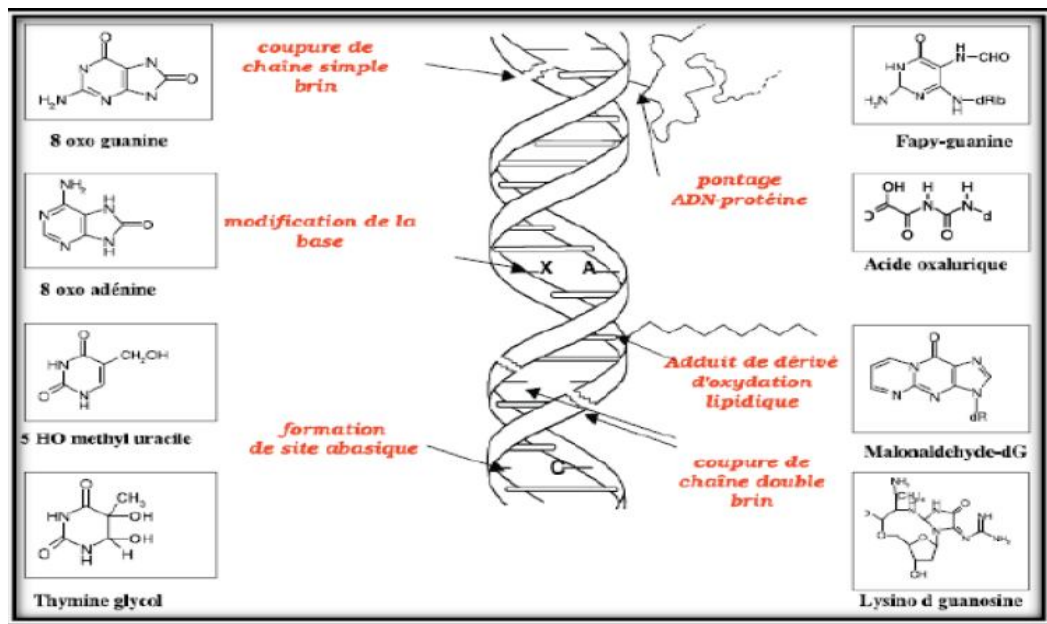


Figure09: Principales classes de dommages de l'ADN due au stress oxydatif (Favier 2003).

2 4. Implication Du Stress Oxydant Dans Les Pathologies

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la Surproduction d'ERO. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible Concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement L'oxydation de ce substrat (Halliwell, 1990). Une production importante d'ERO joue un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies (Le stress oxydant est impliqué comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution) (Favier, 2003).

Ils sont impliqués dans l'ischémie- reperfusion, les maladies neuro-dégénératives (Maladies d'Alzheimer et de Parkinson,...), les cancers, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaire (l'infarctus, l'hypertension et la formation des lésions vasculaires de l'athérosclérose), le diabète, les processus inflammatoires et encore le vieillissement accéléré (Madamanchi et al., 2005).

3 Les antioxydants:

2. 1. Définitions:

On définit un antioxydant comme une substance qui retarde ou empêche l'oxydation d'un substrat oxydable agissant avec des concentrations faibles (**Asgarpanah et Kazemivash, 2012**).

Les antioxydants protègent le corps humain avec ses cellules, les animaux et les plantes des altérations manifestées par les radicaux libres.

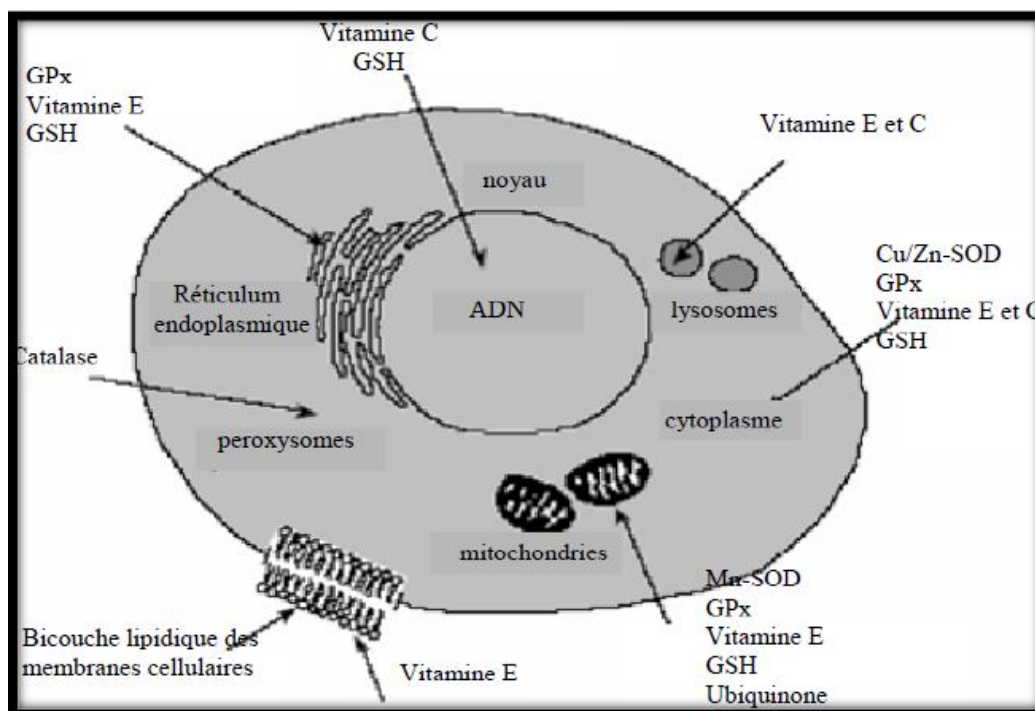


Figure10: Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (**Garait, 2006**).

2. 2. Mécanisme d'action des antioxydants

Les antioxydants agissent de différentes manières :

- ❖ Ils peuvent empêcher la formation directe des radicaux libres.
- ❖ Ils peuvent faire la liaison avec les radicaux libres et les détruire.
- ❖ Renforcer le système immunitaire de défense.
- ❖ Réparer les dommages résultants de radicaux libres. (*Lamina et al., 2013*).

2. 3. Le système antioxydant enzymatique:

trois enzymes antioxydantes majeures impliquées dans la défense antioxydante sont les superoxydes dismutases (SOD), les glutathions peroxydases (GPx) et la catalase (CAT).

a) Les superoxydes dismutases (SOD):

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloenzymes ubiquitaires qui catalysent la dismutation des ions superoxydes en peroxydes d'hydrogène et oxygène moléculaires (Comhair et Erzurum, 2002) selon la réaction suivante:



Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer les SOD à manganèse (Mn-SOD) protégeant la mitochondrie, des SOD à cuivre-zinc (Cu, Zn-SOD) protégeant le cytosol et la face externe des cellules (ec-SOD). Il est cependant important de noter que la présence de la Cu, Zn-SOD n'est pas exclusive au cytosol car cette dernière présente également une certaine activité au niveau des lysosomes, des peroxysomes, du noyau et de la membrane mitochondriale (Ntimbane, 2009).

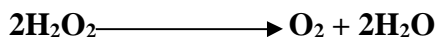
b) Les glutathion peroxydases (GPx):

La glutathion peroxydase (GPx) est présente dans le cytoplasme où elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'état redox physiologique intracellulaire des cellules vasculaires. Elle catalyse la réduction des hydroperoxydes (H_2O_2), et des peroxydes lipidiques en utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène (Wassmann, 2004).



c) La catalase (CAT):

Catalase est une enzyme responsable de la détoxification du peroxyde d'hydrogène produit dans les conditions physiologiques. L'activité catalytique de la catalase est très élevée: (Ntimbane, 2009).



La catalase est une protéine hémique, formée de quatre chaînes polypeptidiques, comportant chacune un groupe hème, qui constituent les sites actifs de la CAT (Delattre et al., 2005).

La catalase est essentiellement présente dans les érythrocytes et dans les peroxysomes de nombreux tissus et cellules (Reichel, 2010).

d) Glutathion S-Transférases (GSTs):

Les glutathion S-transférases (GSTs) représentent une famille d'enzymes qui jouent un rôle important dans la détoxification de composés électrophiles. La fonction des GSTs la plus connue est leur activité de catalyser des réactions de conjugaison entre le glutathion et des substances nocives pour diminuer leurs réactivités avec les macromolécules intracellulaires (De Moffarts, 2007).

Les GST complètent l'action des glutathion peroxydases (GSH-Px) dans la seconde ligne de défense enzymatique antioxydante (Fatmi, 2013).

2. 4. Le système antioxydant non enzymatique:

a) Le Glutathion (GSH):

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl- L-glycine) synthétisé par deux enzymes qui sont la γ -glutamylcystéine synthétase (γ -GCS) et la glutathion synthétase (**Ballatori, 1991**).

