



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



Mémoire

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

Par :

**M^{elle}. Bekkairi souhila & M^{elle}. Chegrouche amira
& M^{elle}. Hadji lamia**

Intitulé :

**Neurotoxicité induite par l'abamectine et l'effet
préventif de l'extrait de l'*éphédra* sur cette toxicité
chez les rats wistar**

Devant le jury :

M. Djabri Belgacem	Prof	Université de Tébessa	Président
M. Gasmi Salim	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
M. Menaceur Foued	MCA	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 24 / 06 / 2020

Sommaire

Sommaire	
Introduction	01
Synthèse bibliographique	
Chapitre 1. pesticides et Environnement	
1. Généralité sur les pesticides	05
1.1. Définition des pesticides	05
1.2. Classification des pesticides	05
1.2.1. Selon le cible	05
1.2.2. Selon la nature chimique	05
1.3. Utilisation des Pesticides	06
2. Toxicité des Pesticides	06
2.1. Selon la durée	06
2.2. Selon Cible	07
3. Exemple sur les pesticides (abamectine)	07
3.1. Identification	07
3.2. Propriété physico-chimiques	08
3.3. Utilisation	09
3.4. Toxicocinétique	09
3.4.1. Chez l'homme	09
3.4.2. Chez les rats	09
3.5. Toxicité de l'Abamectine	09
3.6. Toxicité sur l'environnement	10
Chapitre 02 . neurotoxicité des pesticides	
1.Généralités sur neurotoxicité	12
1.1. cerveau	12
1.1.1. Histologie du cerveau	13
1.1.2. Physiologie du cerveau	14
1.2. Fonctionnement du système nerveux	15
1.2.1. neurotransmetteurs	16

1.3. pathologies de cerveau	17
2. effets de l'abamectine sur la fonction cérébrale	18
3. Stress oxydatif	19
3.1 Définition	19
3.2. Radicaux libres	19
3.2.1. Type des radicaux libres	20
3.2.2. Sources de production de radicaux libres	21
3.4. Conséquences du stress oxydant	22
3.4.1. Peroxydation lipidique	22
3.4.2. Oxydation des protéines	23
4. Systèmes de défenses antioxydant	23
4.1. Modes d'action des antioxydants	24
Chapitre 03 . plantes Médicinales et neurotoxicité	
1. Les plantes Médicinales	26
1.1.Généralité	26
1.2.Utilisation	26
1.2.1 .En médecine	27
1.2.2 : En alimentation	27
1.2.3 : En cosmétique et agriculture	27
1.3 Toxicité des plantes médicinales	28
2 .Rôle de plante médicinale dans la neurotoxicité	28
3 . Généralité sur la plante	29
3.1 Présentation du genre Ephedra	29
3.2. Classification de la plante	30
3.3. Composition chimique de la plante	30
3. 4 . Les impact bénéfique et propriété de l'Ephedra	31
3. 5 . Mode d action	31
3. 6 . Toxicité	31
Matériel et méthodes	
I. Matériel et méthodes	34
1.Materiel chimique	34

2. Matériel animal (modèle biologique)	34
3.Méthodes	34
a. protocole expérimentale	34
a.1.Entretien des animaux	34
a.2.Choix des doses	35
a.3.Répartition et traitement des rats	35
a.4.Extraction da la plante médicinale « éphédra sinica »	35
b. Evaluation de la neurotoxicité de pesticide et effet préventif de la plante éphédra	38
b.1. Mesure de poids	38
b.2. Tests de neurocomportements	39
b.3. Technique de perfusion et analyse histologique	41
b.4. Mesure de poids relatifs	44
b.5. Analyse sanguine	44
b.6. Evaluation des paramètres de stress oxydatif	46
Résultats et discussion	
2. Resultats	51
2.1. Effet de L'abamectine et de l'éphédra sur les paramètres de la croissance des animaux	51
2.1.1. Poids corporel	51
2.1.2. Poids relatif de Cerveau (PRC)	52
2.2. Effets de pesticide et l'éphédra sur le neurocomportemental chez le rat	53
2.2.1. Test de nage forcé	53
2.2.2. Test de préférence au sucrose	54
2.2.3. Test de « Open field »	55
2.3. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur le métabolite, le statu Redox, neurotransmetteur et les paramètres biochimiques dans le cerveau	56
2.3.1. Protéine	56
2.4.Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur le statu Redox dans le cerveau	57
2.4.1. Glutathion (GSH)	57
2.4.2. Glutathion peroxydase (GPX)	58

2.4.3. Malondialdehyde (MDA)	59
2.4.4. Catalase (CAT)	60
2.4.5. Glutathion S-transférase (GST)	61
2.5. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur neurotransmetteur et les paramètres biochimiques dans le cerveau	62
2.5.1. Acétylcholinestérase (Ache)	62
2.6. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur les paramètres biochimiques dans le cerveau	63
2.6.1. Glycémie	63
2.6.2. Cholestérol	64
2.6.3. Taux D'urée	65
2.7 Histologie du cerveau	66
3. Discussion	68
3.1. Effets de l'abm et l'éphédra sur les paramètres de la croissance globale	69
3.2. Effets de l'abm et l'éphédra sur les paramètres biochimiques	69
3.3. Effets de l'abm et l'éphédra sur le statut redox	69
3.4. Effets de l'abm et l'éphédra sur le neuro-comportement des animaux	72
3.5. Effet de l'Abm et l'éphédra sur l'histologie cérébrale	73
Conclusion et perspectives	75
Bibliographie	77
Annexes	95



Remerciements

Nous remercions Allah tout puissant de nous avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage pour terminer ce travail.

*Nous présentons nos sincères remerciements avec nos profonds respects à notre encadreur Mr le Docteur **Gasmi Salim** Qui nous a fait l'honneur de nous encadrer et de corriger notre travail et de la confiance qu'il nous accordées et de son soutien scientifique et moral tout au long du travail*

*Nous remercions les membres du jury d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce mémoire. Nos Plus vifs remerciements vont au Mr le professeur **Djabri .B** pour avoir accepté de présider ce Jury . Sincères remerciements.*

*Nous remercions également Mr le Docteur **Menaceur .F** pour avoir accepté de faire partie de notre jury et d'examiner notre travail. Remerciements respectueux.*

*Nous remercions tout particulièrement Mr **Ben Aïcha . I** pour ces efforts et ces encouragements.*

Nous remercions les responsables et l'ensemble du personnel du Laboratoire de Toxicologie, Département de biologie, Université de tebessa.

Enfin nous remercions aussi toutes les personnes qui nous ont Apportées leur Soutien.

Dédicace

À celui qui m'a donné toute ce qu'il possède jusqu'à ce que je réalise mon rêve, à ce qui me poussait en avant pour réaliser ce qui était souhaité, à celui qui a sacrifié pour mon éducation et l'accès aux rang les plus élevé, à ma première école de ma vie : mon cher père, que dieu le protège pour nous.

À la source du don et de la tendresse, à ce qui m'ont motivé tout au long de ma vie, à la ma bougie et sourire : ma belle maman, je prie Dieu que le garder.

À mon beau cadeau : ma sœur Hanen, à mes beaux-frères : Adlen, Saïd, Yousef, Islam

À notre promoteur Gasmî Salîm qui nous aidé dans notre étude et tout au long de l'expérimentation

À tous ce qui m'ont soutenu moralement ou avec ses idées et ses actions : Mr, Benkhdîr A

À mes oncles et mes tantes : je précise mon oncle Fatah. À mes cousins et mes cousines : Ahmed, Chawki, Mahdi, Anoir, Amin, Ikram, Intisar, Madiha, Khawla, Chama, Chaïma, Asma, Soumaya, Yasmin, Ranya, Amani, Roumaysa, Anfel.

Pour votre âme, la plus belle chose de ma vie : Achab H

À qui nous avons partagé son expérience : Ben aïcha I, Aounallah S

À mes plus beaux amis : Khaoula, Zaineb, Lamia, Amira, Radya, Manar, Narimen, Jamila. À tous mes amies

Souhila

Dédicace :

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de consentir, vous avez fait plus qu'aucun père n'a fait pour que ses enfants suivent le bon chemin, je dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et amour à la bougie qui est la source de la lumière de ma vie mon cher père TAYEB qui se fond toujours pour éclairer ma route, je lui souhaite une longue belle vie Que dieu te garde pour nous.

Je dédie ce travail À la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, qui garde les nuits pour que je me rendorme, à ma très chère mère BARIZA symbole de tendresse et de sacrifice pour son soutien morale et assistance inestimable pendant toutes mes longues années d'études et pour tout l'amour qu'elle m'a donnée pour tout ça Merci maman. et je lui souhaite une longue belle vie Que dieu te garde pour nous.

Je dédie mon travail à ma chère tante OUARDA la rose de ma vie pour ces Douaa et ces encouragements, à mon cher frère ZAKARIA la personne la plus proche à mon cœur, au plus beau cadeau de ma vie la plus belle sœur du monde la perle MARIA je vous aime et à toute ma famille.

Un remerciement tout particulier à mon encadreur Dr GUESMI et à tous mes enseignants.

Amira

Dédicaces

Je Dédie ce Travail à

*Mon cher Père **ALI***

Qui a constitué la Première école de mon existence. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Que dieu te Garde.

*La Source de tendresse, Ma mère **Djamila***

Qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que dieu te réserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*Mon frère **Mohammed** et **Sa Femme***

*Pour leurs encouragements et je leurs souhaite tout le bonheur et la réussite
Que Dieu vous accorde santé*

*Les fleurs de ma vie Mes **Sœurs***

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et vos bontés exceptionnelles. N'oublierais jamais vos soutiens le long de mes études, je vous aime beaucoup. Que Dieu le Tout Puissant vous garde pour moi et vous procure santé et bonheur.

À Mes Chers Petit Nièces et neveux

Meriem, Adam, Haïthem, Mayar

Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

*Mes **Amis** qui sont la source de ma confiance*

Et enfin à tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin à l'achèvement de ce travail dans les meilleures conditions.

Lamia

Résumé

le système nerveux est l'un des organes les plus complexes en termes de structure et de fonction, il est composé de plus de 1000 millions de cellules de types différents, La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux central les nerfs périphérique ou les organes sensoriels, elle se manifeste généralement par des symptômes et des effets, les pesticides sont des substances largement utilisées pour lutter contre les ravageurs indésirables tels que les insectes, les mauvaises herbes, les champignons et les rongeurs. La plupart des pesticides ne sont pas très sélectifs et sont également toxiques pour les espèces non ciblées, y compris les humains. Un certain nombre de pesticides peuvent provoquer une neurotoxicité.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet neurotoxique d'un insecticide composé d'une matière active l'ABAMECTINE sur le système nerveux central chez les rats wistar et l'effet préventif d'un extrait d'une plante médicinale l'Ephedra, On a travaillé avec 24 Rats wistar mâles qui sont répartis en 4 groupes, le premier groupe représente le témoin le deuxième insecticide, le troisième extrait et le dernier groupe extrait + insecticide chaque lot contient 6 rats après 21 jours de traitement avec l'abamectine et l'ephedra notre expérimentation est divisée en plusieurs études (histologique, analyse sanguine, neurocomportemental, l'évaluation de taux de neurotransmetteur, métabolite, biomarqueurs de stress oxydant). Ces études montrent que l'abamectine possède une activité neurotoxique à travers des troubles neurocomportementaux persistants ont été décrits tels que des perturbations de la mémoire des altérations du niveau de l'activité, des modifications du niveau d'anxiété et de la dépression. la diminution de la croissance corporelle et qu'il influence significativement sur les paramètres biochimique (glycémie, cholestérol, urée), et aussi une perturbation au niveau de protéine, notre travail nous a permis d'établir le lien entre l'utilisation des pesticides et le stress oxydatif tels que l'augmentation du taux de MDA et GSH, diminution au niveau de GPx GST CAT Ache, L'étude histologique des rats traité par le pesticide abamectine montre une dégradation et la mort des cellules cérébrale, et pour les rats traité par le pesticide et la plante nous avons remarqué un effet préventif. L'ensemble des résultats collectés dans notre travail a permis d'établir le lien entre l'utilisation des pesticides et leurs effets neurotoxique et sur le stress oxydatif et les effets préventifs de l'ephedra sur les paramètres récents après avoir traité par un pesticide qui a corrigé les différents paramètres perturbés.

Mot Clés : Neurotoxicité, Rats Wistar, Abamectine, Ephedra, Stress oxydant

Abstract

the nervous system is one of the most complex organs in terms of both structure and function it is composed of more than 1000 million cells of different types, Neurotoxicity can be defined as the ability to cause harmful effects on the central nervous system peripheral nerves or sensory organs, it is generally manifested by symptoms and effects, Pesticides are substances widely used to control unwanted pests such as insects, weeds, fungi and rodents. Most pesticides are not highly selective, and are also toxic to nontarget species, including humans. A number of pesticides can cause neurotoxicity.

The objective of our work is the neurotoxic effect of an insecticide composed of an active composed ABAMECTINE on the central nervous system in wistar rats and the preventive effect of an extract of a medicinal plant Ephedra, We worked with 24 male wistar Rats which are divided into 4 groups, the first group represents the control the second pesticide, the third extract and the last group extract + pesticide each batch contains 6 rats after 21 days of treatment with abamectin and ephedra our experimentation is divided into several studies (histological, blood analysis, neurobehavioural, evaluation of neurotransmitter rate, metabolite, biomarkers of oxidative stress). These studies show that abamectin has neurotoxic activity through persistent neurobehavioral disorders have been described such as memory disturbances, activity level changes, changes in anxiety level and depression. the decrease in body growth and that it significantly influences the biochemical parameters (blood sugar, cholesterol, urea). and also a disturbance at the level of protein, our work allowed us to establish the link between the use of pesticides and oxidative stress such as the increase in the rate of MDA and GSH, decrease at the level of GPx GST CAT Ache, The histological study of the rats treated with the pesticide abamectin shows degradation and death of brain cells

and for the rats treated with the pesticide and the plant we noticed a protective effect.

All the results collected in our work made it possible to establish the link between the use of pesticides and their neurotoxic and oxidative stress effects and the preventive effects of ephedra on recent parameters after having been treated with a pesticide which to correct the various disturbed parameters

Key Words: Neurotoxicity, Wistar Rats, Abamectin, Ephedra, Oxidative Stress

ملخص

الجهاز العصبي هو واحد من أكثر الأعضاء تعقيدًا من حيث الهيكل والوظيفة ويتكون من أكثر من 1000 مليون خلية من أنواع مختلفة ، يمكن تعريف السمية العصبية بأنها القدرة على إحداث آثار ضارة على الجهاز العصبي المركزي للأعصاب أو الأعضاء الحسية ، وتتجلى بشكل عام في الأعراض والآثار ، المبيدات الحشرية هي مواد تستخدم على نطاق واسع للسيطرة على الآفات غير المرغوب فيها مثل الحشرات والأعشاب الضارة والفطريات والقوارض. معظم مبيدات الآفات ليست انتقائية للغاية ، كما أنها سامة للأنواع غير المستهدفة ، بما في ذلك البشر. يمكن أن يسبب عدد من المبيدات السمية العصبية.

الهدف من عملنا هو التأثير السمي العصبي لمبيد حشري يتكون من عنصر نشط أباامكتين على الجهاز العصبي المركزي على فئران ويستار والتأثير الوقائي لمستخلص نبات طبي الإفيدرا ، لقد عملنا مع 24 من فئران ويستار التي تم تقسيمها إلى 4 مجموعات ، تمثل المجموعة الأولى الشاهد المجموعة الثانية على المبيد المجموعة الثالثة مستخلص النبتة والمجموعة الأخيرة المستخلص + المبيد تحتوي كل مجموعة على 6 جرذان بعد 21 يومًا من العلاج بالأباامكتين والإفيدرا تنقسم تجربتنا إلى عدة دراسات (نسيجية ، تحليل الدم ، السلوك العصبي ، وتقييم معدل الناقلات العصبية ، المؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي). تظهر هذه الدراسات أن الأباكتين له نشاط سام عصبي من خلال الاضطرابات السلوكية العصبية المستمرة مثل اضطرابات الذاكرة وتغيرات مستوى النشاط والتغيرات في مستوى القلق والاكتئاب. انخفاض نمو الجسم وأنه يؤثر بشكل كبير على المعايير البيوكيميائية (سكر الدم والكوليسترول). وأيضاً اضطراب على مستوى البروتين ، عملنا سمح لنا بتحديد العلاقة بين استخدام المبيد والإجهاد التأكسدي مثل زيادة معدل MDA و GSH ، وانخفاض على مستوى GPx GST CAT Ache ، الدراسة النسيجية بينت ان الجرذان المعالجة بالأباامكتين تلفت خلاياها العصبية ، وبالنسبة للجرذان المعالجة بالمبيد و مستخلص النبتة لاحظنا تأثيرًا وقائيًا. من خلال النتائج التي تم جمعها في عملنا تحديد العلاقة تبين مدى علاقة استخدام المبيدات الحشرية وتأثيراتها على الإجهاد التأكسدي العصبي والتأثيرات الوقائية للإفيدرا على معالجة و تصحيح مختلف الاضطرابات.

الكلمات المفتاحية: السمية العصبية الجرذان ويستار الابامكتين الايفيدرا الاجهاد التاكسدي

Liste des abréviations

µl	Microlitre
1/2 O2	Oxygène singulet
4-HNE	4-hydroxy-2-nonéal
5-HT	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
Abm	Abamectine
Ach	acétylcholine
Ache	Acétylcholinestérase
AGPI	Acide gras polyinsaturés
AGPI	acide gras polyinsaturé
ASS	Acide sulfoosalicylique
CDNB	1-chloro-2-4 dinitrobenzène
C	Carbamate
CAT	Catalase
Chol	Cholestérol
DJA	dose journalière admissible
DL	dose létale
DTNB	Acide 5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïde
E	Ephédra
EDTA	Ethylène diamine tétra-acétique.
ERNs	Espèces réactives de l'azote
ERO	espèces réactives de l'oxygène
GPX	Glutathion peroxydase
gr	Gramme
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydée
GST	Glutathion S-transférase
h	heures
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
J	jours
MDA	Malondialdéhyde
mg	milligramme

MTS	Médecine Traditionnelle Chinoise
nmol	nanomol
NOAEL	No observed adverse effect level
O₂	Oxygène
O₂•-	Radical superoxyde (anion superoxyde)
OH•	Radical hydroxyle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	Organophosphorés
PCR	poids relatif corporel
PM	Plantes Médicinales
PRC	Poids relative cerveau
ROOH	lipoperoxyde
ROS	Reactive oxygen species
-SH	Groupements Thiols.
SN	système nerveux
SNC	Système Nerveux Centrale
SNP	Système nerveux périphérique
SOD	Superoxyde dismutase.
T	témoin
TBA	l'acide thiobarbiturique.
TBS	Tris-buffered saline.
TCA	Trichloroacetique
TNB	Acide 5-thio-nitrobensoïque

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les propriétés physico-chimique de l'abamectine (INRS, 2013 ;FSCJ,2016).	08
Tableau 02. Caractéristiques des espèces réactives de l'oxygène (Tessier et Marconnet, 1995).	20
Tableau 03 : Caractéristiques des espèces réactives de l'azote (Tessier et Marconnet, 1995).	21
Tableau 04 : Principales sources de production des radicaux libres (Belkheiri, 2010 ; Favier, 2003).	22
Tableau 05 : les deux types de systèmes antioxydant de l'organisme : les systèmes enzymatiques et les systèmes non enzymatique (Pastre, 2005).	23
Tableau 06: Principaux modes d'action de quelques antioxydants (Malti et al.,2015Ghouti et Halbigue ,2018).	24
Tableau 07 : importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle dans le monde(Who 2002)	27
Tableau 08 : classification de la plante <i>Ephedra Sinica</i> (Greuter & al 1981-1989) (Dobignard et Chatelain ; 2010),	30
Tableau 09 :la méthode de distribution et la dose du traitement pendant 21jours	35
Tableau 10 : variation du poids corporel (PC) et poids relatif corporel (PRC)chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).	95
Tableau 11 : variation du protéine chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).	95
Tableau 12: variation du taux de GSH, GPx, GST, MDA, CAT, chez les rats traités durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).	95
Tableau 13 : variation du protéine chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).	96
Tableau 14 : variation du taux des paramètres biochimiques	96

(Glycémie, Urée, cholestérol) chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Tableau 15 : Tableau : variation du taux de l'eau consommé et l'eau sucré chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E) 96

Tableau 16 : variation du taux de l'eau consommé et l'eau sucré chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E). 97

tableau 17 : Tableau : variation l'activité locomotrice chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E) 97

Tableau 18 : la gamme d'étalonnage pour le dosage des protéines. 99

Liste des figures

Figure 01. Structure chimique de la molécule d'abamectine	07
Figure 02 : : l'effet de l'abamectine sur les cerveaux chez les rats	10
Figure 03 :(A) l'encéphale humain, (B)une coupe réalisée d'un hémisphère droite	12
Figure 04 : les deux principales parties de système nerveux	13
Figure 05 : structure générale du neurone	14
Figure06 : structure générale des cellules gliales ou les névroglies	15
Figure 07 : Mode d'action des Avermectines sur les canaux chlorures glutamate-dépendants	18
Figure08 : la balance qui montre l'équilibre entre le pro/anti oxydant	19
Figure 09 : les étapes de la peroxydation lipidique	22
Figure 10: photo générale de la plante Ephedra	29
Figure11 : structure chimique de l' <i>Ephedrine</i>	30
Figure 12 :la méthode d'extraction des huiles essentielles par clivenger	36
Figure 13 : schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation	37
Figure 14 : mesure le poids de rat	38
Figure 15 : rat sous le test de nage forcé	39
Figure 16: test open Field	40
Figure17 :la méthode de test de saccharose	41
Figure 18 : les étapes de la technique de perfusion	42
Figure 19 : les étapes pour faire des coupes histologiques fines et colorées	43
Figure 20 Evaluation de poids corporel (GP) après 21 jours de traitement par le pesticide et de l'Ephédra	51

Figure 21 Evolution du poids relatif du cerveau (PRC) chez animaux après 21 jours de traitement par L'abamectine et L'Ephédra	52
Figure 22 Variation des données de test sucrose chez les groupes de rats traités par le pesticides et l'éphédra Après 21 jours	53
Figure. 23 Variation du taux de protéines dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'Ephédra	54
Figure 24 Variation du taux de GSH dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm	55
Figure 25 du taux de Gpx dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et ephédra	56
Figure 26 Variation du taux de MDA dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm et éphedra	57
Figure 27 Variation du taux de catalase (CAT) dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'abm et l'éphédra	58
Figure 28 Variation du taux de GST dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm Et l'éphédra	59
Figure 29 Variation du taux de Ache dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'Abm et l'Ephédra	60
Figure 30 Variation du Glycémie dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'éphédra	61
Figure 31 Variation du taux de Cholestérol dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'Abm et l'Ephédra	62
Figure 32 Variation du taux d'urée dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'Ephédra	63
Figure 33 Variation des données de test de la nage forcé chez les groupes de rats traités par le pesticides et l'éphédra Après 21 jours	64
Figure 34 Variation des données du test « Open Field » chez les rats traités durant 21jours par L'abm et l'éphédra	65
Figure 35 : observation macroscopique des cerveaux des rats. (T)témoin, (E) éphédra,	66

(Abm)abamectine, (Abm+E) abamectine éphédra	
Figure 36 : observation microscopique (×40) des cerveaux des rats. (T)témoin, (E) éphédra, (Abm)abamectine, (Abm+E) abamectine éphédra	67
Figure 37 : matériel et réactif utilisé pour la technique de perfusion	98
Figure38 :materiel utilisé pour la méthode d'inclusion de la cire de paraffine de la coupe des tissus histologiques	98
Figure 39 : Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines	99

Introduction

Introduction

Le Pesticide est un terme générique utilisé pour désigner toute substance naturelle ou de synthèse capable de contrôler, de repousser ou de détruire des organismes vivants (micro-organisme, animaux, ou végétaux) ou de s'opposer à leur développement (**Chiali, 2013**). En Algérie l'utilisation des pesticides a usage agricole est de plus en plus fréquente (**Bouziani, 2007**). Les pesticides ont contribué à l'amélioration des rendements agricoles (**Camard et Magdelaine, 2010**) et ces pesticides ont fait face à une demande croissante pour l'alimentation (**Louat, 2013**). L'utilisation de produits phytosanitaires est souvent nécessaire pour l'augmentation des produits agricoles ils demeurent toxiques et leur usage reste tributaire de la maîtrise des modes d'usage ainsi que les risques pour la santé humaine et les milieux naturels susceptible d'être affectés (**Deviller et al., 2005**). les effets néfastes des pesticides sur la santé humaine recouvrent divers domaines certains composés ne peuvent exercer que de légers effets irritants sur la peau tandis que d'autres peuvent affecter les fonctions hépatiques ou pulmonaires certains sont cancérigènes et aussi il y a qui sont capable de provoquer une toxicité pour la reproduction ou avoir des propriétés de perturbation endocrinienne. Plusieurs pesticides sont neurotoxiques. en particulier les insecticides qui tuent les insectes en perturbant leur système nerveux, exercent également des effets neurotoxiques chez l'homme (**Ascherio et al., 2006**).

Du fait , parmi les pesticides utilisé dans le domaine de l'agriculture L'abamectine qui est une substance active de produit sanitaire (ou produit phytosanitaire ou pesticide), L'abamectine est un biopesticide de la famille des avermectines, largement utilisé dans le monde et notamment en Algérie qui présente un effet insecticides acaricide et nématocide et qui a un effet neurotoxique et hépatotoxique (**Abeer et al., 2019**) .

Depuis plusieurs années, la phytothérapie remonte aux origines de l'humanité. Depuis longtemps, les hommes récoltent les plantes, non seulement pour se nourrir, mais aussi pour soulager leurs maux (**Badiaga, 2011**). l'utilisation des plantes médicinales ou des préparations à base des plantes connaît un succès croissant. Ainsi, d'après les estimations, 80% de la population mondiale dépend principalement de la médecine traditionnelle (**OMS, 2012**). Une analyse des prescriptions médicales menée aux Etats unis entre 1959 et 1980 a montré que 25% d'entre elles contenaient un principe issu du règne végétale (**Farnsworth, 1988**). tandis qu'environ 60% de prescriptions en Europe proviennent directement ou indirectement des plantes (**Rao et al., 2004**). Le recours aux pratiques traditionnelles à base des plantes médicinales est

expliqué par plusieurs raisons tels que le coût élevé des produits pharmaceutiques, les habitudes socioculturelles des populations, la nécessité de disposer d'options thérapeutiques pour les agents pathogènes résistants et l'existence des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement efficace (Duke, 1993 ;Cox et Balik, 1994). Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (Dobignard et Chatelain, 2010). L'Algérie de sa position géographique présente une large gamme d'étages bioclimatiques, induisant une biodiversité de plantes utilisées comme condiments, aliments naturels et pour des buts thérapeutiques (Emberger , 1971). Elle possède une flore représentée par 4125 plantes vasculaire inventoriées réparties en 123 familles botaniques (Kaabèche , 2013).

Les plantes médicinales sont largement utilisées pour soulager et guérir certaines pathologies infectieuses chez l'homme. Les produits naturels provenant des plantes offrent une nouvelle source d'activités biologiques qui ont un grand impact sur la maladie et la santé humaine (Worowongaet al., 2019). de nos jours, les plantes se sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique. Il est difficile d'imaginer le monde sans la quinine (dérivé du genre Cinchona) qui est employée contre la malaria, sans la digoxine(du genre Digitalis) qui soigne le coeur ou encore l'éphédrine (du genre Ephidra) que l'on retrouve dans de nombreuses prescription contre le rhume. Ces trois plantes ainsi que beaucoup d'autres sont largement utilisées par la médecine classique (Bruneton, 1999; Fernandez, 2003). donc partout dans le monde les grands laboratoires pharmaceutiques orientent à nouveau leur effort vers une nouvelle prospection du milieu naturel (Sevenet, 1994).

La plante utilisé dans notre étude est l'Ephédra ou ma huang c'est une espèce qui a une longue histoire en médecine traditionnelle chinoise des suppléments alimentaires contenant de l'éphédra ont été utilisé comme une aide dans les régimes alimentaires et comme stimulant pour stimuler l'énergie et l'athlétisme performance avec des utilisations dans le traitement des allergies, de la congestion nasale, de l'asthme bronchique, de la toux et de la grippe (Sander et al., 2005).

Le but de notre travail est d'étudier la neurotoxicité provoqué par un pesticide l'Abamectine sur le cerveau chez les rats males Wistar et l'évaluation de l'effet préventif de la plante Ephedra Sinica.

Notre travail est divisé en deux parties :

-La première partie consiste en une étude bibliographique sur les pesticides et l'environnement, Neurotoxicité des pesticides et les Plantes médicinales et neurotoxicité dans cette partie nos informations sont référencées par rapports aux recherches antérieures.

-La deuxième partie nous avons développé les méthodes et les matériels utilisées dans l'étude , les résultats obtenus et la discussion générale.

Chapier 01

Les pesticides et Environnement

1. Généralité Sur Les Pesticides

1.1. Définition des pesticides

Le terme pesticide s'est construit à partir du suffixe « -cide » qui signifie « tuer » et de la racine anglaise « Pest » qui désigne tout animal ou plante (« virus, bactérie, champignon, ver, mollusque, insecte, rongeur, oiseau et mammifère) susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement (**Periquet, 1986**). Un pesticide est une substance sensée prévenir, détruire, repousser ou contrôler :

- Tout ravageur animal.
- Les mauvaises herbes.
- Toute maladie causée par des microorganismes (**Boland et al., 2004**).

1.2. Classification des pesticides

En général les substances actives sont classées en fonction de :

- La nature de l'espèce à combattre (le cible).
- La nature chimique de la principale substance active (**calvet,2005 ; barriusso et al.,2005**).

1.2.1. Selon le cible

Il repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles d'activités (**Elmrabet, 2006**).

- Les Herbicides : Ce sont les plus utilisés dans le monde en tonnage et en surface ; ils permettent d'éliminer les mauvaises herbes des cultures.
- Les Insecticides : Ce sont les premiers pesticides utilisés et les plus utilisés en Algérie. Ils sont destinés à détruire les insectes nuisibles.
- Les Fongicides : Ils permettent de lutter contre les maladies cryptogamiques qui causent de graves dommagesaux végétaux cultivés. Ils combattent la prolifération des champignons pathogènes (**Margoum, 2010**).

1.2.2. Selon la nature chimique : On distingue :

a. Les pesticide Organiques

- Organochlorés
- Organophosphorés
- Carbamates
- Triazines
- Pyréthriinoïdes (**barriusso et al., 2005**).

b. Les Pesticides Inorganiques

Ce sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent de graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation dans les sols (**Boland et al., 2004**).

c. Les Biopesticides

Ce sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les : moisissures, bactéries, virus, composés chimiques dérivés des plantes (**Calvet, 2005**).

1.3. Utilisation des Pesticides

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles. Il existe six catégories de pesticides selon leur destination de traitement à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation, L'homme et les animaux. (**Clavet et al., 2005**).

L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. Ils sont utilisés pour lutter contre les insectes, les parasites, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et à la conservation de cultures et produits agricoles ainsi que pour le traitement des locaux. Les pesticides également utilisés en Médecine : Paludisme, malaria, typhus, et autres épidémies (**Nahida, 2015**).

2. Toxicité des Pesticides**2.1. Selon la durée**

L'évaluation des risques sanitaires débute par une batterie de tests toxicologiques effectuée chez différentes espèces animales, par différentes voies, à des fréquences et à des concentrations ou doses différentes qui sont par la suite extrapolées à l'humain suite à Des études sur les propriétés métaboliques et toxicocinétiques. Dans le cadre de cette recherche, on s'attardera aux études toxicologiques suivantes :

- Toxicité aiguë.
- Toxicité à court terme.
- Toxicité à long terme et pouvoir cancérigène.
- Action immunotoxique.
- Dérèglement des fonctions endocrines (**Canada, 2004**).

2.2. Selon Cible

Les insecticides agissent indépendamment du système de défense de la plante. Ils sont spécifiques à l'insecte cible et entrent en contact avec ce dernier par simple adhérence, digestion ou inhalation. La plupart des produits agissent en tant que neurotoxiques et endommagent le système nerveux de l'insecte pour aboutir à sa mort. Les herbicides inhibent la photosynthèse des plantes ou simulent les effets des régulateurs de croissance qu'elles produisent naturellement. Les fongicides sont des agents qui limitent le développement des champignons pathogènes (Alain , 2020) .

3. Exemple sur les pesticides (abamectine)

3.1. Identification

L'abamectine est une substance active de produit phytosanitaire (ou produit Phytopharmaceutique, ou pesticide), qui présente un effet insecticide, acaricide et nématocide. C'est un mélange de plusieurs substances chimiques de la famille des avermectines (Jargot et al., 2013).

Sa structure chimique est illustrée dans la (Figure 1).

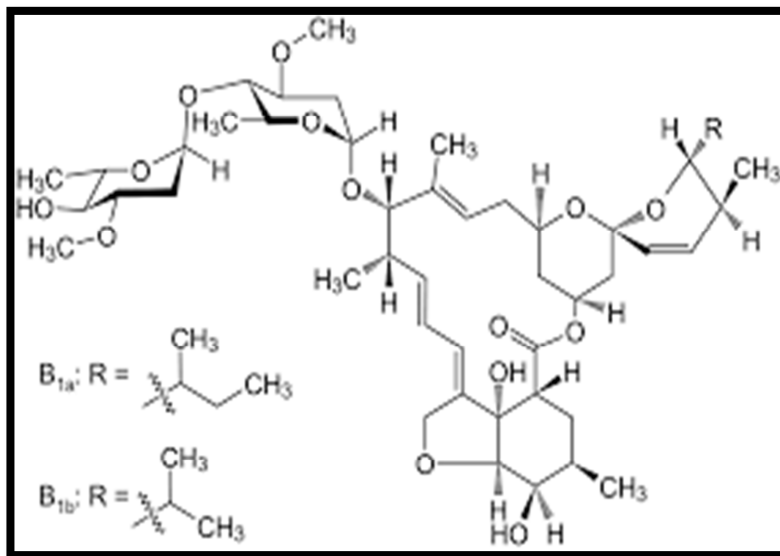
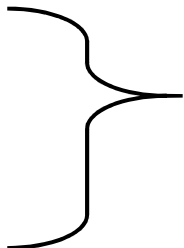


Figure 1 : Structure chimique de la molécule d'abamectine (Jargot et al., 2013).

3.2. Propriété physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques de la molécule d'abamectine sont citées dans le (tableau 01).

Tableau 01 : Les propriétés physico-chimique de l'abamectine (INRS, 2013 ; FSCJ, 2016).

Détails	
Pureté	75%
Formule brute	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avermectine B1a : C₄₈H₇₂O₁₄ [Isomères] 873,07875 g·mol⁻¹ ▪ Avermectine B1b : C₄₇H₇₀O₁₄ [Isomères] 859,052132 g·mol⁻¹
Etat physique	Poudre, blanche, Inodore, , Lipophile
Solubilité dans les solvants	Soluble dans les solvants , Organiques.
Solubilité dans l'eau	Peu soluble
DL50	-2,5mg/kg -5mg/kg -10mg/kg -20mg/kg  8,70mg/kg
DJA	0,0006mg/kg/jour
NOEL d'une période aigue	0,50mg/kg/jour
NOEL d'une période chronique	0,12mg/kg/jour

3.3. Utilisation

L'abamectine est doté de propriétés acaricides et insecticides donc il est surtout utilisé pour lutter contre les acariens, les thrips et les mouches mineuses des feuilles sur les principales cultures légumières : tomate, aubergine, courge, melon, poivron, piment. il est également utilisable contre les teignes, les foreuses et les différentes chenilles des feuilles et des fruits.

L'activité contre les pucerons est en général moindre, car ceux-ci prélèvent la sève directement dans les vaisseaux de la plante (RECA, 2013).

3.4. La Toxicocinétique

L'ivermectine B1 α est absorbée rapidement par voie orale et largement distribuée dans tout l'organisme. Elle est rapidement et presque exclusivement excrétée Par les fèces après métabolisation hépatique (INRS, 2013).

3.4.1. Chez l'homme

- L'absorption cutanée est probablement faible. L'absorption par inhalation est probablement négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de la molécule et de la taille des particules dans l'aérosol lors de la pulvérisation (> 15 μ m). L'absorption digestive est probablement très faible car l'abamectine serait dégradée en milieu acide. Les paramètres seraient en fait proches de ceux de l'ivermectine. Absorption orale de 20 à 30% de la dose ingérée, fixation aux protéines plasmatiques d'environ 10%,
- Distribution de large volume de (5L/Kg) ; faible passage de la barrière hémato méningée.
- Métabolisme hépatique.
- Excrétion fécale des métabolites, demi-vie d'élimination de 41 heures (Testud F ; Grillet, 2007).

3.4.2. Chez les rats

Les études de cinétique chez le rat ont montré que l'abamectine est presque totalement absorbée par voie orale (biodisponibilité de l'ordre de 86 %) et est distribuée dans tous les organes et les tissus gras, mais ne possède pas de potentiel d'accumulation. La C max plasmatique est atteinte 4 à 8h après l'administration ; l'abamectine est rapidement éliminée, presque exclusivement par voie fécale. les principales voies métaboliques chez le rat comprennent des réactions de déméthylation, d'hydroxylation, et d'oxydation (Pulce et Hermouet, 2012).

3.5. Toxicité de l'Abamectine

L'abamectine est un insecticide provoque des problèmes réversible ou irréversible chez l'être humain, cause les maladie hépatiques par l'augmentation de l'expression du CYP-2E1, de la caspase-3 et de la p38 MAPK dans le foie, les maladies génétiques, les problèmes

neurodégénératives et aussi responsable de la cytotoxicité due à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène qui sont déclenchées le stress oxydant (Iankas et Gordon, 1989 ; Molianari, 2010 ; Abeer et al., 2019 ; Dania, 2019).

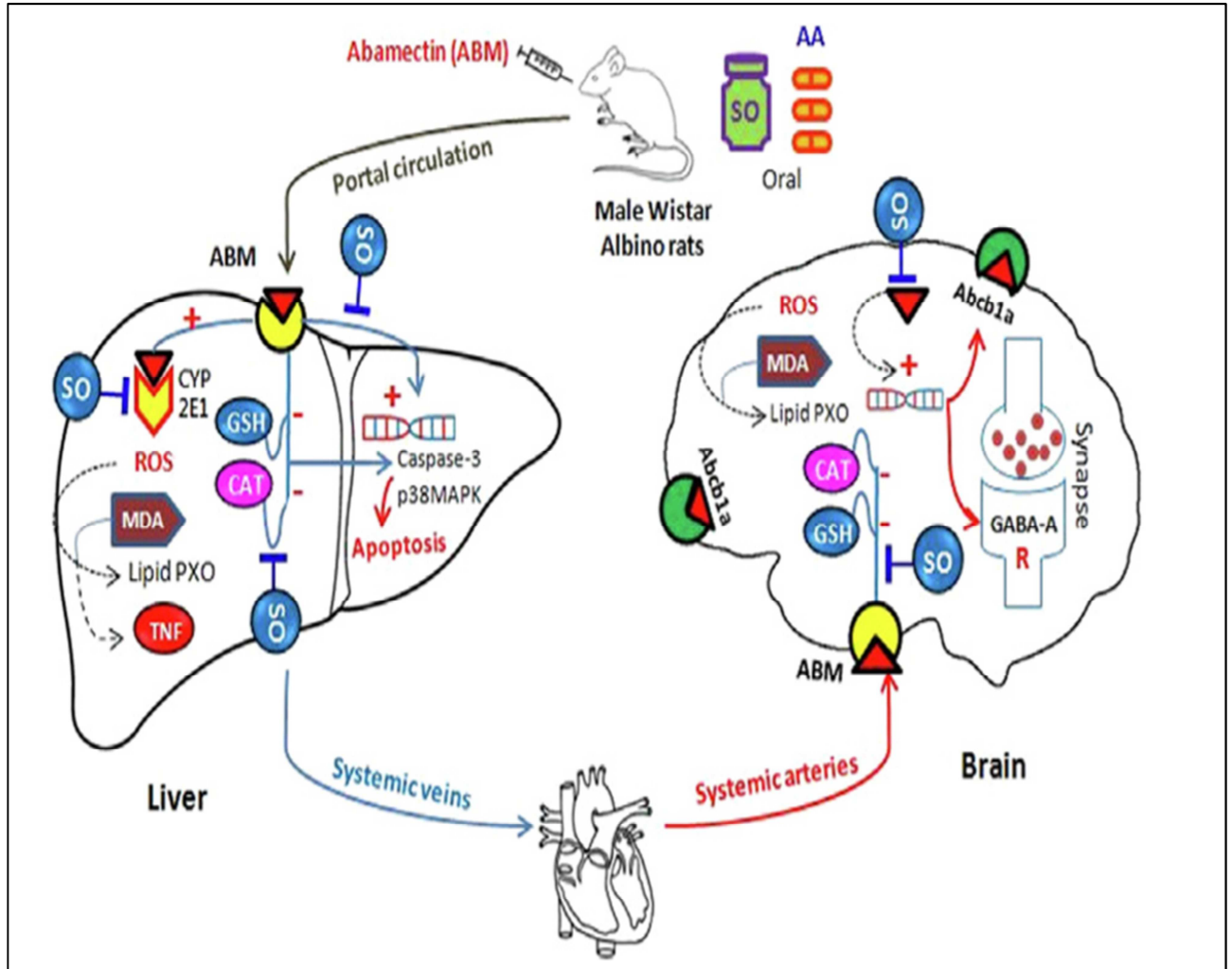


Figure 02 : l'effet de l'abamectine sur les cerveaux chez les rats (Abeer, 2019).

3.6. Toxicité sur l'environnement

L'abamectine est faiblement persistante dans les sols en condition aérobie (demi-vie de 30 jours) et dans l'eau en condition aérobie (demi-vie de 2,4 jours). Elle est stable à l'hydrolyse aux pH normalement rencontrés dans l'environnement, mais elle se dégrade rapidement par photolyse dans l'eau (demi-vie de 1,5 jour) donc le niveau de toxicité est modérée (University of Hertfordshire, 2013).

Chapitre 2

neurotoxicité

1. Généralités sur neurotoxicité

L'administration chronique des produits chimiques tels que les médicaments, les pesticides ou les métaux lourds capable de provoquer des problèmes au niveau du cerveau (Una et George, 2003). La neurotoxicité est une modification structurale ou une dégradation fonctionnelle du système nerveux, causée par l'exposition des agents biologiques, physiques ou chimiques (Gasmi, 2018).

1.1. Le cerveau

Le cerveau est l'organe le plus complexe chez l'être humain, pèse environ 1,5 kg et il se trouve à l'intérieur du crâne et est protégé par la boîte crânienne. Le cerveau humain contient presque 100 milliards de neurones et 10 fois plus de cellules gliales, le nombre absolu reste inconnu, aussi le cerveau possède deux parties des hémisphères cérébraux presque identiques dans la structure mais le fonctionnement est différent, l'un situé à gauche et l'autre à droite. Également, il contient le tronc cérébral et le cervelet, le premier est un ensemble de structures qui contrôlent la plupart de nos comportements inconscients et le deuxième est responsable de l'apprentissage et de la coordination des mouvements (Shepherd, 1994 ; Denis, 2012 ; Bryan et al., 2019).

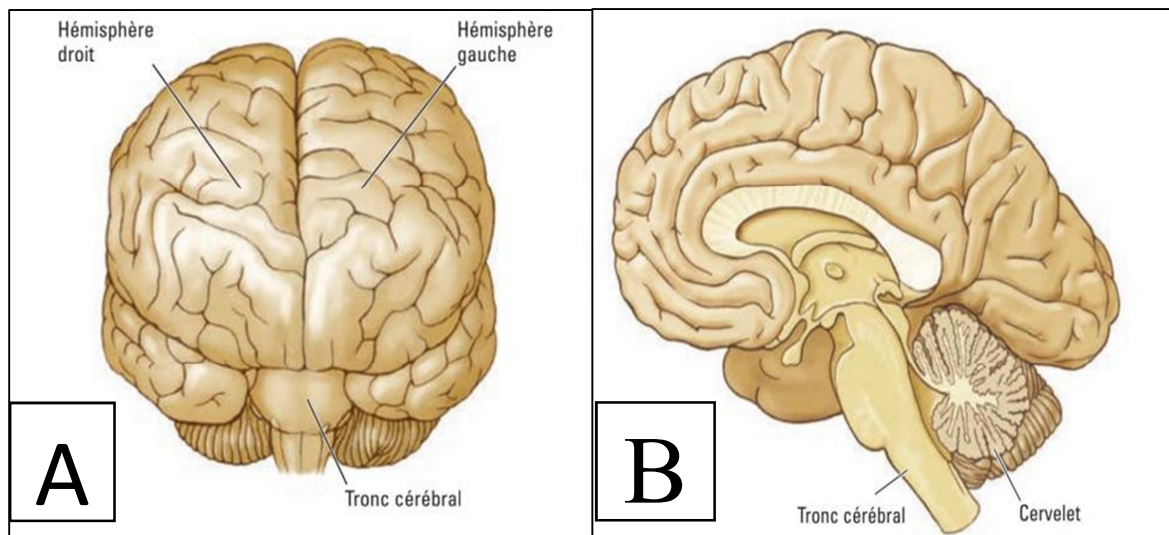


Figure 03 : (A) l'encéphale humain, (B) une coupe réalisée d'un hémisphère droit (Bryan et al., 2019).

1.1.1.Histologie du cerveau

Le système nerveux (SN) de l'homme est composé de cellules, comme tous les organes du corps, il est très complexe, composé de deux parties : centrale et périphérique (**Acapo et al.,2017**).

SNC : le système nerveux centrale est protégé par une enveloppe osseuse, il est composé de deux partie, l'encéphale protégé par la crane et la moelle épinière protégé par les Vertèbre (**Anne et al.,2020**).

SNP : le système nerveux périphérique caractérisé par les nerfs qui se situent à l'extérieur du cerveau, ils assurent les connexions sensorielle et motrice avec le système nerveux (**Anne et al., 2020**).il représente par deux divisions l'une est efférente(effectrice) et d'autre est afférente (détection ou axone) (**Samuel, 2019 ; Anne et al., 2020**).

- La division efférente : provoque des réponses consciente ou inconsciente dans le tissu cible elle a deux divisions l'une est système nerveux somatique qui régissant les mouvements volontaires via la jonction neuromusculaire et l'autre est le système nerveux autonome qui régissant l'activité cellulaire largement involontaire dans les muscles lisse viscéraux et vasculaires, muscle cardiaque et glandes (**Samuel, 2019**).
- La division afférente : concerné la sensation et de la transmission d'informations sur l'environnement, à la fois interne et externe au SNC (**Samuel, 2019**).

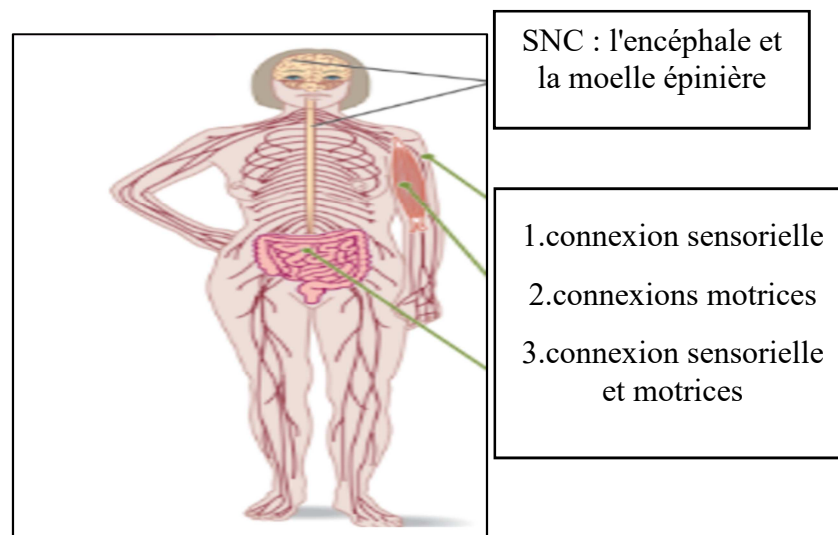


Figure 04 : les deux principales parties de système nerveux (**Bryan et al., 2019**).

1.1.2. Physiologie du cerveau

Le système nerveux est une partie très complexe d'un animal qui coordonne ses actions et ses informations sensorielles en transmettant des signaux vers et depuis différentes parties du corps (Acapo *et al.*,2017).

- **Les neurones**

Le neurone contient le noyau et le cytoplasme, c'est une cellule nerveuse spécialisée pour l'implication dans le traitement de l'information. la majorité des neurones contiennent une coloration basophile appelé substance Nissl composé de réticulum endoplasmique granulé et ribosome, ils sont responsables de la synthèse des protéines (Samuel, 2019 ; Bryam *et al.*, 2019).

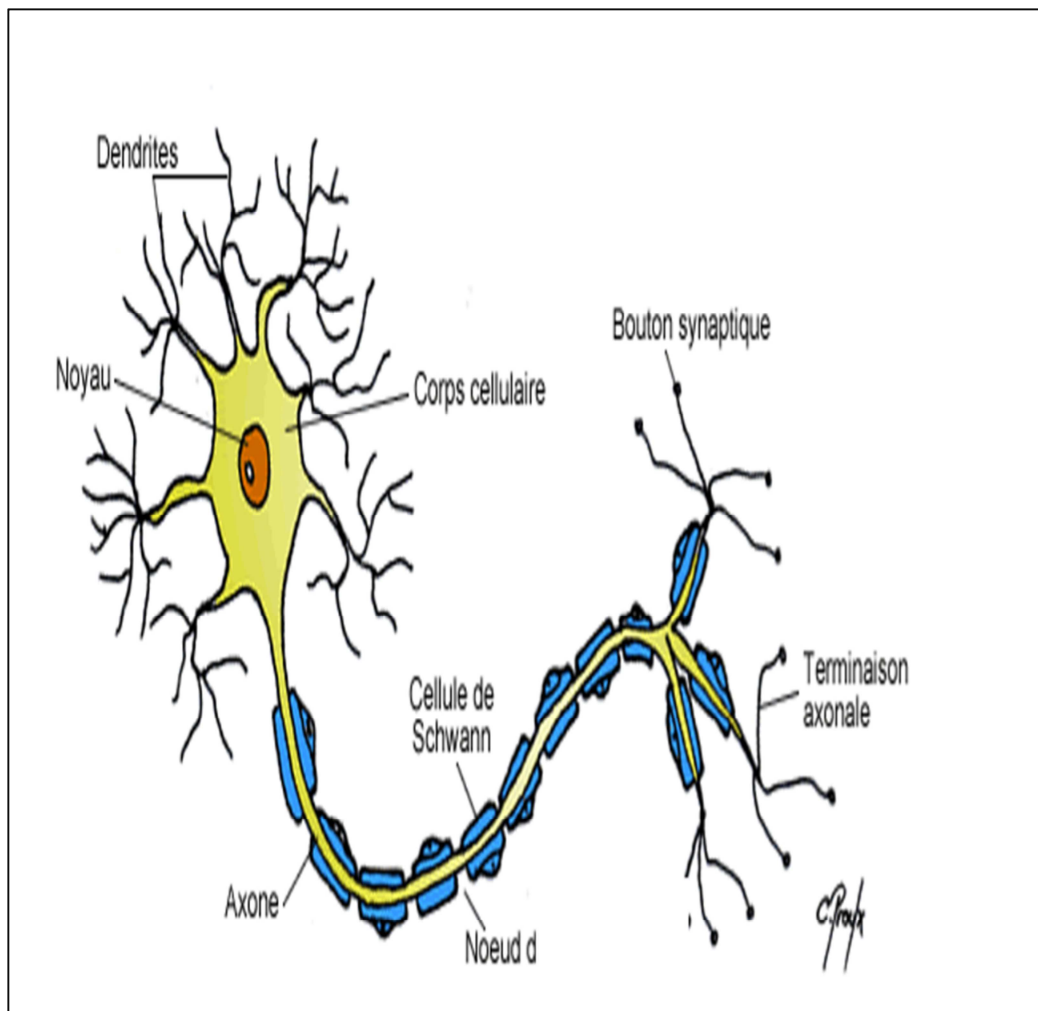


Figure 05 : structure générale du neurone (lien,01).

- **Les cellules gliales**

Les cellules gliales (névroglies) représentent presque de 50/100 de la capacité cérébrale et plus de 50/100 des cellules de cerveau. Elles interagissent de façon active avec les neurones, détectent et modulent leur activité dans plusieurs régions du système nerveux mature, et aussi les névroglies jouent un rôle physiologique important qui participe directement au traitement de l'information dans le SNC. Il y a quatre types de cellules gliales : les astrocytes, Les oligodendrocytes, Les cellules microgliales, les cellules de Schwann (**Frederico et al., 2009 ; Houssam, 2015 ; Eduardo et al., 2018**).

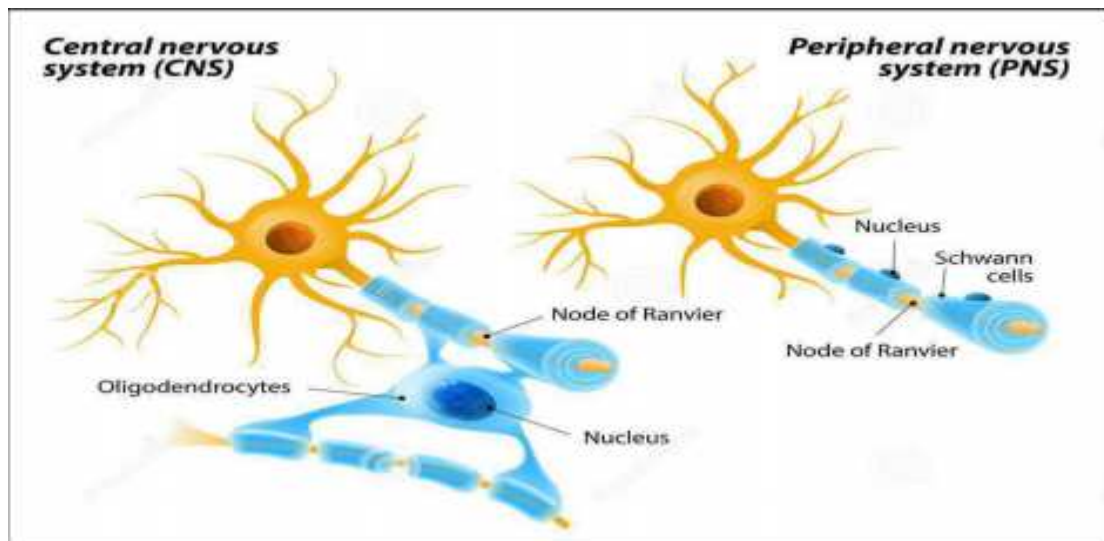


Figure 06 : structure générale des cellules gliales ou les névroglies (**Jean-François et al., 2005**).

1.2. Fonctionnement du système nerveux

Les névroglies ont une cyto architecture unique et sont quotidiennement positionnées au niveau des synapses, donc les cellules gliales ont un rôle majeur pour réguler et détecter les cellules synaptiques et leur activité. Ensuite les cellules gliales régulent la plasticité synaptique, ce dernier est un mécanisme fondamental qui soutient la fonction cérébrale, et aussi ils sont des acteurs clés dans le maintien de l'homéostasie de synapse. Les cellules gliales ont un autre rôle majeur qui expriment nombreux récepteurs peut être détecter les neurotransmetteurs, ce qui les place dans une position favorable pour interagir avec les synapses. C'est-à-dire les cellules gliales ont la capacité de détecter leur environnement synaptique et d'agir de manière adaptée en régulant la neurotransmission (**Bernard, 2011 ; Houssam, 2015**).

1.2.1. Les neurotransmetteurs

La connexion synaptique seule est insuffisante pour comprendre le traitement de l'information dans le circuit à l'insu des neurotransmetteurs et de leur récepteurs. Les neurotransmetteurs jouent un rôle dans le maintien l'homéostasie dans le corps, ils ont souvent de plusieurs récepteurs distinctes dans les cellules réceptrices par ce que l'expression et la localisation des récepteurs des neurotransmetteurs dans les neurones sont essentielles pour comprendre le fonctionnement des neurones, et aussi les neurotransmetteurs jouent un rôle très important qui transmettant des signaux à travers une synapse chimique et modulent la circulation sanguine dans le corps humain. Les dernières études ont démontré que les neurotransmetteurs jouent un rôle important dans la physiologie gastro-intestinale (Nicolas et al., 2010 ; Huan et al., 2016).

- **Acétylcholine AchE**

AchE est un neurotransmetteur très important dans le corps humain, il joue un rôle dans le SNC et SNP tel que la mémorisation, l'apprentissage. Les scientifiques ont découvert et détecté les composés de l'AchE dans les tissus humains en 1906. Il y a deux types principaux de récepteurs sensibles à l'AchE qui sont reconnus : muscarinique et nicotinique (Michael, 2006).

Les récepteurs muscariniques : sont des récepteurs associés au SNP et au muscle lisse et cardiaque, la liaison de ces récepteurs avec l'AchE est généralement associée à la stimulation du système parasympathique, cette liaison a des symptômes classiques tel que : (la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle).

Les récepteurs nicotiniques : se trouvent dans le SNC, la stimulation de l'AchE des récepteurs nicotiniques semble être associée à la congestion et à la mémoire (Michael, 2006).

L'acétylcholinestérase est un enzyme impliqué dans l'arrêt de la transmission des impulsions par hydrolyse rapide de neurotransmetteurs AchE dans de nombreuses voies cholinergiques du SNC, SNP, l'inactivation enzymatique induite par divers inhibiteurs, entraîne une propagation d'AchE et hyperstimulation des récepteurs nicotiniques et muscariniques. Les inhibiteurs d'AchE interagissent avec l'enzyme comme cible principale, sont appliqués tant que médicaments et toxines. Cette revue présente dans la toxicologie et de la pharmacologie des composés inactivants réversibles et irréversibles de l'AchE couramment. Dans le cas des inhibiteurs réversibles couramment utilisés dans le traitement neurodégénératifs...etc., mais dans le cas des inhibiteurs irréversibles de l'AchE induit par les composés

organophosphoré « insecticides, agent neurotoxique » et leurs effets toxiques spécifiques et non spécifiques (Hong *et al.*, 2003 ; Mirjana *et al.*, 2013).