La régénération du GSH à partir du GSSG se fait principalement grâce à l'intervention de la glutathion réductase, et elle consomme une molécule de NADPH. Le NADPH provient de la voie des pentoses phosphates pour la majorité des tissus (**Lawler et Demaree, 2001**).

Chapitre 04: La Melissa Officinalis L

1 .Généralité sur La melissa Officinalis L :

L'extrait sec de feuilles de Mélisse (*Melissa officinalis*) ou les feuilles de Mélisse séchées sont utilisées dans les médicaments ou les compléments alimentaires L'huile essentielle extraite peut aussi être employée. Plusieurs médicaments aujourd'hui contiennent de la *Mélisse officinale* qui peuvent être administrés par voie orale. On utilise la Mélisse dans le traitement symptomatique des troubles digestifs (digestion lente, ballonnement épigastrique et flatulences) et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques (troubles mineurs du sommeil) (AFSSaPS, 1998).

1. 1. Définition de Melissa Officinalis:

le nom de la Mélisse officinale (*Melissa officinalis*) vient du grec *melissophullon* qui signifie « feuille à abeilles ». C'est une plante médicinale et aromatique (Kothe, 2007). C'est une plante également herbacée vivace de la famille des *Lamiacées* avec des feuilles à l'odeur et la saveur citronnées (Kothe, 2007).



Figure11: *Melissa officinalis* L.(Kothe, 2007).

1. 2. Classification:

Règne.....	Végétal
Ordre.....	Lamiales
Embranchement.....	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Famille	Lamiacées
Classe	Eudicotylédones
Sous-classe	Astéridées,
Genre	Melissa
Espèce	Melissa officinalis

(Quezel et Santa,1962-1963)

On note trois espèces : *officinalis*, *inodora* et *altissima*. L'espèce *officinalis* est la plus utilisée en thérapeutique (Carnat *et al.*, 1998).

Nom botanique : *Melissa officinalis* L

Nom français : Mélisse officinale

Nom anglais : Lemon balm

Le fruit est un tétrakène contenant de petites graines brunes, foncées et luisantes. La *Mélisse officinale* peut parfois, notamment si elle est cueillie à l'état sauvage, être confondue avec d'autres plantes (Wichtl et Anton, 2003 ; Babulka, 2005).

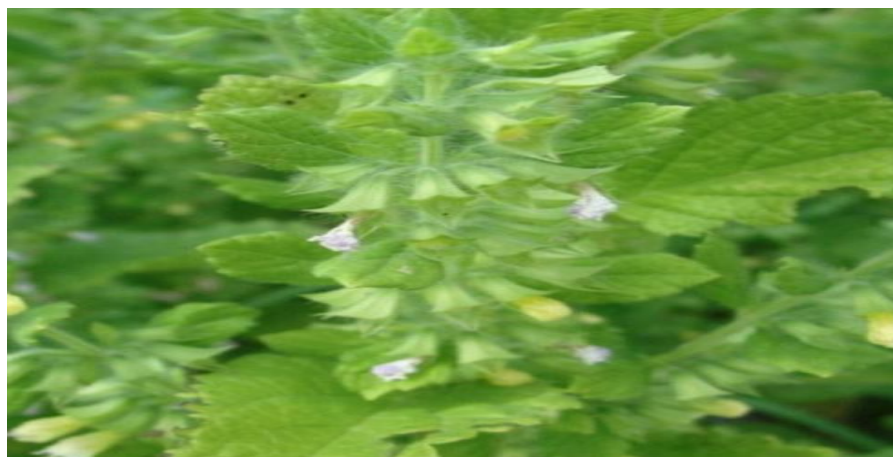


Figure 12: Feuilles et fleurs de Mélisse (Photo : Adimi ,2014)

1. 3. Principaux effets:

- Antiviral
- Tonique nerveux
- Antispasmodique
- Relaxant
- Favorise l'évacuation des gaz
- Stimule la transpiration (Wichtl et Anton, 2003).

1. 4. Les Compositions chimiques:

Les principaux constituants des feuilles de Mélisse sont :

L'huile essentielle (HE) (jusqu'à 0,8 %), contenant des aldéhydes monoterpéniques à odeur citronnée (géranial, néral et citronellal), des dérivés hydroxycoumariniques comme l'esculétine, des dérivés de l'acide hydroxycinnamique (4 à 7 %) aussi appelés «tanins des Lamiacées», dont le principal est l'acide rosmarinique (AR), des acides triterpéniques (acides ursolique et oléanolique) et des flavonoïdes (hétérosides de lutéoline, d'apigénine, de quercétine, de kaempférol) La Pharmacopée européenne exige que la feuille de Mélisse séchée doit contenir au minimum 4 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés en l'acide rosmarinique. Ce composé phénolique est indiqué pour le traitement des affections cutanées comme l'herpès labial (*Herpès simplex*) grâce à ses propriétés anti oxydantes et antivirales. La *Mélisse* officinale constitue une source naturelle majeure d'AR par sa teneur élevée (4–7 % des feuilles sèches) par comparaison aux autres lamiacées (**Wichtl et Anton, 2003**).

1. 4. L'utilisation:

- **Usages traditionnels:** Cette plante est utilisée pour guérir les blessures, calmer les dents et apaiser les palpitations. Elle a un effet bénéfique sur le moral. Son utilisation accroît la longévité.
- **Plante relaxante:** La Mélisse est une plante relaxante en cas de nervosité d'anxiété, d'irritabilité et de dépression légère. Elle apaise les palpitations cardiaques d'origine nerveuse et elle diminue l'émotivité. On recommande La Mélisse lorsque l'anxiété provoque des troubles digestifs tels que les ballonnements, les indigestions, les coliques, les nausées et l'acidité.
- **Herpès:** La Mélisse diminue la fréquence du virus et élimine ses éruptions.
- **Une plante hormonale:** La Mélisse calme l'hyperexcitabilité due aux problèmes de la thyroïde.
- **Autres usages :** On emploie la Mélisse pour soigner les piqûres d'insectes, les coupures et dans la fièvre. (**Wichtl et Anton, 2003**).

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels:

1. 1. Matériel biologique:



Figure13: les rats de l'expérimentation (photo personnel)

Le rat: est devenu une espèce de choix en raison des similarités métaboliques avec l'espèce humaine sa petite taille, sa nature relativement docile, sa faible longévité (2-3ans) et sa courte période de gestation. Et il est l'espèce la plus utilisée en nombre en toxicologie.

❖ Classification zoologique:

Embranchement : *vertébrés*

Classe : *Mammifères*

Ordre: *Rongeurs*

Sous-Ordre: *Myomorphe*

Famille : *Muridés*

Sous famille: *Murinés*

Genre et espèce : *Rattus rattus wistar*

1. 2. Matériel Chimique:

1- 2-1 La deltaméthrine (Décis EC 25):

La deltaméthrine la matière active du DECIS est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes qui agit principalement au niveau des canaux sodium des fibres nerveuses qu'elle bloque en position ouverte. (Rey. 2012).

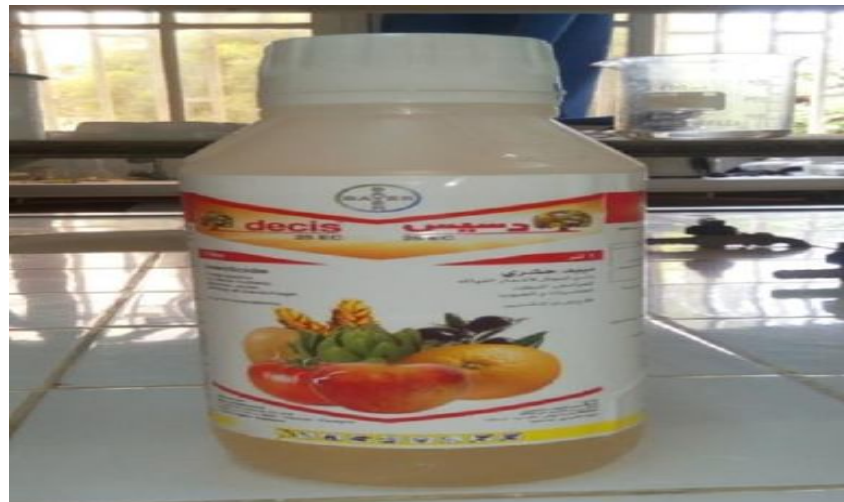


Figure14: La deltaméthrine (photo personnel)

Type de produit : liquide

Nature : lipophile

DL50 : 19mg/kg chez les souris par voie oral

CE 50 : 4000 mg/kg chez les souris

Formule chimique : C₁₂H₁₉Br 2NO 3. **Effet toxique :** génotoxique, cancérigène, reprotoxique .