- **acide-γ-aminobutyrique (GABA)**

Le GABA est un principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC et réagit sur les récepteurs couplés aux canaux chlorures. L'acide-γ-aminobutyrique dépolarise les potentiels membranaires en raison de la concentration intracellulaire en Cl^- relativement élevée, par conséquent il peut agir des neurotransmetteurs excitateurs. Les récepteurs GABA_A sont sensibles à des canaux ioniques chlorure liés au ligand qui appartient à la superfamille des canaux ioniques, également liée avec les récepteurs nicotiques d'AChE et les récepteurs de sérotonine (Joachim, 2000 ; Enna, 2007).

- **Sérotonine (5-HT)**

La sérotonine joue un rôle important dans l'humeur, le comportement, les mouvements, l'appréciation de la douleur, les sécrétions endocriniennes et le cycle veille-sommeil. La majeure partie de la sérotonine se trouve dans les neuf noyaux de raphé, et également se produit dans la moelle épinière à l'hypothalamus, qui joue un rôle important dans l'allaitement maternel. Le mécanisme de l'activation de la voie passagère est par blocage des inhibitions hypothalamiques dopaminergiques de la prolactine, qui peuvent être libérées de l'hypophyse antérieure et stimuler la production de lait maternel. Aussi la sérotonine a un rôle important pour l'intensité lumineuse, mais le taux élevé de la sérotonine avec dopamine peut conduire à la dépression (Bollow, 2000).

- **Dopamine**

La dopamine est un neurotransmetteur de SNC et SNP, les biomarqueurs des dopamines sont (D1, D2) dans le cerveau humain. Il a un rôle pour l'apprentissage et de la motivation et aussi joue un rôle dans la communication neuronale immunitaire. Le taux de la dopamine est sa fonction liée avec l'âge (David, 2015).

1.3. Les pathologies de cerveau

Parkinson : La maladie de Parkinson est la deuxième trouble neurodégénérative le plus courant après Alzheimer. Le stress oxydatif et la mauvaise manipulation des protéines causent cette maladie aussi le vieillissement est le premier facteur causant le Parkinson. Les symptômes généraux de cette maladie sont : tremblement au repos, bradykinésie, trouble du sommeil. Ces symptômes sont dus à la carence de dopamine c'est-à-dire la carence des transports dopaminergiques (Lonneke et Monique, 2006 ; David, 2015).

Alzheimer : La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative très compliquée caractérisée par la mort des cellules cérébrales et l'accumulation de peptide de type A β 42 dans le cerveau, aussi la perturbation des deux neurotransmetteurs essentiels sont : acétylcholine AchE et butyrylcholinesterase. la maladie d'Alzheimer n'a pas une capacité pour contrôler la toxicité de peptide AB et difficulté de l'élimination (**Roberta et al.,2013**).

Sclérose en plaque : La sclérose en plaque est une maladie neurodégénérescence dans le SNC, peuvent causé par les lésions oxydatives des neurones corticaux, est une maladie inflammatoire chronique avec démyélinisation par ce que la démyélinisation dans le cortex cérébrale était liée à des infiltras inflammatoire dans la méninge. L'altération de démyélinisation causé la perturbation de liquide céphalo-rachidien et la substance blanche (**Nicola et al .,2014 ;Lukas et al., 2016**).

2. effets de l'abamectine sur la fonction cérébrale

L'abamectine est un pesticide qui antagonisent les récepteurs de l'acide- γ -aminobutyrique (GABA), la neurotoxicité de cet pesticide est par l'activation directe ou potentialisation des canaux chlorure dépendant de (GABA). abamectine à activer les canaux chlorure liée au ligand et inhibent la neurotransmission ,les effets indésirables neurologique sont tremblement ,convulsion par l'action Gabaergique avec hyperpolarisation des cellules/musculaire (**Kerem et al.,2018 ;Abeer et al., 2019**).

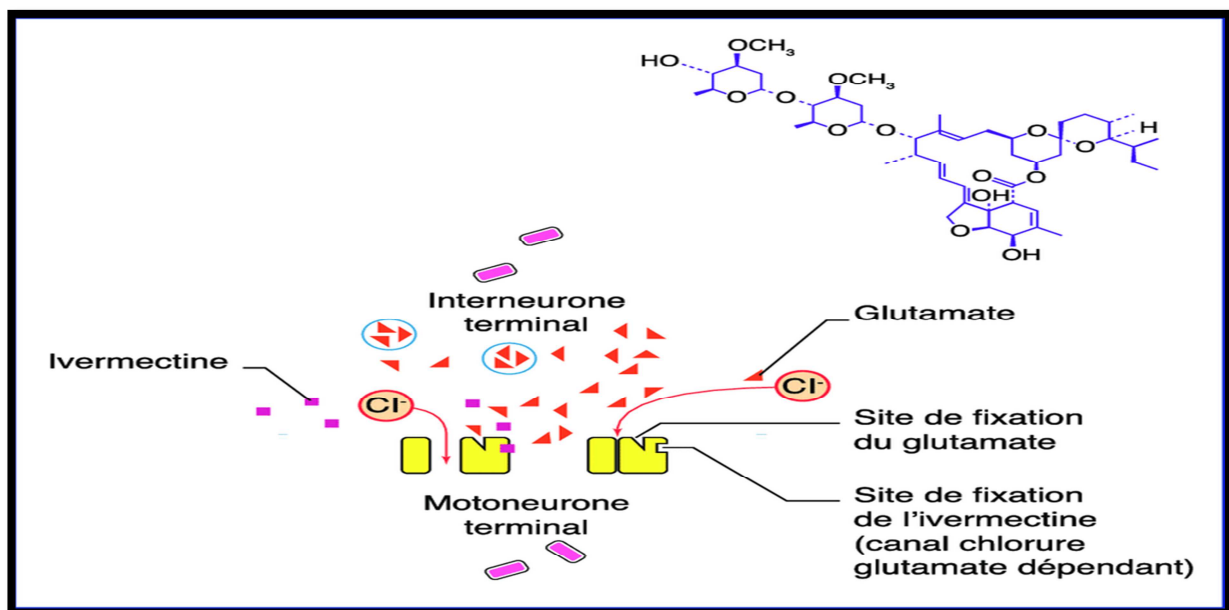


Figure 07 : Mode d'action des Avermectines sur les canaux chlorures glutamate-dépendants (**Omura, 2007**).

3. Stress oxydatif

3.1 Définition

Le stress oxydant est une circonstance anormale qui traversent nos cellules ou nos tissus à cause de la production, endogène ou exogène, des radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydantes. Donc le stress oxydatif est un déséquilibre de la balance pro -oxydant et anti-oxydant a une relation avec une hyperproduction mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène et une baisse des défenses anti-oxydant (Favier, 2006 ; Zbadi et al., 2018).

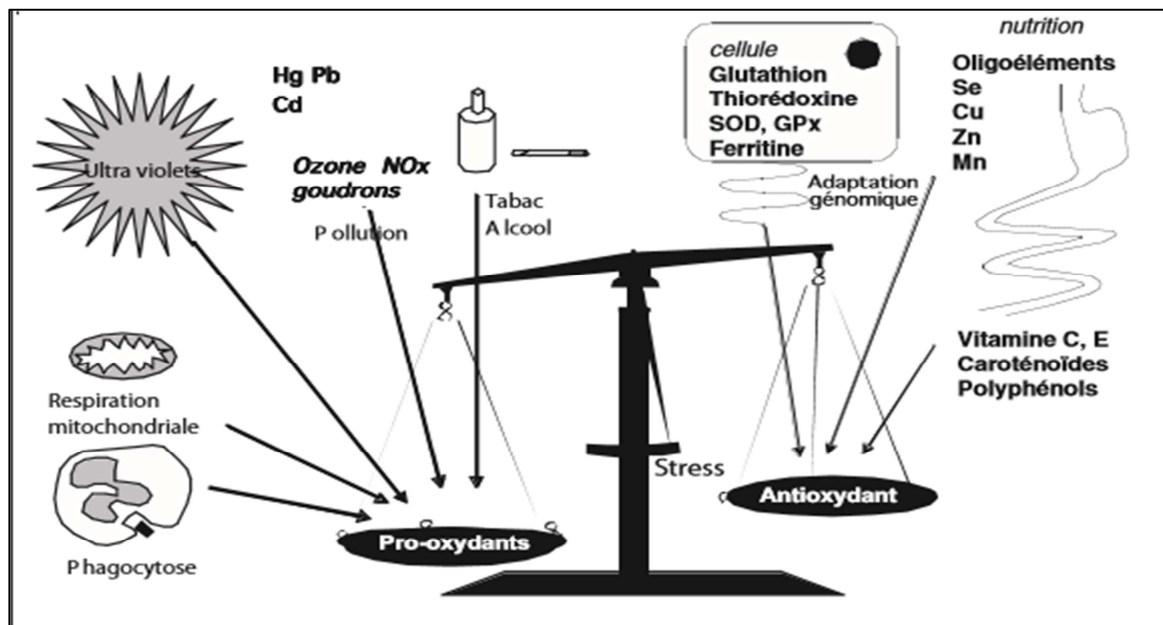


Figure08 : la balance qui montre l'équilibre entre le pro/anti oxydant (Favier, 2006).

3.2. Radicaux libres

La formation des radicaux libres est un résultat normal du métabolisme aérobie chez l'être humain. Les radicaux libres sont des espèces chimique, molécules, atomes, ils sont indépendants « libre » c'est-à-dire contenant un ou plusieurs électrons célibataires au niveau la couche superieur.ils sont très réactives (Goudable et Favier, 1997).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois méthodes (Chavane et Melinkeri, 2013) :

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

3.2.1. Type des radicaux libres

Il existe deux grandes familles d'espèces réactives (Sies, 1991) : les espèces réactives à l'oxygène (ERO) et les espèces réactives à l'azote (ERN).

a. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

La mitochondrie est la principale source des (ERO), elles sont des molécules contenant de l'oxygène, mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule de dioxygène (Morel et Barouki, 1999 ; Ederlé et al., 2018). L'oxygène peut subir des étapes successives de réduction menant à la formation d'ERO. Les ERO sont produites au début de la réduction ou l'oxydation de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ en anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$. Et il va déclencher une cascade de réactions qui donnent les dérivés de l'oxygène actif. Cette production des ERO se fait en présence de métaux, de molécules organiques ou d'enzymes (oxydases ou complexes de la chaîne respiratoire) (Barouki, 2006). Les espèces réactives de l'oxygène ont des caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 02. Caractéristiques des espèces réactives de l'oxygène (Tessier et Marconnet, 1995).

Noms	Symboles	Caractéristiques
Oxygène moléculaire	O_2	Bi-radical, stable, faible pouvoir oxydant
Radical anion superoxide	$\text{O}_2^{\cdot-}$	Radical peu réactif, stable, non toxique, peut former HO^{\cdot}
Oxygène singulet	$^1\text{O}_2$	Non radical, très réactif, très instable.
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	Non radical, stable, faiblement toxique, peut former HO^{\cdot}
Radical hydroxyle	HO^{\cdot}	Réactif, peu diffusible, altère protéines, ADN

a.1.Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des messagers cellulaires essentielles important au l'homéostasie, réguler la durée de vie espèces animales. Les ROS déclenchent plusieurs

réponses physiologiques essentielles pour la survie des neurones, les cardiomyocytes ou des macrophages (Ederlé et al., 2018)

b. Espèces réactives de l'azote (ERN)

Les espèces réactives de l'azote (ERN) radicalaires ou non radicalaires sont des dérivés du métabolisme de l'oxygène synthétisent par les types cellulaires vasculaires, elles sont assurées par différents systèmes enzymatiques « NADPH oxydase, NO synthase, la chaîne respiratoire mitochondriale ». Les ERN sont issues de l'activité de l'enzyme NO-synthase qui libère le mono-oxyde d'azote (NO[•]). Ce dernier va donner plusieurs dérivés d'ERN. Il s'agit donc principalement du monoxyde d'azote est très diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques (Baudin, 2006 ; Beaudoux et al., 2006 ; Migdale et Serr, 2011). Le tableau suivant montre les différentes caractéristiques des espèces réactives de l'azote.

Tableau 03 : Caractéristiques des espèces réactives de l'azote (Tessier et Marconnet, 1995).

Noms	Symboles	Caractéristiques
Monoxyde d'azote	NO [•]	Très diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques
Dioxyde d'azote	NO ₂	Déclencheur de la peroxydation lipidique
Peroxyde nitrite	ONOO ⁻	Très toxique, non radicalaire, très dangereux en plus de l'oxydation des LDL

3.2.2. Sources de production de radicaux libres

Les différentes sources de production de radicaux libres sont représentées dans le **Tableau 04**. Elles sont classées en deux catégories :

- **Sources endogènes** : les radicaux libres sont apparus à cause des réactions dans l'organisme (Belkheiri, 2010).
- **Sources exogènes** : les êtres vivants sont exposés quotidiennement à des polluants (Fumée de cigarette, rayons ultraviolets, radiations...) causé la production des radicaux libres (Favier, 2003).

Tableau 04 : Principales sources de production des radicaux libres (Belkheiri, 2010 ; Favier, 2003).

Sources endogènes	<ul style="list-style-type: none"> • Production de radicaux libres lors des respirations oxydatives • Cellules phagocytaires • Système xanthine/Xanthine oxydase
Sources exogènes	<ul style="list-style-type: none"> • Les rayonnements • Métaux de transition • Pesticides -Médicaments...

3.4. Conséquences du stress oxydant

3.4.1. Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est l'oxydation des lipides mono ou polyinsaturé en présence de l'oxygène, elle est un processus radicalaire de réaction en chaîne causé des problèmes au niveau de la cellule. la peroxydation lipidique se déroule en trois phases (Amira et Desmon, 2020).

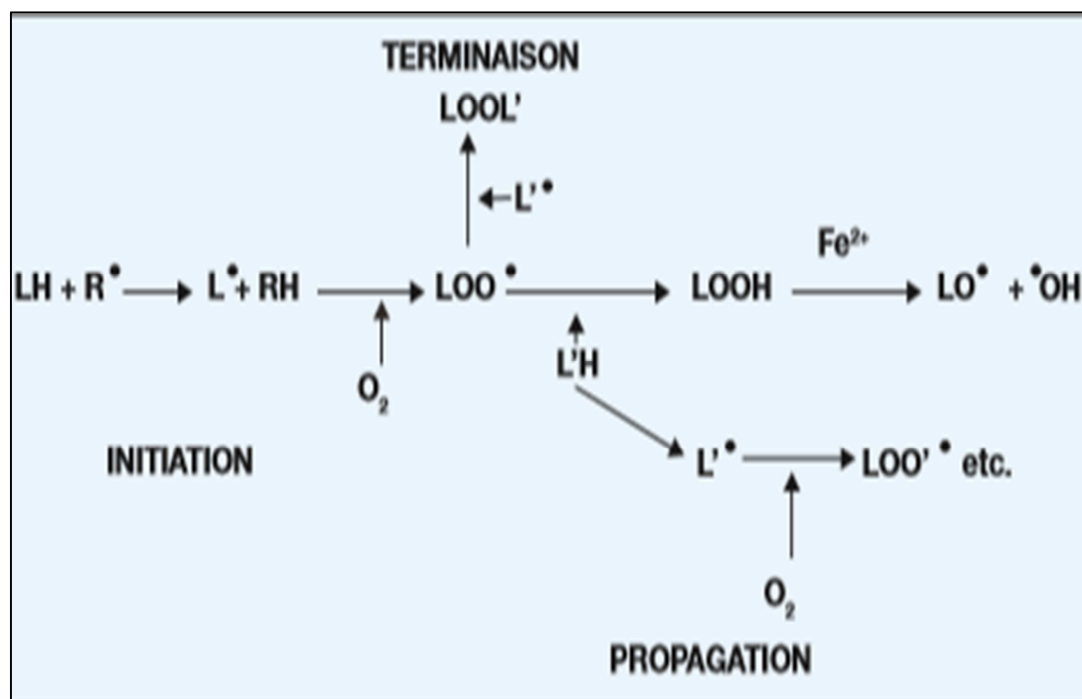


Figure 09 : les étapes de la peroxydation lipidique (Amira et Desmon,2020)

Les marqueurs de la peroxydation lipidique peuvent être utilisés dans un contexte de diagnostic des pathologies humaines tels que les maladies neurologiques, pour suivre les états de déséquilibre redox. Parmi ces marqueurs : hydroperoxydes, les aldéhydes, oxysterole, et isoprostane (Domnique, 2020).

Malondialdéhyde MDA :

MDA utilisé comme un marqueur de peroxydation lipidique dans les études de stress oxydant et de la signalisation redox, il existe sous deux formes, la première est libre et la deuxième est liée avec protéines, lipoprotéine, acide nucléique et acide aminée (Verma et al 2019 ; Domnique, 2020).

3.4.2. Oxydation des protéines

Les protéines sont une cible importante des ERO. Lorsque les AA constituant une protéine sont oxydés, les radicaux libres peuvent réagir ces acides aminés et donc altérer la structure, les fonctions enzymatiques des protéines. C'est donc toute la machinerie cellulaire qui peut être affectée (Favier, 2011 ; Dalle-Donne et al., 2019).

4. Systèmes de défenses antioxydant

Le stress oxydatif cause plusieurs maladies, donc il faut chercher pour supprimer ce stress soit de façon préventive ou curative. L'organisme dispose d'un nombre de complexes de défense antioxydant, on distingue deux catégories : endogène et exogène c'est-à-dire les antioxydants enzymatique et non enzymatique qui sont résumés dans le tableau 05 (Defreing et Pincemail, 2008 ; Marielle et al., 2020).

Tableau 05 : les deux types de systèmes antioxydants de l'organisme : les systèmes enzymatiques et les systèmes non enzymatiques (Pastre, 2005).

Systèmes antioxydants enzymatiques Endogènes	Systèmes antioxydants non enzymatiques d'origine alimentaire
<ul style="list-style-type: none"> • Superoxyde dismutase • Glutathion peroxydase • Catalase • Lipases, protéases, endonucléases (éliminent les molécules oxydées) • Albumine, ferritine 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine E. Vitamine C • Les huiles essentielles • Taurine • Caroténoïdes (lycopène, lutéine...) • Polyphénols • Minéraux et oligo-éléments

4.1. Modes d'action des antioxydants

Dans l'organisme, il existe plusieurs types de molécules à activité antioxydant dont les mécanismes d'action sont différents sont résumés dans (tableau 06) (Ghouti et Halbigue, 2018). Selon leur mode d'action,

Tableau 06: Principaux modes d'action de quelques antioxydants (Malti et al., 2015 ; Ghouti et Halbigue, 2018).

Système de défense antioxydants	Nature	Mode d'action
Défenses non enzymatiques	Vitamine E	Fixation des métaux de transition
	Vitamine C	
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de L'anion superoxyde
	Catalase	Métabolise H ₂ O ₂
	Glutathion peroxydase	Action réductrice sur H ₂ O ₂ et Les hydro peroxydes
	GST	Détoxification de plusieurs composé hydrophobe et électrophile endogène

Chapitre 3
Les plantes
Médicinales

1. Les plantes Médicinales

1.1. Généralité

En Afrique, en Asie et en Amérique latine, différents pays font appel à la médecine traditionnelle pour répondre à certains de leurs besoins. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 80% de la population mondiale dépend des herbes pour ses besoins primaires de soins et de santé (**Ajose, 2007**). La médecine traditionnelle chinoise (MTC) est l'une des plus ancienne, elle a été utilisée dans des pays comme la Chine, le Japon et la Corée pendant des milliers d'années (**Wang et al., 2012**). En Algérie, nous avons longtemps eu recours à la médecine traditionnelle grâce à la richesse et la diversité floristique de notre pays, qui constitue un véritable réservoir phytogénétique (**Bouziid et al., 2016**). Les plantes médicinales (PM) constituent un patrimoine précieux pour l'humanité, elles sont des usines chimiques naturelles, produisant des substances actives biochimiques : alcaloïdes, huiles essentielles, flavonoïdes, tanins,... et les mettent à la disposition de l'homme qui peut en faire usage pour sa santé et satisfaire ses besoins vitaux (**Schauenberg et al., 1997**). Le terme phytothérapie provient du grec, il est composé de deux mots : « phyto » signifiant plante et « thérapie » signifiant traitement. L'association des deux mots signifie donc traitement par les plantes (**Baba aïssa, 2000**). la phytothérapie a constitué la principale source de remèdes contre de nombreuses maladies. Aujourd'hui, elle est encore abondamment utilisée avec succès dans le monde par des millions d'êtres humains pour que la médecine occidentale reste en grande partie inaccessible (**Robert, 2012**).

1.2. Utilisation :

En Algérie, les PM occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines (**Boumediou et Addoun, 2017**). Actuellement, selon les estimations de l'OMS, plus de 80 % de la population mondiale ont recours aux traitements traditionnels pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires (**Hamza, 2011**).

Tableau7 : importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle dans le monde (**Who 2002**)

Pays	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
Afrique	Utilisée par 80% de la population locale pour les soins primaires
Australie	Utilisée par 49% des adultes
Chine	Complètement Intégrée dans les systèmes de santé. 95% des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Inde	Largement utilisé. 2860 des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Japon	72% des médecins reconnaissent la médecine traditionnelle
Viêtnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30% de la population se soignent par la médecine traditionnelle
Pays Occidentaux	La médecine traditionnelle n'est pas intégrée dans les système de soin Moderne France : 75% de la population ont recours à la médecine traditionnelle Etat-Unis : de 29 à 42% de la population utilisent de la médecine complémentaire

1.2.1. En médecine :

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif , c'est-à-dire substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues (**Le Hir, 2001**)

1.2.2. En alimentation

Les plantes médicinales sont utilisées en tant que composants de compléments alimentaires, colorants, composés aromatiques et épices... etc (**Delaveau, 1987**).

1.2.3 : En cosmétique et agriculture

Les plantes médicinales sont utilisées pour soigner diverses maladies de la peau ainsi que dans la fabrication de produits de beauté, parfums et articles de toilette, produits d'hygiène...etc. (**Calvet, 2005 ; Bathily, 2002**).

1.3.Toxicité des plantes médicinales

L'utilisation des PM est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement dénué de tout risque. Les consommateurs croient souvent que naturel est le synonyme d'inoffensif, les plantes ne sont pas toujours sans danger elles paraissent anodines mais peuvent se révéler toxiques ou mortelles pour l'organisme. Naturelles ou "bio" ne signifient pas qu'elles soient dénuées de toxicité (**Aghandous et Soulaymeni., 2010**) l'effet néfaste d'une substance active après absorption par un organisme vivant, toxicité chronique qui correspond à une prise régulière de petites doses, répétées sur le long terme (**Fleurat-Lessard, 2015**). Il n'Ya pas de composé toxique mais plutôt des doses toxiques (**Halley et al., 1989**). Beaucoup de plantes médicinales et de médicaments sont thérapeutiques à une certaine dose et toxiques à une autre. Tout dépend des compositions de ces plantes, c'est le cas particulier des produits végétaux riches en : saponosides, terpènes, alcaloïdes, ou autres substances chimiques(**Saad et al., 2006**) Si les plantes sont faciles à utiliser, certaines d'entre elles provoquent également des effets secondaires, les plantes médicinales doivent être employées avec précaution il est recommandé de n'utiliser une plante que sur les conseils d'un spécialiste, lorsqu'un traitement à base des plantes est suivi correctement, les risques d'effets secondaires sont fort limités (**ISERIN, 2001**). On qualifie le toxique un composé qui peut nuire à la santé des organismes vivants, en particulier à celle des êtres humains (**Glomot, 1986 ; Reichel et al ., 2004**). L'effet d'un toxique dépend toujours de l'espèce et de la dose, selon leur origine (**Reichel et al ., 2004**)

2 . Rôle de plante médicinale dans la neurotoxicité

Les plantes médicinales contiennent de nombreux alcaloïdes, huiles, stéroïdes... De nombreuses études précliniques ont établi les effets bénéfiques des alcaloïdes et qui ont de multiples action thérapeutique (**Birdsall et Kelly, 1997**). Dans divers troubles neurologiques indiquant le potentiel thérapeutique pour le traitement de plusieurs problèmes liés au SNC comme les troubles neurodégénératifs et neuropsychiatriques, notamment la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la dépression mentale et l'anxiété. Il est rapporté que l'alcaloïde module les neurotransmetteurs et leurs systèmes récepteurs dans le cerveau (**John et Sons, 2009**).

3. Généralité sur la plante

Les espèces du genre *Ephedra* connue sous le nom Ma-huang est l'une des plus anciennes herbes médicinales connues de la médecine traditionnelle chinoise (**Bensky et Gamble, 1993; Chen et Schmidt, 1926**). *Ephedra sinica* est l'espèce principale qui a été utilisée en MTC depuis plus de 5000 ans. (**Abourashed et al., 2003**). le genre des éphédra qui contient plus de 50 espèces, appartient à la famille des Ephedraceae (**Caveney et al., 2001**).

3.1. Présentation du genre *Ephedra*

La famille des Ephedraceae est représentée par des arbustes dioïques vivaces à rameaux articulés, qui peuvent atteindre 1 à 3 mètre de haut, avec de minces tiges dressées, verts jaunâtres, intersectées et légèrement nervurées, à canalicules de 1,5 mm de diamètre et qui se termine par une pointe souvent Acérée. Au niveau des nœuds, qui sont écarté de 4 à 6 cm. les feuilles réduites en écailles apparaissent triangulaires qui se développent en paires opposées ou en verticilles de trois, donnant à la plante l'aspect d'un arbuste sans feuille. De petites fleurs apparaissent en été (**Limberger et al., 2013**). Les espèces de ce genre peuvent pousser dans des conditions semi-arides et désertiques, ce qui rend les six continents appropriés pour la croissance de ce genre. Ce dernier se développe habituellement dans des sols sableux, des pentes sèches et des côtés secs de montagnes (**Limberger et al., 2013**).



Figure 10: photo générale de la plante *Ephedra* (**Limberger et al., 2013**).

3.2 . Classification de la plante

L'éphédra est le plus grand des trois genres existants inclus dans les Gnetales gymnospermes. Le genre comprend environ 50 espèces (Crane, 1984).

Tableau 08 : classification de la plante *Ephedra Sinica*(Greuter & al 1981-1989) (Dobignard et Chatelain ; 2010),

Embranchement :	<i>Gnetophyta</i>
Classe :	<i>Gnetopsida</i>
Ordre :	<i>Ephedrales</i>
Famille :	<i>Ephedraceae</i>
Genre :	<i>Ephedra</i>
Espèce :	<i>Ephedra Sinica</i>

3.3. Composition chimique de la plante

Les espèces de l'Ephedra sont des sources naturelles de nombreux phyto constituants incluant des alcaloïdes, des tanins, des saponines, des Acides phénoliques, des flavonoïdes et des huiles essentielles (Hegazi et Lamey, 2011). Les alcaloïdes considérés comme les constituants actifs de Ma Huang (Leung et Foster, 1996). Il est bien connu dans la littérature que les propriétés biologiques traditionnelles de l'Ephedra sont attribuables en grande partie aux alcaloïdes de type éphédrine (Caveney et al., 2001).

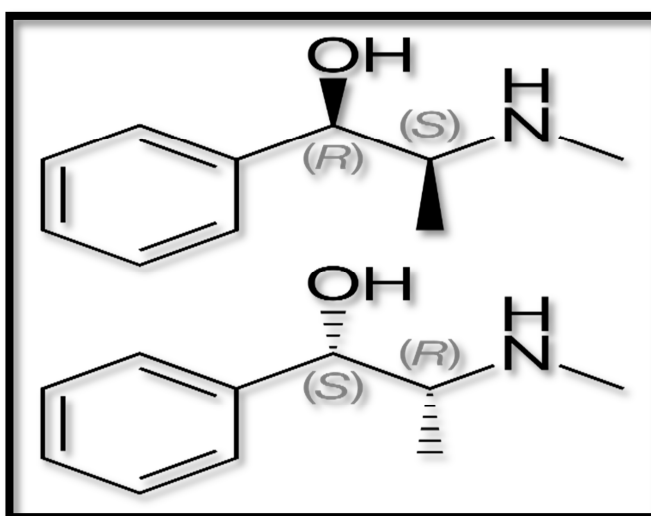


Figure11 : structure chimique de l'Ephedrine (Caveney et al., 2001).

3.4. Les impact bénéfique et propriété de l'Ephedra

L'éphédra est composée d'éphédrine, substance active qui a de nombreux bienfaits. Elle a un effet stimulant sur l'appareil respiratoire et le tube digestif, elle a des répercussions positives sur le cœur et la tension artérielle. C'est également un anti-inflammatoire. Ma-huang a été traditionnellement utilisé en chine pour lutter contre l'asthme bronchiale, rhume, grippe, fièvre, frissons, rhinite, congestion nasale, œdème, maux de tête, arthralgies et comme diaphorétique, anti-allergique et antitussif (Ma et al., 2007).