1-2-2 L'extrait de *Melissa officinalis* L:

- **Définition:** La mélisse est une plante vivace herbacée de 30 à 80 cm de hauteur, à port de menthe, à feuilles vert vif d'odeur citronnée. La partie utilisée de la mélisse est la feuille et, de façon plus générale, les parties aériennes de la plante. L'huile essentielle de mélisse, en raison de sa présence en faible quantité dans la plante, est très chère; c'est pourquoi on la retrouve souvent falsifiée avec d'autres huiles essentielles bon marché, ce qui altère sa qualité et par conséquent ses propriétés.



Figure 15 : La *Melissa officinalis* (Originale, 2019).

- **Séchage la plante:** Le séchage permet d'éliminer la quantité d'eau retenue dans la plante. C'est une opération importante qui doit être faite avant toute utilisation. Le séchage a été effectué à l'ombre et a l'abride la lumière (Figure 18 et 19).



**figure 16 : Plant fraîche
(Originale,2019)**



**Figure17: Séchage de la plante
(Originale,2019)**

- **Extraction:** La technique d'extraction des huiles essentielles la plus employé est:
L'hydrodistillation

- **Principe:** L'hydrodistillation (water distillation) est la méthode la plus simple et de ce fait, la plus anciennement utilisée. Le principe consiste à porter à ébullition dans un ballon, un mélange d'eau et de plante dont on souhaite extraire l'huile essentielle. Les cellules végétales éclatent et libèrent les molécules odorantes, lesquelles sont alors entraînées par la vapeur d'eau créée. Elles passent par un réfrigérant à eau où elles sont condensées, puis sont récupérées dans un récipient.

- **Mode opératoire:** L'extraction des HEs de la plante Mélisse officinalis été effectuée à l'aide d'un dispositif de type Clevenger. Avant l'emploi, l'appareil a été rincé avec de l'eau distillée (mis à blanc) afin d'éliminer les poussières et les graisses probablement présentes dans l'appareil pour éviter toute contamination de l'huile au cours de l'extraction (**Figure 20**). Cette méthode consiste à introduire 40 g de matériel végétal dans un ballon de 1 l contenant 450 ml d'eau distillée. L'ensemble est porté à ébullition pendant 1h 30min à l'aide d'un chauff-ballon. Les vapeurs chargées d'huile essentielle, traversent le réfrigérant et se condensent ainsi avant de chuter dans une ampoule de décantation, l'huile se sépare par la suite de l'eau par différence de densité.

Après extraction, le volume d'huile essentielle obtenu a été mesuré puis conservé dans un eppendorf stérile. L'eppendorf a été couvert d'un papier aluminium à l'abri de la lumière puis conservé dans un réfrigérateur à 4°C jusqu'à son usage pour les tests chimiques et biologiques

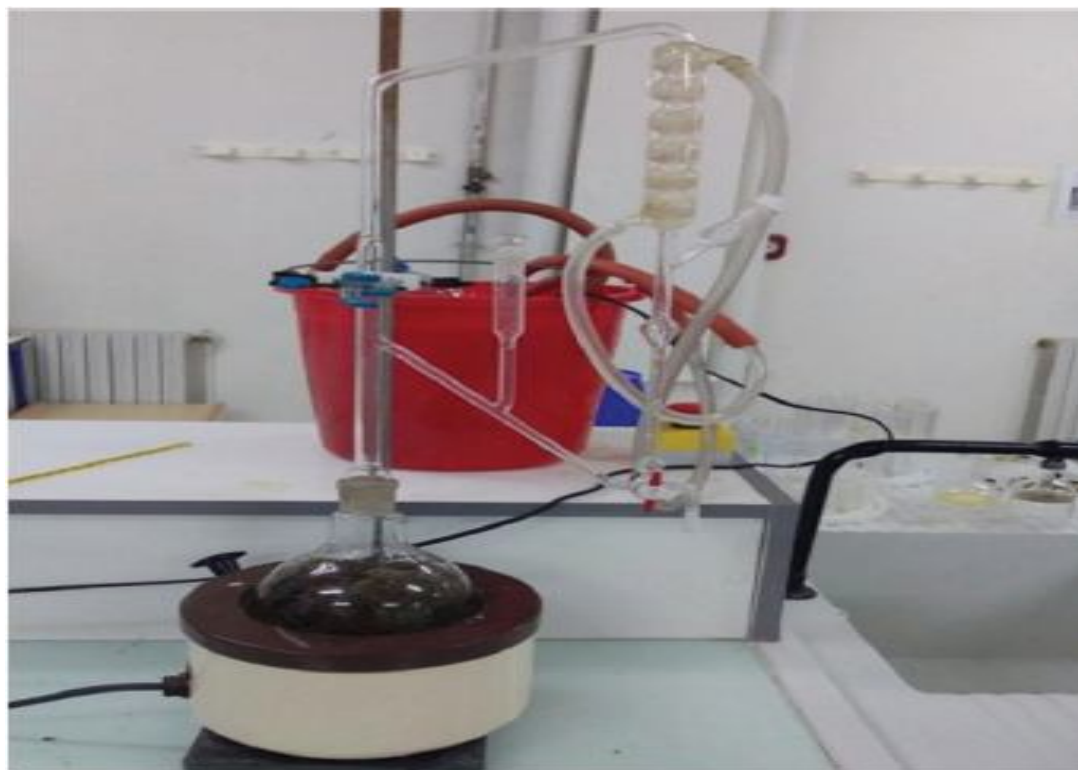


Figure 18: Dispositif d'Extraction par hydrodistillation type Clevenger (Originale, 2019)

2. Méthodologie:

2.1 Entretien des animaux:

Les rats ont été répartis en quatre (04) lots à raison de quatre (04) rats par lot. Ils ont été soumis à une période d'adaptation de 30 jours dans l'animalerie de département de biologie, Faculté des Sciences, Université de Tébéssa. La température ambiante est de 25°C et une photopériode naturelle 12/12H avec une hygrométrie de 60 %. Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées et la litière est changée une fois par deux jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les animaux ont été nourris d'un pain .

2.1.1 Répartition et traitement des rats:

Dans cette étude, (interaction entre une plante medicinale MLS et pesticide déltamethrine) à des doses respectivement de de administrées chroniquement par voie orale pendant 16 jours.

La répartition et le traitement des animaux sont récapitulés dans la **Figure17** et illustrés comme suit :

Lots T : lot témoin (T) reçoit l'eau distillée pendant 16jours.

Lots E : traité par la extrait du MLS à la dose de 100 mg/kg/j pendant 16jours

Lots D : traité par la DM à la dose de 0.32 mg/kg/j pendant 16jours.

Lots E+D : traité par la DM à la dose de 0.32 mg/kg/j et l'extrait de MLS à la dose de 100mg/kg/j pendant 16 jours. .