2.5. Mode d'action

Les scientifiques ont découvert que la plante Ephedra contient un ingrédient actif : l'éphédrine qui est un alcaloïde sympathomimétique (Cowley, 1996). agoniste au récepteurs adrénergique Les études pharmacologiques ont montré que l'ephedrine est agoniste au récepteurs adrénergique et identiques a ceux de la noradrénaline, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité, une vasoconstriction périphérique, une bronchodilatation et une stimulation du système nerveux central (Fouad-Tarazi et al., 1995; Walker et al., 1998). L'éphédrine est l'un des médicaments sympathomimétiques les plus couramment utilisés (Smith et Carbicio, 1970). Ses actions stimulantes résultent de l'activation directe et indirecte des récepteurs α et β -adrénergiques (Andersen et Gravenstein, 1964 ; Cohn, 1965). Le principal mécanisme de son action indirecte est la libération de noradrénaline des neurones sympathiques périphériques et éventuellement, l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline, bien que sa stimulation nerveuse centrale soit plus importante (Goertz et al., 1994). Elle peut cependant également agir directement à la fois sur les récepteurs post-synaptiques alpha et bêta adrénergiques, l'éphédrine produit des effets cardiovasculaires et métaboliques similaires à ceux de l'adrénaline, Le début de l'action de l'éphédrine se produit 20 minutes après l'ingestion orale, et 40% de l'éphédrine sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le reste est conjugué et désaminé dans le foie (Weinberger, 1975).

3.6. Toxicité

La plante Ephedra contient des effets bénéfiques et néfastes (Ma et al., 2007). Cliniquement, il peut résulter plusieurs problèmes de santé : une tachycardie, une hypertension, une hyper-sudation, une broncho dilatation, une agitation et une mydriase. L'utilisation de l'Ephedra est également connue pour être associée avec des manifestations gastro-intestinales et psychiatriques (Peters et al., 2005). Ces effets peuvent être les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'Ephedra est recommandée uniquement pour les situations aiguës en médecine traditionnelle

et contre-indiqué pour une utilisation à long terme (**Chen et al., 2010**). Les espèces du genre *Ephedra* provoquent des lésions hépatiques, car leurs extraits contiennent de nombreux alcaloïdes, notamment l'éphédrine et d'autres constituants, entraînant des effets néfastes sur le foie, des défaillances chroniques et des inflammations. Ainsi, leur consommation est interdite dans certains pays (**WILLSON, 2019**).

Matériel et méthodes

Matériel et méthodes

L'intérêt de notre recherche scientifique est l'évaluation et la détection l'effet préventif et protecteur de l'extrait de la plante médicinale (éphédra sinica) au niveau le cerveau chez les rats wistar. Les expérimentations effectuées dans cette étude ont été accomplies dans l'animalerie puis laboratoire de toxicologie du département de biologie appliqué.

1. Matériel chimique

Nous avons utilisé dans notre expérimentation deux produits l'un chimique et l'autre végétale, le premier est un insecticide nommé Abamectine (avermectine) c'est un liquide fabriqué dans Shanghai, Chine. La plupart de temps on utilise les produits provenant de Sigma, Germany et, France. Et le deuxième est une plante nommée (éphédra sinica), nous l'avons apporté de la wilaya oued.

2. Matériel animal (modèle biologique)

Le modèle biologique utilisé dans cette expérience est les rats mâles *Rattus norvegicus* de la souche wistar au nombre de 24 provenant de l'institut Pasteur d'Alger, âgée entre 06 à 08 semaines sont adultes. Ils pèsent environ (223g_288g), ce sont des petits mammifères le plus fréquemment utilisé dans la recherche scientifique.

3. Méthodes

a. protocole expérimentale

a.1. Entretien des animaux

Nous avons distribué des rats en quatre (4) lots, chaque lot contient 6 rats. Ils ont subi une période d'adaptation de 30 jours dans l'animalerie de département de biologie, faculté des sciences exactes science de la nature et de vie, université de Tébessa. La température ambiante est de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ et une photopériode naturelle 12/12h, les rats sont placés dans des cages qui sont tapissées de copeaux de paille, les cages sont nettoyées une fois ou deux jours jusqu'à la fin de traitement, Les rongeurs ont été nourris d'un concentré de croquets qui constituent (maïs-Tx, soja-P, S, F-calcaire-sel-phosphate-CMV VL)

a.2.Choix des doses

Nous avons utilisé deux molécules (pesticide et plante).la dose de pesticide est 0 .019mg /kg on a choisi cette dose à partir des études précédentes (**lori et al.,1995**). C'est la dose réelle et peut affecter les personnes exposées à ce pesticide. D'autre part la dose de la plante médicinale (éphédra sinica) utilisé dans notre étude pour la prévention contre ce pesticide est 100mg /kg et aussi nous avons choisi la dose selon des études précédentes (**Habbachi et al.,2013**).

a.3.Répartition et traitement des rats

La distribution et le traitement des rongeurs expérimentales et illustré dans le tableau suivant :

Tableau 09 :la méthode de distribution et la dose du traitement pendant 21jours

Lot (T)	Lot (E)	Lot (Abm)	Lot (Abm+E)
Lots témoins gavé par l'eau distillé (0,5ml/j) pendant 21jours	Lots traités par éphédra (100mg/kg) pendant 21 jours	Lots traités par abamectine (0,019mg/kg) pendant 21jours	Lots traités par abamectine éphédra pendant 21jours

a.4.Extraction da la plante médicinale « éphédra sinica »

Les huiles essentielles sont des produits de nature végétale, ont plusieurs activités biologiques importantes et ils ont une possibilité de leur exploitation par ce qu'ils ont une possibilité d'utilisation dans plusieurs domaines biologiques tel que « pharmaceutique, cosmétique, insecticides, alimentaires...etc. ». Généralement 100mg de matière végétale est soumis à l'extraction par hydrodistillation durant 4h, le rendement de plupart des plantes sont très faible (**Akrout,2004**).

L'extraction des huiles essentielles de l'éphédra sinica a été réalisée par hydrodistillation. Nous avons utilisé une méthode très simple et très utilisable, c'est la méthode de clivenger figure (12). Il est constitué d'un chauffe-ballon, un ballon en verre pyrex, une colonne, un réfrigérante un collecteur. Chacun de ces éléments a un rôle précis : le ballon en verre pyrex sert à placer la matière végétale (éphédra sinica) sèche, la plante a une contacte directe avec l'eau distillé, Après installation et fermeture du montage, la mise en marche du chauffe-ballon est effectuée avec un réglage optimum du chauffage pour permettre une stabilité de l'extraction à une vitesse constante et bien maîtrisée.

La colonne contenant le réfrigérant condense, les huiles essentielles se séparent de l'eau par différence de densité. La durée totale de l'extraction est estimée à 3 h (jusqu'à ce qu'on obtienne plus d'HE



Figure 12 :la méthode d'extraction des huiles essentielles par clivenger

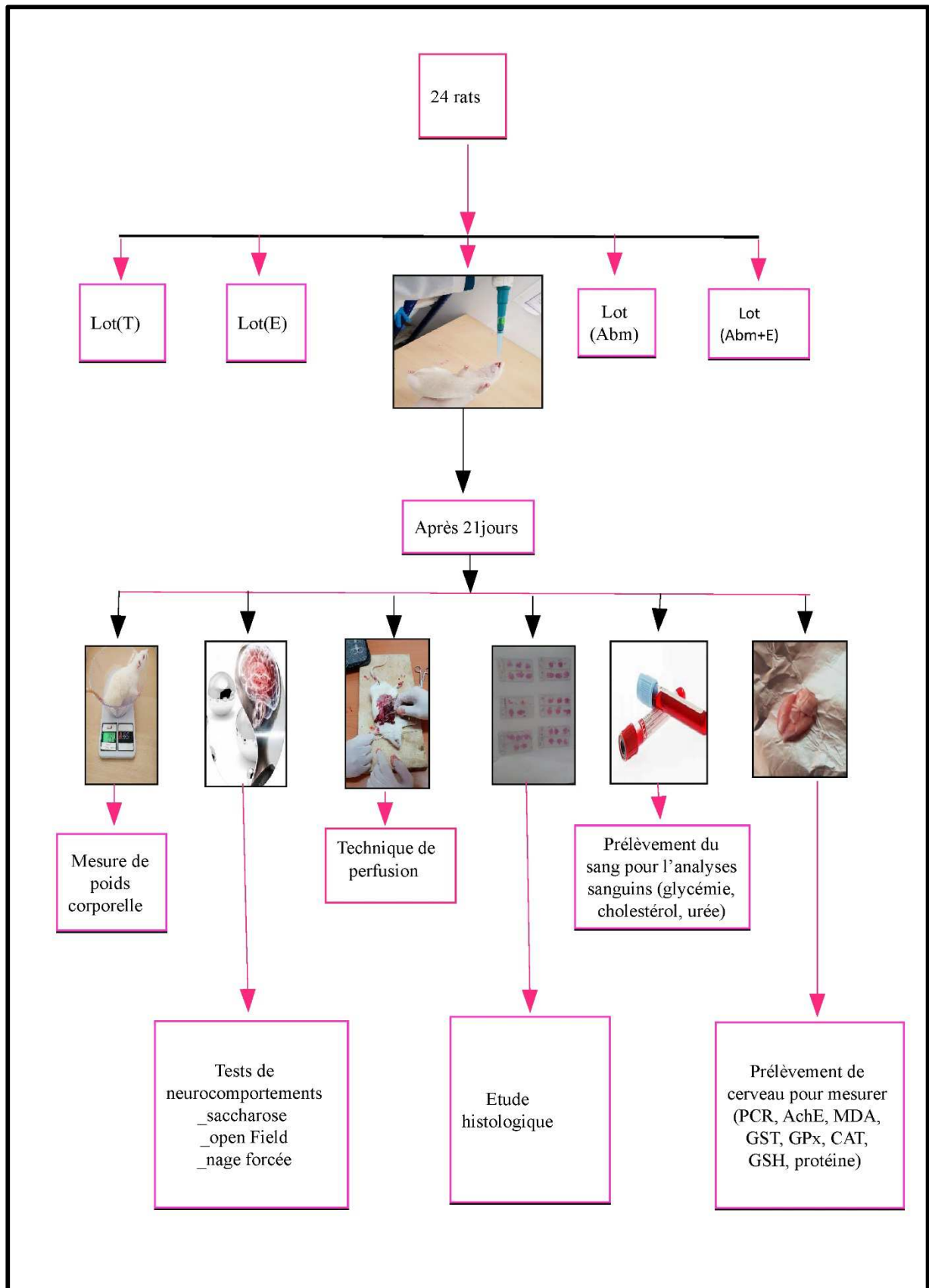


Figure 13 : schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation

b. Evaluation de la neurotoxicité de pesticide et effet préventif de la plante éphédra

Après 21 jours de traitements par abamectine et éphédra, nous avons fait des tests pour évaluer et détecter l'effet préventif de cette plante ces tests sont comme suit :

- Mesure de poids
- Tests de neuro comportements
- Analyse histologique
- Mesure de poids relatif
- Analyse sanguine
- Tests de paramètres de stress oxydatif

b.1. Mesure de poids

Nous avons pesé les rats pendant le traitement pour évaluer les changements de poids pendant la période de traitement (figure 13), (est ce que le poids corporel augmente ou diminue) et nous l'avons comparé avec les rats témoins.



Figure 14 : mesure le poids de rat

b.2. Tests de neurocomportementaux

L'objectif des différents tests neurocomportementaux est de mettre en évidence les troubles émotionnels et cognitifs rencontrés chez les rats face aux différentes situations aversives auxquelles ils sont exposés dans les tests (Wong et al 2005).

Test de nage forcé

Le test de nage forcé parmi les tests de neurocomportemental concernant un effet antidépresseur, il consiste à placer un rat dans un cylindre de diamètre de 30cm et hauteur de 45cm (figure 14), pour le rat atteindre le fond, le cylindre contenant de l'eau à 25°C. L'animal a été autorisé à nager pendant 10min, la durée d'immobilisation est notée (signifie le désespoir de l'animal et maintenir la tête hors de l'eau). Après chaque session de nage, le rat a été séché et placé dans sa cage (Farh et al.,2017).

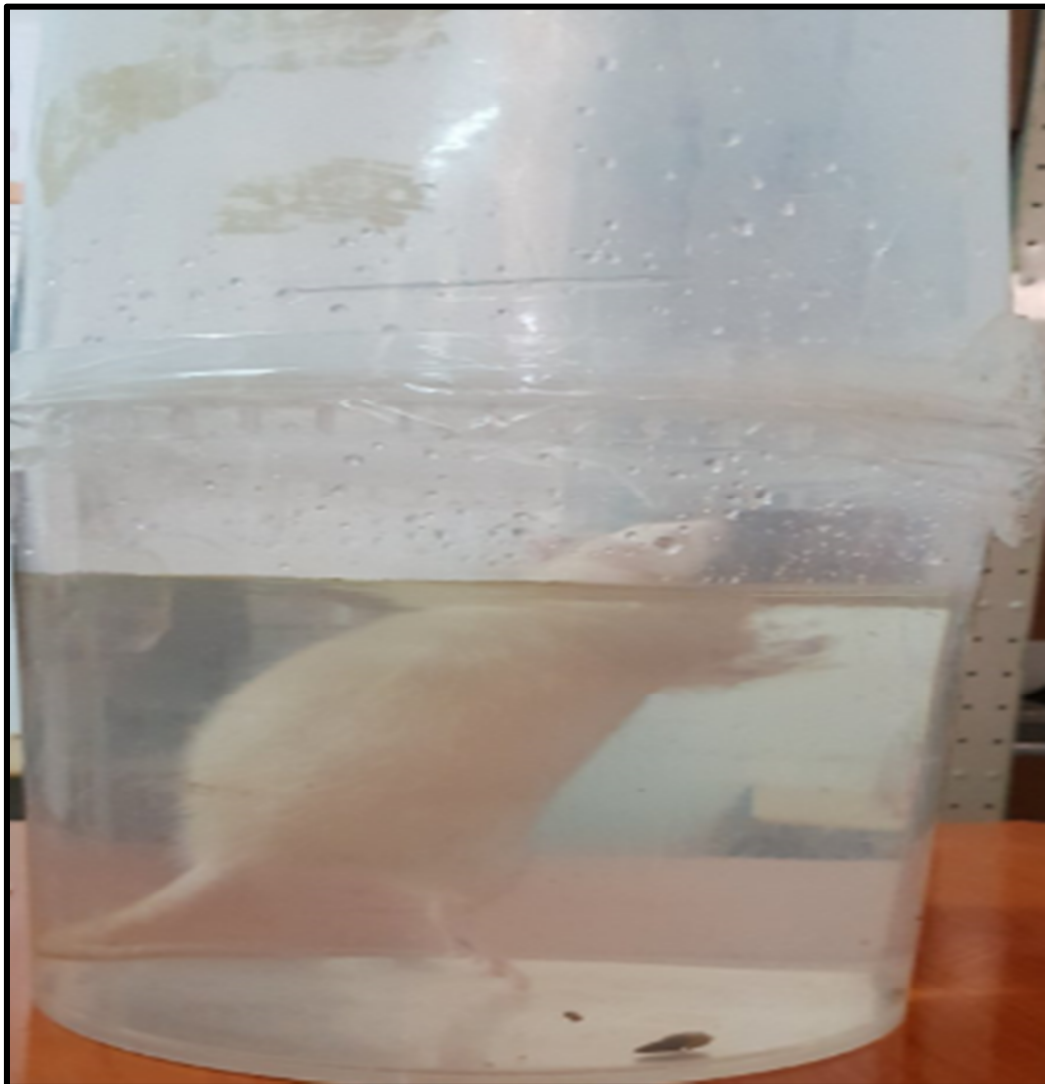


Figure 15 : rat sous le test de nage forcé

Test open Field

Le test open Field est utilisé par les chercheurs pendant l'expérimentation scientifique pour mesurer l'activité générale et l'anxiété d'un animale de laboratoire (généralement souris ou rat), il n'Ya pas une méthode standard. Dans notre étude nous fait la méthode suivante (figure 15). Le dispositif est constitué d'un cube de contreplaqué avec une couleur blanc ou d'autre couleur clair, et avec un diamètre de 60cm de largeur et 40cm d'hauteur et le nombre des cases sont neuf 9. L'animal est déposé au centre du cube et laissé libre de l'explorer pendant 5minutes et nous faisons un vidéo pour chaque rat. Après le passage de chaque animal, le cube est nettoyé avec une solution hydroalcoolique à 10 % et séché. On mesure le nombre des cases traversé et le nombre de passages et le temps passé en case centrale (**trey, 2015 ; Dniel, 2016**).



Figure 16: test open Field

Test de saccharose

Les chercheurs utilisent le test de saccharose pour détecter l'état de dépression chez les rongeurs par ce que l'évaluation des maladies psychiatrique est difficile pour les animaux de labo à cause l'absence de langage. La méthode de ce test(figure16) on choisir deux bouteilles, la première contenant l'eau et la deuxième contenant une solution de saccharose c'est à dire on met 1000ml de l'eau +9g de sucre (Meng et al.,2018).



Figure17 :la méthode de test de saccharose

b.3. Technique de perfusion et analyse histologique

Méthode de perfusion

La technique de perfusion est basée sur l'élimination du sang de tous les organes du rat pour la clarification et l'imagerie par Modes cellules de ces organes (Pawel et al.,2018).

- Nous injectons 5ml de chloral hydraté 3,6mg dans la zone péritonéale dans pour anesthésie
- Nous disséquons le rat vivant

- Nous coupons oreillette droite et nous injectons l'eau physiologie (Nacl 0,9 %) dans ventricule gauche jusqu'à le rinçage des organes et vider le sang puis on injectons le formaldéhyde 10°/° jusqu'à ce que le cou devienne sec, finalement enlèvement les organes et le mettre dans formole 10% pour examen histologique (figure17) (ref).

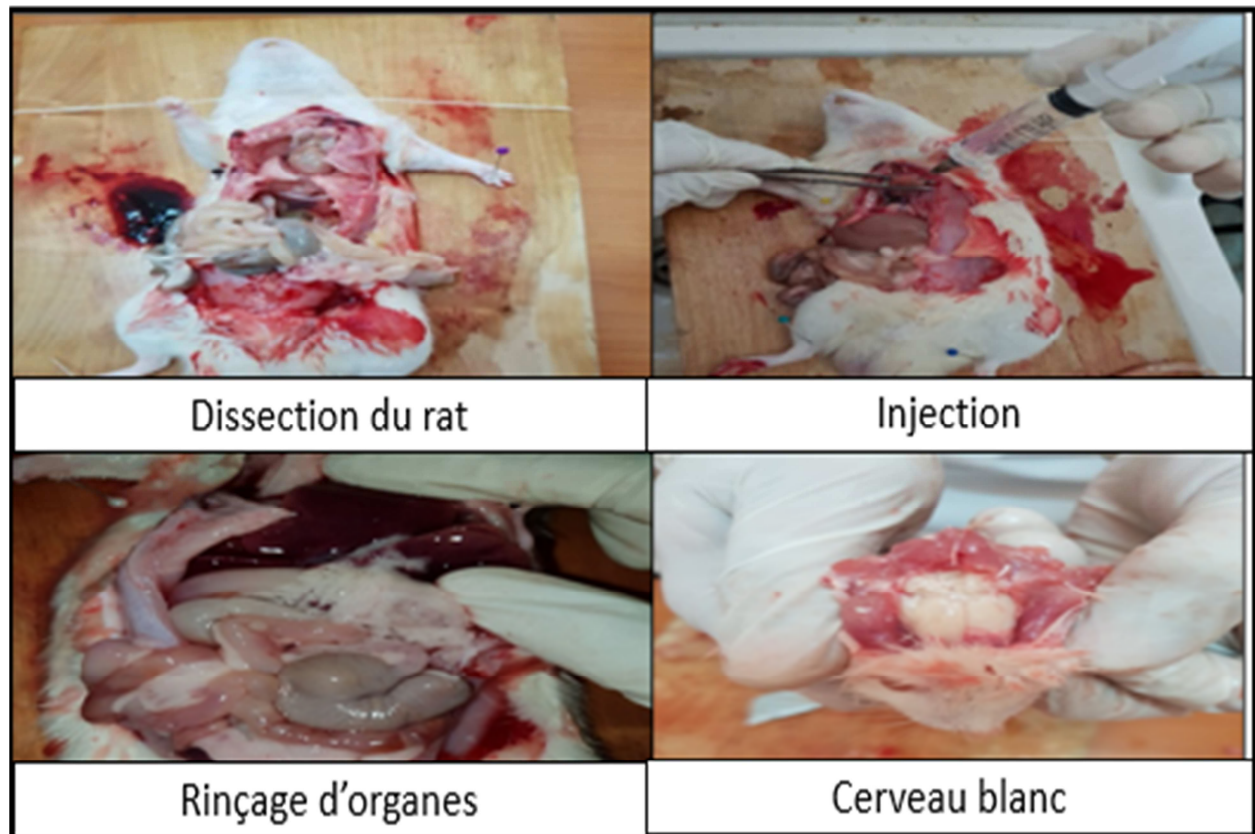


Figure 18 : les étapes de la technique de perfusion

la méthode d'inclusion pour faire des coupes fines histologique

Nous avons fait l'analyse histologique dans laboratoire d'anapath Amani labo à Lucendi Alger, les étapes ou le protocole pour fais des coupes fines histologique(figure18) sont comme suit :

- Mettre les prélèvements dans des cassettes d'inclusion référencié

Déshydratation : mettre les cassettes dans 5bains d'éthanol 96% pendant30min

Ensuite mettre les cassettes dans le sixième bain d'éthanol 96% durant une nuit

Le lendemain on continue la déshydratation 7ème et 8ème bains éthanol toujours96°

- Mettre les cassettes dans trois bacs de xylène pendant40min

- On passe aux trois bacs de paraffine chacune 40min
- On met aussi dans 3bacs de paraffines dans l'étuve à 60°
- Nous utilisons le microtome pour faire des coups fins et on met le ruban obtenu dans le bain marie puis sur une lame on écrit la référence écrite sur le bloc et on prend une bonne coupe comportant une image complètement du fragment puis on met la lame sur la plaque chauffante pour déparaffiner c'est-à-dire pour éliminer la couche fine de la paraffine
- Pour la coloration on met les lames dans trois bacs de xylène pendant 5min puis 2min dans trois bacs d'alcool ensuite rinçage pendant 2min, et 4min dans hématoxyline pour coloration de cytoplasme des cellules et 2min éosine pour colorer les noyaux des cellules puis 2min alcool et rinçage pendant 20secondes
- Mettre les lames sur la plaque chauffante pour les sécher des gouttelettes d'eau après placer les lames dans le porteire
- Pour le montage on met une petite quantité de kit sur lamelle, faire rentrer la lamelle dans du xylène puis coller la lamelle sur la lame, on appuie légèrement à l'aide d'une pince
- Pour éliminer les bulles d'air on essuie avec du papier l'excès du kit et du xylène puis on passe du diagnostic ([lien01](#)).

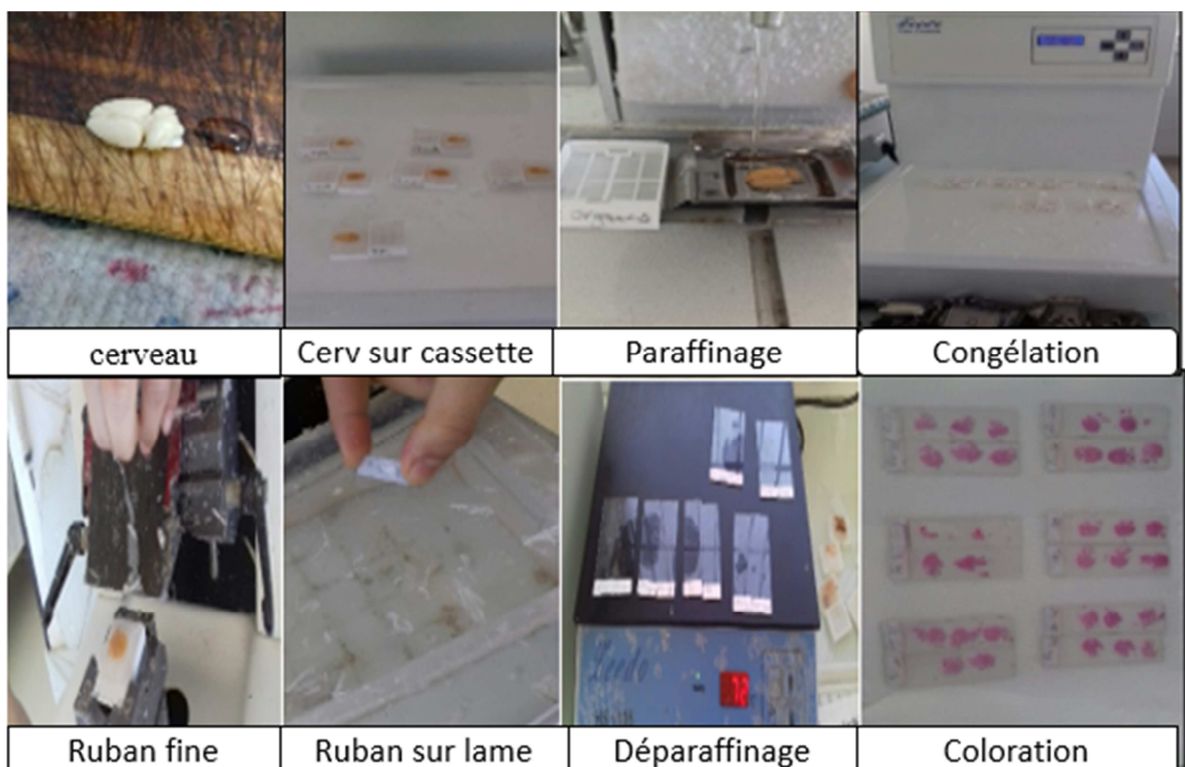


Figure 19 : les étapes pour faire des coupes histologiques fines et colorées

b.4. Mesure de poids relatifs

Après le sacrifice des rats et le prélèvement des organes, nous rinçons les organes par l'eau distillé puis nous pesons les organes par un balance précis enfin nous stockons les organes dans un frigos -80°jusqu'à moment du travail en laboratoire.

_on mesure le poids d'organe pour calculer le poids relatif

$$\text{PCR} : (\text{PO}/\text{PC}) * 100$$

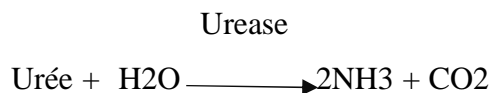
PCR : poids corporelle relatif/ PO : poids d'organe/ PC : poids corporels

b.5. Analyse sanguine

Nous avons également effectué des tests sanguins pour les rats après qu'elles ont été placé dans les tubes citraté, puis placé dans une petite glacière pour de na pas gâcher et maintenir le sang. Enfin, nous avons fait ces tests dans laboratoire d'analyse médicale de laboratoire Bouzaiane-bir Elater-tebessa. Nous avons fait les paramètres suivant :(glycémie, urée et cholestérol). Les protocoles utilisé par BIOMAGREB.

L'urée dans le sang :

Principe : L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Réactif

R1 : tampon

R 2 : EDTA (2mmol/l)

R 3 : étalon urée (0.5g/l)

R 4 : hydro chlorite de sodium (40mmol/l)

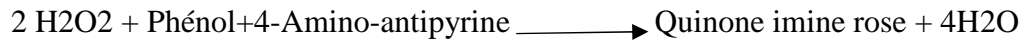
Matériel : Centrifugeuse, Portoir, Spectrophotomètre, Etuve, Portoir, Micropipette

Mode opératoire : Longueur d'onde (590nm), température (25-30-37°C), Cuve

Dosage de la glycémie

Principe : Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :

Glucose oxydase



Matériel : tubes secs oxalates, Centrifugeuse, Portoir, Spectrophotomètre, Etuve, Micropipette

Réactif

R1 : solution tampon (tampon tris ph=7phénol)

R 2 : enzyme (glucose oxydas)

R 3: standard (glucose)

Mode opératoire

Longueur d'onde :(505 nm), Température (37°), Cuve

Dosage de Cholestérol :

Principe : détermination enzymatique selon les réactions suivantes :

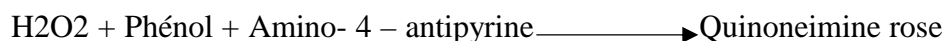
Cholestérol estérase



Cholestéroxydase



Péroxydase



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

Réactif

R1 : Solution tampon

R2 : Cholestérol, oxydase, Peroxydase, Cholestérol estérase, Amino-4-antipyrine

R3 : tampon standard

Mode opératoire : longueur d'onde (505 nm), Température (37°), Cuve

b.6. Evaluation des paramètres de stress oxydatif

Préparation de l'homogénat

_nous avons pèse 300mg du cerveau par balance de précision « KERN, AL5220_LN, MAX220g »

_le mélange est broyé à l'aide d'un ultraturax puis mettez l'homogénat dans des tubes d'Eppendorf pour la centrifugation « T4°,12000tours/min, pendant 15min » dans un centrifugeuse sigma le surnageant est stocké à -80°C jusqu'à l'utilisation pour le dosage de stress

Dosage des protéines

Le dosage des protéines a été déterminé selon la méthode de **(Bradford, 1976)** qui consiste à utiliser le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH_2) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines. Pour accomplir cet essai, nous avons procédé comme suit :

- ❖ Prélever 0.1ml de l'homogénat.
- ❖ Ajouter 5ml de réactif de Bradford.
- ❖ Agiter et laisser 5 minutes.