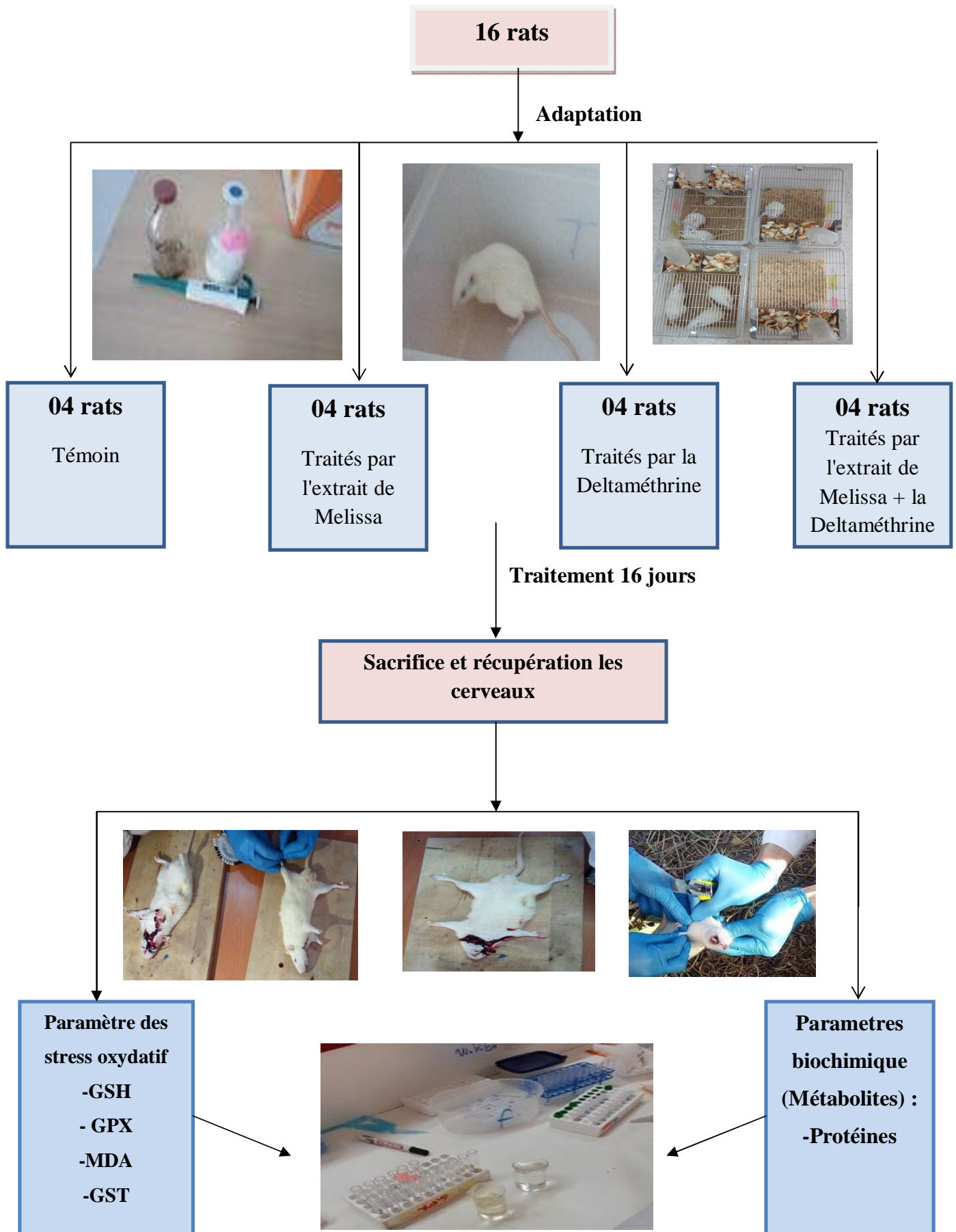


Figure19: Protocole expérimental

2.1.2 Préparation des échantillons cytosoliques:

un gramme de tissu nerveux a été homogénéisé dans 2ml de solution de tampon phosphate salin (PBS ; pH 7,4). Ensuite les homogénats ont été centrifugés à 3000t/min pendant 15min à 4°C et le surnageant résultant a été utilisé pour la détermination de taux de MDA, GSH et l'activité enzymatique de GST, GPx,

2.2 Evaluation des paramètres stress oxydatif:

- **Dosage de glutathion (GSH):**

Le taux de GSH est quantifié selon la méthode de(Weckbeker et Cori .1988), dont le principe repose sur le mesure colorométrique de l'acide 2-nitro-mercapterique, résultant de la réduction de l'acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB). Le dosage s'effectue après homogénéisation des échantillons dans 1ml d'une solution d'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) à 0.02M pour la préparation des de l'homogénat qui possède un effet pour protéger le groupement thiol du glutathion, l'homogénat doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique (ASS) à 0.25%.après agitation ,le mélange est plongé dans de glace pendant 15min, et centrifugé ensuite pendant 5min à 1000t/min. 0.5ml du surnageant est prélevé auquel est ajouté 1ml de tampon tris-HCL+EDTA (0.02M), pH 9.6. Au mélange est ajouté 0.025ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M dissous dans le méthanol absolu. Le mélange est laissé reposer pendant 5min à température ambiante et l'absorbance (A) est mesurée à 412nm.

- **Dosage du MDA:**

Le taux du MDA est réalisé selon la méthode d'Esterbauer et al (1992). Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment rose. Une quantité de 375µl de surnageant est prélevée dans un tube sec, auquel est ajouté un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4) et 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%), le mélange est Vortexé et centrifugé à 1000t/min pendant 10min. Un volume de 400µl est prélevé du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM). En fin, le mélange est vortexé et est ensuite incubé au bain marie à 80°C pendant 10minutes. La lecture de la densité optique des échantillons est mesurée par spectrophotométrie à 530 nm.

- **Dosage de glutathion peroxydase (GPx):**

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984), en utilisant H₂O₂ comme substrat. Un volume de 0.2ml de cytosol/matrice est récupéré dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8. Le mélange est incubé au bain marie à 25°C pendant 05min. 0.2ml d'H₂O₂ 1.3mM est ajouté pour initier la réaction. Après 10min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min à 3000t/mn. Un volume de 0.48 ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na₂HPO₄ 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM. Ce mélange forme un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm chaque 30sec pendant 05min.

- **Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST):**

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

La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST. Les échantillons sont homogénéisés dans 1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6). L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes. Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)]. La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

2.3 Evaluation des paramètres biochimiques:

- **Dosage des protéines:**

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de Bradford (1976) qui utilise la BSA comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100 μ l auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée). Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm. Le calcul des concentrations se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de bœuf (Annexes).

3. Analyses statistiques:

Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne de six répétitions (moyen \pm écart type), et pour mieux visualiser en utilisant l'office Excel 2013 pour représentés ces résultats sous forme des graphiques et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Minitab® 17.1. La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test de Dunette et le test t «Student», et le résultat de comparaison comme suivant :

$p > 0,05$ = la différence n'est pas significative,

(*) $0,05 > P > 0,01$ = la différence est significative,

(**) $0,01 > P > 0,001$ = la différence est hautement significative,

(***) $P < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

4. Resultats:

4. 1 . Effets de la DM et la MLS sur les paramètres de la croissance globale des animaux:

Les résultats de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel, le gain de poids durant les 16 jours de traitement des différents groupes d'animaux par les différents traitements, leur mixture sont illustrés par les figures 20-21.

4 . 1 . 1 .Poids corporel

Les résultats de l'évaluation du poids corporel montrent une diminution significative ($p \leq 0,00$) de poids corporel chez les rats traités par MLS, DM et MLS/DM (fig.20) par rapport aux rats témoins.

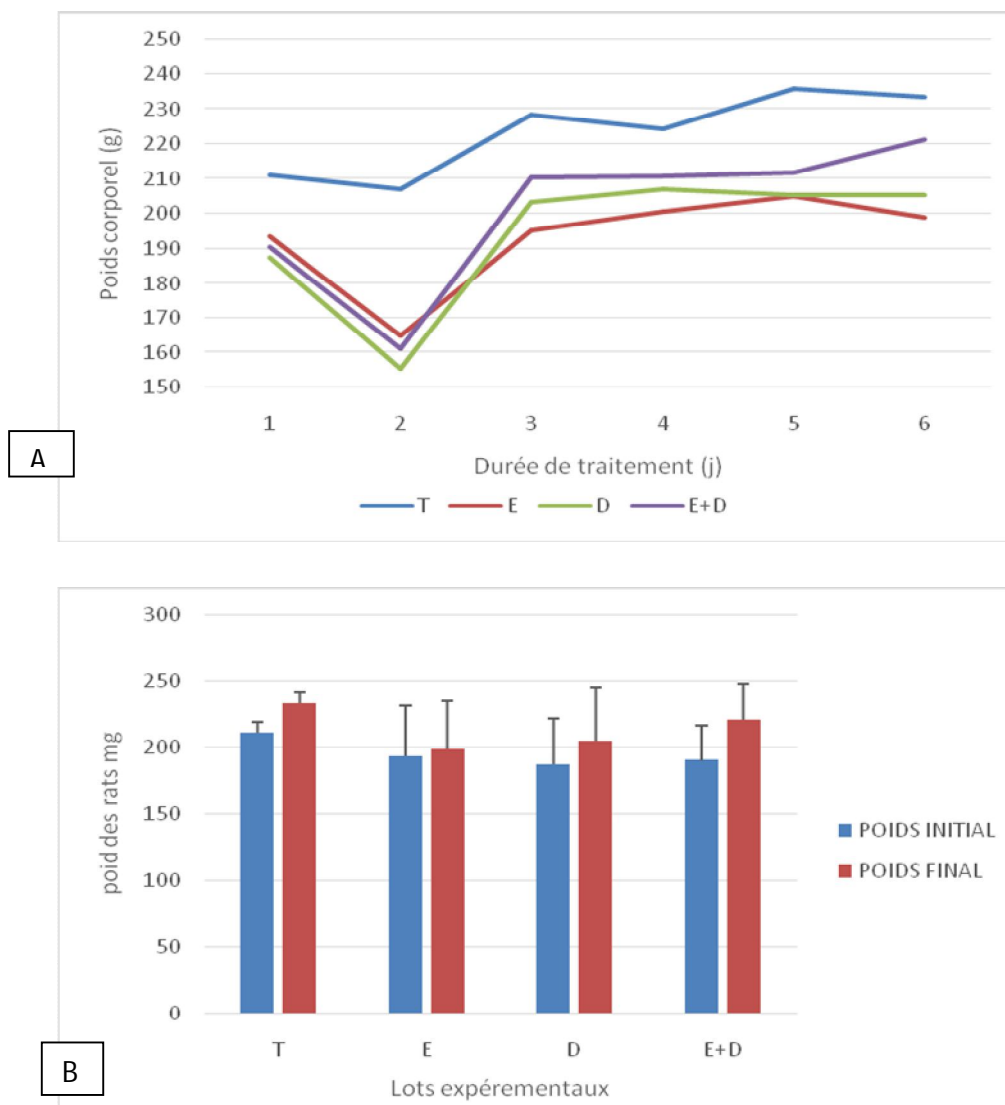


Figure 20: Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités durant 16 jours par le pesticide et à la Mélisse. (A) : changement cinétique du poids. (B) : Différence entre poids initial et final.