_La lecture de l'absorbance se fait à une longueur d'onde de 595 nm

Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA peut être détecté par une réaction colorimétrique à l'acide thiobarbiturique (TBA). La détection du MDA issue de la dégradation des acides gras polyinsaturés à 3 ou 4 doubles liaisons peroxydées, constitue une méthode très sensible pour déterminer une Lip peroxydation in vitro. Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode **(Draper et Hadley, 1990)**.

Nous avons fait le protocole comme suit :

- Prélever 375µl de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 150 µl de la solution tampon TBS (pH7, 4).
- Ajouter 375 µl de la solution TCA-BHT.
- Mélanger à l'aide d'un vortex et centrifuger à 1000 tour/min pendant 10min.

- Prélever 400 µl du surnageant.
- Ajouter 80 µl du HCL 0.6 M.
- Ajouter 320 µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM).
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.

Lecture de la densité optique à $\lambda=530$ nm.

Dosage du glutathion (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé selon le procédé de **(Weckbeker et Cory., 1988)**. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercapturique.

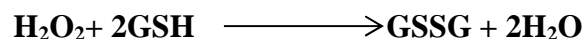
Le protocole de GSH est :

- 0,8 ml d'échantillon on ajoute 0,2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0,25%.
- Agiter le mélange et laisser pendant 15 min dans un bain de glace.
- Centrifugé pendant 5min à 1000 t/min.
- Prélever 0,5 ml du surnagent.
- Ajouter 1 ml de tampon tris-HCL+EDTA (0,02M), PH=9,6.
- Mélanger et ajouter 0,025 ml de l'acide 5,5`-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0,01M dissous dans le méthanol absolu.

Laisser pendant 5min à température ambiante. Puis lecture de la DO à $\lambda= 412$ nm

Dosage du Glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **(Flohe et Gunzler1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante **(Flohe et Gunzler, 1984)** :



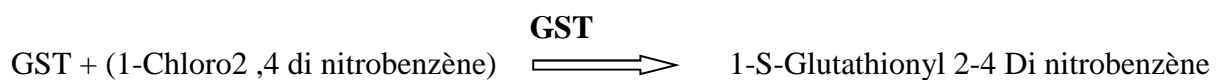
Le protocole de GPx fait comme suit :

- Dans un tube sec, 0,2 ml de surnageant est additionnée à 0,4 ml de GSH a 0,1 mM (réaction enzymatique) + 0,2 ml de $KNaHPO_4$ à 0,067 M (tampon d'extraction pH 7,8).

- Le tube blanc contient 0,4 ml de GSH + 0,2 ml de KNaHPO₄ (réaction non enzymatique).
- Incubation au bain marie à 25° C pendant 05 min puis addition de 0,2 ml d'H₂O₂ (1,3mM) pour initier la réaction.
- Incubation 10 min.
- Addition de 1ml de TCA 1% T pour arrêter la réaction.
- Le mélange se met dans la glace pendant 30 min. Centrifugation durant 10 min à 3000t/min. 0,48 ml de surnageant sont placés dans une cuve et additionnés de 2,2 ml de Na₂HPO₄ (0,32M) + 0,32 ml de DTNB à 1mM.
- Mesure de la densité optique à 412 nm dans les 05 min.

Dosage de l'activité glutathion-S-transférase (GST)

La mesure de l'activité de la glutathion- 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 di nitrobenzène) en présence d'un cofacteur le glutathion (GSH), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyl 2-4 Di nitrobenzène (**Habig et al., 1974**). Permettant de mesurer l'activité de GST selon la réaction suivante :



Le dosage consiste à faire réagir 200 µl du surnageant avec 1,2 ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM). La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15 secondes à une longueur d'onde de 340nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

Dosage de l'acétylcholinestérase AchE

La méthode de dosage de l'acétylcholinestérase (AChE) la plus courante (**Ellman et al., 1961**) consiste à fournir à l'enzyme un substrat, Pour la mesure l'activité AChE. Les étapes du dosage d'AChE sont les suivantes :

_100µl de surnageant sont additionnées à 100µl de DTNB (0,1M, pH 8) (39,6mg de DTNB, 15mg CO₃Na, dans (10ml tris 0,1M, pH 7) et 1ml du tampon tris (0,1M, pH 7). Après 5min de repos nécessaire pour épuiser la réaction spontanée, 100µl de

substrat acétylthiocholine (118mg AChE dans 5ml d'eau distillée) sont ajoutés. La lecture des densités optiques s'effectue à 412nm toutes les 4min pendant 20min.

c. Etude statistique

Pour chaque paramètre, les différences entre les lots ont été évaluées grâce à une analyse de variance à un critère de classification t « student » comparer les différents lots entre eux y compris le lot témoin.

Les résultats sont représentés sous la forme : moyenne \pm écart type et les différences ont été considérées comme suit :

- $p > 0,05$ = 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.

Nous avons utilisé l'office Excel 2013 pour représentés ces résultats sous forme des histogrammes.

Résultats et discussion

2. Résultats

2.1. Effet de L'abamectine et de l'éphédra sur les paramètres de la croissance des animaux

Les résultats de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel, le gain de poids et le poids relatif durant les 21 jours de traitement des différents groupes d'animaux par le pesticide, et son mixture avec l'extrait.

2.1.1. Poids corporel

Les résultats de l'évaluation de poids corporel montrent une diminution significative ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) (*) chez les rats traités par Abm par rapport aux Rats témoins. Alors que, on n'enregistre aucune différence significative du poids corporel chez les groupes traités par L'éphédra et le combinaison (Abm+ éphédra) par rapport aux groupe témoin.

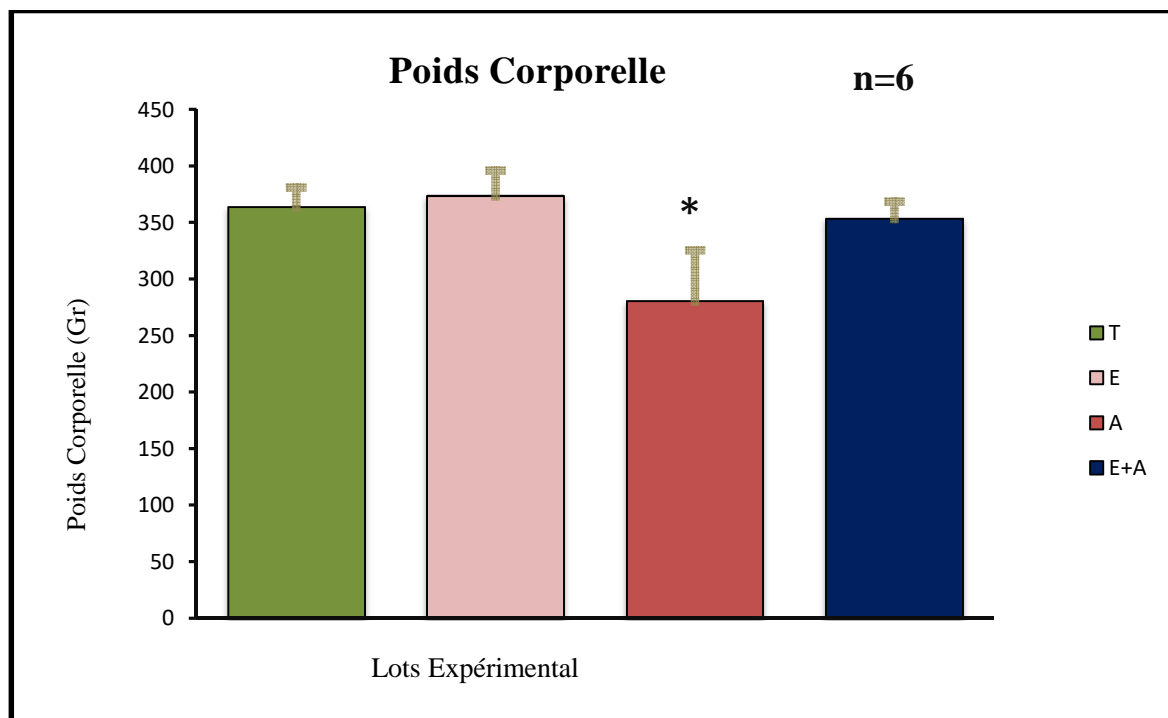


Figure 20 Evaluation de poids corporel (GP) après 21 jours de traitement par le pesticide et de l'Ephédra

2.1.2. Poids relatif de Cerveau (PRC)

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PR montrent une augmentation non significative ($p>0.05$) du poids relatif du cerveau chez le groupe traité par l'Abm en comparaison avec le groupe témoin. Par contre le traitement des animaux par l'Ephédra seule ou associée aux Abm a diminué cette augmentation d'une manière non significative par rapport au groupe témoin

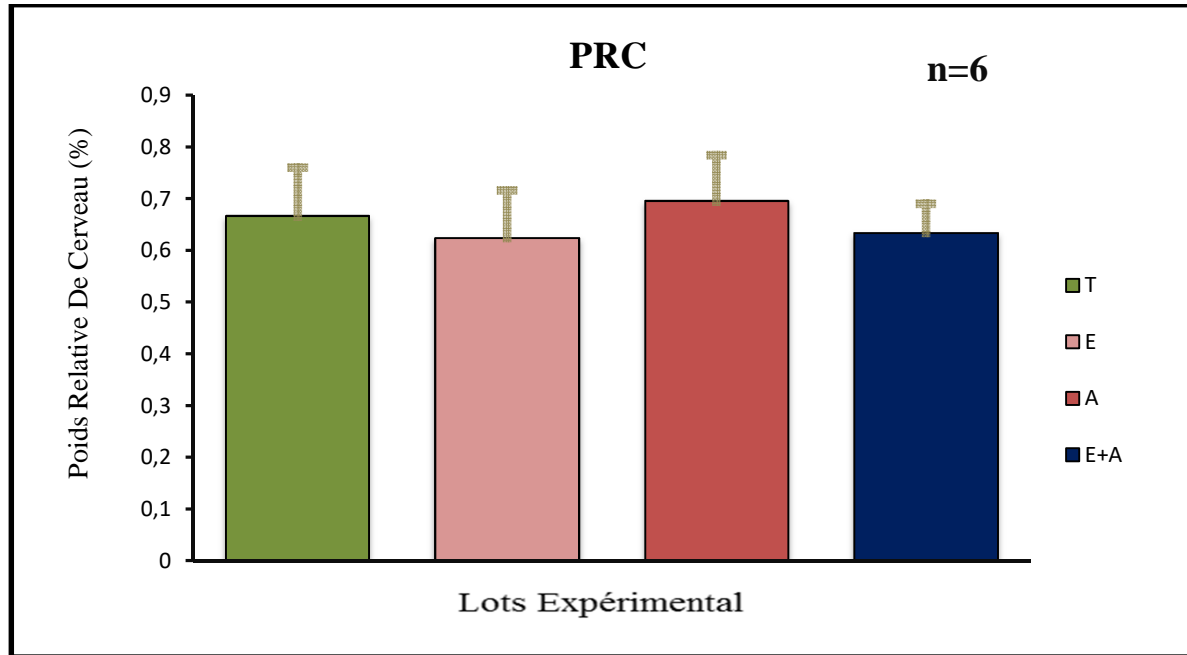


Figure 21 Evolution du poids relatif du cerveau (PRC) chez animaux après 21 jours de traitement par L'abamectine et L'Ephédra

2.2. Effets de pesticide et l'éphédra sur le neurocomportemental chez le rat

2.2.1. Test de nage forcé

Les résultats affichés dans de la figure montrent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de temps de résistance chez les rats traités par l'abm comparés aux témoins. Tandis que ces mêmes résultats n'ont montré aucune variation significative chez les autres rats.

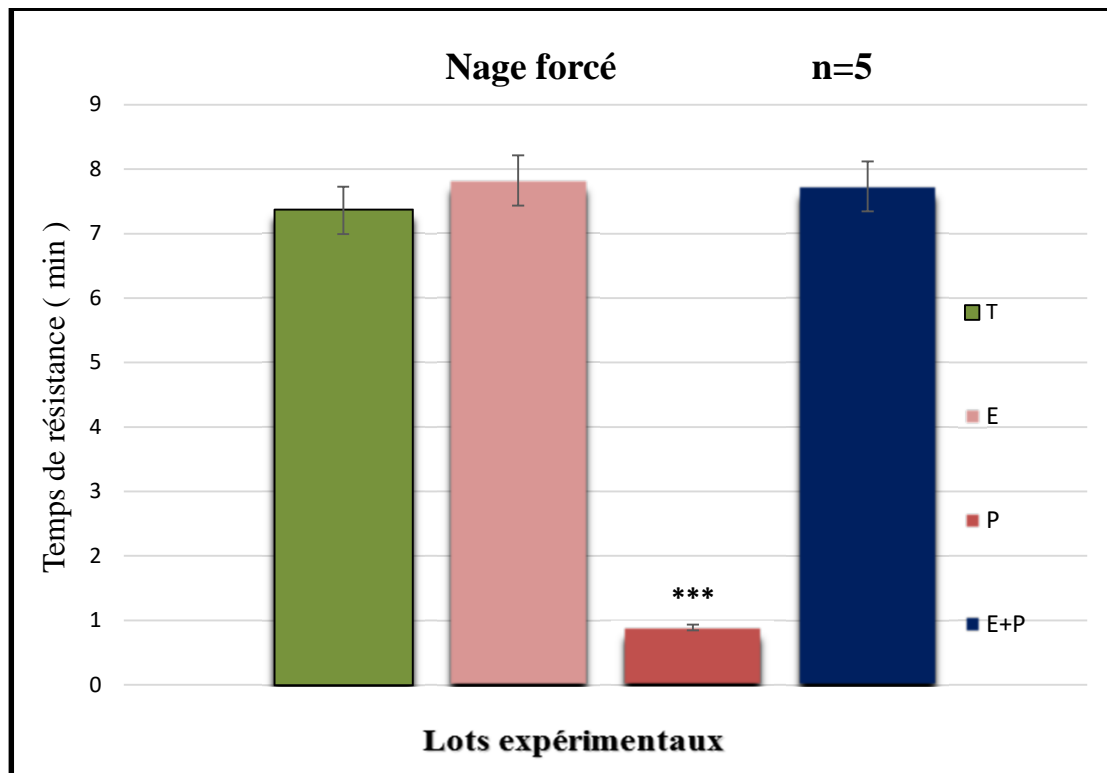


Figure 22 Variation des données de test de la nage forcé chez les groupes de rats traités par le pesticides et l'éphédra Après 21 jours

2.2.2. Test de préférence au sucrose

Les résultats obtenus de ce test montrent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'eau consommée après 3h chez les rats traités par l'Abm par rapport aux témoins, Par ailleurs il y'a aussi une diminution très hautement significative de l'eau Sucrée consommée après 3h par rapport aux témoins, tandis que ces mêmes résultats n'ont montré aucune variation significative chez les autres Rats.

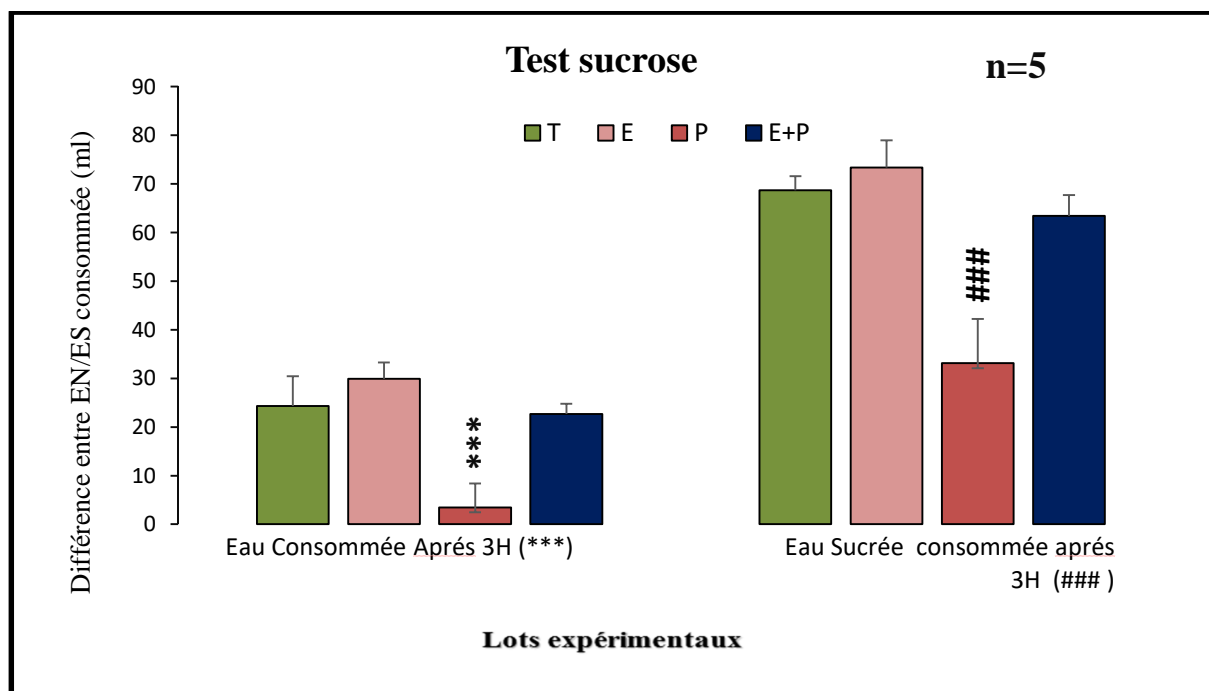


Figure 23 Variation des données de test sucrose chez les groupes de rats traités par le pesticides et l'éphédra Après 21 jours

2.2.3. Test de « Open field »

La figure montre les résultats du test d'Open Field, où :

- Les figures (A) et (B) présentent une augmentation non significative ($p > 0.05$) du temps de latence et de grincement chez les rats traités par l'abm par rapport aux rats témoins. Les Figures (C) et (D) présentent une diminution non significative ($p > 0.05$) des paramètres cités chez les rats traités par l'abm comparés aux rats témoins.

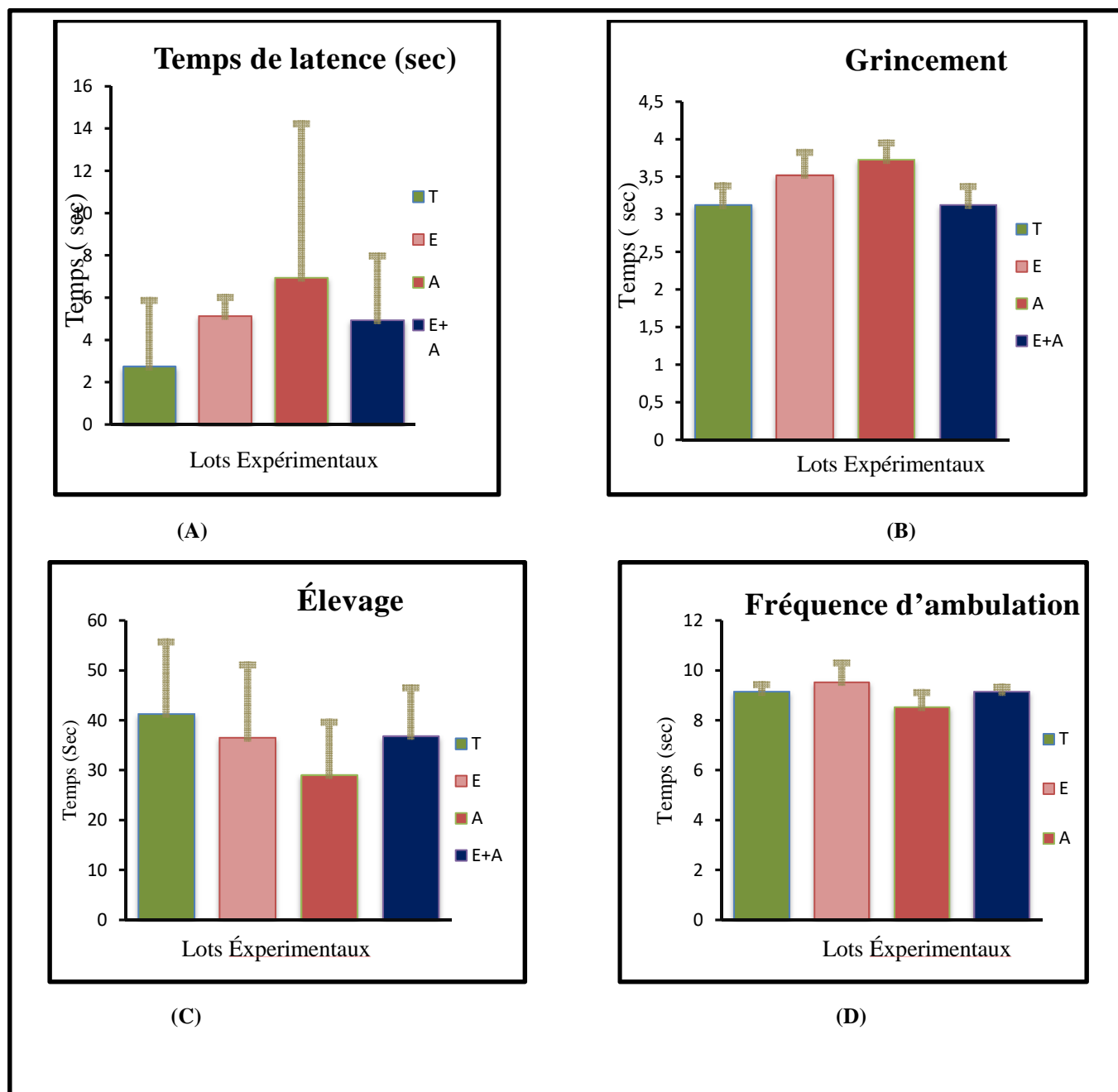


Figure 24 Variation des données du test « Open Field » chez les rats traités durant 21 jours par L'abm et l'éphédra

2.3. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur le métabolite, le statu Redox, neurotransmetteur et les paramètres biochimiques dans le cerveau

2.3.1. Protéine

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative ($p \leq 0,05$) du taux des protéines totales du cerveau chez le lot Abm comparés au témoin. Ces mêmes résultats montrent également un état de stabilité dans la teneur en protéines chez les lots traités par l'éphédra, Abm + éphédra, par rapport au groupe témoin (fig 22).

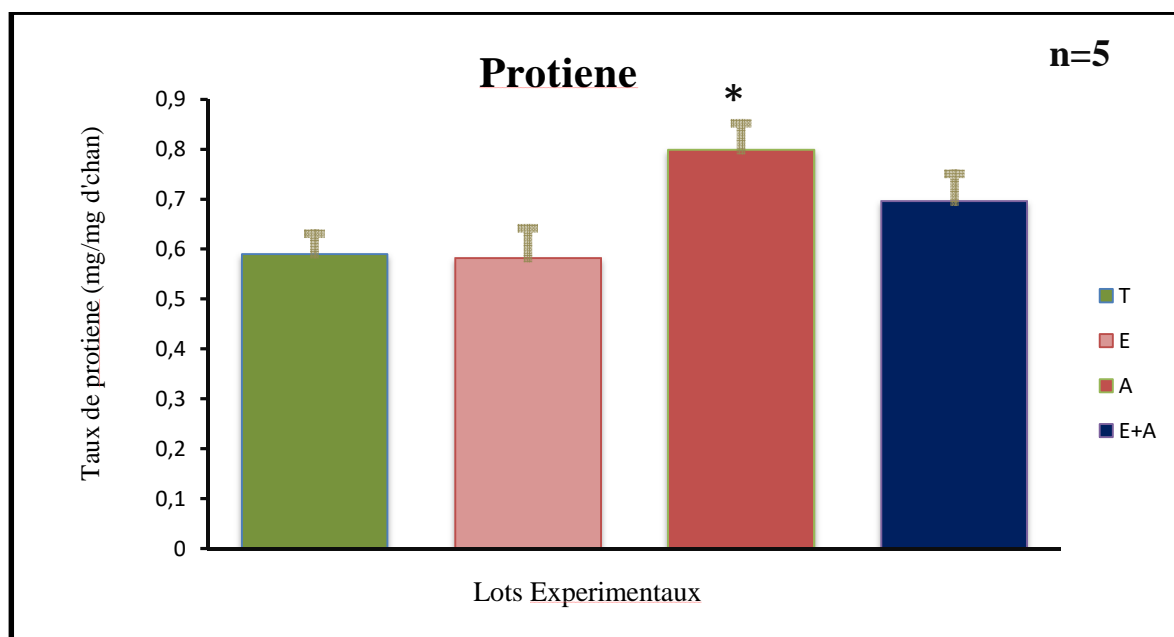


Figure. 25 Variation du taux de protéines dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'Ephédra

2.4.Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur le statu Redox dans le cerveau

2.4.1. Glutathion (GSH)

Les résultats représentés dans la figure montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de GSH dans le cerveau chez les lots traités par, abm par rapport aux groupe témoin. Le reste des groupes n'ont montré aucun changement significatif du taux de GSH.

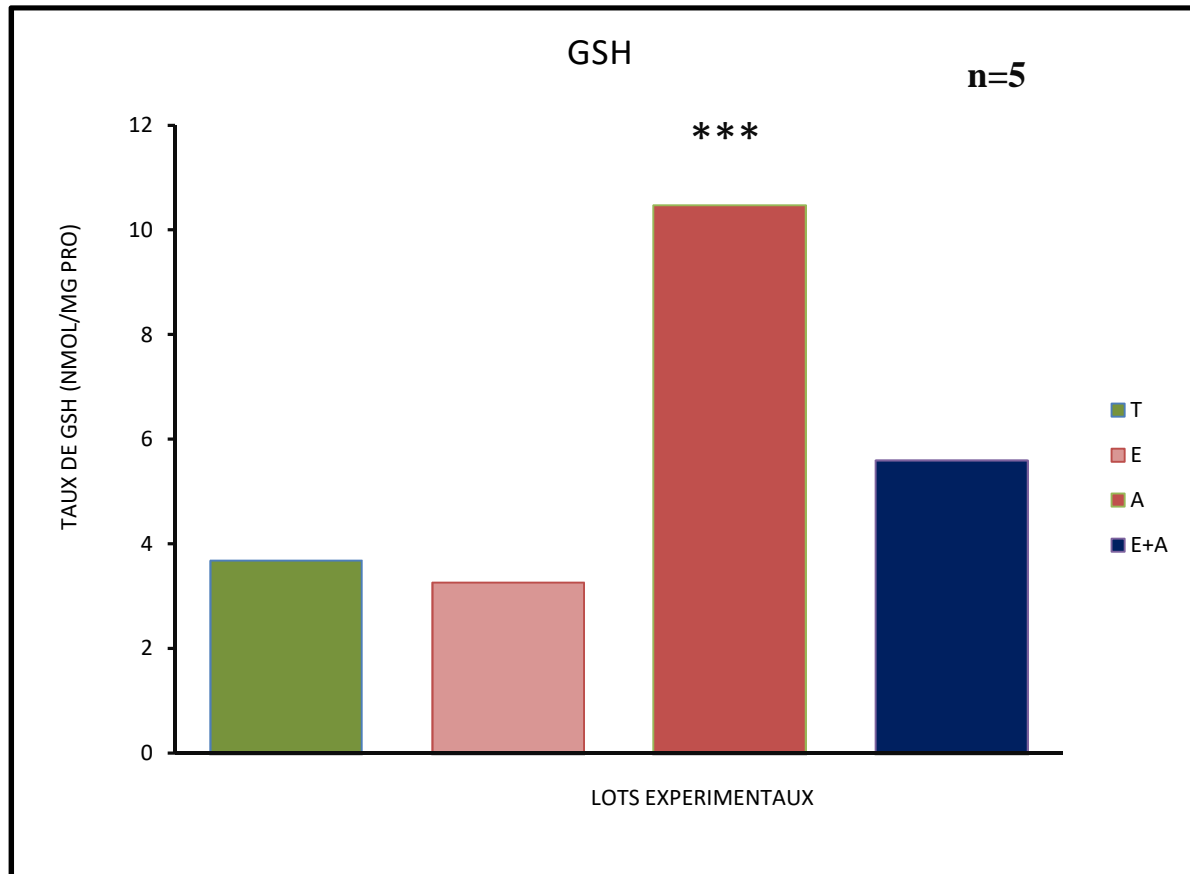


Figure 26 Variation du taux de GSH dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm

Et l'éphédra

2.4.2. Glutathion peroxydase (GPX)

Une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) (*) de l'activité de GPx cytosolique a été enregistrée dans le cytosol des cellules cérébrales chez les lots traités par l'Abm et par rapport au groupe témoin. Par contre, les résultats ne montrent pas une variation significative chez les autres groupes traités (fig24).

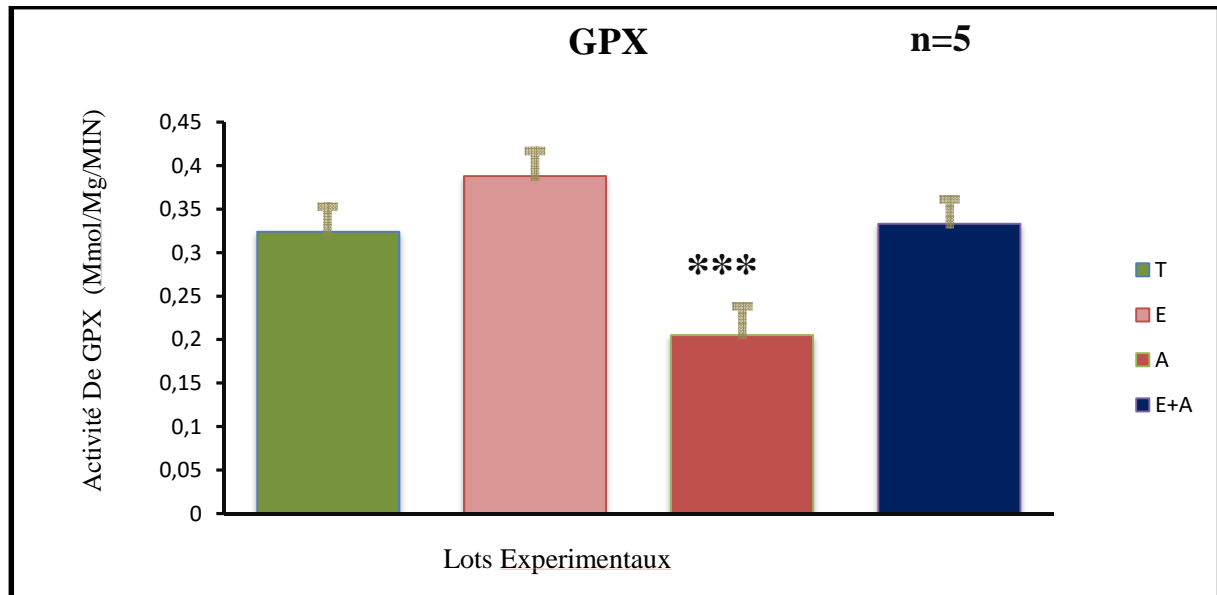


Figure 27 Variation du taux de Gpx dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et ephédra

2.4.3. Malondialdehyde (MDA)

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de MDA cytosolique chez les groupes traités par l'abm par rapport aux groupe témoin ,par contre il y'a une diminution de taux de MDA chez les groupes traité par mixture de l'abamectine et l'éphedra (fig25).

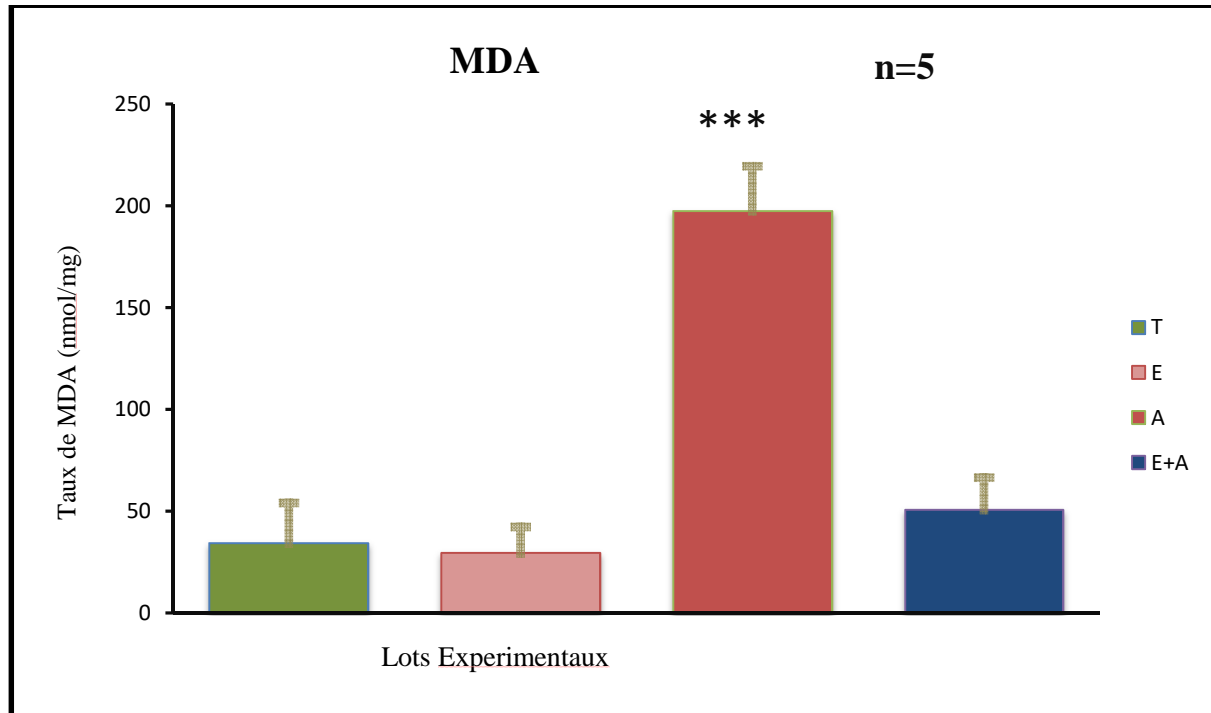


Figure 28 Variation du taux de MDA dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm et éphedra

2.4.4. Catalase (CAT)

Les résultats de l'évaluation de l'activité de catalase dans le cytosol du cerveau total ont montré une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les groupes traités par abm comparés au groupe témoin Par contre, les résultats ne montrent pas une variation significative chez les autres groupes traités (fig 26).

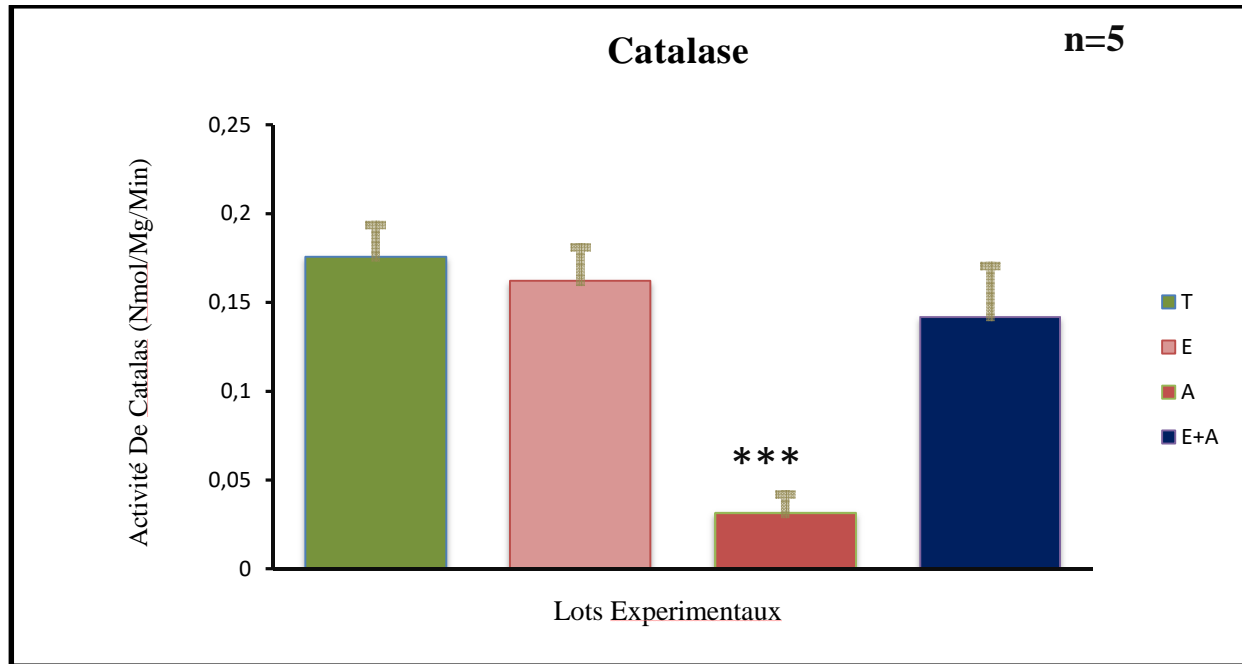


Figure 29 Variation du taux de catalase (CAT) dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'abm et l'éphédra

2.4.5. Glutathion S-transférase (GST)

Une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) (*) de l'activité de GST a été enregistrée dans le cerveau chez les rats traités par l'abm par rapport aux groupe témoin. Par contre, les résultats ne montrent pas une variation significative chez les autres groupes traités (fig27)

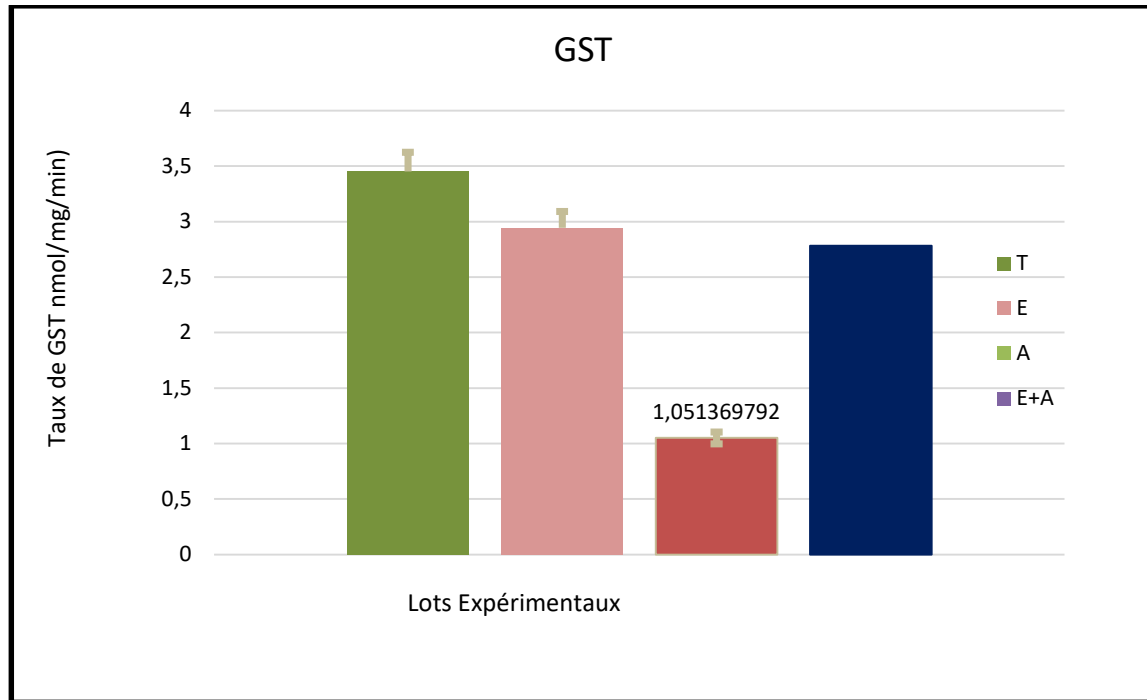


Figure 30 Variation du taux de GST dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'abm Et l'éphédra

2.5. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur neurotransmetteur et les paramètres biochimiques dans le cerveau

2.5.1. Acétylcholinestérase (Ache)

Nos résultats montrent une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) de l'activité de l'AchE chez les groupes traités par l'abm par rapport aux groupe témoin. Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée chez les autres groupes comparés au témoin

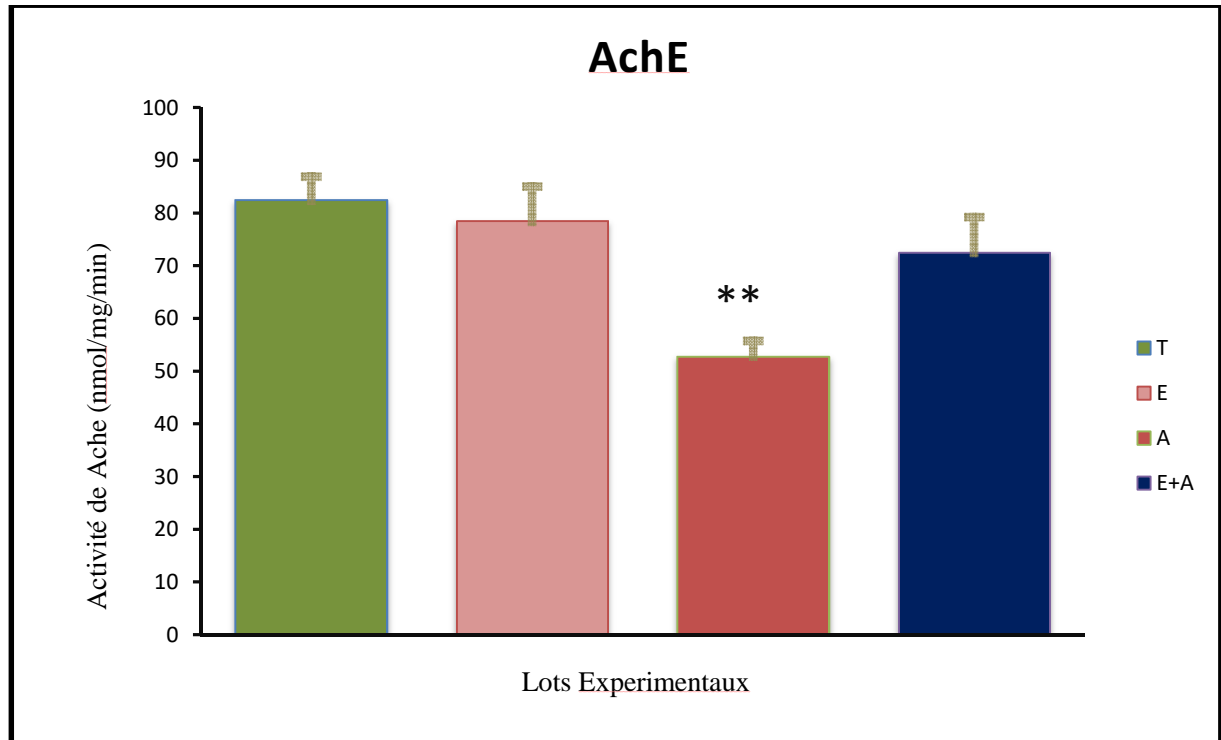


Figure 31 Variation du taux de Ache dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'Abm et l'Ephédra

2.6. Effet de l'abamectine et de l'éphédra sur les paramètres biochimiques dans le cerveau

2.6.1. Glycémie

Les résultats de la figure montrent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de glucose observé chez les rats traités par l'abm par rapport aux témoins, Cependant les animaux traités par le mélange (abm+ Ephédra) montrent une légère augmentation de glucose par rapport au lot témoins alors que le traitement par l'éphédra enregistre aucun changement significatif.

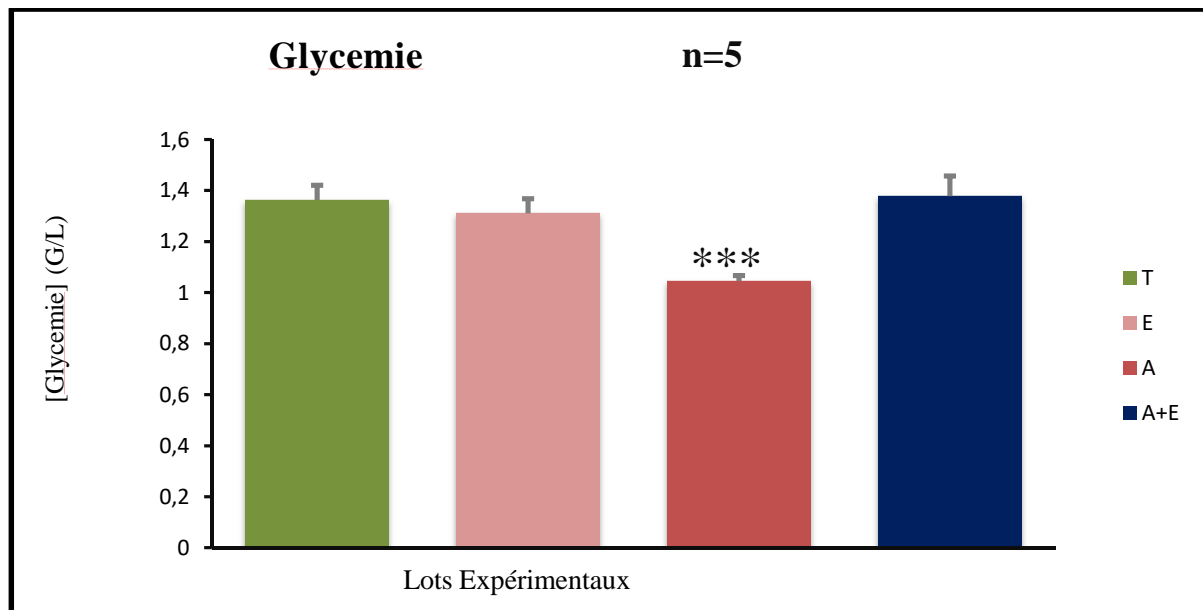


Figure 32 Variation du Glycémie dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'éphédra

2.6.2. Cholestérol

Les résultats du dosage du cholestérol chez les quatre lots d'animaux au 21ème jour de traitement sont représentés dans la figure

Les résultats de la figure montrent une augmentation hautement significative ($p \leq 0,01$) du taux de cholestérol observé chez les Rats traités par l'Abm par rapport aux témoins. Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée chez les autres groupes comparés au témoin.

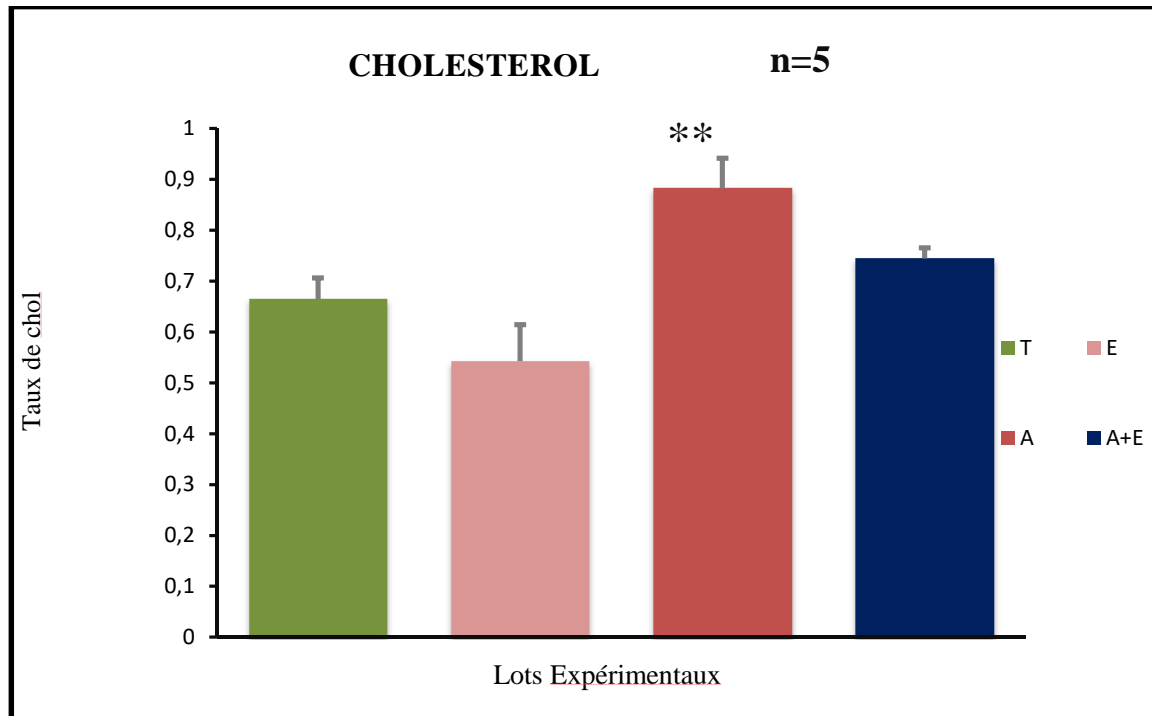


Figure 33 Variation du taux de Cholestérol dans le cerveau après 21 jours de traitement par L'Abm et l'Ephédra

2.6.3. Taux D'urée

Les résultats du dosage d'urée chez les quatre lots d'animaux au 21ème jour de traitement sont représentés dans la figure (31)

Les résultats de la figure montrent une augmentation hautement significative ($p \leq 0,01$) du taux de cholestérol observé chez les Rats traités par l'Abm par rapport aux témoins. Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée chez les autres groupes comparés au témoin.

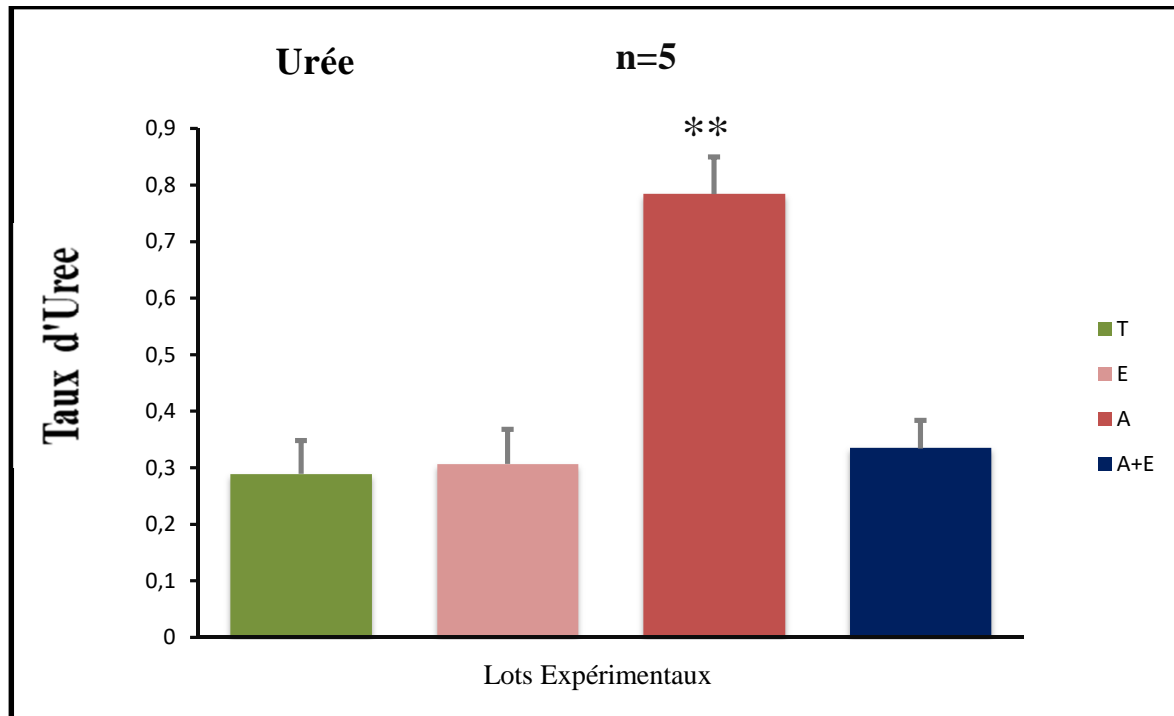


Figure 34 Variation du taux d'urée dans le cerveau après 21 jours de traitement par l'Abm et l'Ephédra

2.7 Histologie du cerveau

La taille de cerveau chez les rats traité par l'Abm est diminuée par rapport au témoin à cause de la destruction des cellules, on a observé le tissu cérébrale siège de remaniement autolytique plus avancé et aussi on a observé les taches noires dans plusieurs régions. Alors que on a observé les cellules de siège cérébrale chez les rats traité par (Abm+ephedra) est amélioré et la destruction des cellules cérébrales est diminué

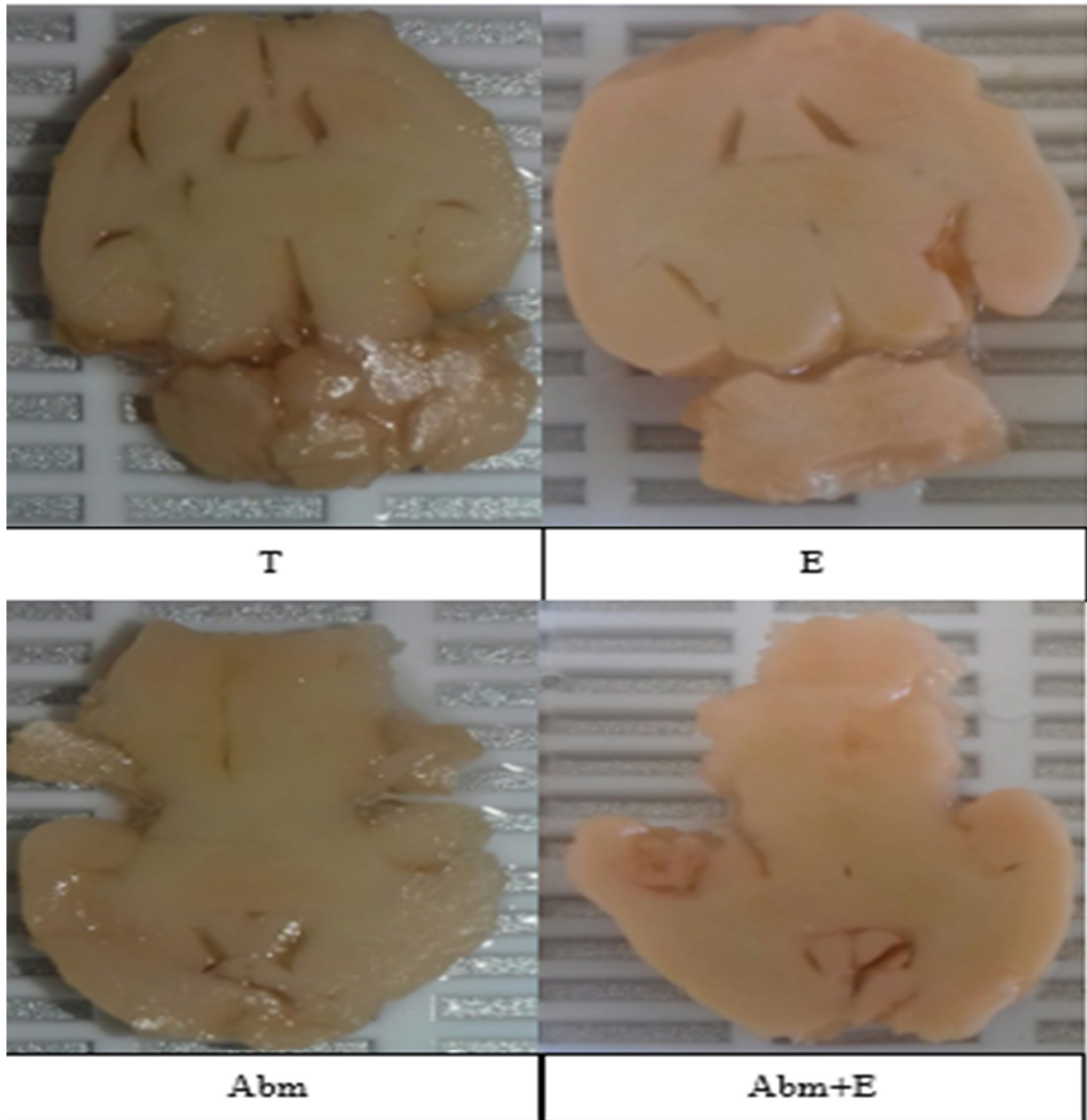


Figure 35 : observation macroscopique des cerveaux des rats. (T)témoin, (E) éphédra, (Abm)abamectine, (Abm+E) abamectine éphédra

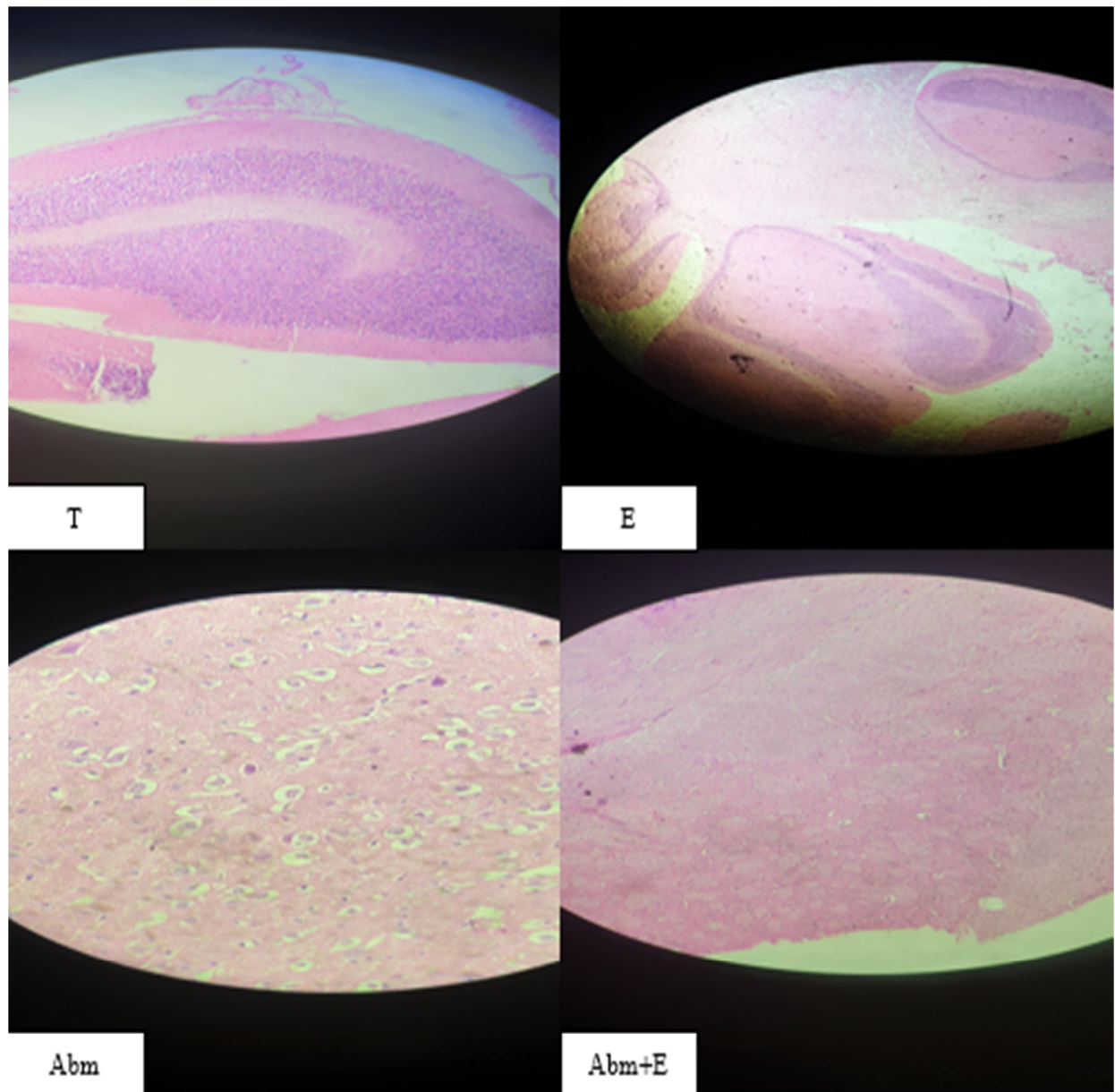


Figure 36 : observation microscopique ($\times 40$) des cerveaux des rats. (T)témoin, (E) éphédra, (Abm)abamectine, (Abm+E) abamectine éphédra

3. Discussion

Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence d'un éventuel effet neurotoxique sur le cerveau chez le rat exposé sub-chroniquement à de petite dose plus réalistes possibles de l'abamectine (Abm), et en second lieu à l'intérêt de la prévention de cette toxicité par l'éphédra, molécule de grande importance dans la prévention contre les effets délétères du stress oxydant engendré très souvent par les xénobiotiques.