4.1.2. Gain de poids (GP)

Les résultats de l'évaluation du gain de poids (fig.21) présentent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de gain de poids chez les lots traités par MLS en comparaison avec le lot témoin. Ces résultats montrent aussi une diminution significative ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) de GP respectivement chez les rats traités par DM par rapport au groupe témoin. En revanche, on observe une amélioration de gain de poids qu'on associe la la Mélisse avec la deltaméthrine.

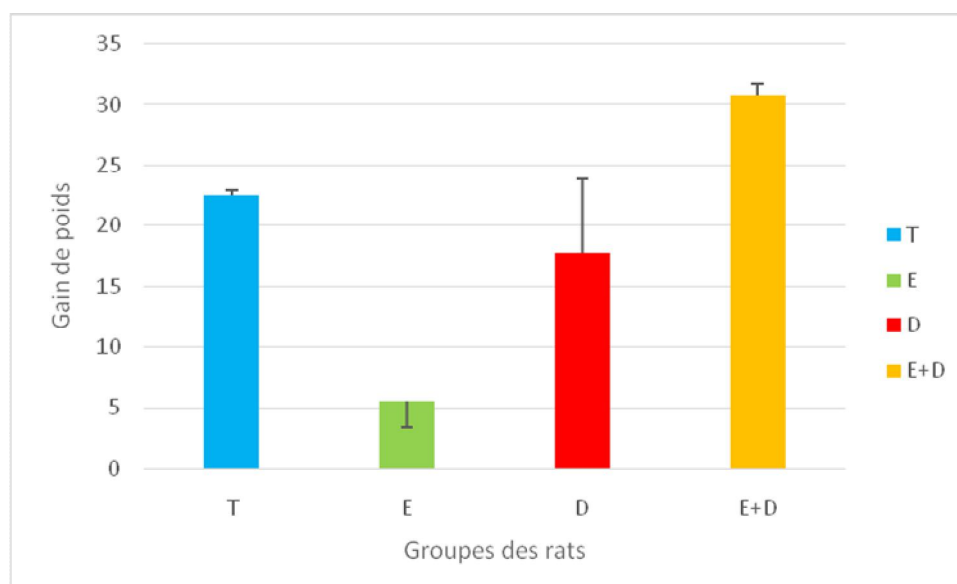


Figure 21: Evolution du gain de poids corporel (GP) chez les rats témoins et les rats traités après 16 jours de traitement par le pesticides et la Mélisse.

4.2 Effet du traitement (DM et MLS) sur les paramètres biochimiques

L'étude biochimique a permis de déterminer les quantités des différents métabolites (protéines, glucides, lipides) ainsi que les différentes enzymes (GSH, MDA, GPx) au niveau de cerveau chez les rats témoins et traitées par la DM, MLS et DM/MLS.

4.2.1. Effet de DM et MLS sur les métabolites

- **Taux des protéines :**

La quantité des protéines dans le cerveau de rats traitées par le pesticide (DM) et la Mélisse est présentée dans la **figure 22**

On ne note pas de variations significatives ($p > 0.05$) du taux des protéines totales au niveaux Cytosolique à des valeurs presque semblable chez les lots traités par MLS ; MLS /DM quand ils sont comparés au lot témoin. Par contre le lot traités par la deltaméthrine il ya une diminution significative ($P < 0.05$) par rapport le lots témoins .

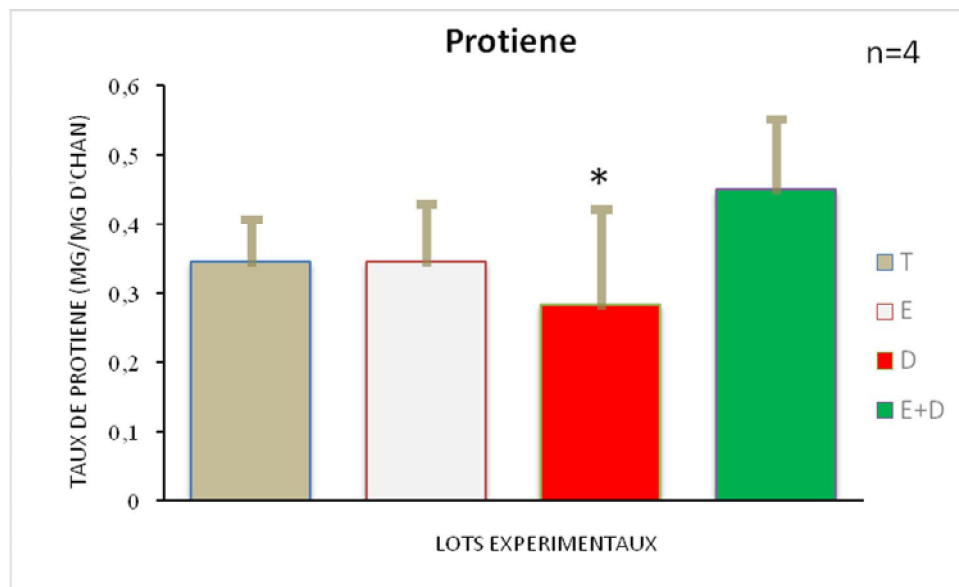


Figure 22: Variation du taux moyen des protéines cérébrale (mg/ml) chez les rats traités pendant 16 jours par la DM et MLS.

4.2.2 L'effet de traitement (DM/MLS) sur le status redox:

- **Effet de Deltaméthrine et la Mélisse sur les variations de la GSH:**

Les variations des taux de glutathion réduit chez les rats témoins et traités sont représentées dans la **figure23**. Les résultats de l'évaluation de GSH cérébral chez les rats traités par la DM et la MLS sont représentés par suivant :

Aucune variation significative ($p > 0,05$) des taux du GSH Cytosolique chez les rats traités par la MLS et DM/MLS. Par ailleurs, une diminution hautement significative ($P < 0,01$) est enregistrée chez les rats traités par la DM par rapport au groupe témoin .



Figure 23: Variation du taux moyen des GSH cérébrale (nmol/mg) chez les rats traités durant 16 jours par la DM et la Mélisse.

- **Effet de Deltaméthrine et la Mélisse sur les variations de la GPx:**

Les variations de l'activité enzymatique de GPx sont présentées dans la **figure 24**. L'analyse statistique des résultats obtenus après l'évaluation de l'activité cytosolique de GPx a montré une diminution significative ($P < 0,05$) chez le groupe traité par la deltaméthrine par rapport au témoin par contre aucune variation significative ($p > 0,05$) chez les groupes traités par la MLS et MLS/DM

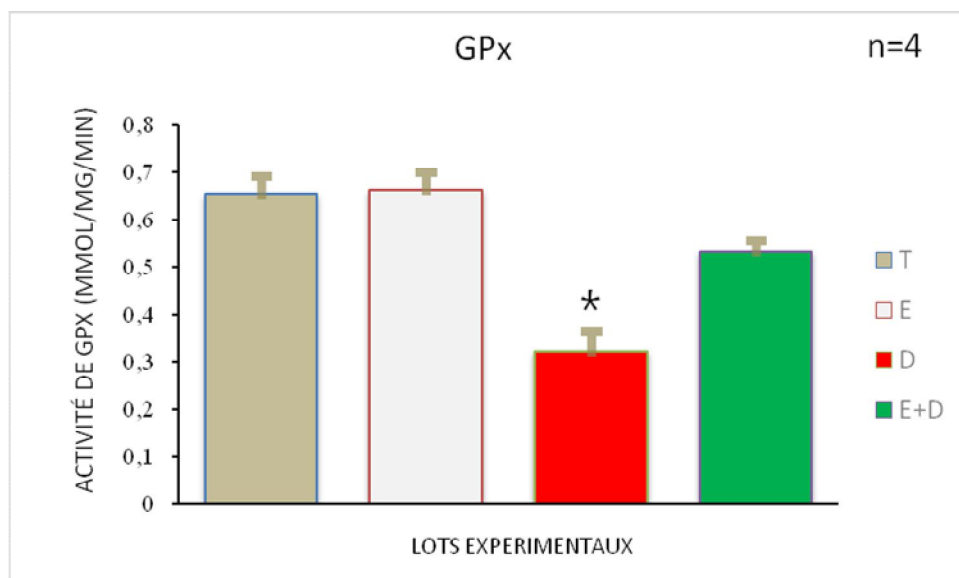


Figure 24 : Variation de l'activité du GPx au niveau cérébrale (mmol/mg/min) chez les rats traités par DM et la MLS pendant 16 jours

- **Effet de Deltaméthrine et la Mélisse sur la teneur de malondialdéhyde (MDA)**

Le taux de malondialdéhyde dans le cerveau des rats est présenté dans la **figure25** ci-dessous. On observe une augmentation très hautement significative ($P < 0,001$) de l'MDA chez le groupe exposé au DM durant la période de traitement par rapport au témoin, cependant aucune variation significative ($p > 0,05$) remarqué chez les autres groupes

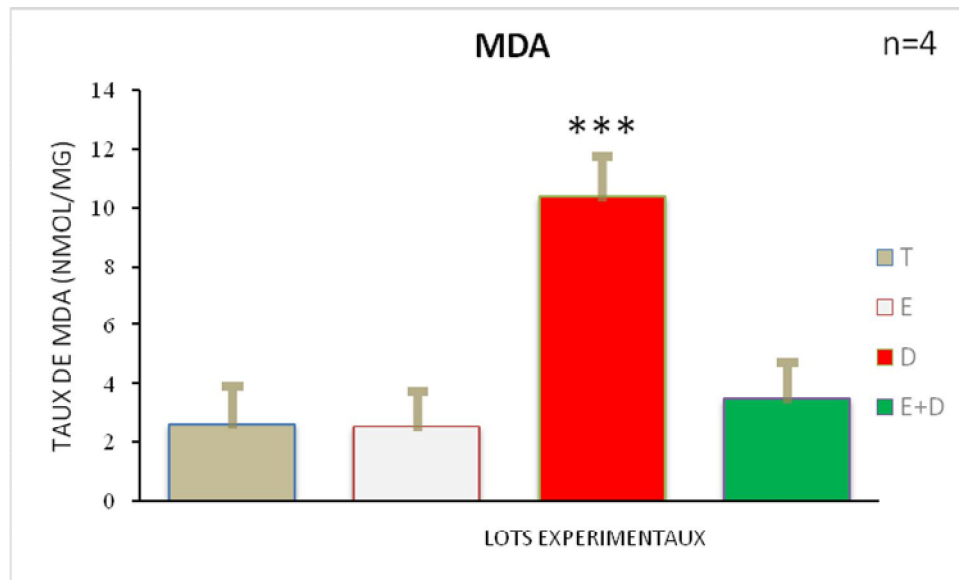


Figure 25: Taux de MDA (nmol/mg) chez les rats traités durant 16 jours par la DM et la Mélisse

- **Effet de Deltaméthrine et la Mélisse sur la teneur de l'activité de GST:**

L'analyse statistique des résultats obtenus après l'évaluation de l'activité cytosolique de GST a montré une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez le groupe DM et on n'observe pas une variation significative ($p > 0,05$) chez les autres groupes quand ils sont tous comparés au groupe témoin.

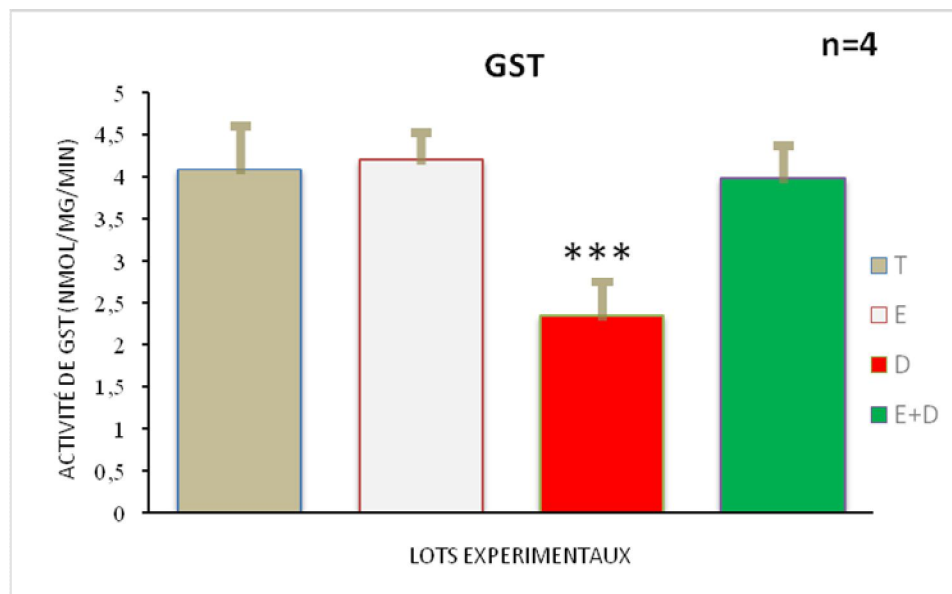


Figure 26 : variation de l'activité du GST au niveau cérébrale (nmol/mg/min) chez les rats
Traités par DM et la MLS pendant 16 jours

5. Discussion

Le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de toxicité associés à une panoplie de xénobiotiques dans l'environnement, parmi lesquels, on retrouve les pesticides et les produits phytosanitaires (**Lauvverys et al., 2007 ; Lukaszewicz, 2008 ; Michael et al., 2016**). Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence d'un éventuel effet neurotoxique sur le cerveau total chez le rat exposé à des petites doses plus réalistes possibles de la deltaméthrine (DM), de la mélisse (MLS) et de leur mixture, la question posée dans la problématique que l'on a posée dans l'introduction de cette étude.

➤ **Effets de la deltaméthrine et la mélisse sur les paramètres de la croissance globale**

Les résultats de l'évaluation des paramètres pondéraux suggèrent que l'administration du MLS et de DM provoque une diminution significative de la croissance corporelle des différents groupes de rats. Cette diminution peut être traduite par la perturbation du métabolisme cellulaire sous l'effet du stress oxydatif engendré par les ROS constaté dans cette étude, ainsi que par d'autres médiateurs chimiques tels que certaines cytokines proinflammatoires que l'organisme puisse libérer après les effets toxiques des pesticides (**Carole et Harve, 2011 ; Viviana, 2015**). La réduction du poids corporel peut être le résultat également du phénomène anorexique que les animaux puissent subir avec le temps de l'exposition aux xénobiotiques et l'état de stress dans lequel vivent durant la période de cette exposition (**Viviana, 2015 ; Chakroun et al., 2016**). En effet, de nombreux mécanismes d'action ont été établis pour expliquer l'anxiété liée au stress, comme le stress oxydatif, la libération de glucocorticoïdes, l'altération du système GABAergique, la sécrétion de l'adrénaline et de la sérotonine (**Jocelien et al., 2013; Guedri et al., 2017**). Ces résultats sont en accord avec les travaux d'Anadn et al. (1991) et Bourbia (2013), qui ont signalé une réduction dans la consommation de la nourriture chez les rats males survenue à une toxicité subchronique. Par ailleurs, l'utilisation de la mélisse a montré une amélioration de ces paramètres pondéraux des animaux. Ceci pourrait être la conséquence de son pouvoir antioxydant en normalisant l'homéostasie redox intracellulaire et le rétablissement de l'état psychique des animaux (**Cliona et al., 2011 ; Toumi et al., 2016**).

➤ **L'effet de (DM/MLS) sur les paramètres biochimiques (Protéine).**

Les teneurs en protéines totales est un test souvent utilisé pour mettre en évidence un stress chez un organisme bioindicateur (**Benbouzib, 2012**). En effet, lorsque les contraintes environnementales (stress hydrique, thermique, oxydant, exposition à une pollution, infection par des agents pathogènes...) sont fortes, la plupart des protéines subissent une dénaturation (**Mohammadkhani et Heidari, 2008**). Ce phénomène qui contredit la plupart des résultats

prouvant soit une diminution significative des protéines due à leur dénaturation et aux atteintes au système de synthèse des protéines au niveau cellulaire ; cette proposition est d'accord avec les résultats de **(Ait Hamlet, 2012)**. mais aussi les résultats suggérant qu'une augmentation des protéines suite à une exposition aux xénobiotiques est causée par la synthèse et la production excessive des molécules protéiques enzymatiques et non enzymatiques impliquées dans les différents mécanismes de défense. antioxydante ce résultat est proche à les résultats de **(Anadn et al., 1991 ; Benbouzib, 2012 ; Rouabhi et al., 2015)**. . Alors, l'occurrence de l'ensemble de ces phénomènes au même temps peut être à l'origine de cet équilibre et qui est la résultante des effets conduisant à la production et la destruction des molécules protéiques de simultanément par des processus différents.

➤ **.Effets des pesticides et la plante médicinale sur les paramètres des stress oxydatif**

L'exposition aux pesticides peut induire un état de stress oxydant par : (1) production accrue des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule, (2) altération des mécanismes de défense antioxydante ; y compris la détoxification et les enzymes de balayage, ou (3) augmentation de la peroxydation lipidique suite à l'interaction entre les ERO et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires **(Abdollahi et al., 2004)**.