Des travaux biochimique, enzymatique et neurocomportemental étaient plus qu'indispensables pour cerner, d'une manière scientifique satisfaisante, la question posée dans la problématique que l'on a posée dans l'introduction de cette étude.

3.1. Effets de l'abm et l'éphédra sur les paramètres de la croissance globale

Les résultats obtenus d'après notre étude de l'effet du traitement par l'abm sur le poids corporel des rats montrent qu'il y a une diminution significative de la croissance corporelle . Il a été rapporté que les changements de poids absolu ou relatif d'un organe après l'administration d'un produit chimique ou d'un médicament sont une indication de l'effet toxique de ce produit chimique (**Simons et al.,1995**). 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 engendré par les ROS constaté dans cette étude. La libération de glucocorticoïdes, l'altération du système GABAergique, la sécrétion de l'adrénaline et de la sérotonine (**Guedri et al., 2017**) . Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Hamed et Abdel-Razik, (2015)** qui ont signalé une réduction dans la consommation de la nourriture chez les rats survenue à une toxicité sub-chronique.

Nos résultats de l'évaluation du PRC montrent une augmentation significative du poids relatif du cerveau chez le groupe traité par l'abm cette augmentation peut être due à la diminution du poids corporel des animaux traités par ce pesticide. Le changement significatif du poids relatif d'un organe associés avec l'augmentation des activités des transaminases indique des dommages de ce dernier (**Abdelouhab et al.,2011**).

Comme c'est connu et selon plusieurs recherche l'éphédra pourrait favoriser une perte de poids modeste (**Soni et al, 2004**). Étonnamment on a marqué une augmentation corporelle chez les rats traités par cette dernière, l'élévation marqué est peut-être à cause de l'augmentation de la consommation alimentaire au cours de l'expérimentation

3.2. Effets de l'abm et l'éphédra sur les paramètres biochimiques

L'analyse des différents paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, urée) étudiés a permis de constater que le traitement quotidien au abamectine par voie orale provoque une perturbation de la concentration sanguine en glucose, reflétée par une hypoglycémie. Des résultats similaires sont obtenu par **Eissa et Zidan ,(2009)** suite à l'exposition des rats à un produit appartenant à la famille des avermectines. Sachant que le glucose est considéré comme un marqueur de stress, les résultats trouvés montrent bien l'installation d'un état de stress chez les rats intoxiqués (**Leila , 2014**).

Nos données ont montré une élévation significative de taux de cholestérol chez les rats traités qui démontre la capacité de l'abamectine à influencer le métabolisme du foie vers une synthèse accrue des lipides (**Padma et al. 2012**). L'étude de l'évolution de certains marqueurs comme l'urémie a permis d'étudier l'effet de l'abamectine sur la fonction rénale. Les résultats obtenus ont montré que l'intoxication par l'abm entraîne une augmentation significative de l'urémie, qui est en faveur du début d'une insuffisance rénale. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **EIFeki (1981) ,Stengel (1996), Smaoui (2000)et Zuhair (2006)**,qui observé que les pesticides induisaient un dysfonctionnement tubulaire ou une néphropathie évoluant vers une insuffisance rénale qui va absolument augmenter le risque des troubles cérébraux selon le **National Kidney Foundation,(2019)**.

En revanche. Nous avons observé une amélioration dans le taux du glucose chez les rats traités par l'éphédra proche des rats témoin et que la plante montré une activité hyperglycémiant. Corrobore ceux de (**Ouattara et al., 2015**) qui trouvé que certaine plante de même famille que l'éphédra a une double action et que l'effet hyper-glycémique lié à la concentration, peut être aussi la saturation des récepteurs des principes actifs de la plante. D'autre part l'éphédra a considérablement réduit et donc rétablir à la fois les niveaux de cholestérol et l'urée dans le sang. Nos résultats sont en accord avec les travaux de (**Murray, 1990**) qui atteste que l'éphédrine de l'Ephédra augmente le taux du métabolisme réducteur des tissus adipeux (**Soulef.G et Fatia.Z,2016**).

3.3. Effets de l'abm et l'éphédra sur le statut redox

Le cerveau consomme de 20 à 25% d'O₂ corporel, cette grande quantité d'O₂ est responsable sur la production modérée des ROS (~2% d'O₂ transformé en O₂[°]), mais avec les systèmes antioxydants cellulaires cette quantité ne présente aucun risque pour l'organisme (**salim,2018**).

Le GSH est un tripeptide bien connu pour être un élément de la première ligne de défense contre le stress et considéré dès lors un composé essentiel qui maintient l'intégrité cellulaire grâce à sa propriété réductrice et sa participation active dans le métabolisme cellulaire (**Sauer, 2014 ; Aoun et Tiranti, 2016**). Les résultats obtenus montrent une augmentation de GSH après l'exposition sub-chronique des animaux aux abamectine, Cette augmentation est due sa propriété antioxydant contre les dommages induits par ce dernier (**Saad,2018**). Nos résultats ont accord avec ceux de (**Leila ,2014**) qui ont montré une augmentation de MDA et GSH au niveau cérébral et sérique .

Concernant la Glutathion-S-transférase (GST), enzymes catalysant la conjugaison du Glutathion et impliquée dans le transport et l'élimination des composés réactifs qui effectuent d'autres fonctions antioxydants, l'activité de la GST a également été largement utilisé comme un biomarqueur de stress (**Fitzpatrick et al., 1997**). Le GST est l'un des systèmes enzymatiques impliqués dans la détoxification des insecticides OP en produits non toxiques en se liant rapidement et en tournant très lentement sur l'insecticide (**Ranjbar et al. 2002**). La conjugaison de substrats électrophiles au groupe thiol de GSH est catalysée par des glutathion S-transférases produisant donc moins formes toxiques et réduisant également les peroxydes lipidiques (**Hode et al, 2015**). Dans la présente étude, la réduction marquée de l'activité de GST indique une conjugaison insuffisante des électrophiles et désintoxication de ces espèces. Ces résultats s'accordent aux travaux de **Kale et al. (1999) and El-Demerdash (2007)**. Les enzymes antioxydants constituent le système de défense majeur contre les ROS cependant, les réponses varient selon les espèces, les enzymes, et les contaminants (**Karlsson et al., 2009**). Parmi ces systèmes de défense enzymatiques le glutathion peroxydase (GPx) qui joue un rôle principal dans la protection de l'organisme contre les dommages induits par le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . La GPX est une enzyme antioxydant clé qui régule le niveau des ROS (la GP_x et capable de nos seulement de réduire le peroxyde d'hydrogène en eau, mais aussi les hydroxyle peroxydes résultant de l'oxydation de acides gras insaturées (**Souhaila et abdelouahab ,2016**) et d'après nos résultats on observe une diminution très hautement significative de l'activité GP_x dans les cellules nerveuses chez les rats traités par l'abm. Cette réduction peut être due à la surproduction de peroxyde d'hydrogène. Les mêmes résultats sont apportés par (**El-Shenawy, 2010**). La catalase est un enzyme antioxydant impliquée dans la défense de la cellule contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène en catalysant sa décomposition en eau et oxygène (**Almeida et al., 2007**). On observe une diminution très hautement significative de l'activité du catalase, cette diminution s'accorde avec

(**El-Shafey et al., 2011 ; Li et al., 2013**) qui ont montrés que les activités de SOD et CAT dans le cervelet et le lobe optique des groupes de traitement ont été réduits avec l'augmentation de la concentration d'ivermectine. Pendant plusieurs dizaines d'années l'inhibition des cholinestérasés a été le seul outil de diagnostic chez l'homme des intoxications accidentelles ou volontaires par les insecticides organophosphorés (OP) et les carbamates (C). La diminution de l'activité de Ache observée dans cette résultat s'accord avec (**Okahashi et al., 2005 ; Feng et al., 2008**), ainsi, cette diminution pourrait être rapportée à l'augmentation de la peroxydation lipidique. Dans cet étude, nous avons mis en évidence un augmentation de taux de MDA en présence de l'Abm à faible dose, nos résultats sont accord avec (**Wang et al., 2007 ; Ionnis et al., 2011 ; Mohamed et al., 2018**) qui ont montré le cerveau des rats était contenant un taux de MDA élevé d'une façon très hautement significative chez les rats traité par l'Abm en comparaison avec le groupe témoin, cette augmentation signifie que l'Abm causé dysfonction mitochondriale neuronale par la génération des ROS, elles sont des facteurs de vieillissement et des maladie neurodégénérative due à les dommages secondaire sur le siège cerebrale. les travaux de (**Reda et al., 2015**). Dans ce contexte, les résultats de la présente étude ont fait constater que le traitement des animaux par l'abm induit des taux élevés de protéine, cette augmentation est due à modification oxydative (carbonylation) de ces derniers (**Stadtman 1986; Pamplona and Costantini, 2011**). Il a été signalé que les dommages oxydatifs des macromolécules biologiques pourraient être causés par le stress oxydatif induit par les xénobiotiques (**Ming Li et al., 2013**).

L'utilisation de l'éphédra comme molécule protectrice contre les effets délétères de pesticides a amélioré de façon très significative le statut redox principalement le taux de GSH, GST, GPX, CAT, Ache, Cela serait probablement due à l'influence des composés bioactifs présents dans la plantes, tels que les flavonoïdes et leurs pouvoir antioxydant. D'autre part, les composés phénoliques sont connus par leurs capacités de recycler la vitamine E et de piéger les radicaux libres, ceci peut donc participer directement à une réduction de l'utilisation du GSH (**Babu et al., 2006**). L'élévation de la CAT semble suffisante pour détruire les radicaux H₂O₂. et on ce qui concerne l'MDA l'ajout d'éphédra au groupe traité par l'Abm a été neutralisé l'augmentation, cette modification est due à l'effet préventif de la plante par ce qu'elle contient une quantité importante des alcaloïdes (**Gurley et al., 1998**). Les alcaloïdes jouent un rôle important pour l'inhibition de la peroxydation lipidique (**Alain et al., 2011**).

3.4. Effets de l'abm et l'éphédra sur le neuro-comportement des animaux

Les troubles anxieux sont parmi les formes les plus courantes et les plus répandues de la psychopathologie. Bien que l'anxiété soit une réaction émotionnelle normale à une situation de stress (**Wong et al 2005**). Les tests comportementaux sont étudiés pour tenter de décrire les conséquences neurobiologiques néfastes du stress sur le plan émotionnel et comportemental (**Porsolt et al 1977**). Dans ce travail, nous avons vérifié le degré d'anxiété des animaux en les exposants a un test de nage forcé , test de préférence au sucrose et le test de l'open field .

En ce qui concerne le test du saccharose les résultats montrent une diminution très hautement significative de préférence au saccharose . Nos résultats sont identique a celle de **Shuichi. (2012)**. Cette diminution montre bien l'installation d'un état de stress, d'anxiété, peur, une nervosité, une perte de mémoire à court terme, et l'incapacité à penser chez les rats intoxiqués, Ces en raison de l'augmentation progressive des ROS (**Salim, 2018**). Des chercheurs aussi montré qu'il y avait une diminution de consommation et ils ont qualifié cette incapacité associée à un sentiment de désintérêt diffus qui est fréquemment observée lors de la dépression (**Wann B P, 2007**) et (**Leila , 2014**). Les résultats ont montré également que l'administration de l'éphédra a des rats intoxiqués a montré un effet correcteur dans la consommation saccharose par rapport aux lots exposés au abm.

On appliquant le test OF par ce qu'il l'un des tests neurocomportemental les plus utilisé pour évaluer l'activité locomotrice et l'anxiété, nous avons observé une diminution non significatif pour les paramètres de fréquence d'ambulation et nombre d'élevage mais il y'a une augmentation non significatif pour les paramètres de grincement et le temps de latence ces résultats a confirmé avec (**Sermi et al 2010 ;Birkett et al 2011**).ces résultats signifie que l'abm a un effet anxiolytique (**Trey et al 2015**).tandis que les rats traité par l'Abm et éphédra cela a donné des résultats positif contre l'anxiété ,par ce que les plantes médicinales qui contient une quantité importante de flavonoïdes ont des propriété contre l'anxiété et elle est utilisé en médecine traditionnelle contre l'anxiété et dépression (**Tissot,2019**)

FST (Forced Swimming Test) l'un des essais les plus utilisés généralement pour évaluer l'activité antidépresseur (**Porsolt et al 1977**).

Les résultats obtenue de notre test montre une diminution très hautement significative dans le temps de résistance et de l'immobilité chez les rats traité par l'abm comparé aux témoins,cette diminution se traduit par le changement des neurones provoquer par l'abm (**Castagné et al.,**

2011 ; Chatterjee et al., 2012). Et que ce dernier modifié l'activité des systèmes GABAergiques et / ou dopaminergiques y compris leurs récepteurs respectifs. Nos résultats concordent avec ceux(Siuciak et Fujiwara, 2004 ; Kalueff et Nutt, 2007). cependant on a observé une amélioration significative de temps de résistance et d'immobilité des rats traité par l'éphédra ce qui signifie que la plante a une bioactivité pour éviter la neurotoxicité à partir de l'hypothèse selon laquelle il y aurait une implication des alcaloïdes dans les effets antidépresseurs : soit en agissant sur la modulation du système mono- aminergique en augmentant la concentration de la noradré- naline (NA) et de la sérotonine par l'inhibition de la recapture de ces neurotransmetteurs, soit par l'inhibition de l'activité des enzymes mono- amines oxydases (Peng et al 2007 ; Kong et al., 2001).

3.5. Effet de l'Abm et l'éphédra sur l'histologie cérébrale

La taille de cerveau chez les rats traité par l'Abm est diminuée par rapport aux groupe témoin qu'il a montré une architecture normale avec une morphologie régulière, cette diminution due à le tissu cérébrale siège de remaniements autolytique plus avancée donc destruction et la mort des cellules neuronales par l'apoptose ou nécrose ces résultats confirmé avec (vlast et al.,2006 ;Chem et al.,2013 ;Abeer et al.,2019). Les dommages des cellules cérébrales indiquent des troubles neurodégénératives, des réactions inflammatoires et dilatation vasculaire. Etude de (Ming et al.,2013 ; Reda et al.,2015). Alors qu'après l'administration de la plante médicinale (éphédra sinica) il 'Ya une atténuation des effets toxique de l'Abm sur le cerveau, cette amélioration est due au fait que les alcaloïdes et les flavonoïdes jouent un rôle majeur dans le cerveau comme un neuroprotecteur et ont des propriété antioxydants importante pouvant protéger contre les lésions cellulaires induite par les ERO au niveau neurone (Saad et al.,2018).

Conclusion et perspective

Conclusion et perspective

Dans notre travail nous avons évalué la neurotoxicité chez les rats wistar d'un pesticide Abamectine et l'effet préventif d'une plante de la famille des Ephedraceae, Ephedra qui nous a permis d'aboutir à des résultats intéressants. à partir des résultats obtenue on conclut :

-Le gavage au Abm chez les rats wistar à une dose 0.019 mg/kg/j pendant une période de 21 jours a induit des dommages neurodégénératives .

_les resultats des tests de neurocomportementaux (Test sucrose, Test Open field et test de Nage Forcée) ont montré des perturbation au niveau de cerveau (l'anxité et la depression)

-L'exposition au insecticide Abm à marquer un changement au niveau de la croissance corporelle

-Nous étions intéressées à poursuivre notre travail sur les paramètres biochimique (glycémie, cholestérol, urée) qui ont marqués un probleme cerebrale,

_nous avons enregistré une augmentation de proteine qui signifie des problemes cerebrales.

-D'après nos résultats on a remarqué aussi la relation entre l'utilisation des pesticides et le stress oxydatif ,se traduit par l'augmentation de MDA, GSH et la diminution au niveau de GPX, GST, CAT.

-Concernant l'étude histologique, le insecticide Abm a provoqué une dégradation et la mort des cellules cérébrales.

-Le gavage de la plante ephedra pendant 21 jours à dose de 100 mg/kg/j au rats traité par l'Abm à régler les valeurs et elle a corrigé toute modification ce qui signifie que la plante ephedra a un effet preventif sur la fonction cerebrale .

Sur la base de ces études, la plante Ephedra constitue une source naturelle d'antioxydants puissants pouvant prévenir de nombreuses maladies, Ces résultats confirmés que le traitement par l'ephedra à dose de 100mg/kg/j aide à protéger l'organisme contre les effets neurotoxiques de pesticide Abm.

Les effets secondaires de ce pesticide sont nombreux, notre étude peut être complété par d'autres études plus mécanistiques et comme perspective on propose de :

_Déterminer les effets indésirables de l'abamectine sur le cerveau après une exposition chronique ainsi les dosages de paramètres de neurotransmetteurs (GABA, Sérotonine, Dopamine.....).

_compléter les études pour évaluer l'effet de l'abamectine sur la perturbation de glucose et l'insuline

_développer une dose spécifique est plus efficace pour déterminer antidote basé par la plante (*Ephédra sinica*).

Bibliographie

-A-

- _ Abeer M. Radi , Eman T. Mohammed b, Abdelrahman Ibrahim Abushouk d, Lotfi Aleya e, Mohamed M. Abdel-Daim (2019). The effects of abamectin on oxidative stress and gene expression in rat liver and brain tissues: Modulation by sesame oil and ascorbic acid. Dr. Damia Barcelo éd. Département de médecine et pharmacologie :11p
- _ Acap S, Seyrés P, Savignat E (2017).définition et évaluation de la douleur. Rue la Tour d'Auvergne France :44_55p
- _ **Akrout** H (2004). Effect of non-toxic corrosion inhibitors on steel in chloride solution. Unit é de recherche Corrosion et Protections des ´métalliques. Tunisie : 7341 _ 7350p
- _ Alain P, Banga B, Adou F, Jean D (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. N°1. 2 Laboratoire de Physiologie, Pharmacologie et Phytothérapie Abidjan :1-11p
- _ Amira Ouznadj, Aurore Desmons (2020). Les réactions d'oxydation des protéines et leurs biomarqueurs. Laboratoire de biochimie France :8p
- _Abdelouahab B, Nadia M , Nabila.K (2011).Toxicity studies of alkaloids of seeds of *Datura stramonium* and synthesis alkaloids in male rats. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(15), pp. 3421-3431.
- _Abourashed E., El-Alfy A., Khan I.A. et Walker L.,(2003). Ephedra in perspective—a current review. *Phytother. Res.*, Vol. 17, 703-712
- _Aghandous R, Soulaymani-B, (2010).Epidémiologie et stratégie nationale de lutte contre les intoxications au monoxyde de carbone, Actes du 3 ème congrès international de Toxicologie Fès,
- _Ajose F. (2007)Some Nigerian plants of dermatologic importance, *Int. J. Dermatol*,48–55.
- _Alain B (2020) « **Pesticide** » *Encyclopedia Universalis*.
- _Alain B, Banga N, Adou F , Jean David N , Allico J (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences & Nature* Vol. 8 N°1 : 1 – 11.
- _Almeida EA, DiasBainy AC, MeloLoureiro AP, Martinez R, Miyamoto S, Onuki J, Fujita BL, et al (2007). Oxidative stress in *Perna perna* and other bivalves as indicators of

Bibliographie

environmental stress in the Brazilian marine environment: antioxidants, lipid peroxidation and DNA damage .

_Andersen T, Gravenstein J (1964). Mephentermine and ephedrine in man: a comparative study on cardiovascular effects. Clin Pharmacol Ther 5: 281–5p

_Anne L, Elodie L, lise R, luc P (2020). système nerveux et tissu adipeux. Université de Toulouse France :7p

_Aoun M , Tiranti V (2016). Mitochondria: a crossroads for lipid metabolism defect in neurodegeneration with brain iron accumulation diseases. Inter Journal Bioch & Cell Bio.

_Arise R , Malomo S (2009).Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. J. of Biochem. Research, 3 (5):190-197p

_Ascherio, H. Chen G. Weisskopf E (2006). Schwarzschild and M.J. Thun: Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease. Ann. Neurol. 60, 197-203.

-B-

_ Barouki R (2006) .Stress oxydant et vieillissement. M/S. 20 : 266-272p

_ Baudin B (2006) .Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires .2(1) :43-52pp

_ Beaudeau J, Peynet J, Bonnefont R, Therond P, Delattre J, Legrand A (2006). Stress oxydant Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote Implication dans la transcription et la régulation des gènes. Ann. Pharm. Fr : 373-381p

_ Belkheiri N (2010). Dérivés phénoliques à activité antiathérogènes. Thèse de 3^{ème} cycle.université de paulsabatie Toulouse, France. 244 p

_ Boumediou A, Addoun S, (2017) Ethnobotanical Study on the Usage of Toxic Plants in Traditional Medicine in the City Center of Tlemcen, Algeria .

_ Bradford M. M. (1976) Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram

_BABA AISSA F, (2000)Les plantes médicinales en Algérie Edit. . Diwan, Alger, ISBN Ibis Press ;368.

_Babu P, Sabitha K , Shyamaladevi C(2006). Therapeutic effect of green tea extract on oxidative stress in aorta and heart of streptozotocin diabetic rats . Department of Biochemistry, University of Madras, Guindy Campus, Chennai 600025, India

Bibliographie

- _Badiaga M. (2001) Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia*(smith). Une plante médicinale africaine récoltée au Mali,Thèse de Doctorat, Université de Bamako, 137 p
- _Bathily D., (2002). Etude de deux plantes à activité antioxydante au Mali :*Lannea velutina* A. Rich. (Anacardiaceae), *Psorospermum guineense* Hochr (Hypericaceae). Thèse de pharmacie, FMPOS, Bamako. n° 5, 73.
- _Bensky, D., Gamble, A., (1993).Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. Eastland Press, Seattle
- _Bernard C (2011). Les cellules gliales : leur rôle dans la douleur chronique. École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris. France :299-303p
- _Birdsall T, Kelly G, (1997); Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Altern Med Rev* 2: 94–103p
- _boland J, koomen I, van I, Jeude D, Oudejans J (2004). Les pesticides composition, utilisation et risques . Editions Agrodok .
- _Bouziani, M, (2007). L’usage immodéré des pesticides. De graves consequences sanitaires. Le guide de la médecine et de la santé. Santémaghreb.
- _Bouزيد, A., Chadli, R., Bouزيد, K.,(2016). Étude ethnobotanique de la plante médicinale *Arbutus unedo* L. dans la région de Sidi Bel Abbés en Algérie occidentale. *Phytothérapie* 15 ; (6), 373-378.
- _Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales. 3 ème édition. TEC&DOC 310, 370.
- _Bryan k, lam W , campbell T (2019). cerveau et comportement.3ème éd. France :600p
- C-
- _ Chavan V, Melinkeri R.(2013). Study of protein carbonyl group, nitric oxide and MDA (index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Natl J Community Med.*:294-9 p

Bibliographie

- _ Chen j, Bao-Hong S, Jian P, Shiwen X, Shu L (2013). Avermectin induced inflammation damage in king pigeon brain. department de physiology veterinaire. chine:2528-2534
- _Calvet R, Barriuso E, Bedos S, Benoit P, Charney M.P, Coquet Y (2005). Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. France Agricole, Paris.
- _Calvet R. (2005). Les pesticides dans le sol. edition France Agricole .
- _Calvet R. (2005). Les pesticides dans le sol, Ed Masson. France Agricole ;123.
- _Camard J- P & Magdelaine G. 2010 - Produits phytosanitaires Risque pour l'environnement et la santé, 2010 ;55
- _Canada, Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (2004).« Evaluations sanitaires ».
- _Caveny S., Charlet D., Freitqg H., Maier-Stolette M. et Starratt A. (2001). New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). American Journal of Botany. Vol.88, N°7. PP.1199–1208
- _Chakroun S, Ezzi L, Grissa I, Kerkeni E, et al (2016) Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats.
- _Chen W, Tsai T, Yang H, Kuo J (2010). Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. Journal of ethnopharmacology, Vol. 130, 563–568
- _Chen, K, Schmidt C, (1926). The action and clinical use of ephedrine. J. Am. Pharm. Assoc. 87, 836–842.
- _Chiali F. (2013). Effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par des pesticides. Tlemcen. Algérie :7p
- _Cohn JN (1965). Comparative cardiovascular effects of tyramine, ephedrine, and norepinephrine in man. Circ Res 16: 174–82.
- _Cox P, (1994) The ethnobotanical approach to drug discovery. Scientific America, 270. 60-65p
- _Crane P (1984) Phylogenetic analysis of seed plants and the origin of angiosperms. Ann. Mo. Bot. Gard. 72:716-793p

-D-

- _ Daniel P, Andrea S, Griffin B, Ignasi B, Daniel S (2017). Revisiting the open-field test: what does it really tell us about animal personality? (CREAF). Spain :69-79p
- _ David J (2015) .Molecular Imaging of Dopamine Transporters. hospital universitaire:28p
- _ Defraigne O, Pincemail J (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. Rev. Med. Liège : 10-19p
- _ Dominique Bonnefont-Rousselot (2020). Les marqueurs de l'oxydation des lipides. N°522. Université de Paris :47p
- _Delaveau G. (1987).Les plantes dans la thérapeutique moderne, 2ème édition révisée, Ed. Maloine éditeur , 31
- _Deville J. Decourtye J . Genecque, K. Menach H. Budzinski, S. Cluzeau, M. (2005). Comparative Sublethal Toxicity of Nine Pesticides on Olfactory Learning Performances of the Honeybee *Apis mellifera*.
- _Dobignard A ., Chatelain C. (2010). Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord (4 vol.), Genève, C.J.B.G .
- _Doyle, J.A., Donoghue, M.J., Zimmer, E.A., (1994);Integration of morphological and ribosomal data on the origin of the angiosperms. Ann. Mo. Bot. Gard. 81, 419^450.