Les taux du malondialdéhyde (comme produit final de LPO) ont été mesurés pour indiquer la génération des ERO et des dommages induits par la LPO tissulaire dans la toxicité des xénobiotique (pesticides, médicaments) **(Cemek et al., 2010)**.

En effet, les neurones sont fortement susceptibles aux radicaux libres dus à leur activité métabolique oxydante accrue et leur teneur élevée en acides gras polyinsaturés (AGPI) **(Evans, 1993). Rai et Sharma (2007) et Rai et al. (2009)**. Ce qui justifier l'augmentation du taux de le MDA dans notre expérimentation.

Le glutathion (GSH), un thiol antioxydant endogène est un agent réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire **(Kamboj et al., 2008)**.

En outre, il joue un rôle majeur dans la protection et la détoxification contre les composés toxiques et les ERO en agissant comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes telles que des GPx et des GST **(Garg et al., 2009)**. Au niveau cérébral La quantité de glutathion réduit, agent de détoxification des radicaux libres est diminuée, ce qui suggère un excès de consommation **(Sian Jet al., 1994)**.

Il s'avère également que l'augmentation de la peroxydation lipidique est une conséquence de l'épuisement des réserves en glutathion réduit, qui sont capables de modérer la LPO **(Garg et al., 2008)**. Par conséquent, la réduction de la teneur en GSH est considérée comme un potentiel biomarqueur du SO par ailleurs notre expérimentation montre que l'exposition sub chronique à la mélisse et la deltaméthrine celle ou en mixture(MLS/DM)

provoque une diminution significative de GSH dans le cerveau des rats cependant cette diminution est qui expliquer l'augmentation de la concentration de malondialdéhyde due à l'attaque des lipides par une peroxydation lipidique au niveau cérébral. Cette résultat qui est d'accord avec les résultats (**Dexter DT et al.,1989 ;DibMet al .,2002**) . Par ailleurs Les enzymes antioxydantes sont considérées comme la première ligne de la défense cellulaire contre les dommages oxydatifs. Ces enzymes regroupent plusieurs familles ; celle des GPx, des SOD et des GST, la CAT et la GR. Ce sont des sélénoenzymes antioxydantes qui réduisent le H₂O₂ ou des ROOH lipidiques et phospholipidiques en (eau et alcool). Cette fonction permet de réduire la propagation des dommages oxydatifs à des biomolécules notables (lipides, lipoprotéines et ADN) et de maintenir l'intégrité membranaire (**Tapiero et al., 2003**). L'activité enzymatique est directement proportionnelle à l'apport en sélénium (**Ducros et Favier, 2004**). Le cycle catalytique de GPx a été bien étudié et implique l'acide sélénénique (PSeOH) (la protéine est indiquée par P) réagissant avec GSH a fin de réduire le peroxyde (**Mugesh et al., 2001**).

Alors Les neurones ont de faibles moyens de défense contre le stress oxydant, car la glutathion peroxydase à activité anti-oxydante peu dense est surtout localisée au niveau des astrocytes (**Damier P.,1993**). Ce qui confirme sont sensibilités aux dommages induits par un excès de ROS comme l'O₂^{°-}, H₂O₂, NO et HO[°]. Ces ROS responsables de dysfonction cellulaires, donc de la perturbation des fonctions nerveuses et la survenue des maladies neurodégénératives (**Laurie, 2013**).

Conclusion Perspectives:

Le travail présenté dans cette étude porte sur l'évaluation de la neurotoxicité chez les rats (*Rattus rattus wistar*) de la deltaméthrine et l'effet préventif de la MLS sur cette toxicité. Il apparaît clairement que les deux xénobiotiques provoquent une perturbation, enzymatique et biochimique (métabolisme global). A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

- La DM a provoqué des altérations dans le bilan de stress oxydatif qui traduit par une perturbation de taux de GSH et MDA, l'activité de GPx, GST.
- l'exposition au DM pendant 16 jours altérer le métabolisme protéique, procès accompagné par un déficit pondéral remarquable (le poids, le poids relatif et le gain de poids).
- Le gavage de DM respectivement à dose 0.32mg/kg/j a induit des perturbations du comportement des rats.
- Le gavage de la MLS à dose 100mg/kg/j protégé l'organisme contre les effets neurotoxiques de la DM .

Donc il faut rechercher bien sur les détails de ces molécules pour éviter tous les formes d'intoxication ou des problèmes sanitaires liées avec ce pesticide. A partir de ces résultats, il serait souhaitable de réaliser les perspectives suivantes:

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

Références

A

- Ait Hamlet S., Bensoltane S., Djekoun M., Yassi F., Berrebbah H. 2012. Histological changes and biochemical parameters in the hepatopancreas of terrestrial gastropod *Helix aspersa* as biomarker of neonicotinoid insecticide exposure. *Afr Jour of Biotech.* 11 (96): 16277-16283pp.
- Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaiee A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit.* 10: RA141-RA147.
- Ademe (2004) Polluants Organiques Persistants.
<http://www.ademe.fr/entreprises/polluant.asp?ID=49/>
- Anadn A., Martinez L., Diaz M., Bringas P., Fernandez M., (1991). Effect of deltamethrin on antipyrine pharmacokinetics and metabolism in rat. *Arch Toxicol* 65: 156-159. /-5-A.R.L., Lausanne., mars 2010. Dr Méd. Dany Mercan Unilabs .
dany.mercan@unilabs.com

B

- Belhaouchet N (2014) Evaluation de la toxicité du Spinosad « insecticide nouvellement introduit en Algérie » sur un modèle expérimental bioindicateur de la pollution « *Helix aspersa* ». These Doctorat LMD. Université Badji Mokhtar-Annaba. 17-82
- Benziane C., 2012. Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif These présenté pour l'obtenir diplôme de doctorat. pp : 83
- Benbouzib H (2012) Evaluation et étude de la toxicité d'une famille d'acaricide sur des protistes ciliés. Thèse de doctorat. Annaba University. 87pp
- Bourbia S (2013) Évaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*, These Doctorat. Univ Annaba. 177pp
- Bradford M (1976) A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochemistry* 72: 248-254

C

- Carnat A.P., Carnat A., Fraisse D., Lamaison J.L. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) tea. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1998, 72: 301-305.
- Carole I and Harvé Q (2011) *Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement*. Berlin Heidelberg. New York. ISBN: 978-2-287-99026-7. 522pp
- Chakroun S, Ezzi L, Grissa I, Kerkeni E et al (2016) Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetaminophen toxicity in Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res*. Doi: 10.1007/s11356-016-9
- Chin-Chan M, Navarro-Yepes J and Quintanilla-Vega B (2015) Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9(124): 22p doi: 10.3389/fncel.2015.00124
- Cliona M et al (2011) Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. *Pharmacol Biochem Behav* 97: 690-699
- Collins A (1997) Comet assay in human biomonitoring studies: reliability, validation and applications. *Environ Mol Mutagen* 30: 139-46

D

- Damier P., Hirsch EC., Zhang P., Agid Y., Javoy-Agid F., 1993. Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. *Neuroscience*; 52:1-6.
- Dexter DT., Carter CJ., Wells FR., Javoy-Agid F., Agid YA., Lees A., et al; 1989. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*;52:381-9.

E

- EVANS PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. 1993. *Br Med Bull* ; 49 : 577-87.
- Evans P.H. (1993). Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br. Med. Bull.* 49:
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jungens G (1992) The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 13: 341

F

- Favier A (2003) Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique* 108-115

G

- Garg D.P., Kiran R., Bansal A.N., Malhotra A. and Dhawan D.K. (2008). Role of vitamin E in mitigating methomyl acute toxicity in blood of male Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 31: 487-499.
- Garg D.P., Bansal A.K., Malhotra A., Kiran R., Dhawan D.K. (2009). Methomyl induced hematological and biochemical alterations protection by vitamin E. *Pesticide Biochemisy and Physiology*. 93(3): 127-132.
- Gross CE., Boraud T., Guehl D., Bioulac B., Bezard E., 1999. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research? *Prog Neurobiol*;56:509–532
- Guillet-Pichon V . , Verny C., 2016 Mitochondrie et maladies neurodégénératives. Centre national de référence des maladies neurogénétiques, service de neurologie, centre hospitalier universitaire d'Angers, 49933 Angers, France :117–122 pp120
- Guedri K, Frih H, Chettoum A, Rouabhi R (2017) Chronic Restraint Stress Induced: Neurobehavioral Alterations and Histological Changes in Rat. *ToxEHS* Doi: 10.1007/s13530-017-0312-6
- Guler GO, Cakmak YS, Dagli Z, Aktumsek A and Ozparlak H (2010) Organochlorine pesticide residues in wheat from Konya region, Turkey. *Food and Chemical Toxicology* 48: 1218-1221

H

- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB (1974) Glutathione-S-transferase the first step in mercapturic acid formation. *Journal of Biology and Chemistry* 249: 7130-7139
- HALLIWELL B.,1993. Cigarette smoking and health : a radical view. *J Soc Health* 1993 ; 113 : 91-6.
- He J, Liu Y, Fan M, and Liu X (2012) Isolation and Identification of the DNA Aptamer Target to Acetamiprid. *Journal Agric Food Chem* 59: 1582-1586
- Hossain MM, Suzuki T, Jason R, Richardson RJ, Kobayashi H (2015) Acute effects of pyrethroids on serotonin release in the striatum of awake rats: an in vivo microdialysis study. *Biochem Mol Toxicol* 27(2): 150-156

I

- INERIS (2005) Détermination des pesticides à surveiller dans le compartiment aérien : approche par hiérarchisation. Institut national de l'environnement industriel et des risques. [consulté le : 04/05/2011]
- INRS (2007) Deltaméthrine. Institut National de Recherché et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. établie par les services techniques et médicaux de l'INRS. Paris. Fiche toxicologique 193. 11pp
- INRS (2016) Deltamethrine. Base de données fiches toxicologiques. 07pp. [http: www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox).
- IPCS INCHEM (1990) Deltamethrin. Environmental health criteria EHC 97. WHO. Consultable sur le site www.inchem.org/docu-ments/ehc/ehc/ehc97.htm/

J

- Jean-françois V, Alain S, Marie-Claude LR, François B (2005) Neurophysiologie de la physiologie à l'exploration fonctionnelle. *Neuro* 1(1): 03-25
- Jocelien DA, Christiaan HV and Berend O (2013) The role of the serotonergic and GABA system in translational approaches in drug discovery for anxiety disorders. *Front Pharmacol* 4: 74

K

- Khalatbari S and Hadi T Inflammation and L-carnitine therapy in hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. Doi:10.1007/s10157-014-1061-3
- Kheirbek ma ,beeler ja ,ishikawa y and zhuang x.,2008. a camp pathway underlying reward prediction in associative learning jneurosci ;28 :11401-8.
- Kim D, Heo HJ, Kim YJ, Yang HS, Lee CY (2005) Sweet and sour cherry phenolics and their protective effects on neuronal cells. Journal of Agric Food Chem 53(26): 9921-9937

L

- Laurie P (2013) la maladie d'alzheimer, interet des molecules d'origine naturelle, these doctorat en pharmacie. Université de toulouse III. paul sabatier. p120
- Lauvverys R, Vincent H, Dominique L (2007) Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. Masson 31-288pp
- Lush MJ., Li Y., Read DJ., *et al.*,1998. Neuropathy target esterase and a homologous *Drosophila* neurodegeneration-associated mutant protein contain a novel domain conserved from bacteria to man. *Biochem J*; 332 : 1-4.

M

- Milakovic T., Johnson GV.,2005. Mitochondrial respiration and ATP production are significantly
- Mink JW., Thach WT., 1991. Basal ganglia motor control. 3. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction and slow movements. J neurophysiol; 65: 330-351.
- Mohammadkhani N., Heidari R., 2008. Water stress induced by polyethylene glycol 6000 and sodium chloride in two corn cultivars. Pak. J. Biol. Sci. 11(1):92-97.
- Mugesh G., Panda A., Singh H. B., Punekar N. S., Butcher R. J. (2001). Glutathione peroxidase-like antioxidant activity of diaryl diselenides: A mechanistic study. *Journal of the American Chemical Society*. 123: 839-850.

P

- Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, *et al.* Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 349-50.70-EPA Pyrethroids and Pyrethrins., (2014-08-18)
- Pellerin L and Magistretti PJ (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis. *Proc Nat Acad Sei* 91: 10625-10629
- Pimentel D (1995) Amounts of pesticides reaching target pest: environmental impacts and ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 8: 17-29
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Coquery JM (2004) *Neurosciences*. 2ème Ed. de boeck university. 752pp

R

- Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, Sattelle DB (2005) Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. *Invert Neurosci* 5: 119-133
- Rodríguez JL, Ares IV, Castellano M, Martínez MR, Martínez A, Anadónn MA (2016) Effects of exposure to pyrethroid cyfluthrin on serotonin and dopamine levels in brain regions of male rats. *Envi Research Environmental Research* 146(7): 388-394
- Rouabhi R., Gasmi S., Boussekine S., Kebieche M., (2015). Hepatic oxidative stress induced by zinc and opposite effect of selenium in *oryctolagus cuniculus*. *Journal Environ Anal Toxicol* 5: 289-298
- Rai D.K., Sharma B. (2007). Carbofuran induced oxidative stress in mammalian brain. *Mol. Biotechnol.* 37: 66-71
- Rai D.K., Rai P.K., Rizvi S.I., Watal G., Sharma B. (2009). Carbofuran-induced toxicity in rats: Protective role of vitamin C. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 61(6): 531-535.

S

- Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, *et al.*,1994. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and otherneurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol* ;36:348–55
- Schindler W, Häfliger F., 1954. Au-delà des dérivés d'iminodibenzyles. *Helv Chim Acta*.
- Soderlund, D. M.; Clark, J. M.; Sheets, L. P.; Mullin, L. S.; Piccirillo, V. J.; Sargent, D.; Stevens, J. T.; Weiner, M. L.,2002.Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 171, (1), 3-59.

- Shi H, Hudson LG, Liu KJ (2010) Oxidative stress and apoptosis in metal ion induced carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 37: 582-593
- Sian J., Dexter DT., Lees AJ., Daniel S., Agid Y., Javoy-Agid F., et al ; 1994. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol* ;36:348–55.
- Swartz HM ., Sarna T., Zecca L., 1992. Modulation by neuromelanin of the availability and reactivity of metal ions. *Ann Neurol*;32:69–75.

T

- Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D. (2003). The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 57: 134-144.
- Tobach, E. (1966). Manipulation effects, open-field experience and digestive transit time in wistar male and female rats. *Psychological Reports*, 19(2), 375-378
- Toumi H., 2013. Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. Thèse de Doctorat en cotutelle entre l'université de Lorraine et l'université de Carthage. 208p
- Truchon G., Tardif R J., Drolet D., Levesque M., Boucher J., 2012. «Guide technique T-03. Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats».Quebec : L'institut de recherche Robert- Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) .57 :12-36.
- Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. Une revue systématique de la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques chez les nouveau-nés présentant des convulsions réfractaires. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012
- Testud F and Grillet JP (2007) Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle. 16-059-C-15

U

- US-EPA (2008). EPI Suite, v.4.0, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).
- Utip B, Young B, Ibiang E, Victor I, Bassey E, Francis A (2013) Effect of Deltamethrin and Ridomil on Sperm Parameters and Reproductive Hormones of Male Rats. *Toxicol Environ Health* 9-14

V

- VAIVA G., THOMAS P., LEROUX JM *et al.*, 1994. Dosages de la superoxyde dismutase érythrocytaire (SODe) dans les moments productifs de psychose. *Therapie*; 49 : 343-8.
- Vingerhoets f., Russmann h., Carruzzo A., Combremont p., Ghika j., 2004. Mouvements anormaux (dystonie, athétose, chorée, ballisme) Movement disorders (dystonia, athetosis, chorée, ballism)., *Service de neurologie du Pr Bogousslavsky, CHU-Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse., 41pp6.*
- Viviana VL, Angélica TB, Lina GM, Alejandro M, Marisol RL (2015) Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav Brain Res* 291: 60-66
- Vuckovic S, Tomic M, Stepanovic-Petrovic R, Ugresic N, Prostran M, Boskovic B. Antinociception périphérique par la carbamazépine dans un modèle d'hyperalgésie mécanique inflammatoire chez le rat: une nouvelle cible pour la carbamazépine? *J Pharmacol Sci.* 2006; 100 : 310–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Y

- YAO JK., REDDY RD., VAN KAMMEN DP., 2001. Oxidative damage and schizophrenia : an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* ; 15 (4) : 287-310.

W

- Wang Q, Yu S, Simonyi A, *et al.* Resveratrol protects against neurotoxicity induced by kainic acid. *Neurochemical Research* 2004 ; 29 : 2105-12.
- Wang, S.; Shi, N.; Ji, Z.; Pinna, G., 2002. [Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain]. *Zhonghua laodong wei sheng zhi ye bing za zhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* 20, (3), 173-176.
- Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B., 1997. Primer on cerebrovascular diseases. San Diego : Academic Press, : 63-98
- WHO (1999). Poisons Information Monograph 100 : Carbamazepine. World Health Organization,

Z

- Zidane N.E.H. 2014. Hepato- and nephrotoxicity in male albino Rats exposed to Malathion and spnosad. *Acta Biolog Hung.* 66(2): 133–148pp