-E-

- _ Ederlé C Charles, Naji k, Frédéric B, Bernard G (2018) Effets mitochondriaux de l'asthme sévère en exacerbation sévère sur les lymphocytes et monocytes circulants .13ème éd. Revue française d'allergologie : 285–287p
- _ Eduardo F, Javier M, Raymond D, Lisa C, Colleen B, Emma B (2018) The Network Structure of Schizotypal Personality Traits. Université de La Rioja. Espagne : 468–S479p
- _ Enna J (2007) The GABA Receptors .3ème éd. Totowa:21p
- _Eissa FI , Zidan NA (2010) Hematological, biochemical and histopathological alterations induce by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats.
- _Eissa.F, Zidane N (2009) Haematological, biochemical and histopathological

Bibliographie

- _El Feki A , Gribaa S. , Lasseram N , Kammoun A (1981) Taux de
- _El mrabet K (2006) Chimie des pesticides. Technique et documentation-Lavoisier : Paris.
- _El- Shafey A (2011) Some physiological and biochemical effects of Oshar extract and Abamectin Biocide on male albino rats. J Am Sci 7(12):254–261.
- _El-Demerdash FM (2007) Lambda-cyhalothrin-induced changes in oxidative stress biomarkers in rabbit erythrocytes and alleviation effect of some antioxidants. Toxicol in Vitro 21:392–397 .
- _El-Shenawy N (2010) Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. J. Toxicol. In Vitro, 24 (4): 1148-1157.
- _Emberger, L. (1971) Travaux de botanique et d'écologie, chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites. Phytochemistry, 68(7), 939-953.
- F-
- _ Farh H, Kadil Y, Tahri H, Abounasr M, Riad F, El Khasmi A (2017) Évaluation des effets anxiolytiques, antidépresseurs et mnésiques de l'huile des graines de la nigelle chez le rat :1-9p
- _ Favier A (2003) Le stress oxydant. L'actualité Chimique. 24 : 108-115.p
- _Favier A (2011) Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité. Chimique :108-115p
- _Farnsworth Norman R, Akerele O, Bingel S, Soejarto D, Guo Z, (1988) Medicinal plants in therapy, Bulletin of the world health organization, 63, (9)
- _Favier A (2006) stress oxydant et pathologie humaines. Département de biologie intégrée du Chu de Grenoble :390-396p
- _Feng T et al (2008) Effects of trichlorfon and sodium dodecylsulphate on antioxidant defense system and acetylcholinesterase of *Tilapia nilotica* in vitro. Pest Biochem Physiol 92:107–113
- _Fernandez M. (2003). De quelques plantes dites médicinales et leurs fonctions.(ed.). Aenigma. 09.
- _Fitzpatrick PJ, Ohalloran J, Seehan D, Walsh AR (1997) Assesment of a

Bibliographie

_Fleurat-Lessard F. (2015).- Résidus de pesticides dans les céréales alimentaires. Rigue, devenir et gestion raisonnée, 11.

_Fouad-Tarazi, F.M., Okabe, M., Goren, H., (1995); Alpha sympatho mimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. Am. J. Med. 99, 604–610

_Frederico A, ludmila R, cavvalho Roberto L (2009) equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an Isometrically Scaled-Up Primate Brain. The Journal of Comparative Neurology. Brazil :532-541p

-G-

_ Ghouti M, Halbigue H (2018) Simulation du pouvoir antioxydant de deux anticancéreux de la famille des antimétabolites. Génie Pharmaceutique.khemis meliena :75p

_ Goudable J., Favier A (1997). Radicaux libres oxygènes et antioxydants.11 -ème éd :115-120p

_ Gurley B, Gardner, Stéphanie F, Laura M, Wang p (1998) Ephédrine Pharmacocinétiques After the Ingestion of Nutritional Suppléments Containing Ephédra sinisa (mon Huang) :439-445

_Gasmi S (2018) Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et là Prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p.

_Gasmi Salim (2018) Neurotoxicité de deux pesticides (Acétamipride et Deltaméthrine) et là

_Glomot R. (1986) Etude toxicologique in vivo, dans Derache R, 1986, Toxicologie et sécurité des aliments. (ed.). Lavoisier. 08.

_Goertz AW, Hübner C, Seefelder C. (1994) The effect of ephedrine bolus administration on left ventricular loading and systolic performance during high thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. Anesth Analg 78: 101–5.

_Goetz P (2018) Stress dû aux antioxydants. N°4.France :193p

_Gordon M Shepherd (1994) Discrimination of molecular signal by the olfactory receptor neuron. Section of Neurobiologie. Université de la Médecine : 771-790p

Bibliographie

_Greuter, W. Burdet, H. M. & Long, G. 1981, 1986, 1989: Med-Checklist 1, 3, 4. – Genève & Berlin.

_Guedri K, Frih H, Chettoum A, Rouabhi R (2017) Chronic Restraint Stress Induced: Neurobehavioral Alterations and Histological Changes in Rat .Toxicologie et sciences de la santé environnementale.

_Gurley BJ, Gardner SF, White LM, Wang PL(1998a) Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (Ma huang). Ther. Drug Monit. 20, 439–445.

_Gwley G., (1996); Herbal warning. Newsweek May 6,60

-H-

_ Habbachi W, Benhissen S, Ouakid M.L, Farine J.P. (2013). Effets biologiques extraits aqueux de *Peganum harmala* (L.) (Zygophyllaceae) sur la mortalité et le développement larvaire de *Drosophila melanogaster* (Diptera-drosophilidae). Algerian journal of arid **environnement** : 82-88.

_ Habig W, Pabst M, Jakoby W (1974). Gluthation-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. Journal of Biological Chemistry 249: 7130-7139pp

_ Hong W, Man Y, Mahender O, Carol A, Mahira T, Jian H, Luis U, Yousef A, Christopher J, Czura (2003) Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. New York:384-388p

_ Huan Rehana K, Xiaoming H (2016) Neurotransmitter receptors on microglia. department de médecine.USA:52-58p

_Halley B., Nessel A. & Lu y.(1989) - Environnemental aspects of ivermectin usage in livestock: general consideration in Campbell, W.C. Editor ivermectin and abamectin new-work: springer-verlag; 162-172.

_Hamed NA, Abdel-Razik RK (2015) Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus* .

_Hamza N , (2011) Treatment of high fat diet induced type 2 diabetes mice by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria jornal of ephnopharmacology 128.513

Bibliographie

_Hegazi G.A.E. et El-Lamey T.M., (2011); In vitro Production of Some Phenolic Compounds from Ephedra alata Decne. J. Appl. Environ. Biol. Sci., Vol,1, N°8, ;158-163

_Hoda N, Fatma M, El-Demerdash , Wael A , El-Nagar (2016) Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats . Environ Sci Pollut Res (2016) 23:1852–1859

_Houssam D (2015) Régulation de l'activité et de la connectivité synaptique par les cellules gliales au cours du développement de la jonction neuromusculaire de mammifères. Thèse de Doctorat en sciences neurologiques. Département de neurosciences Faculté de médecine :368p

-I-

_Institut national de la recherche et de la santé (INRS). 2013. Fiche

_Iserin P., Masson M., Restlini J. P., Ybert E., Moulard F., Zha E., Roque O., Vican P., (2001) ;Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2ème édition de Vuf, Hong Kong: 335.

-J-

_ Jianping Q, Ming L, Fuqing Z, Ziwei Z, Shiwen X, Shu Li (2015) Autophagy is upregulated in brain tissues of pigeons exposed to avermectin. a College of Veterinary Medicine.China:160-170p

_ Joachim Bormann (2000) The 'ABC' of GABA receptors.21eme éd. allemagne:16-19p

_Jargot D, Falcy M, Robert S (2013). Fiches toxicologiques, n° 299. INRS.

_Jérôme Denis, David pontille (2012) travailleur de l'écrit, matière de l'information. Revue d'anthropologie des connaissances :284p

_Jean-françois V, Alain S, Marie-Claude LR, François B (2005) Neurophysiologie de la physiologie à

l'exploration fonctionnelle. Neuro 1(1): 03-25

_John W& Sons, L. (2009); Berberine: A Plant Alkaloid with Therapeutic Potential for Central Nervous System Disorders .

-K-

_ Kerem T, Ozlem D, Qendresa H, Nazmi O (2018) Evaluation of the inhibitory effect of abamectin on mammalian butyrylcholinesterase: Enzyme kinetic and molecular docking studies. *Journal of environmental science and health. Paris* :1-7p

_Kaabèche, M., (2013) la flore d'Algérie. ressource de développement durable ou source de biopiraterie. 1st International Seminar on Medicinal Plants, Health and Environment (SIPMSE'13), University of M'sila, Faculty of Sciences, Department of Nature and life Sciences in collaboration with Arab Federation of Medicinal and Aromatic Plants. 20-21 October.

_Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Moller L (2009) Size-dependent toxicity of metaloxide particles—a comparison between nano- and micro-metersize.

-L-

_ Lankas G, Gordon L (1989) Toxicology in W.C. Campbell Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag, NY. J.E (1995) Chemical mixtures: challenge for toxicology and risk assessment. *Toxicology* :111-119p.

_ Li M , You T, Zhu w, Qu J, Liu C , Zhao B , Xu ShW , Li Sh (2013)

_ Lori D., Michael B, Teresa A.W. 1995. Determination of Abamectin and/or Ivermectin in Cattle Feces at Low Parts per Billion Levels Using HPLC with Fluorescence Detection :1233–1237

_LeHir A. (2001). Pharmacie galénique. 8 ème édition. Masson. 2, 4, 6, 36,96

_Leila S (2014) Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait de feuilles d'olive

_Leung, A.Y., Foster, S., (1996); *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*, 2nd Ed. John Wiley & Sons, New York.

_Li M et al (2013) Antioxidant response and histopathological changes in brain tissue of pigeon exposed to avermectin.

_Limberger R.; Jacques A.; Schmitt G.et Arbo M., (2013); Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, 1218- 1237.

Bibliographie

_Jonneke M, Monique B (2006) Epidémiology of Parkinson's disease .5ème éd. département de médecine :525-535p

_Louat F. 2013 Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle. *Drosophila melanogaster*, 1.

-M-

_ Malti N, Merzouk H, Loukidi B, Merzouk A, (2015) Défenses antioxydantes enzymatiques au cours de l'obésité maternelle. 13e Congrès francophone d'allergologie : 285–287p

_ Marielle B, David B, Fatima M, Grigoriou, Serge A (2020) Le traitement antioxydant protège contre l'emphysème mais favorise la survenue et la progression du cancer du poumon. N°3 :200-204p

_ Meng Y, Chun-Yu Yin, Li-Juan Z, Xian-Hui Z, Chu X , Hongshan C, Dong-Ya Z(2018) Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice :13p

_ Michael E (2006) The role of acetylcholine in learning and memory. 6ème éd. Centre pour la mémoire et le cerveau. USA : 710-715p

_ Migdal C, Serres M (2011) Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine/sciences.27 :405-412p

_ Ming, Shu Li, LYali Cui a, Xiansong w (2013) Avermectin exposure induces apoptosis in King pigeon brain neurons. School of Life Science.Chine:177-187p

_ Miranda B. Lazarevic P Tamara D.; , Aleksandra M.; Vesna M (2013) Acétylcholinestérase Inhibitoires: Pharmacologie and Toxicology.11ème édition.current neupharmacology:315-335p

_ Morel Y., Barouki R (1999). Répression of gène expression by oxydative stress. Biochem. 3ème éd : 96p

_Ma G., Bavadekar S.A., Davis Y.M., Lalchandani S.G. Nagmani R., Schaneberg B.T., Khan I.A., et Feller D.R., (2007) Pharmacological Effects of Ephedrine Alkaloids on Human $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ Adrenergic Receptor Subtypes. The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 322, N°1, pp. 214- 221.

_Margoum B (2010) Amélioration de la capacité de biodégradation de deux pesticides (methylpa rathion,méthomyl) par des bactéries irradiées.En vue de l'obtention du Diplôme National d'Ingénieur en Sciences Appliquées et en Technologie. Université de Carthage : p70.

Bibliographie

_Ming et al (1999) Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species.

_Mokhtari N,(2012) Identification et dosage des Pesticides dans l'Agriculture et les problèmes d'Environnement liés. Mémoire Pour l'obtention du diplôme de MAGISTER.

-N-

_ Nicolas B, Hamilton, David A (2010) Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? département de neuroscience physiologie et pharmacologie. London :227-238p

_National Kidney Foundation (2019) . Protecting Kidney Health Benefits, the Brain

_Okahashi N (2005) Lack of evidence for endocrine disrupting effects in rats exposed to fenitrothion in utero and from weaning to maturation. Toxicology 206:17-31

-O-

_ Olea europea chez les rats intoxiqués à l'acétate de plomb au niveau cérébral et du cartilage osseux. Approche neurocomportementale, biochimique et immunohistochimique . Thèse Doctorat, Université de Oran .

_OMS : Organisation mondiale de la Santé, Médecine traditionnelle (des textes anciens aux nouveaux médicaments,2012 ; 90 (8), pp 557-632, Site accédé le 06/08/2014

_Ouatar F, Aka J, Zaibo P, Dosso M (2015) Effets pharmacologiques d'Ageratum conyzoides sur la glycémie chez le lapin . Journal of Animal & Plant Sciences, Vol.24, Issue 1: 3691-3699

-P-

_ Pastre J (2005) Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat. Toulouse. 42-55p

_ Pawel M, Lukasz B, Monika, Leszek K, Marzena S (2018) Optimized perfusion-based CUBIC protocol for the efficient whole-body clearing and imaging of rat organs. Laboratory of Neurobiology :22p

Bibliographie

_Pamplona R , Costantini D (2011) Molecular and structural antioxidant defenses against oxidative stress in animals. Am J Physiology-Regul Integra Compara Physiology 301(4): R843–R863.

_Pamplona R, Costantini D (2011) Molecular and structural antioxidant defenses against oxidative stress in animals. Am J Physiology-Regul Integra Compara Physiology 301(4): R843–R863

_Periquet A (1986) Toxicologie des résidus de pesticides. Toxicologie et sécurité des aliments : 1ère édition, Technique et documentation, Paris.

_Peters C.M., O'Neill J.O. et Young J.B.,(2005) -Is there an association between Ephedra and heart failure? a case series. Journal of Cardiac Failure, Vol. 11, N°1, 9-11

_Pulce C, Hermouet C. (2012) Abamectine étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. Comité de coordination de toxicovigilance

-R-

_ Reda A, Nadia H (2015) Deleterious Effect of Abamectin on Rat Brain Mitochondria. Centre agriculture. Égypte :422-428p

_ Roberta C, Simona C, Francesca T, Elisa E, Tania S, Fiorella C, Mark R. Wilson d, Fabrizio C (2013) Extracellular chaperones prevent A β 42-induced toxicity in rat brains. Biochemical et Biophysical Acta. Australia: 1217–1226p

_Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi.M(2002) Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers

_Rao K, (2004) Plant genetic resources: Advancing conservation and use through biotechnology. African Journal of Biotechnology Vol. 3 (2), 136-145,

_Reichl J., Benecke N., Eckert K G., Erber B., Golly I C., Kreppel H., Liebl B., Muckte H., Szinicz L., Zilker T. (2004). Guide Pratique de Toxicologie. (ed.). DeBoeck. 04.

_Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger (RECA Niger) (2013)

_Robert V. (2012). La Thérapie par les Plantes par le Pharmacien, 2,49.

-S-

- _ Saad B, Feki A, Jaballi I, Zeghl I, Boudawara, Ben Amara I (2018) effet protecteur de l'algue rouge alsidium effet protecteur de l'algue rouge al sidium coralinum contre la neurotoxicité induite par le bromate de potassium chez des souris adultes alsidium corallinum attenuates neurotoxicity induces by potassium bromate in adulte mince N°28.Sfax : 24-30p
- _ Sahla H, Steven O (2016) Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin (2016). 154éd:204-214p
- _ Séverine B, Christian S (2008) Les cellules gliales Pas d'un si grand support pour les motoneurons. Département de Médecine et Neurosciences. Université de California :3p
- _ Sies H (1991) Role of reactive oxygen species in biological processes. Klin Wochenschr : 8-10p
- _Saad, H. Azaizeh, G. Abu-Hijleh, O.(2006); Said, Safety of traditional Arab herbal medicine, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 3.
- _Samuel L (2019) neuroanatomie et neuroscience.5ème éd. Bibliothèque nationale paris :161p
- _Sander LC, Sharpless KE, Satterfield EL, T Ihara T, Phinney KW, Yen JH, Wise SA, ML gay, Lam JW, McCooeye M, Gardner G, Fraser C, Sturgeon R, Roman M. (2005) Détermination de l'éphédrine alcaloïdes dans les matériaux de référence standard des compléments alimentaires. Anal Chem .77 (10): 3101-3112
- _Sauer E (2014) Liver delta aminolevulinate deshydratase activity is inhibited by neonicotinoids and restored by antioxidants agents Int J Environ Res Public Health 11(11): 11676-11690.
- _Sauer E (2014) Liver delta-aminolevulinate dehydratase activity is inhibited by neonicotinoids and restored by antioxidants agents. Inter J Environ Res Public Health. 11(11):11676-90.
- _Schauenberg, P et Paris, F.,(1997) Guide des plantes médicinales : Ed. Delachaux et Niestlé, Paris ;396 P.
- _Sevenet T.,Tortora C.(1994). Plantes,molécules et médicaments.(ed.) .Nathan.1994; 05.
- _Shuichi Ch, Tadahiro N, Midori N, Richards C, Chisato M, Hiroshi K (2012) Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid

Bibliographie

receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

_Simmons JE, Raymond S , Yang H , Ezra B (1995) Evaluation of the Nephrotoxicity of Complex Mixtures Containing Organics and Metals: Advantages and Disadvantages of the Use of Real-world Complex Mixtures .

_Smaoui M,Gorbel F, Bougelben M, Makni-Ayadi F et El Feki A (2000) .

_Smith NT, Corbacio AN. (1970) The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 33: 58–101.

_Soni M G, Ioana G C , James C G , George AB (2004) Safety of ephedra: lessons learned .

_Souhaila Ch , Abdouahab.D(2016) Variations des Paramètres Mitochondriaux après

_Soulef G , Fatia Z (2016) Étude de l'effet antioxydant de l'espèce *Ephédra alata* alenda de la région d'El Oued chez les rats Wistar albinos exposés à la Deltaméthrine. En vue de l'obtention du Diplôme Master académique en Sciences Biologiques.

_Stengel B (1996). Maladies Rénales d'origine toxique professionnelle. in:

-T-

_ Tara D. Raftery v, David C (2015) Abamectin induces rapid and reversible hypoactivity within early zebrafish embryos. N°49.USA:10-18p

_ Tessier F., Marconnet P (1995) Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science et Sports* :1-13p

_ The Food Safety Commission of Japan (FSCJ) (2016) Abamectin ivermectin pesticide.2ème version:31p

_ Trey T, Laura G, Lisa M (2015) Prototypical anxiolytics do not reduce anxiety-like behavior in the open field in C57BL/6J mice. N°133.USA :7-17p

_Testud F, Grillet JP(2007) Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers ». EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle.

_Tissot O (2019) Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie. N°590.université de Bourgogne France :27-28p

-U-

_Una D, George A. (2003) Amphetamine neurotoxicity: accomplishments and remaining challenges *Neuroscience and Biobehavioral. Reviews* 27 :821–826p

_University of Hertfordshire (2013) The Bio-Pesticides Database (BPDB) developed by the Agriculture & Environment Research Unit (AERU), University of Hertfordshire, 2011-2013.

-V-

_Verma M, Jaiswal A, Sharma P, Kumar P, Singh A (2019) Oxidative stress and biomarker of tumor necrosis factor-alpha, malondialdehyde, and ferric reducing antioxidant power in hypertension. *N°2* :58-64p

_Vijaya V, Padmal G, Lalitha N, Shirony R., Effect of quercetin against lindane induced alterations in the serum and hepatic tissue lipids in wistar rats

_Viviana V, Angélica T, Lina G, Alejandro M, Marisol R (2015) «Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task». *Behave Brain*.

-W-

_ WANG X, Guanghong, WU Yingkuan, CHEN Xiaole (2007) Effect of 5.5% Abamectin-dursban Emulsion on Lipid Peroxidation Function of Rats. *Chine*:400p

_Wang R., Zhou W., Hanna M., Zhang Y., Bhadury P., Wang Y., Song B., Yang S. 2012. Biodiesel preparation, optimization, and fuel properties from non-edible feedstock, *Datura stramonium* L. *Fuel* 91; 182–186p

_ Weckberker G., Cory G. 1988. Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione depleted mouse leukemia 1210 cells in vitro. *Cancer letters* 40: 257-264p

_Walker, R.B., Dholakia, V.N., Brasfield, K.L., Bakhitar, R., (1998) Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the central stimulant activity of (-)-ephedrine and oxazolidine prodrug in rats. *Gen. Pharmacol.* 30, 725–731.

_Wann BP, Bah MT, Boucher M, Msc (2007) vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in rats: a possible model for human postinfarct major depression *psychiatry neurosci* ; 32 (1) :11-6

Bibliographie

_Weinberger, M. (1975) Use of ephedrine in bronchodilator therapy, *Pediat. Clin. N. Amer.*, 22: 121

_William T (2000) neurotransmitters of the brain serotonin noradrenaline and dopamine. 32^{ème} éd. london:234p

_Willson Cyril ., (2019) sympathomimetic amine compounds and hepatotoxicity: not all are alike—key distinctions noted in a short review. *toxicology reports* 6, 26–33.

_Worowounga X., Ernest L.Y, Namkona A.f, Boulala P.F., Saravolia M., JeanLaurent SM., Boniface K, (2019) Activite antibacterienne de l'extrait methanolique des ecorces de manilkara mabokeensis International., *Journal of Innovation and Applied Studies*, 25 :785-791

-Y-

_ Ye Cao, Shuo Z, Pervez A, Shu L (2016) Avermectin induced global DNA hypomethylation and over-expression of heat shock proteins in cardiac tissues of pigeon. *College of Veterinary Medicine. chine* :7p

_Yang Y., Lin L., Wang Q., (2013) *changia laxispicata* gen et sp. Nov., a new aphedroid plant from the early Cretaceous Yixian formation of western Liaoning Northeast China : evolutionary, taxonomic, and biogeographic implication. *BMC EVOLUTIONARY BIOLOGY* 13:72.

-Z-

_Zbadi R, Mohti H, Moussaoui F (2018) évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales. *Médecine thérapeutique* :131-141p

_Zuhair Y, Al Sahhaf (2006) Toxicity of Sumithion in albino Rats: Hematological and Biochemical studies», 6: 2959-2962.« Impact de l'exposition chronique aux gaz d'échappement d'origine automobile sur alterations induced by Abamectin and Bacillus thuringiensis in Male Albino rats.

Webographie

<https://alzheimer-recherche.org>

Annexe

Annexe

Annexe 01 :

Tableau 10 : variation du poids corporel (PC) et poids relatif corporel (PRC)chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
PC	363,1±17,62	373,1±22,76	280,2±45,12	353,1±15,22
PCR	0,6654±0,0945	0,6237±0,0921	0,6945±0,0894	0,6335±0,0561

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

Tableau 11 : variation du protéine chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
Protéine(ug/mg)	0,5900±0,041	0,5818±0,0600	0,7982±0,0540	0,6952±0,0554

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

Tableau 12: variation du taux de GSH, GPx, GST, MDA, CAT, chez les rats traités durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
GST (nmol/min/mg)	3,4521±0,0282	2,9438±0,4297	1,0513±0,4006	2,7833±0,5669
GSH (nmol/mg)	3,6757±0,3308	3,2525±0,3728	10,4656±0,4678	5,5922±0,2128

Annexe

GPX (umol/min/mg)	0,3231±0,0295	0,3873±0,0295	0,2051±0,0332	0,3324±0,0287
CAT (umol/min/mg)	0,1754±0,0181	0,1617±0,0192	0,0310±0,0107	0,1418±0,0286
MDA (nmol/mg)	34,0347±19,99	29,1250±13,0249	197,2130±22,3151	50,5295±15,8701

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

Tableau 13 : variation du protéine chez les rats traité durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
AchE (nmol/min/mg)	82,34±4,553	78,32±6,65	52,73±2,98	72,41±6,83

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

Tableau 14 : variation du taux des paramètres biochimiques (Glycemie,Urée,cholestérol) chez les rats traités durant 21jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
Glycémie	1,3629±0,0573	1,3104±0,0574	1,0454±0,0216	1,3779±0,0793
Urée	0,2890±0,0590	0,3065±0,0616	0,7840±0,0656	0,3340±0,0499
Cholestérol	0,665±0,041	0,542±0,072	0,882±0,059	0,742±0,020

Annexe

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

Tableau 16 : variation du taux de l'eau consommé et l'eau sucré chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E).

Paramètres	Groupes des rats traité			
	T	E	Abm	Abm+E
Eau consommée après 3h	24,3206±6,087	29,933±3,298	3,442±4,930	22,654±2,148
Eau sucrée après 3h	68,654±2,874	73,320±5,582	33,109±9,129	63,394±4,277

Valeur exprimée en moyenne±ecart type. Le test de student est appliqué pour une étude statistique comparative entre les différents groupes traités et le groupe témoin. ($P > 0,05$) : 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 (***)).

tableau 17 : Tableau : variation l'activité locomotrice chez les rats traités durant 21 jours par Abamectine (Abm), Ephédra (E) et de (Abm/E)

Paramètres	Groupes des rats traités			
	T	E	Abm	Abm+E
Temps de lat	2,6±5,27	5±3	6,8±9,41	4,8±5,16
Grincement	3,12±0,25	3,4±1,81	3,6±0,89	3±1,87
Nbr d'élevage	41,2±14,46	36,4±14,65	29,20±10,70	36,7±9,60
Fréquence amb	9±0,31	8,4±1,34	8,4±1,34	9,12±0,20

Annexe

1. Matériel utilisé pour la technique de perfusion et la méthode d'inclusion



Figure 37 : matériel et réactif utilisé pour la technique de perfusion



Figure 38 : matériel utilisé pour la méthode d'inclusion de la cire de paraffine de la coupe des tissus histologiques

2. Dosage des protéines.

Tableau 18 : la gamme d'étalonnage pour le dosage des protéines.

Tubes	1	2	3	4	5	6
BSA (ul)	00	20	40	60	80	100
Eau distillée (ul)	100	80	60	40	20	00
Réactif BBC (ml)	4	4	4	4	4	4

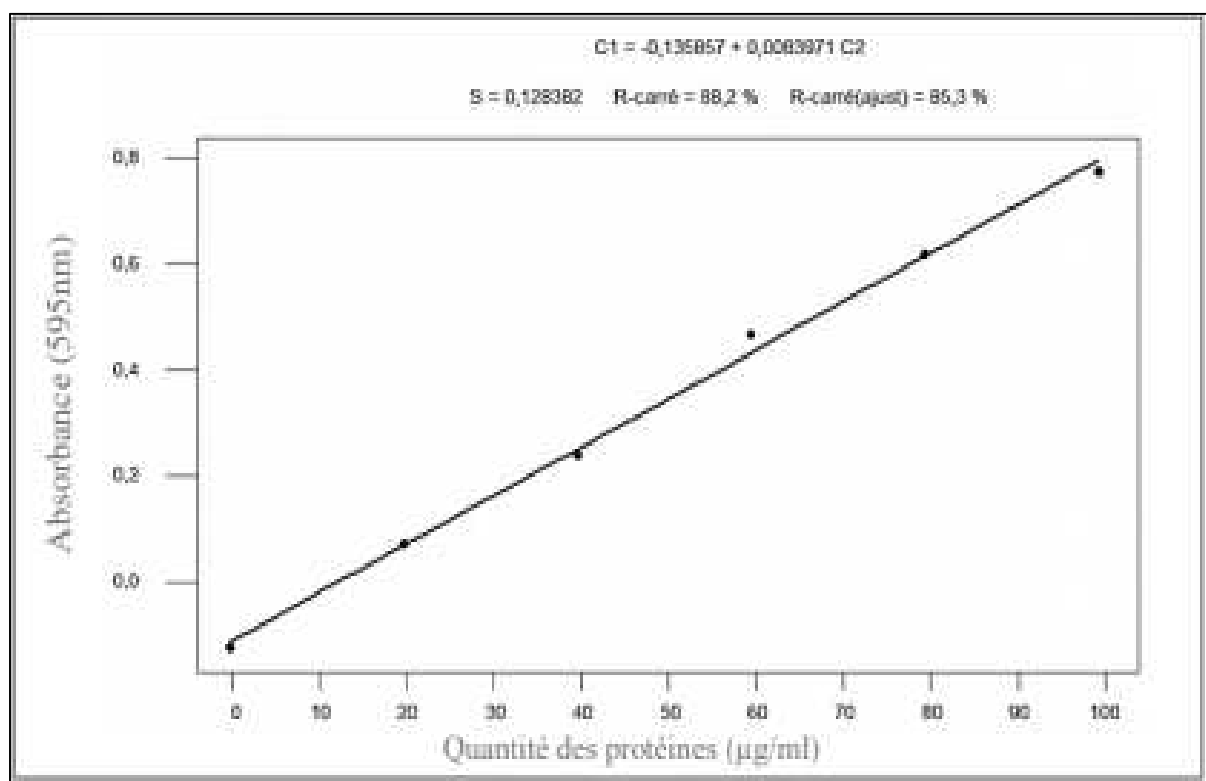


Figure 39 : Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines