



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ LARBI TEBESSI -TEBASSA-
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

Intitulé

Étude de l'effet de l'extrait de l'*Ephédra alata alenda* sur la toxicité et les perturbations comportementales induites par le Fenthion chez le rat Wistar.

Présenté par

SAFI Ahlam

CHORFI Khaoula

Devant le jury

M ROUABHI Rachid	Pr	Université Larbi Tébessi_Tébessa	Président
M^{me} BOUZERAA Hayet	MCA	Université Larbi Tébessi_Tébessa	Examinatrice
M^{me} GUEDRI Kamilia	MCA	Université Larbi Tébessi_Tébessa	Promotrice

Date de soutenance : 12/06/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

Avant tout nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce mémoire.

Nous remercions Pr Rouabhi Rachid d'avoir accepté d'être la présidente du jury, Nous la remercions pour son aide, son humilité et son intérêt pour ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrant Dr Guedri Kamilia pour sa confiance, son soutien, son intérêt, ses bons conseils et ses qualités humaines. Pour tout cela, nous tenons à lui exprimer notre gratitude. Pour cet encouragement et surtout la grande patience dont vous avez fait preuve, nous ne pouvons lui exprimer notre gratitude.

. Nous remercions le Dr Bouzeraa Hayet d'avoir accepté d'être l'examineur du jury, Nous le remercions de sa gentillesse de sa patience au jour de la discussion de ce travail.

Nous remercions M^{elle} Djaalali Ilhem pour son aide et son sympathie en gardant un excellent souvenir dans l'animalerie et laboratoire.

Nous remercions notre famille et nos amis pour leurs soutien permanent, leur encouragement tout au long de nos études, sans lesquels nous ne serions jamais arrivées à ce stade de réussite.

Finalement, un grand merci à tous ceux et toutes celles qui d'une manière ou d'une autre nous ont aidés et soutenus.

Dédicace

*D'abord et toujours, je remercie Dieu, qui m'a donné la force et la patience pour terminer mon mémorandum. Loué soit Dieu, qui nous a permis d'apprécier cette étape de notre chemin, et c'est le fruit de l'effort et le succès, par sa grâce, est dédié aux parents, **Abdul-Wahab et Yasmina**, que Dieu les préserve et les perpétue, la lumière de mon chemin à toute l'honorable famille de mes frères et sœurs **Soufian Ramzi Radhia Nadia Jaheda Souad Ratiba** aux compagnons de voyage qui ont partagé avec moi le moment et ma binôme **Khaoula** à tout le département de toxicologie et à toute la classe 2022 À tous ceux qui ont un impact sur ma vie **Bilal** et tous ceux qui apportent ma plume*

RESUME

Depuis l'antiquité et jusqu'à aujourd'hui, les pesticides sont utilisés dans l'agriculture et la protection des plantes contre les organismes nuisibles. Récemment il a été prouvé que ces produits phytopharmaceutiques peuvent provoquer des altérations neurotoxiques chez l'être humain.

Le Fenthion est un pesticide organophosphoré puissant utilisé en agriculture, cependant, l'exposition à ces molécules peut provoquer des manifestations neurotoxiques. Le but de ce travail tend à étudier, d'une part, l'effet de l'exposition répétée à raison de 1mg/kg de poids corporel pendant 30 jours consécutifs sur les réponses neuro-comportementales, l'activité de l'acétylcholinestérase et le statut oxydatif cérébral ainsi que les paramètres biochimiques, et d'autre part, la capacité d'une plante médicinale *Ephedra alata alenda* à alléger les altérations induites.

Nos résultats montrent que l'exposition au Fenthion provoque des réponses anxio-dépressives et une détérioration de l'activité exploratoire et locomotrice associée à l'inhibition de l'acétylcholinestérase et au déclenchement d'un stress oxydatif cérébral révélé par la diminution de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST), l'augmentation du taux du malondialdéhyde (MDA)

En plus, l'apparition du stress oxydatif a été associé à des variations biochimiques révélées par une perturbation de l'activité enzymatique plasmatique des transaminases (ALAT, ASAT) et métabolique (Cholestérol, Glycémie)

Par ailleurs, Le traitement par l'*Ephedra alata alenda* a atténué les altérations induites par le pesticide.

Ces résultats témoignent du pouvoir antioxydant, anxiolytique, antidépresseur de l'*Ephedra alata alenda* contre les effets délétères du Fenthion.

Mots clés : Fenthion, *Ephedra alata alenda*, Comportement, Toxicité, Rat

ABSTRACT

Since antiquity and until today, pesticides are used in agriculture and the protection of plants against harmful organisms. Recently it has been proven that these phytopharmaceutical products can cause neurotoxic alterations in human beings.

Fenthion is an organophosphate pesticide used in agriculture, however, exposure to these molecules can cause neurotoxic manifestations consecutive on neurobehavioral responses, acetylcholinesterase activity and cerebral oxidative status as well as biochemical parameters, and on the other hand, the ability of a medicinal plant *Ephedra alata alenda* to alleviate the alterations induced.

Our results show that exposure to Fenthion causes anxiety-depressive responses and deterioration of exploratory and locomotive activity associated with the inhibition of acetylcholinesterase and the triggering of cerebral oxidative stress revealed by the decrease in the activity of glutathione-S-transferase (GST), the increase in the level of malondialdehyde (MDA).

In addition, the appearance of oxidative stress has been associated with biochemical variations revealed by a disturbance of the enzymatic and plasmatic activity of transaminases (ALT, AST) and metabolic activity (Cholesterol, Glycemia).

Furthermore, treatment with *Ephedra alata alenda* mitigated the alterations induced by the pesticide.

These results testify to the antioxidant, anxiolytic, antidepressant power of *Ephedra alata alenda* against the deleterious effects of Fenthion.

Keywords: Fenthion, *Ephedra alata alenda*, Behavior, Toxicity, Rat

الملخص

منذ العصور القديمة وحتى يومنا هذا ، تُستخدم مبيدات الآفات في الزراعة وحماية النباتات من الكائنات الحية الضارة مؤخرًا ، وقد ثبت مؤخرًا أن هذه المنتجات الصيدلانية النباتية يمكن أن تسبب تغيرات سامة للأعصاب في البشر.

الفنثيون هو مبيد آفات فوسفات عضوي قوي يستخدم في الزراعة ، ومع ذلك يمكن أن تسبب الجزيئات مظاهر سمية عصبية متتالية على الاستجابات السلوكية العصبية ، ونشاط أسيتيل كولين وحالة الأكسدة الدماغية بالإضافة إلى العوامل الكيميائية الحيوية ، ومن ناحية أخرى ، فإن قدرة نبات طبي العنقدة، على التخفيف من التغيرات التي تحدثها

نتائجنا تظهر أن التعرض للفنثيون يسبب القلق و ردود الفعل الاكتئابية وتدهور النشاط الاستكشافي والحركي يترافق مع تثبيط أستيل كولينستراز وإثارة الإجهاد التأكسدي الدماغية الذي يتضح من انخفاض نشاط الجلوتاثيون -S- ترانسفيراز (GST) ، وزيادة مستوى مالونديالدهيد (MDA) .

بالإضافة إلى ذلك ، ارتبط ظهور الإجهاد التأكسدي بالتغيرات البيوكيميائية التي كشف عنها اضطراب في نشاط إنزيمات الكبد (ALT ،AST) والتمثيل الغذائي (الكوليسترول ، سكر الدم).

علاوة على ذلك ، خفف العلاج باستخدام العنقدة، من التعديلات التي يسببها المبيد.

تشهد هذه النتائج على قوة مضادات الأكسدة ومزيل القلق ومضادات الاكتئاب لعشبة العنقدة، ضد الآثار الضارة للفنثيون.

الكلمات المفتاحية : الفنثيون ، العنقدة، السلوك ، السمية ، الجرد

TABLE DES MATIERES

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Les Plantes Médicinales: Les Plantes à usages thérapeutiques..... 3

1. 1. Définition et utilisation..... 3

1.2. Métabolites secondaires (principes actifs) des plantes médicinales 3

1.3. Les plantes médicinales en Algérie..... 4

1.4. *Ephédra alata alanda* : une espèce à pouvoir thérapeutique promoteur..... 5

1.5. Chimie de plante..... 9

Chapitre 02 : Pesticides: Epidémie silencieuse 13

1. Les pesticides..... 13

1.1. Historique des pesticides..... 13

1.2. Classification des pesticides..... 13

1.3. Répartition quantitative des pesticides dans le monde.....	15
1.4. Destinés des pesticides dans l'environnement.....	16
1.5. Modes d'expositions aux pesticides.....	17
1.6. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ?	19
2. Les organophosphorés	20
2.1. Définition.....	20
2.2. Structure et Propriétés physicochimiques d'organophosphorés.....	20
2.3. Mécanisme d'action des organophosphorés.....	21
2.4. Toxicité des organophosphorés.....	22
3. Le Fenthion.....	25
3.1. Définition.....	25
3.2. Propriétés particulières.....	25
3.3. Etude toxicologie.....	25

Partie pratique

1. Matériel et méthode	27
1.1. Matériels.....	27
1.1.1. Matériel animal	27
1.1.2. Matériel végétal	27
1.1.3. Broyage	29
1.1.4. Pesticide	29
1.2. Méthodes	29
I.2.1. Préparation de la solution du pesticide	29
I.2.2. Préparation de l'extrait aqueux	29

1.2.3. Entretien des animaux	30
1.2.4. Choix de la dose et répartition des animaux	30
1.2.5. Etude comportementale	32
1.2.6. Prélèvements	35
1.2.7. Etude des paramètres biochimiques	36
1.2.8. Evaluation des paramètres du stress oxydant cérébral	39
2. Résultats.....	44
3. Discussion.....	55
4. Conclusion et perspectives	65
Références bibliographiques.	

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Classement des pesticides par mode d'action (Bonnefoy, 2013).	14
2	réquenes par type de pesticides utilisés durant les campagnes 2008,2009 et 2010 en Algérie (Benadjal , 012).	16
3	Réactifs utilisés dans le dosage de cholestérol	37
4	Réactifs de travail	38
5	Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités	45
6	Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités	46
7	Variation des transaminases chez le lot témoin et les lots traités	47
8	Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités.	49
9	Variation du taux de l' MDA et GST cérébraux chez le lot témoin et les lots traités.	50
10	Variation des paramètres de l'EPM chez le lot témoins et les lots traités.	51
11	Variation des paramètres de l'OF chez le lot témoin et les lots traités.	52
12	Variation des paramètres de la nage forcée chez le lot témoins et les lots traités.	53

Listes des Figures

Figure	Titre	Page
1	Voies du métabolisme secondaire des plantes qui produisent les trois types généraux de composés secondaires : produits azotés, composés phénoliques et terpénoïdes. La relation avec le métabolisme primaire est également indiquée (Taiz et Eduardo, 2006).	4
2	Port général d' <i>Ephedra alata</i> (A) ; rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement(C).	6
3	Distribution de l' <i>Ephédra</i> dans le monde (Cavaney et al., 2001)	7
4	Structure chimique de l'Elphédrine, Norephédrine , N-Méthylephédrine et Pseudoéphedrine (Guoyi et al,2007)	10
5	Structure de quelque composés phénoliques de l'éphedra (Amakura et al , 2013)	11
6	Structure des proanthocyanidines types A.1et C1(Bruneton, 2009)	11
7	Structure de quelques flavonoïdes contenus dans le genre Ephedra (castledina et Harbone , 1976 ;Chumbalov et Chekmenva, 1976).	12
8	Quantité des pesticides vendus en 2018 dans le monde	15
9	Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides	17
10	Les principales voies d'exposition aux pesticides	19
11	Structure générale des organophosphorés	21
12	Les animaux de l'expérimentation (photo personnel)	27
13	Photo originale de l'espèce végétale <i>Ephédra alata</i> à partir du site de prélèvement.	27
14	Localisation géographique de la zone d'étude (Oued Alenda, wilaya d'El Oued). (P.D.A.U.willaya d'El Oued 1997).	28
15	Séchage de la matière végétale.	28
16	Broyage des matières végétales.	29
17	Illustration schématique de l'expérimentation	31
18	Dispositif utilisé dans PM (photo personnel)	32

19	Dispositif utilisé dans l' OF(photo personnel)	33
20	Diapositif utilisé dans FST (photos personnel).	35
21	Prélèvement du veine retro-orbitale	35
22	Prélèvement des organes	36
23	Figure représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA (:	40
24	Variation du poids corporel chez rats témoins et les rats traites.	44
25	Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités.	45
26	Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités.	47
27	Variation de l'activité des ALAT et ASAT chez les rats témoins et traités.	48
28	Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.	49
29	Variation des MDA et GST chez le lot témoin et lots traités.	50
30	Variation des paramètres de l' EPM chez le lot témoins et les lots traités.	54

Liste des abréviations

Ache : Acétylcholinestérase

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ANOVA : Analyse de la variance

BSA: Bis (triméthylsilyl) acétamide

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

COX : Cyclo-oxygénases

DDT: Dichloro-diphényl-trichloro-éthane

DJA : Dose journalière admissible

DO: Densité optique

DTNB : Acide 5,5'-dithio-bis-2- nitrobenzoïque (réactif d'Ellman)

DL50 : Dose létale 50

EDTA : Acide éthylène diamine tétracétique

EROs: Espèces réactifs de l'O₂

ERNs: Espèces réactif à l'azote

FNS : Formule de numération sanguine

F : Fenthion

GR : Globule rouge

GB: Globule blanc

GSH : Glutathion réduit

GST : glutathion S transférase

GRA : Granulocyte

HAPs : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique

HCH: Hexachloro-cyclo-hexane

HT: hématocrite

LYM : Lymphocyte

MON : Monocyte

MDA: Malone-dialdehyde

NTE:Neuropathy target esterase

OF: Open Field

OMS : Organisation mondiale de santé

OP : Organophosphoré

PCBs : Poly-chloro-biphényle

POPs : polluants organiques persistants

SO : Stress oxydant

TBA : Acide Thio barbiturique

TCA : Acide trichloracétique

INTRODUCTION

L'utilisation massive des pesticides synthétiques, et en particulier de ceux appartenant à la famille des organochlorés, constitua entre 1945 et 1960, un énorme progrès pour l'agriculture et a permis d'assurer une production alimentaire suffisante pour une population en grande croissance. Ceci, tant et si bien que l'utilisation massive des insecticides est devenue une technique quasiment indispensable à la plupart des pratiques agricoles quelque soit le niveau de développement du pays. Leur utilisation a également contribué à l'amélioration de la santé publique en luttant contre certains insectes vecteurs de maladies (**Ramade, 2005**). Cependant, avec l'utilisation massive des premiers insecticides synthétiques (particulièrement les insecticides organochlorés) sont apparus des signes évidents de toxicité et d'effets néfastes pour l'environnement et pour l'homme (**Eriksson *et al.*, 1990; Eriksson *et al.*, 1992; Snedeker, 2001; Den Hond et Schoeters, 2006; Schoeters et Hoogenboom, 2006; Bonde *et al.*, 2008**). Afin de faire face à ces problèmes, mais également à l'apparition de souches résistantes chez les insectes, les industries chimiques ont développé d'autres familles d'insecticides dont le principe actif est différent, quoiqu'il s'agisse toujours de neurotoxiques. Ces familles sont les carbamates, les pyréthroïdes, les nicoténoïdes et les organophosphorés.

Les pesticides organophosphorés (OP) représentent le groupe le plus appliqué des insecticides durant les deux dernières décennies (**Chambers, 1992; Maroni *et al.*, 2000**), ils sont des produits chimiques les plus toxiques et qui sont utilisés dans des applications répandues comme l'agriculture, les maisons, les jardins, les pratiques vétérinaires, la médecine et l'industrie. Des quantités résiduelles de composés organophosphorés ont été détectées dans le sol, les plans d'eau, les légumes, les céréales et d'autres produits alimentaires (**John *et al.*, 2001**). Il a posé un danger sur la santé des animaux et des humains en raison de sa persistance dans les sols et les cultures (**WHO, 1996**).

Les mauvaises conditions de travail et la méconnaissance des potentialités dangereuses des OP aboutissent à l'intoxication qui évoque des aspects cohérents de symptômes physiques et neuro-comportementaux tels que la dépression, l'anxiété et les troubles cognitifs (**Peña-Llopis, 2005**).

De nos jours, les perturbations causées par les produits phytosanitaires sont traitées par la médecine conventionnelle et traditionnelle, autrement appelée phytothérapie, et c'est la plus ancienne façon au monde de se soigner, on la retrouve dans toutes les civilisations, chacune d'entre elles ayant élaboré sa propre thérapeutique au fil des siècles, en proposant différentes

préparations qui sont obtenus à partir de la plante fraîche ou sèche (**Braun et Cohen., 2015; Laarman, 2013 ;Verbois, 2015**). En effet, Ces plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs où certains sont issus du métabolisme secondaire, elle produisent déjà 70% de nos médicaments, aussi environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes (**Laamri et Mostefaoui, 2017**). Les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches. A titre indicatif, les polyphénols et les flavonoïdes forment un groupe très diversifié de molécules dont plusieurs sont largement utilisées en thérapeutique comme antioxydants pour lutter contre les effets néfastes de l'oxygène à l'origine d'un grand nombre de maladies (**Bruneton, 2009**).

L'Algérie, pays connu par ces ressources naturelles, dispose d'une flore singulièrement riche et variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémique et appartenant à plusieurs familles botaniques (**Djahra, 2014**). Parmi les plantes médicinales qui constituent le couvert végétal se trouve la famille des Ephedraceae, représentés par un seul genre «Ephedra», cette famille possède des propriétés thérapeutiques et sont utilisées en médecine traditionnelle.

L'espèce d'*Ephedra alata alenda* est utilisée dans la médecine traditionnelle surtout dans les zones sahariennes du sud (**Halis, 2007**) comme stimulant, désobstruant, pour traiter les reins, les bronches, le système circulatoire, les troubles du système digestif et les crises d'asthme ainsi que pour le traitement du cancer et traitement des infections bactériennes et fongiques (**Christensen et Lam, 1991; Emerenciano et al., 2001**).

A la lumière de ces données, nous avons opté une démarche expérimentale basée sur l'étude de l'effet de *Ephedra alata alenda* sur la toxicité et les troubles neurocomportementaux induits par le Fenthion chez le rat Wistar.

Pour atteindre cet objectif, ce mémoire est divisé en deux parties:

➤ Une partie bibliographique dans laquelle seront rapportées certaines informations de base nécessaires pour la compréhension du travail expérimental.

➤ Une partie expérimentale expliquant le matériel utilisé et la méthodologie adoptée ainsi que la présentation des résultats et leur discussion.

I. Les Plantes Médicinales : Les Plantes à usages thérapeutiques

I.1. Définition et Utilisation

Les plantes médicinales sont essentiellement celles qui contiennent une ou plusieurs substances secondaires physiologiquement actives et qui ont des propriétés cicatrisantes (ces plantes sont rarement utilisées directement, car elles sont éliées en médecine avec des substances simples, elles créent des matières premières soit pour isoler leurs principes actifs sous forme pure, ou pour commencer à les utiliser globalement, avec un autre matériel (Ameenach, 2006).

Les plantes médicinales sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine, En effet, elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion, Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine; feuille, fleur (Dutertre, 2011). Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle (MTR) dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) composés présents (Sanago, 2006).

I.2. Métabolites secondaires (principes actifs) des plantes médicinales

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protéides, lipides, acides nucléiques), ils accumulent fréquemment des métabolites dits secondaires. Ces composés ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse, mais résultent de réactions chimiques ultérieures. Les métabolites secondaires sont présents dans toutes les plantes supérieures, et ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Plus de 200.000 structures ont été définies (Hartmann, 2007) et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produits en faibles quantités. Ces molécules marquent de manière originale, une espèce, une famille ou un genre de plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique.

Ces métabolites secondaires ont des fonctions très importantes pour la survie et la propagation des plantes qui les produisent, comme signaux chimiques, pour défendre leur producteur contre les herbivores et les pathogènes, comme ils participent à des réponses allélopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et croissance). Certains assurent une protection contre les radiations solaires et d'autres facilitent la dispersion du pollen et des graines (Chimie, 2017). Les métabolites secondaires sont aussi très exploités par

l'Homme dans les différents domaines : dans le domaine culinaires comme colorants et arômes, dans le domaine agricole comme herbicides et dans le domaine médical comme antibiotiques, antioxydants, drogues ...etc. (Krief, 2004). On peut classer les métabolites secondaires en trois grands groupes : les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine (Krief, 2004) (Gurib-Fakim, 2006).

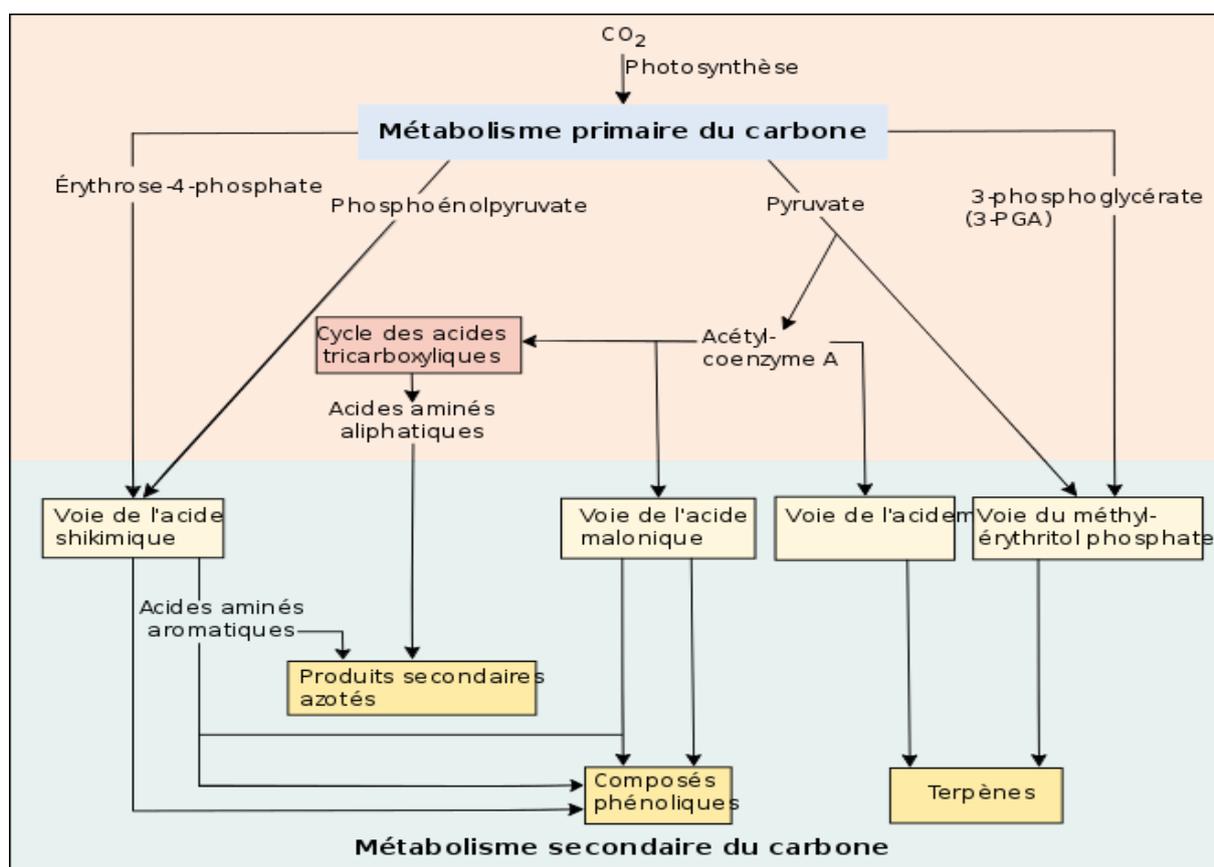


Figure 01 : Voies du métabolisme secondaire des plantes qui produisent les trois types généraux de composés secondaires : produits azotés, composés phénoliques et terpénoïdes. La relation avec le métabolisme primaire est également indiquée (Taiz et Eduardo, 2006).

I.3. Les plantes médicinales en Algérie

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurale et urbaine en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent (Badiaga, 2012). 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 (Tabuti *et al.*, 2003). L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires (Hamel *et al.*, 2013). Cependant, la flore

médicinale algérienne reste méconnue jusqu'à nos jours, car sur les quelques milliers d'espèces végétales, seules 146 sont dénombrées comme médicinales (Hamel et al., 2018).

I.4. *Ephedra alata alenda* : une espèce à pouvoir thérapeutique promoteur

L'*Ephedra* est l'une des plantes médicinales les plus connues depuis plus de 5000 ans dans la médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des allergies, l'asthme bronchique, les frissons, la fièvre, la grippe, les maux de tête, le rhume des foins, congestion nasale et troubles du système nerveux central. (Gherraf et al., 2014 ; Bagheri-Gavkosh et al., 2009 ; Parsaeimehr et al., 2010).

I.4.1. Description botanique d'*Ephedra alata* :

Il s'agit de l'un des rares arbustes des zones sahariennes (Fig 3) vivace , raide , jaune-vert de 0.5 à 2m de haut (Catier et Roux, 2011) , également considéré comme nanophanérophyte au sens de Raunkiaer (1934). Les rameaux sont articulés et portent au niveau des noeuds des feuilles réduites en écailles et opposées, alternes. Les fleurs unisexuées sont groupées en petits cônes. Les fleurs mâles et femelles sont généralement sur des pieds différents. Toutefois, on peut dans certains cas observer des individus portant les deux types de fleurs. Les cônes mâles sont groupées en chatons jaunâtres, Les cônes femelles à bractées s'accroissent pendant la maturation. (Bruneton, 2009).

Les tiges rameuses sont photosynthétiques de type balai vertes (Mayer et Susan, 2008) à port de préle à rameaux grele, anguleux et striés. Elles présentent aussi un système de racines latérales extrêmement puissant (Derbal et al., 2010) et peuvent dépasser 1 m de hauteur, avec une forte odeur de pin et une goût astringent (Abourashed et al., 2003)

I.4.2. Position systématique :

Selon la Flore Medcheclist (Greuter 1981-1989) et le catalogue de (Dobignard et Chatelain 2010), la position systématique d'*Ephedra alata-alenda* est la suivante:

- Embranchement : Spermaphytes
- Sous embranchement: Gymnospermes
- Classe : Gnetopsida
- Ordre : Ephedrales
- Famille : Ephedraceae
- Genre : *Ephedra*

- Espèce : *Ephedra alata*
- Sous espèce: *Ephedra alata alenda*

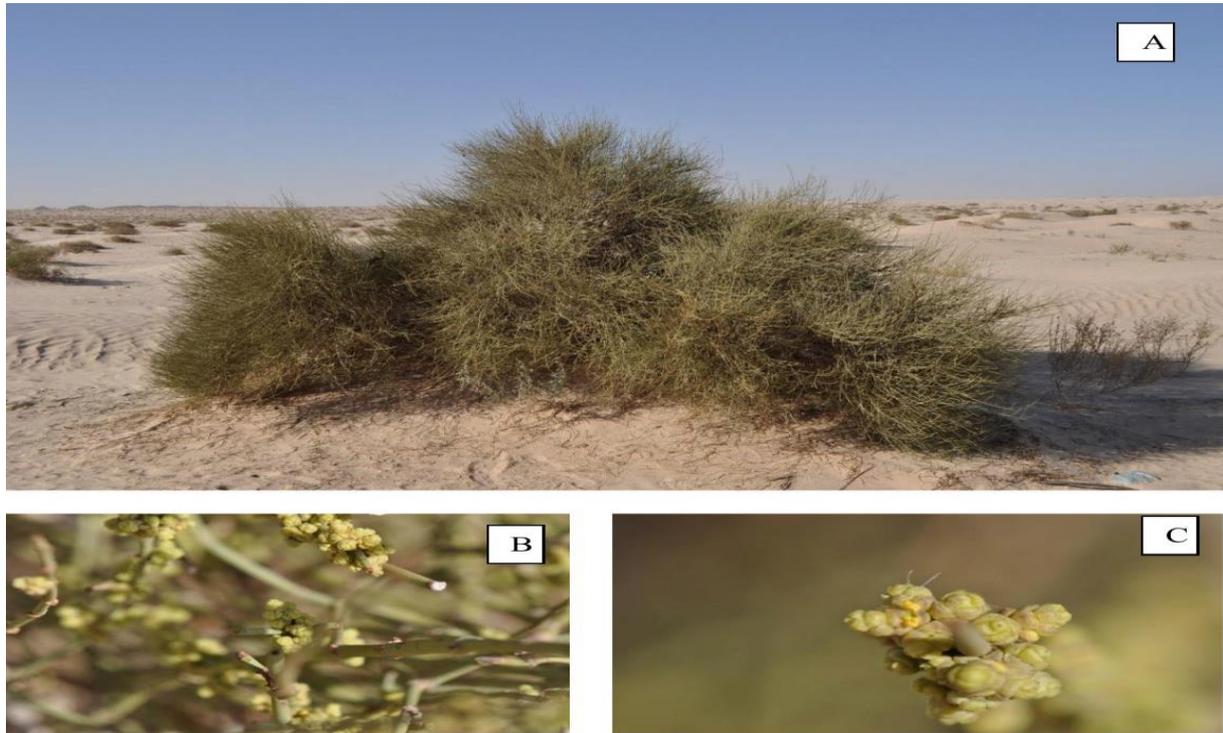


Figure 02 : Port général d'*Ephedra alata* (A) ; rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement (C).

I.4.3. Origine et répartition géographique

E.alata c'est une plante originaire des régions tempérées et latitudes subtropicales (**figure2**) de:

- L'Afrique: Algérie; Egypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, Mali ;
- L'Asie : Arabie Saoudite, Irak, Iran, Palestine, Liban, Jordanie, Syrie et pousse surtout dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde et
- l'Amérique, Aux États-Unis, l'éphédra pousse au long des montagnes Rocheuses (**Al-Snafi, 2017 ; Bell et Bachman, 2011**).

En Algérie, *E. alata* se trouve dans le Sahara septentrional et occidental au niveau des terrains sableux, des regs et les lits sablonneux des oueds. Elle est même rencontrée dans le sable de l'étage tropical et la Hamada de Tinghert (**Ozenda, 1991**).

E.alata est une excellente espèce fixatrice de sable éolien. Toutefois, la qualité de son charbon de bois, apprécié par les populations sahariennes, l'expose au phénomène du déboisement.

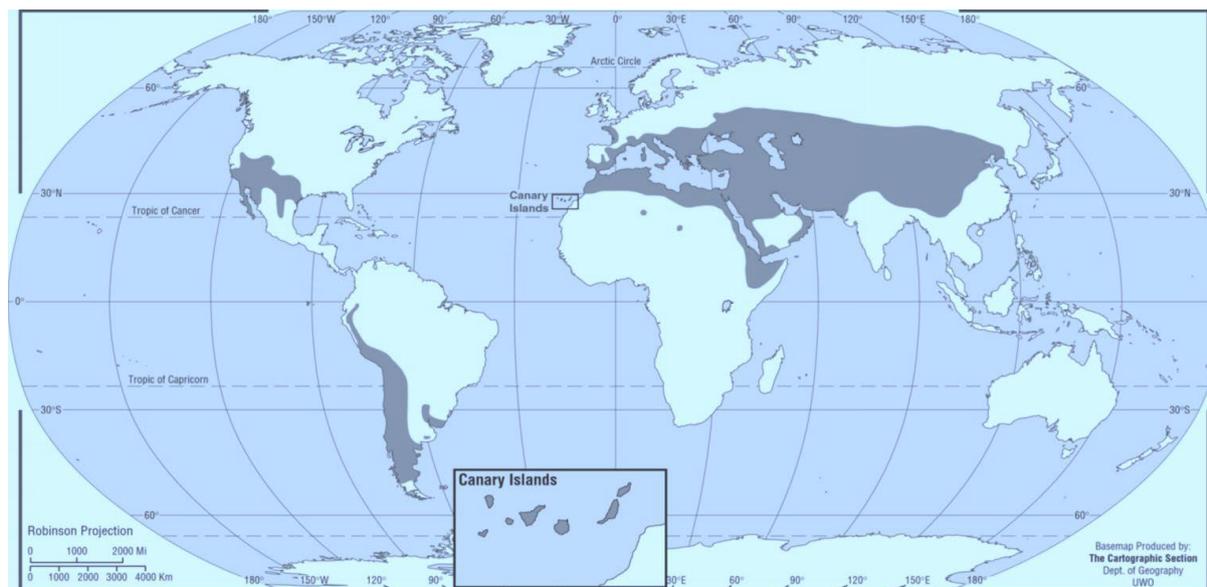


Figure 03 : Distribution de l'*Ephédra* dans le monde (Cavaney et al., 2001)

I.4.4. Utilisation en médecine traditionnelle :

Le dispensatoire chinois écrit en 1569 mentionne que les espèces d'éphédra étaient utiles comme antipyrétiques, diaphorétique, stimulant circulatoire et sédatif pour la toux. Cependant, l' *éphédra* a été utilisé dans la médecine chinoise pour traiter les allergies, l'asthme, les poumons congestion, frissons, rhumes, rhume des foins, toux, oedème, fièvre, grippe, maux de tête et congestion nasale.

La plante était aussi traditionnellement utilisé en Russie pour le traitement respiratoire troubles et rhumatismes pendant de nombreux siècles. (Al-sanafi, 2017)

Ephedra alata a été couramment utilisé dans la médecine traditionnelle en Egypte et la plupart des les pays arabes. *Ephedra alata* a été utilisé pour le traitement de l'asthme, du foin la fièvre et le rhume (Ghanem et El-Magly, 2008).

La poudre d'*Ephedra alata* est utilisé comme un traitement contre le diabète en Maroc (Ghourri et al., 2013), en Palestine ,Il est utilisé en médecine traditionnelle pour traiter les allergies, l'asthme bronchique, les frissons, le rhume, la toux, l'oedème, la fièvre, la grippe et les maux de tête (Al-Rimawi et al., 2017).

En Algérie, *Ephédra alata* est utilisé contre la grippe, les troubles respiratoires et la faiblesse générale en tisane et par inhalation ainsi que sous forme de gouttes nasales contre les rhumes .Elle est très appréciée par le dromadaire (Boulberhane et Nabti, 2017 ; Ould EL hadj et al., 2003).

Les parties utilisés dans la médecine traditionnelle sont les feuilles et les rameaux (**Ould El hadj et al., 2003**) et aussi les tiges vertes séchées, qui sont usuellement bouillies dans de l'eau pendant environ trente minutes et administrées comme thé chaud (**Abourashedet al., 2003**).

I.4.5. Pharmacologie et Toxicologie

Des travaux antérieurs, ont permis de constater la richesse des espèces sahariennes en ces biomolécules. Ils ont aussi mis en évidence l'intérêt pharmacologique de la flore saharienne, sans oublier les risques de toxicité.

Les effets pharmacologiques et toxicologique de l'*Ephédra alata* semble être attribuable à ses alcaloïdes de types éphédrine, principalement (-) éphédrine et (+) pseudoéphédrine. (**Limbergeret al., 2013 ; Chen et al., 2010 ; Ma et al., 2007**).

I.4.5.1. Pharmacologie

L'éphédrine est un sympathomimétique indirecte. Structuralement très proche de l'adrénaline, elle provoque la libération des catécholamines endogènes des fibres sympathique post-ganglionnaire. Elle stimule l'automatisme cardiaque et exerce une activité inotrope positive ; l'éphédrine accélère les mouvements respiratoires bulbaire, elle affaiblit les capacités contractiles de la vessie. Difficilement dégradé, elle est utilisable par voie orale et son action est plus durable que celle de l'adrénaline bien résorbée, fortement lipophile, l'éphédrine franchit la barrière hémato-encéphalique et libérant les médiateurs au niveau centrale, induit une action psychostimulante de type amphétaminique : stimulation de l'attention et de la capacité de concentration, diminution de la sensation de fatigue et du besoin de sommeil ,etc . L'éphédrine induit un phénomène de tachyphylaxie, c'est-à-dire à une disparition rapide des effets lors d'administrations répétées (**Bruneton,2009**).

La pseudoéphédrine a montré une forte activité diurétique dans des expériences sur des chiens et des lapins (**Blumenthal et King, 1995**).

I.4.5.2 Toxicologie

Toutefois, la phytothérapie n'a pas que des effets bénéfiques. Comme tout produit actif, elle peut avoir des effets indésirables, toxiques et allergiques. Des études sur les propriétés phytochimiques ou biologiques de plusieurs produits végétaux ont démontré l'action et le potentiel toxique de ces produits sur les systèmes cellulaires des mammifères (**Aline, 2010**). Cette toxicité dépend de la nature de la substance, de la dose, de la durée d'exposition et de différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal) (**Tron , 2002**).

À fortes doses, l'éphédrine provoque de la nervosité, des maux de tête, de l'insomnie, des vertiges, des palpitations, des rougeurs de peau, des picotements et des vomissements. Selon

le manuel des médicaments en vente libre qui a noté : "Les principaux effets indésirables de l'éphédrine sont la stimulation du système nerveux central, les nausées, les tremblements, la tachycardie [battement de coeur rapide] et la rétention urinaire."

Un groupe consultatif de la FDA sur les médicaments antitussifs, contre la toux, le rhume, l'allergie, recommandait d'éviter l'éphédrine aux personnes souffrant de cardiopathie, d'hypertension, de maladie de la thyroïde, de diabète ou de miction difficile en raison d'une hypertrophie de la prostate (**Blumenthal et King, 1995**).

Ces effets peuvent être les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'Ephédra est recommandée uniquement pour les situations aiguës en médecine traditionnelle chinoise et contre-indiqué pour une utilisation à long terme (**Chen et al., 2010**).

Étant donné que l'éphédrine provoque la libération de noradrénaline, l'administration d'éphédrine à un patient recevant un inhibiteur de la monoamine oxydase, ce qui diminue la dégradation et augmente le stockage de noradrénaline, peut entraîner une hypertension grave. Cette interaction peut être fatale (**Blumenthal et King, 1995**).

I.5. Chimie de plante :

L'analyse phytochimique préliminaire d'*Ephedra alata alenda* a révélé la présence de glycosides cardiaques, de sucres réducteurs, de flavonoïdes, de composés phénoliques ,d'alcaloïdes (**Al-Snafi, 2017**).

Ephédra c'est une source naturelle d'alcaloïdes tels que : éphédrine , pseudoéphédrine, noréphédrine, norpseudoéphédrine, méthyléphédrine et méthylpseudoéphédrine. À côté des alcaloïdes de type E, de l'éphédroxane et des spermidines macrocycliques appelées éphédradine AD, ont été découverts chez certaines espèces d' *éphédra* d' Eurasie. (**Ibragic et Sofi_, 2015 ; Al-Snafi, 2017**).

L'éphédra contiendrait divers composés phénoliques, tels que l'acide trans-cinnamique, la catéchine, la syringine, l'épicatéchine, le symplocoside, le kaempférol 3-O-rhamnoside 7-O-glucoside, l'isovitexine 2-O-rhamnoside, qui contribuent de manière significative à l'activité antioxydante de la plante (**Al-Rimawi et al., 2017**).

Les autres composés phytochimiques comprennent les kynurénates, les acides citrique, malique et oxalique, les saponines, les cristaux d'oxalate de calcium et les oligo-éléments. Selon plusieurs rapports, les composés volatils présents dans cette plante sont principalement représentés par des terpénoïdes et peuvent être utilisés comme marqueurs chimio taxonomiques.

Les composés phénoliques et leurs sous-groupes de flavonoïdes les plus importants sont des composés aromatiques largement répandus dans le règne végétal (Ibragic et Sofi_, 2015).

***Alcaloïdes:** Les parties aériennes des différentes espèces d'Ephédra contiennent de 0,02 % à 34 d'Alcaloïdes concentrés dans les entre-nœuds (Leung et Foster, 1996). Environ 80% de ces Alcaloïdes sont représentés par L'Ephédrine qui est connu pour être la substance active de ce genre (Phinney et al., 2005), on trouve aussi la Pseudoéphédrine, la Norephedrine et la Méthyléphédrine (Yuki et al., 2009). Il est à noter que Les Alcaloïdes peuvent être utilisés Comme antipaludéens, antalgiques, antispasmodiques, bactéricides et stimulants, à fortes concentrations ces molécules entraînent très souvent une toxicité aiguë (Rujjanawate et al.,2003).

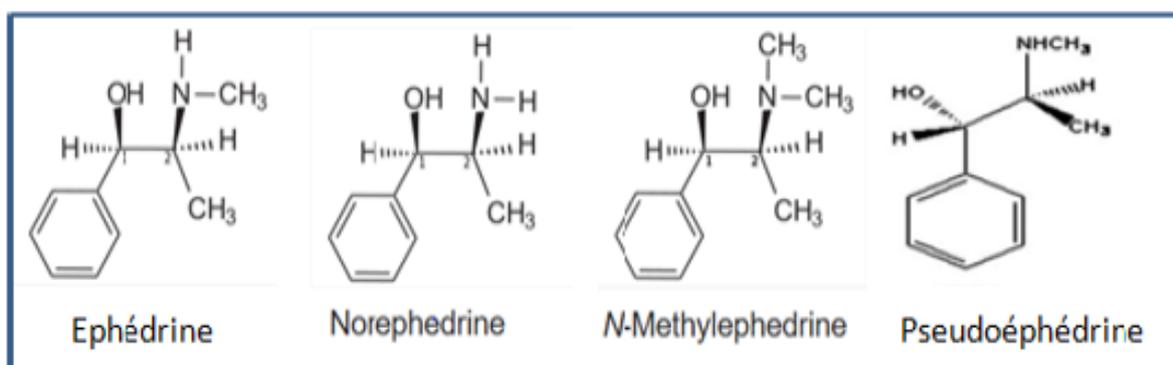


Figure 04 :Structure chimique de l'Ephédrine,Norephédrine , N-Méthyléphédrine et Pseudoéphédrine (Guoyi et al,2007)

*Acides phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires végétaux qui jouent un rôle important dans la résistance aux maladies et la protection contre les parasites, (Servili et Montedor02 Keerthi et al., 2014), o, 20l'Ephédra contiens divers composés phénoliques, tels que acide Trans-cinnamique, Catéchine, Syringine, Epicatéchine, Eymplocoside, Kaempférol 3-0-Rhamnoside 7-0-Glucoside, Isovitexine 2-0-Rhamnoside, qui contribuent de manière significative à l'activité antioxydante de la plante (Amakura et al., 2013).

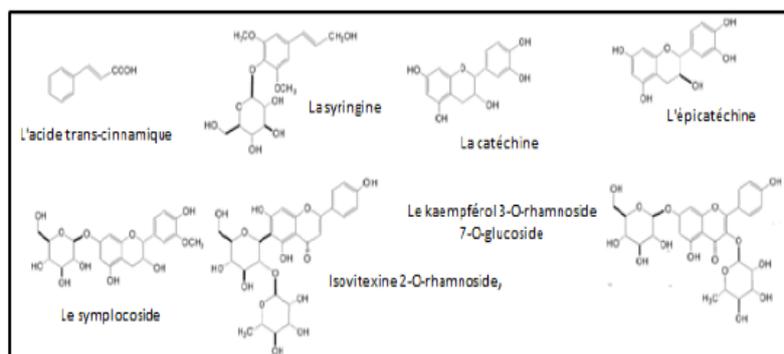


Figure 05 : Structure de quelque composés phénoliques de l'Ephedra (Amakura et al , 2013)

***Tanins:** Les tanins, principalement les Proanthocyanidines sont produits en grande quantité dans les tiges de cette plante, lui conférant son goût astringent (Soni et al., 2004), il est à noter que les des tanins sont des composés phénoliques faisant précipiter les protéines et possédant propriétés antioxydantes, ils ont également la capacité de stopper le développement des microbes (Bruneton, 1999).

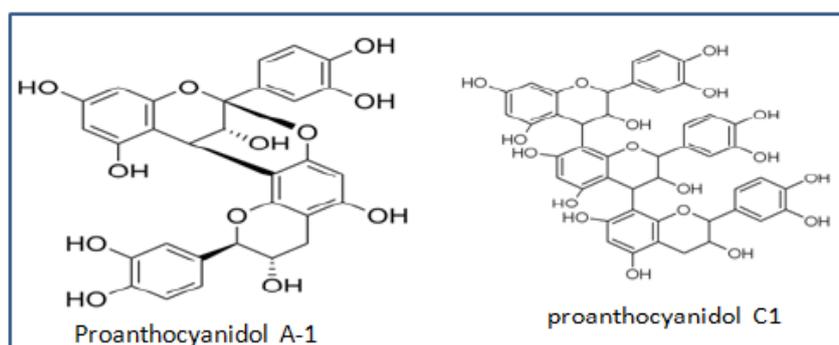


Figure 06 : Structure des proanthocyanidines types A.1et C1(Bruneton, 2009)

*Flavonoides

Ce sont des pigments responsables de la coloration chez les végétaux, ils protègent la plante des différents agents pathogènes, possédant une activité antioxydante et pouvant diminuer la perméabilité capillaire en renforçant leur résistance, ils sont connus par leur capacité à inhiber la croissance des cellules cancéreuses (Hidayat et Fatmawati, 2016; Ueli et al., 1991). Les flavonoides isolés chez Ephédra alata sont de type Flavone dont: Herbacétine, Ivicénine II, Lucénine, Apigénine, Kaempférol 3-Rhamnoside, Quercétine 3Rhamnoside et Herbacétine 7-O-Glucoside (Nawwar et al., 1984).

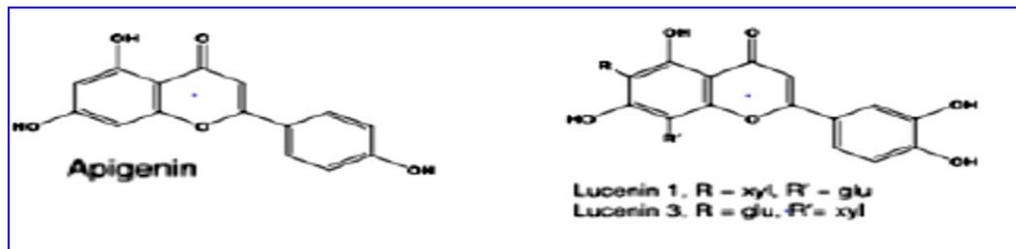


Figure 07: Structure de quelques flavonoides contenus dans le genre *Ephedra* (Castledina et Harbone , 1976 ; Chumbalov et Chekmenva, 1976).

II. Pesticides: Epidémie silencieuse

II.1. Les Pesticides

II.1.1. Historique des pesticides

Les pesticides appelés aussi produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques sont des produits chimiques organiques ou minéraux constitués d'un ou de plusieurs substances actives et de composés supplémentaires comme les diluants ou adjuvants (**Tayade, 2013**). L'étymologie du mot pesticide provient de l'anglais « pest » qui signifie animal, insecte ou plante nuisible et du suffixe « cide » que l'on trouve dans le verbe latin « caedo, cadere » et qui signifie « tuer ». Ce terme de pesticide regroupe donc toutes les substances destinées à lutter contre les organismes jugés indésirables.

Avant la seconde Guerre Mondiale, les pesticides employés en agriculture étaient des dérivés de composés minéraux ou de plantes : arsenic, cuivre, zinc, manganèse, plomb, pyrèthre, roténone ou sulfate de nicotine (**Štajn et al., 1997**). Dès le XIXe siècle, l'essor de l'industrie chimique a conduit à l'apparition de très nombreuses molécules dites pesticides de synthèse (plus d'un millier ont été à ce jour homologuées) et à un accroissement notable de leurs usages industriels. De manière globale, au niveau mondial, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans entre 1945 et 1985. A cause de la croissance démographique, la nécessité d'accroître les rendements des cultures pour répondre aux besoins alimentaires accrus, ce qui incite à accroître l'utilisation des pesticides de toutes les catégories.

II.1.2. Classification des pesticides

II.1.2.1. Classement par cible

Les pesticides sont le plus souvent classés en fonction du ravageur visé (insecticides (insectes), acaricides (acariens), aphicides (pucerons), ovicides (œufs), larvicides (larves), herbicides (plantes indésirables), fongicides (champignons), molluscicides (mollusques), hélicides (escargots), rodenticides (rongeurs), taupicides (taupes), corvicides (oiseaux), termicides (termites), et les produits répulsifs (**Rousseau, 2007**).

II.1.2.2. Classement par groupe chimique

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides organophosphorés, de carbamates, de pyrèthrinoides ou encore de triazines. Parler de

pesticides organochlorés ou organophosphorés permet de regrouper sous un même vocable des substances aux comportements et propriétés similaires (**Garcia et al., 2012**).

II.1.2.3. Classement par mode d'action

Un dernier type de classement des pesticides peut être opéré à partir du mode d'action du pesticide considéré sur l'organisme indésirable visé. Les modes d'action des pesticides sont ainsi très variés et évoluent au gré des innovations de l'industrie phytosanitaire (**Bonnefoy, 2013**).

Le classement par mode d'action des pesticides en herbicides, fongicides et insecticides sont bien illustré dans le tableau N°1. Ils représentent les principales familles de pesticides utilisées en agriculture fruitières et légumières.

Tableau 01: Classement des pesticides par mode d'action (**Bonnefoy, 2013**).

Herbicides	
De contact	Agit sur les parties de la plante avec lesquelles il entre en contact.
Systémique	Absorbé par la plante, se déplace à l'intérieur de celle-ci.
Sélectif	Ne contrôle que certaines plantes traitées.
Non sélectif	Contrôle toutes les plantes traitées.
Résiduaire	Se dégradent lentement et contrôle les plantes sur une longue période.
Non résiduaire	Est rapidement inactif après son application et ne contrôle les plantes que sur une courte période.
Fongicides	
Préventif	Protège la plante en empêchant que la maladie ne se développe.
Curatif	Réprime une maladie qui est déjà développée.
Insecticides	

De contact	Agit lorsque l'insecte entre en contact avec le produit.
D'inhalation	Agit lorsque l'insecte respire le produit.
D'ingestion	Agit lorsque l'insecte se nourrit du produit.

II.1.3. Répartition quantitative des pesticides dans le monde

Les quantités de pesticides utilisées dans le monde augmentent régulièrement depuis plus de soixante ans. Elles semblent diminuer dans certains pays d'Europe, mais à dose ou poids égal, les matières actives d'aujourd'hui sont généralement beaucoup plus efficaces que celles des décennies précédentes. Les molécules commercialisées évoluent, pour contourner les résistances (des insectes, champignons ou végétaux), et pour remplacer des produits interdits en raison de leur toxicité, ou quand des molécules à priori intéressantes viennent en remplacer d'autres. Le marché mondial des pesticides s'élève à 26.1 milliards euros annuels, dont près d'un tiers pour l'Europe et environ 25 % pour l'Amérique du Nord ainsi que pour l'Asie.

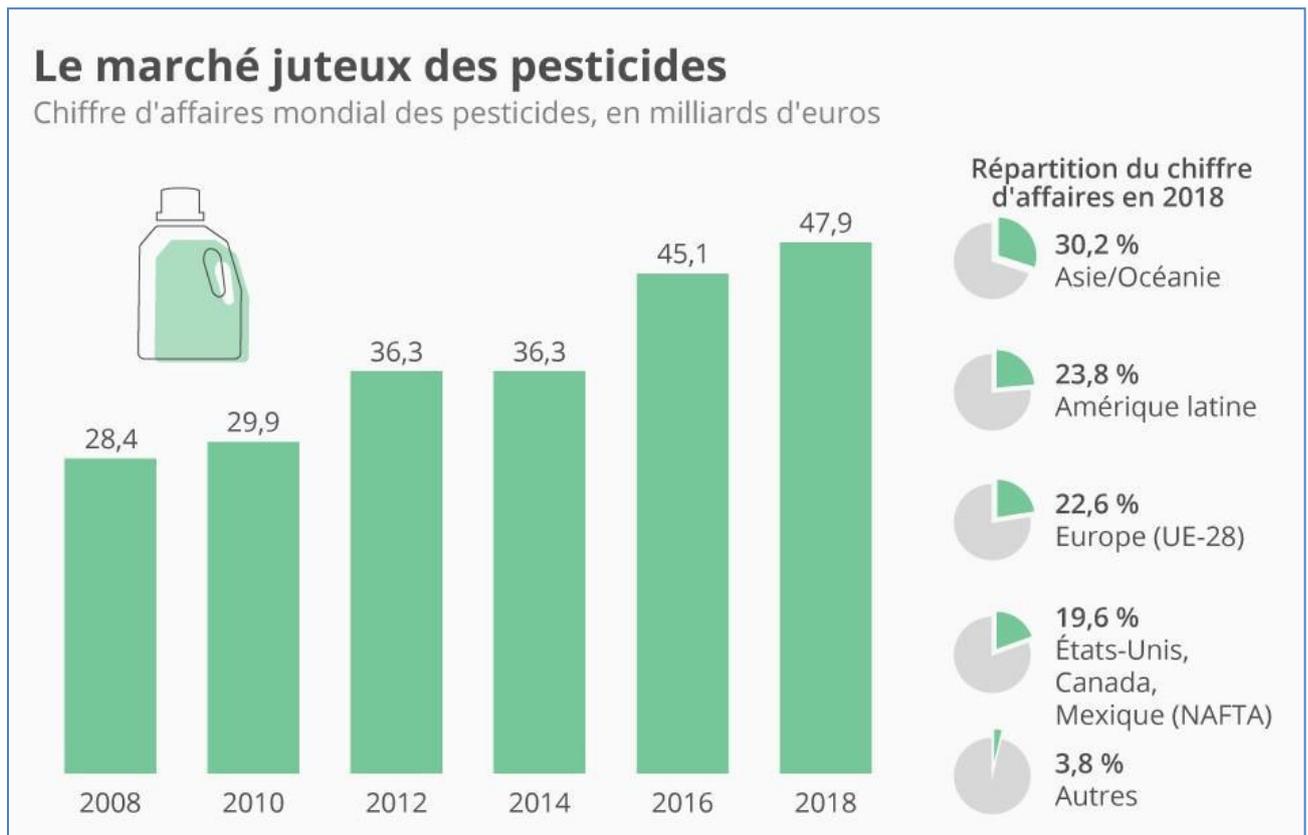


Figure 08: Quantité des pesticides vendus en 2018 dans le monde

(<https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region/>)

En Algérie, nous avons réparti les pesticides utilisés par type de ravageurs ou de maladies ayant fait l'objet des divers traitements. Même si une diminution drastique est constatée dans le recours aux insecticides sur les 3 campagnes prospectées à travers le territoire national, ils restent néanmoins les plus utilisés, les fongicides viennent en seconde, les herbicides en troisième position et les divers en dernier (Tableau 2).

Tableau 02: fréquences par type de pesticides utilisés durant les campagnes 2008,2009 et 2010 en Algérie **KHEDDAM-BENADJAL, N. (2012).**

Pesticides	Campagne 2008	Campagne 2009	Campagne 2010
Insecticides	23	28	39
Insecticides biologiques	02	08	11
Fongicides	09	07	48
Herbicides	0	10	07
Nématocides	0	03	03
Divers	0	05	1
Total	34	81	109

II.1.4. Destinés des pesticides dans l'environnement

Les pesticides sont essentiellement libérés dans l'environnement sous l'effet d'activités anthropiques agricoles. Une fois dans l'environnement, certains groupes de pesticides se dégradent relativement rapidement, alors que d'autres qui persistent plus longtemps, peuvent s'y accumuler ou se transformer en contaminants. En plus de se disperser au niveau du sol par ruissellement ou percolation, les pesticides sont transportés par les précipitations et/ou par le vent. De ce fait, les pesticides ont été depuis près d'une cinquantaine d'années mis en évidence dans tous les compartiments environnementaux qui n'ont subi aucun traitement. Les pesticides et leurs dérivés pourraient être retrouvés dans les eaux de rivières, les nappes phréatiques, l'air, les eaux de pluie, mais aussi dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits d'origine animale. Plus de 2, 5 millions de tonnes de pesticides sont appliquées chaque année sur les cultures dans le monde, dont 0,3%-0.5% seulement sont réellement efficaces sur les organismes cibles, et 99,5% de ces substances polluent directement l'environnement (Yekeen et al., 2016). Il existe plusieurs causes de contaminations par les

pesticides à savoir le lessivage par des pluies entraînant les produits phytosanitaires vers les eaux superficielles et souterraines, l'usage incorrect des substances et des techniques (mauvais réglage des pulvérisateurs, doses excessives), les déversements "accidentels" (rinçage ou abandon d'emballages ayant contenu des produits phytosanitaires).

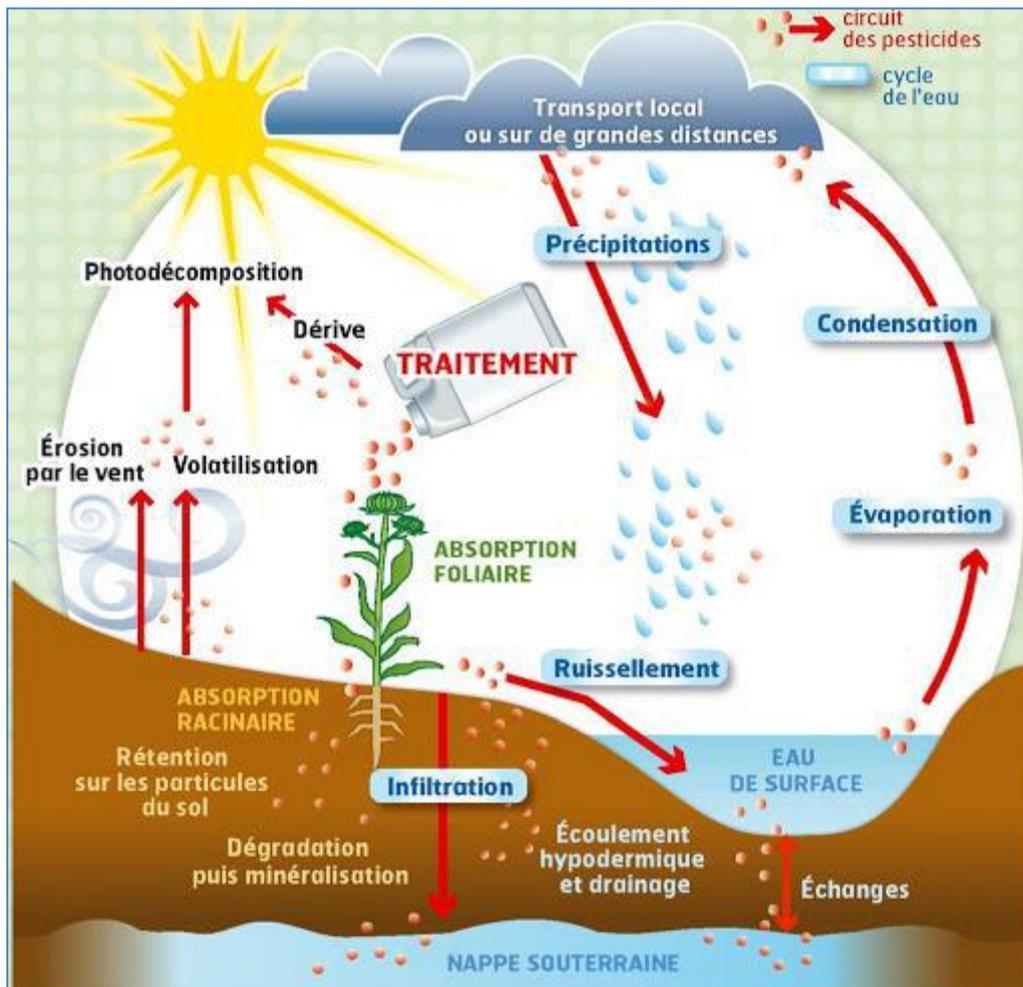


Figure 09 : Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides (<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impacts-1,6,319215344.html>)

II.1.5. Modes d'expositions aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par

ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale (**Fagot et Larrat, 2002**).

II.1.5.1. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides. L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (**CPP, 2002**).

II.1.5.2. Exposition non professionnelle

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

II.1.5.3. Exposition de l'enfant

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

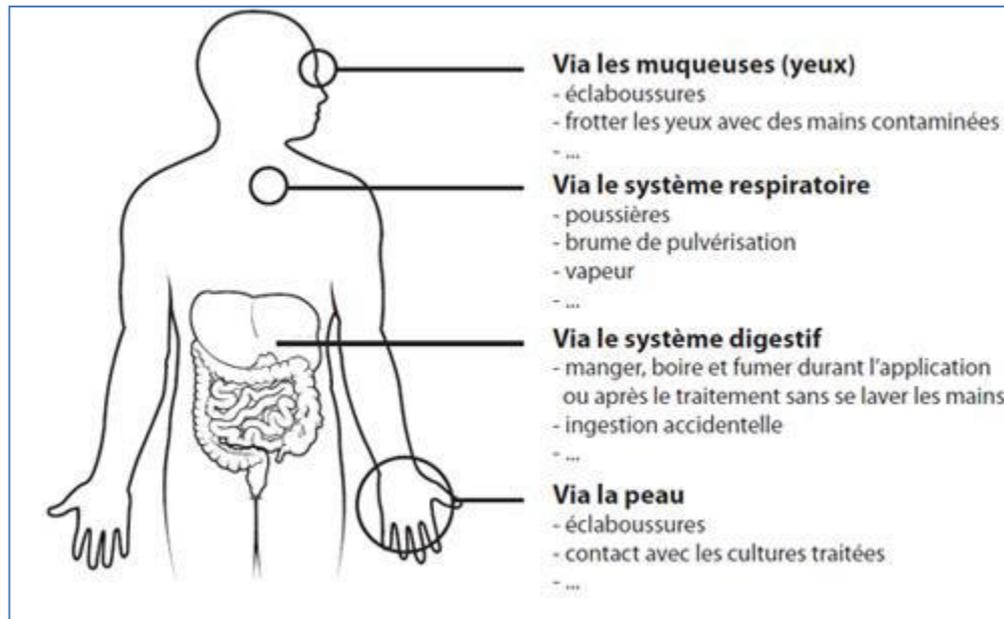


Figure 10 : Les principales voies d'exposition aux pesticides

(<https://www.crphyto.be/agriculteurs/bonnes-pratiques/3-bonnes-pratiques-pendant-la-preparation-du-traitement>)

II.1.6. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ?

• Les enfants

Plusieurs études concluent que les enfants sont plus vulnérables aux pesticides que les adultes, en effet les enfants sont susceptibles d'être exposés de façon plus importante aux pesticides que les adultes en raison des caractéristiques propres de leur physiologie, et absorbent d'avantages de pesticides par kilogramme de poids corporel, de plus leur comportement exploratoire les porte à voir, toucher sentir et parfois même goûter tout ce qui leur tombe des mains.

• Les agriculteurs

Les agriculteurs utilisent parfois des doses largement supérieures à ce qui était autrefois nécessaire. Certains produits sont normalement interdits, mais utilisés par dérogation. Les produits en cause sont par ordre d'importance, les fongicides (32 % des cas), les insecticides (30 %) et les herbicides (19 % des cas). 13% des agriculteurs recensés dans une banque de données spécialisée indiquent avoir été hospitalisés après une utilisation de pesticides et 27% d'entre eux ont dû avoir un arrêt de travail. L'OMS estime à 1 000 000 le nombre d'empoisonnements dans le monde et à 20 000 les décès qui s'en suivent. En septembre Partie Bibliographique

34 Impact cellulaire de Lambda-cyhalothrine chez les rats Wistar et le rôle cytoprotecteur d'une plante médicinale.

2001, environ 500 paysans qui travaillaient dans des champs de coton, en Inde, sont morts suite à une forte exposition aux pesticides et à une mauvaise protection (**Ahmad et al., 2008**).

• Les citoyens

Multiplés études rétrospectives ont montré que les personnes qui habitent à proximité de vergers, traités ont un taux élevé de pesticides dans leurs urines, alors qu'ils ne sont pas allés sur les zones agricoles et n'ont pas été en contact avec les fruits traités (Nathalie, 2010). On peut donc en conclure que la contamination s'est effectuée par l'air, via les poumons, et/ou la peau. Sachant que les pesticides circulent dans l'atmosphère, quelle que soit la zone de résidence, il est impossible de s'y soustraire. Ainsi, par la respiration les pesticides en suspension dans l'air pénètrent dans les poumons. Même si on ne sait pas encore évaluer la part des pesticides inhalés par chacun, la présence chronique de faibles doses dans l'atmosphère concerne tout le monde (Baldi et Lebailly, 2007).

• Les femmes enceintes et leur fœtus

Certaines études soulèvent la possibilité qu'il y a un lien entre l'exposition des femmes enceintes, et parfois de leurs conjoints à certains pesticides d'usage courant et la survenue d'anomalies congénitales ou l'augmentation du nombre de mort-nés. Des récentes études ont montré qu'on peut trouver des résidus de certains pesticides organochlorés dans le sperme d'utilisateur professionnel, ce qui pourrait augmenter de façon significative l'indice d'avortement spontané chez leur conjointe.

II.2. Les organophosphorés

II.2.1 Définition

Les insecticides organophosphorés (OP) sont des composés dans lequel un atome de phosphore est lié à une molécule qui contient du carbone et de l'hydrogène, ils appartiennent à la famille chimique des anticholinestérasiques (**Damien et al., 2010**).

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois million d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (**Worek et al., 2005 ; Eddleston et al., 2008**).

II.2.2. Structure et Propriétés physicochimiques d'organophosphorés

Les OP représentent le groupe le plus largement utilisé. Plus de 100 composés actifs sont connus et utilisés dans plusieurs pays (Kaloyanova et ElBatawi, 1991). Plusieurs composés OP ont une activité à la fois insecticide et acaricide. Certains possèdent une action herbicide ou fongicide (Matolcsy et al., 1988). Ils ont presque tous la formule suivante (fig. 4):

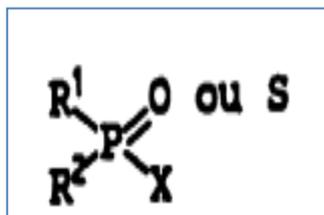


Figure 11: Structure générale des organophosphorés

R¹ et R² sont des radicaux alkoxyle ou amino. X est un groupement complexe hydrolysable, soit aliphatique, aromatique ou hétérocyclique. C'est l'hydrolyse du groupement X suivie de la phosphorylation de l'enzyme cholinestérase qui est responsable de l'action toxique des OP (Hassall, 1982).

II.2.3. Mécanisme d'action des organophosphorés

II.2.3.1. Activation

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme (Hayes 1982), la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques.

II.2.3.2. Action sur la synapse cholinergique : inhibition des cholinestérases :

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases que ce soient les acétylcholinestérases du système nerveux central, des muscles et des globules rouges ou les pseudo cholinestérases du système nerveux central et plasmatique. Même si une faible quantité franchit la barrière hémato-encéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité cholinestérasique (Blanchet et al., 1991). Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les OP viennent occuper en le phosphorylant le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. Soixante-quinze grammes d'acétylcholine sont normalement hydrolysables en une heure par 1

mg d'enzyme (**Bismuth 1993**). La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'OP est très lente, mais peut être accélérée par un réactivateur des cholinestérases ou oxime qui fait partie du traitement actuel de l'intoxication. Dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation (**Fleisher ; harris 1965**), c'est le phénomène « d'aging » ou vieillissement de l'enzyme qui d'une part n'est plus fonctionnelle et qui d'autre part, n'est pas réactivable. Dans ce cas, c'est la synthèse de nouvelles cholinestérases qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Cette difficulté, voire impossibilité de réactivation des cholinestérases différencie les intoxications par OP de celles par les carbamates au cours desquelles les cholinestérases sont spontanément et rapidement réactivées.

II.2.3.3. Effets sur d'autres systèmes enzymatiques

Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la neuropathy target esterase (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie postintervallaire (**Moretto et Lotti, 1986**).

II.2.4. Toxicité des organophosphorés

II.2.4.1. Intoxications aiguës

➤ Effets muscariniques

Ils résultent de la stimulation du système parasympathique (muscle cardiaque, lisse, cellules sécrétoires); apparaissent habituellement les premiers:

- Crampes abdominales, nausées, vomissements et diarrhées.
- Sensation de constriction thoracique, laryngospasme, bronchospasme, hypersécrétion bronchique, dyspnée et wheezing. Un œdème pulmonaire est fréquent.
- Vision trouble, céphalées, myosis.
- Salivation, sudation, larmoiement, incontinence vésicale et rectale.
- Bradycardie et hypotension.

➤ Effets nicotiniques

Ils résultent de la stimulation du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire:

- Fibrillation musculaire, en suite faiblesse musculaire et ataxie.
- En cas d'intoxication sévère peut survenir une paralysie des muscles respiratoires; qui en association avec les effets muscariniques représente une cause fréquente de décès par insuffisance respiratoire.

II.2.4.2. Intoxications chroniques

Chez les hommes, les effets à long termes sont discutés, notamment autour de l'exposition chronique des professionnels, chez qui certains auteurs aurait notés des troubles neuropsychiques (asthénie, céphalées, baisse de l'attention et de mémoire ...) (**Damien et al ., 2010**).

Certains pesticides organophosphorés sont capables de se lier d'une façon spécifique à des protéines au niveau du cerveaux et du thymus. Ces propriétés pourraient être à l'origine de leurs effets neurotoxiques et immunotoxiques à long terme (**Carter et al ., 2007**).

L'exposition répétée à certains esters OP peut avoir un effet cumulatif. Quand cette inhibition atteint un certain degré des symptômes similaires à ceux de l'intoxication aigue apparaissent.

Autres manifestations:

-Modification du tracé électro-myo-graphique (EMG), réduction de la vitesse de conduction motrice.

-Anxiété, troubles comportementaux, anomalie à l'EEG (**Testtud et Grillet, 2007**).

II.2.4.3. Toxicocinétique : le système ADME

a. Absorption

Après une revue des caractéristiques toxicologiques de différents OP, les OP semblent être absorbés facilement par toutes les voies, notamment la voie cutanée en milieu professionnel, mais aussi digestive, respiratoire (aérosols, poussières) et oculaire.

La transformation rapide ne permet pas vraiment de quantifier de l'absorption, surtout avec la variabilité des molécules ; les données d'excrétion indiquent qu'au moins 85% d'une dose orale sont absorbés pour le dichlorvos, et 30% pour le parathion par exemple. Bien que peu étudiée, l'absorption par inhalation serait aussi rapide et importante. (**Damien et al., 2010**).

b. Distribution

Après l'absorption, les OP sont transportés par le sang vers les tissus. Les demi-vies plasmatiques des OP sont courtes (10 minutes pour le dichlorvos) et par conséquent les OP s'accumulent peu dans les tissus. Toutefois, lors de nombreuses études, des concentrations importantes ont été retrouvées en particulier dans le cœur et la rate, mais aussi dans le sang, les urines, le cerveau, le foie et les reins. Des OP ont aussi été retrouvés dans les tissus graisseux (parathion, diazinon, fénitrothion), avec un passage transplacentaire rapporté chez le rat et le mouton. La contamination du lait maternel a été montrée (données ATSDR), avec un échantillon testé sur 10 contenant du chlorfenvinphos.

Enfin, les données indiquent que les OP peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction. (**Damien et al., 2010**).

c. Métabolisme

Les OP sont transformés dans le foie, par différentes voies hépatiques. Ils sont ensuite détoxifiés par hydrolyse enzymatique, en donnant alors des métabolites spécifiques à chaque OP, mais aussi en grande partie des alkylphosphates, métabolites communs à de très nombreux OP (**Damien et al., 2010**).

d. Elimination

Les métabolites des OP sont éliminés très largement dans les urines (à plus de 50%), de façon rapide, mais aussi dans les fécès et par l'air expiré pour les OP et leurs métabolites plus volatils.

Ainsi, après ingestion, 30 à 40% du parathion est éliminé en 24h. Après absorption cutanée, l'excrétion est plus lente (10% en 5 jours). Comme on l'a vu, il s'accumule dans les graisses.

Le dichlorvos, lui est un exemple d'OP plus volatil, éliminé totalement de l'organisme (en 10 jours). L'élimination du [32P]-dichlorvos dans l'urine se fait sous forme de

diméthylphosphate (50-85%) et quelques autres alkylphosphates ; le [14C]-dichlorvos et le [36Cl]-dichlorvos sont éliminés dans l'air expiré sous forme de CO₂ et aussi dans l'urine. (Damien et al., 2010).

II.3. Le Fenthion

II.3.1. Définition

Le fenthion est un insecticide organo-phosphoré à effet rémanent mis au point par **schrader (1960)** ; il a fait ses preuves dans la lutte contre les moustiques anophèles vecteurs du paludisme. Des études préliminaires entreprises sous les auspices sue différent types de surfaces ; ces mêmes travaux ont permis de constater Au Nigéria que quelques-uns des occupants des habitants ainsi traité présentaient une nette diminution d'activité de la cholinestérase du sang complet (**Elliott et Barnes**).

II.3.2. Propriétés particulières

II.3.2.1 Caractéristiques physico-chimique

À l'état pur, le fenthion se présente sous la forme d'un liquide incolore et presque inodore, dont le point d'ébullition se situe à 87 °C à 0.01 mmHg. Le produit technique, pur à 95-98 %, est un liquide huileux brun caractérisé par une légère odeur d'ail.

II.3.2.2 Solubilité

Le fenthion est soluble dans l'eau à 20 °C, à raison de 54-56 ppm, et aisément soluble dans la plupart des matériaux organiques et des huiles glycéridiques.

II.3.3.3 Stabilité

Le fenthion est stable jusqu'à 160 °C et résiste à la lumière et à l'hydrolyse alcaline.

II.3.3.4 Pression de vapeur (volatilité)

4 x 10⁻⁵ mmHg à 20 °C. La pression de vapeur du fenthion est faible, mais ce composé est hautement volatile.

II.3.3. Etude toxicologie

II.3.3.1. Toxicité aiguë

-Rat, DL50, voie orale : environ 250 mg/kg p.c. (FAO 2004), 140-615 mg/kg p.c. (APVMA 2012a).

-Souris, DL50, voie orale : 150-290 mg/kg p.c. (APVMA 2012a).

-Rat, DL50, voie cutanée : environ 586 mg/kg p.c. (mâles) / environ 800 mg/kg p.c (femelles) (FAO 2004); 325-> 5 000 mg/kg (APVMA 2012a).

-Souris, DL50, voie cutanée : 500-2 000 mg/kg p.c. (APVMA 2012a).

-Rat, CL₅₀, inhalation : environ 507 mg/m³ (mâles) / environ 454 mg/m³ (femelles) (poudre, exposition pendant 4 h) (FAO 2004)

--Lapin, irritations cutanée et oculaire : non-irritant (FAO 2004, APVMA 2012).

-Cobaye, sensibilisation cutanée : non-sensibilisant (FAO 2004, APVMA 2012).

Les toxicités aiguës par voies orale et intrapéritonéale de l'analogue oxygéné du fenthion et de ses dérivés sulfoxydes et sulfones, que l'on pense être les principaux métabolites actifs, étaient de 5 à 10 fois supérieures à celles du fenthion (APVMA 2012a).

Le fenthion potentialisait la toxicité aiguë des malathion, dioxathion et coumaphos chez le rat, et des malathion et coumaphos mais pas du dioxathion chez le chien (APVMA 2012a).

II.3.3.2.Toxicité chronique

Effet critique : effet anticholinestérasique (UE 2002).

Voie orale, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 0,1 mg/kg p.c./j, 1 an, chien (UE 2002).

Voie cutanée, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 0,1 mg/kg p.c./j, 21 jours, lapin (UE 2002).

Inhalation, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 1 mg/ m³/j, 21 jours, rat (UE 2002).



Partie pratique

1. MATERIES ET ETHODES

1.1. Matériels

1.1.1. Matériel animal

Le matériel biologique de base dans notre étude est le rat blanc mal *Rattus rattus* de la souche Wistar au nombre de 28 rats, provenant de l'institut Pasteur d'Alger âgés de 06 à 08 semaines pesant environ 220-260g. Ces rongeurs sont des mammifères nocturnes, Il possède une large tête, de petites oreilles, des yeux rouges globuleux et une longue queue, Largement utilisés dans divers domaines de la recherche expérimentale.



Figure 12: Les animaux de l'expérimentation (photo personnel)

1.1.2. Matériel végétal

La plante utilisée dans ce travail expérimental est une espèce médicinale appartenant à la famille des Ephedraceae, qui est l'*Ephédra alata alenda* et comme sa partie aérienne est la plus utilisée par les herboristes, se fut elle qu'on a choisie pour cette étude expérimentale. La plante étudiée a été récolté en Décembre 2020.



Figures 13: Photo originale de l'espèce végétale *Ephédra alata alenda* a partir du site de récolte.

1.1.2.1. Site de récolte

Les échantillons de la plante ont été prélevés à partir d'un site de la région d'Oued Alenda situé à 33°14'08" Nord et 6°45'33" Est. Le site fait partie de la wilaya d'El Oued localisée au Sud Est Algérien (Figure : 10).

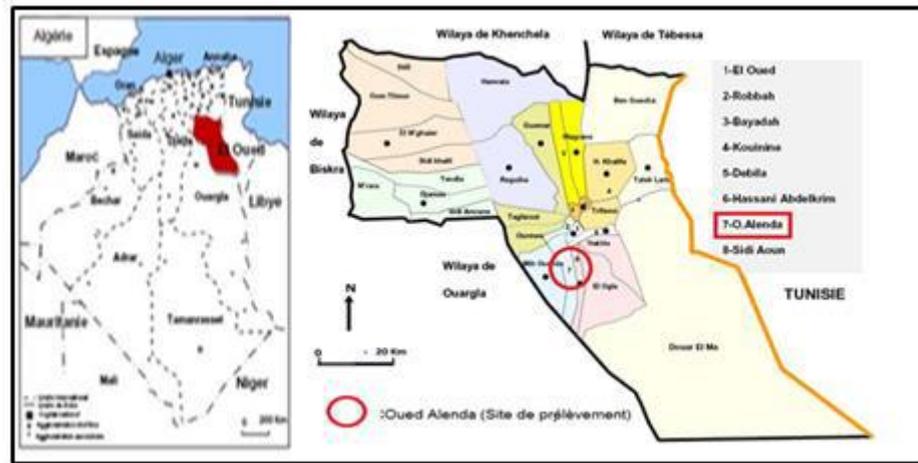


Figure 14: Localisation géographique de la zone d'étude (Oued Alenda, wilaya d'El Oued). (P.D.A.U.wilaya d'El Oued 1997).

1.2.2 Séchage

Après la récolte, le matériel végétal est débarrassé des débris. Pour s'assurer de la Bonne conservation des échantillons, Le séchage est fait à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité avec agitation continue pour l'aérer et éviter la pourriture pendant 15 jours Jusqu'à ce qu'il soit complètement sec.



Figure 15: Séchage de la matière végétale.

1.1.3. Broyage

Nous avons d'abord coupé l'échantillon sec en petits morceaux pour faciliter le processus de broyage, puis sont broyées finement dans un mortier à l'aide d'un Pilon puis stocké dans des Bocaux fermés hermétiquement et placés à l'abri de la lumière



Figure 16 : Broyage des matières végétales.

1.1.4. Pesticide

Le pesticide utilisé dans notre travail est le Fenthion [O,O-diméthylque-o (4-methylmercapto)-3-methylphenylthio-phosphate] est l'un des organophosphorés le plus utilisé largement sur un grand nombre de culture contre les ravageurs dans plusieurs pays (**Krieger, 2001**), il inhibe l'acétylcholinestérase (**Testud et Bougon , 2009**).

Dans ce travail, nous avons utilisé le Fenthion fabrique de Bayer Crop science (Lebaycid, 550g/L fenthion, East Hawthorn, Australia), Pour l'évaluation des paramètres biologiques nous avons utilisé des produits et des réactifs majoritairement provenant de sigma, Germany et Biochem, France.

1.2. Méthodes

I.2.1. Préparation de la solution du pesticide

Le Fenthion a été solubilisé dans l'huile de maïs à raison de 1mg/Kg/j de poids corporel, et administré par voie orale le matin chaque jour durant 30 jours successives.

I.2.2. Préparation de l'extrait aqueux

Pour cette extraction nous avons utilisé la méthode de décoction donnée par les herboristes, et pour cela 5g de la plante sèche est broyés et mélangés avec 100 ml d'eau

distillée, une fois l'eau bouillie la température est abaissée jusqu'à diminution du liquide de moitié (50ml). La préparation est filtrée avec du papier Wattman,.

1.2.3. Entretien des animaux

Les rats ont été répartis en quatre lots à raison de sept (07) rats par lot. Ils ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours dans l'animalerie de département de la biologie, La température ambiante est de 25°C et une photopériode naturelle 12/12H. Les rats sont élevés dans des cages en plastiques et ont un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons d'une capacité de 250ml remplis d'eau, ces derniers sont tapissées d'une couche de litière renouvelés quotidiennement avant le début de l'observation. Les animaux ont été nourris par l'aliment de bataille.

1.2.4. Choix de la dose et répartition des animaux

Dans cette étude, nous avons utilisé un pesticide (Le Fenthion) à une faible dose de 1mg/kg/j et l'extrait d'une plante d'*Ephedra alata alenda* à une dose de 300mg/Kg/j, ils ont administrées chroniquement par voie orale chaque jour pendant 30 jours. Le choix de ces doses est basé sur des études réalisées sur l'exploration de plusieurs doses. Ainsi, quatre lots de rats sont répartis comme suit:

- Le 1^{er} groupe de rats a reçu par gavage de l'huile de maïs (1.5 ml/jour). Il s'agit de **groupes témoins (T)**.
- Le 2^{ème} groupe de rats a reçu par gavage une solution de l'extrait aqueux de l'*Ephedra alata alenda* à raison de 300 mg/Kg de poids corporel. Il s'agit de **groupes E**.
- Le 3^{ème} groupe de rats a reçu par gavage une solution du fenthion dans l'huile de maïs à raison de 1 mg/kg/jour de poids corporel (DL₅₀/100). Il s'agit des **groupes F**
- Le 4^{ème} groupe de rats a reçu par gavage l'extrait de l'*Ephedra alata alenda* (300 mg/kg/PC) et le fenthion (1 mg/kg/PC). Il s'agit de groupes **F+E**

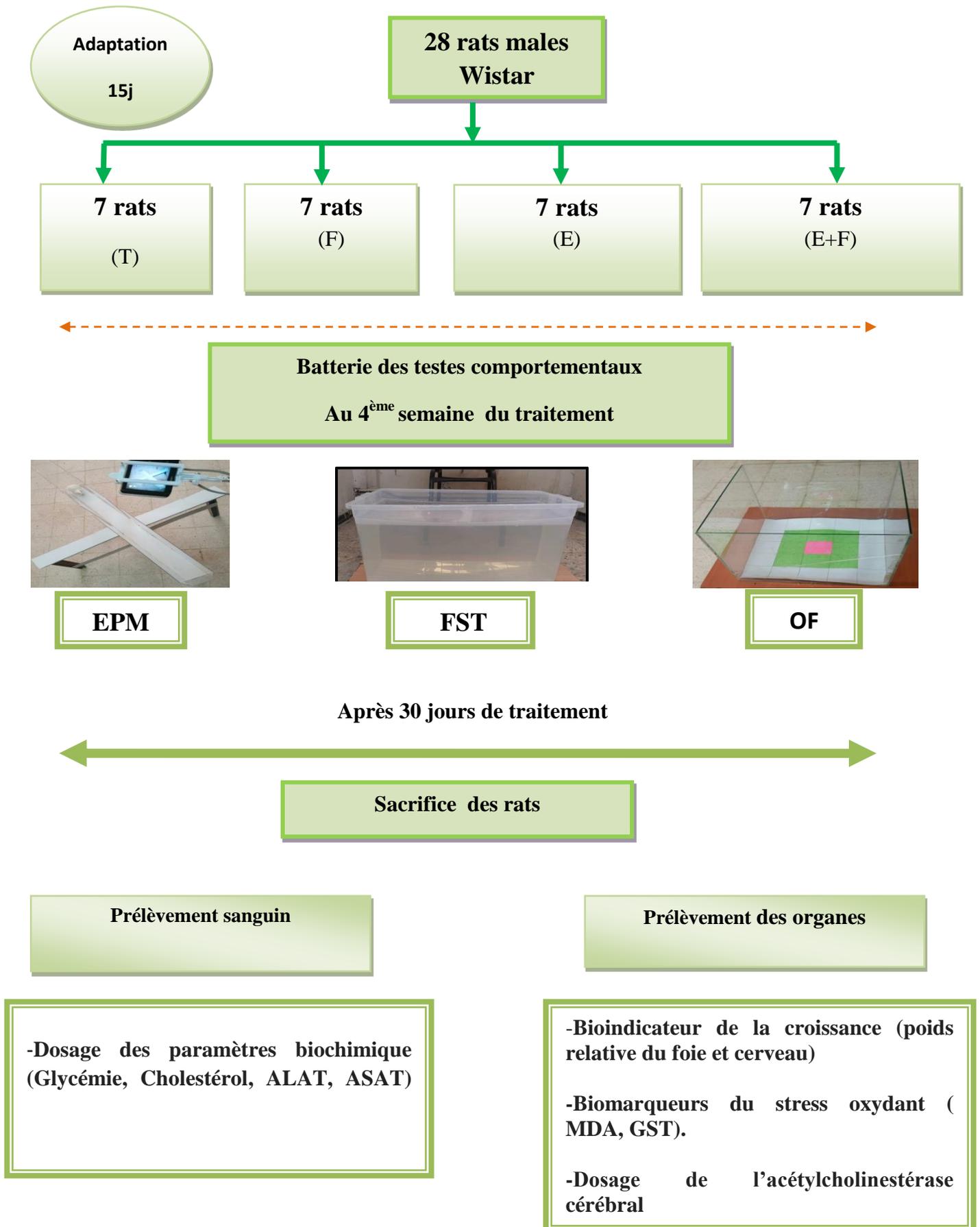


Figure 17: Illustration schématique de l'expérimentation

1.2.5. Etude comportementale

1.2.5.1. Teste de labyrinthe en croix surélevé (Elevated Place Maze)

L'EPM est un test largement étudié pour mettre en évidence les propriétés anxiolytiques ou anxiogènes des composés pharmacologiques. Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé ayant la forme d'une croix avec deux bras ouverts (50×10 cm) et deux bras fermés ($50 \times 10 \times 45$ cm). L'appareil se situe à une hauteur de 50 cm au-dessus du sol (Patin *et al.*, 2005). Chaque rat est placé individuellement au centre de l'EPM dirigé vers un des bras ouverts et son comportement en exploration libre est enregistré et examiné pendant 5 min. Une visite était comptabilisée lorsque le rat avait les quatre pattes dans un bras (figure 19) Le temps passé et le nombre d'entrée dans les bras ouverts et fermés sont mesurés. L'expérience exploite le conflit, chez les rongeurs, entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement. Les bras fermés représentent une sécurité, alors que les bras ouverts offrent une valeur exploratoire. Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres par rapport aux espaces ouverts et éclairés. Ainsi, l'anxiété comportementale est mesurée par le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. A la fin de chaque session, l'animal est retourné à sa cage et le dispositif est essuyé avec une solution alcoolique.

Les variables mesures sont : temps passé au centre, temps passé au bras ouverts, temps passé au partie distale et proximale du bras ouvert, nombre d'entrée au bras ouvert, temps passé au bras fermé, temps passé au partie distale et proximale du bras fermé, nombre d'entrée au bras fermé, nombre redressement.



Figure 18: Dispositif utilisé dans PM (photo personnel)

1.2.5.2. Test des champs ouverts (Open Field)

Le test de l'OF, initialement décrit par **Hall (1934)**, a été développé dans le but de mesurer des différences de réactivités émotionnelles chez les rongeurs. L'OF permet donc d'évaluer les comportements ambulatoires ainsi que la néophobie environnementale des rats. Brièvement, l'OF est une unité en plexiglas (70 cm × 70 cm × 40 cm) dont le plancher est divisé en zones centrale et périphérique (**figure 20**) Chaque rat est placé individuellement au centre du compartiment et laissé pendant 5 min d'exploration (**Sáenz et al., 2006**). -Un animal anxieux au rat en dance à préférer la zone périphérique tout en évitant l'entrée dans la zone centrale .Chaque session est filmé, La distance totale parcourue, Le nombre de redressements, Le temps passé dans la zone centrale et périphérique et le temps d'immobilité sont mesurés. Le dispositif est essuyé après chaque session avec une solution alcoolique pour palier aux effets polarisants dus aux odeurs laissées par le rat précédent.



Figure 19: Dispositif utilisé dans l' OF(photo personnel)

1.2.5.3. Teste de Nage forcée (Forced Swimming Test)

Le FST ou Forced swimming test, est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (**Porsolt *et al.*, 1977**). Ce modèle animal, utilise aussi bien chez le rat que chez la souris, présente cependant des différences de procédure selon l'espèce utilisée.

Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de 40 cm de haut sur 30 cm de large. Ces dimensions permettent de s'assurer que le rat ne pourra pas s'enfuir en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau à 25 C°. La hauteur de l'eau atteint 35 cm, pour s'assurer que le rat ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager (**Figure 21**). Après une phase d'activité vigoureuse (temps d'adaptation), l'animal contrôle cesse de nager et se fige, adoptant un comportement de désespoir. On considère que l'animal est immobile lorsqu'il flotte en position horizontale et ne réalise que des mouvements de faible amplitude, suffisant à maintenir sa tête hors de l'eau.

Le FST se déroule chez le rat en deux phases, le pré-test (FST1) et le test (FST2), séparées par un intervalle de 24 heures au cours duquel le traitement est administré. Lors du pré-test, le rat est placé pendant 15 minutes dans l'aquarium rempli d'eau dont il ne peut s'échapper. À la fin de la session, l'animal est immobile. Le jour suivant, l'animal est replongé dans l'aquarium pendant 5 minutes, période pendant laquelle le temps d'immobilité est enregistré. Un traitement antidépresseur efficace diminue le temps d'immobilité seulement lors du jour du test (**Porsolt *et al.*, 1978 et 1979**). Récemment, une amélioration du test a été validée.

Cette modification propose chez le rat, non seulement d'évaluer l'immobilité posturale, mais aussi les deux comportements actifs impliqués directement dans la diminution de cette immobilité, à savoir la nage et l'escalade. Les variables mesurées sont : temps d'immobilité (seconde), temps de la nage (seconde), temps d'escalade (seconde).

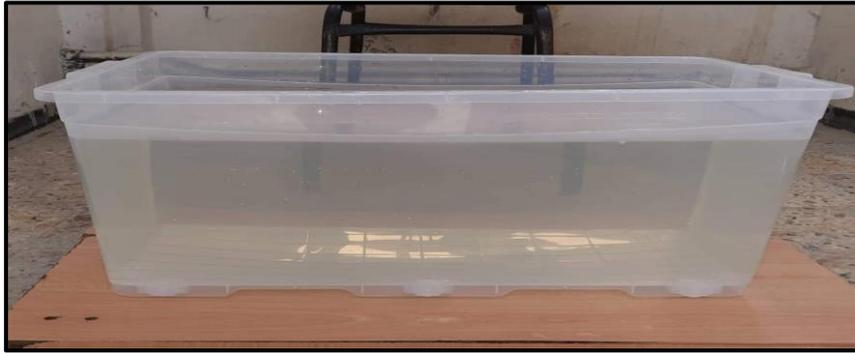


Figure 20: Diapositif utilisé dans FST (photos personnel).

1.2.6. Prélèvements

1.2.6.1. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins se font par ponction rétro orbitaire à l'aide des tubes hématocrites au 30^{ème} jour d'expérimentation pour les quatre lots. Le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes étiquetés, l'un sec et l'autre contient l'héparine comme anticoagulant. Les tubes secs sont centrifugés à 5000 tours/minute pendant 15 minutes, les sérums récupérés dans les tubes eppendorf serviront à la détermination des paramètres biochimiques (Glycémie, Cholesterol, ALAT, ASAT).



Figure 21: Prélèvement du veine retro-orbitale

1.2.6.2. Prélèvement des organes

A l'issue de la période expérimentale, les animaux sont sacrifiés par décapitation le foie et le cerveau ont été prélevé rapidement et rincer dans le tampon de lavage à froid (NaCl 9%), Puis séchés à basse température (4°C) par un papier semi absorbant et pèses a l'aide d'une balance de précision.

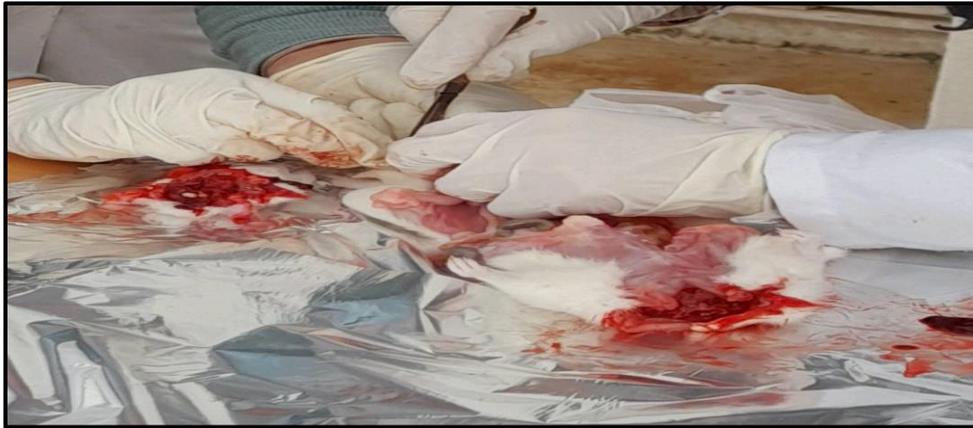


Figure 22: Prélèvement des organes.

1.2.7. Etude des paramètres biochimiques

a. Mesure de la glycémie

✚ **Principe** : le dosage du glucose sanguin a été effectué par un glucomètre qui utilise des bandelettes réactives. Ces dernières sont destinées a un usage diagnostic *in vitro* pour le test de la glycémie. Elles sont conçues pour mesurer le glucose dans le sang total capillaire. La bandelette réactive contient de la glucose-oxydase, une enzyme qui oxyde le glucose dans le sang et qui produit de l'acide D-gluconique et du peroxyde d'hydrogène.

✚ **Mode** **opérateur**

- Le lecteur se met en marche automatiquement par simple insertion de la bandelette Réactive Accu-Chek (dans le sens des flèches et jusqu'a la butée).
- Le symbole d'une goutte clignote.
- Déposer la goutte de sang sur la zone de dépôt orange de la bandelette. Le résultat s'affiche en 5 secondes. La glycémie est donnée en g/dl.

b. Mesure du Cholestérol

✚ Principe

Le Dosage ce fait selon la fiche technique Biomaghreb (**Fasce, 1982; Richmond, 1973; Trinder, 1969**). Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon l e réactions ci-dessous :

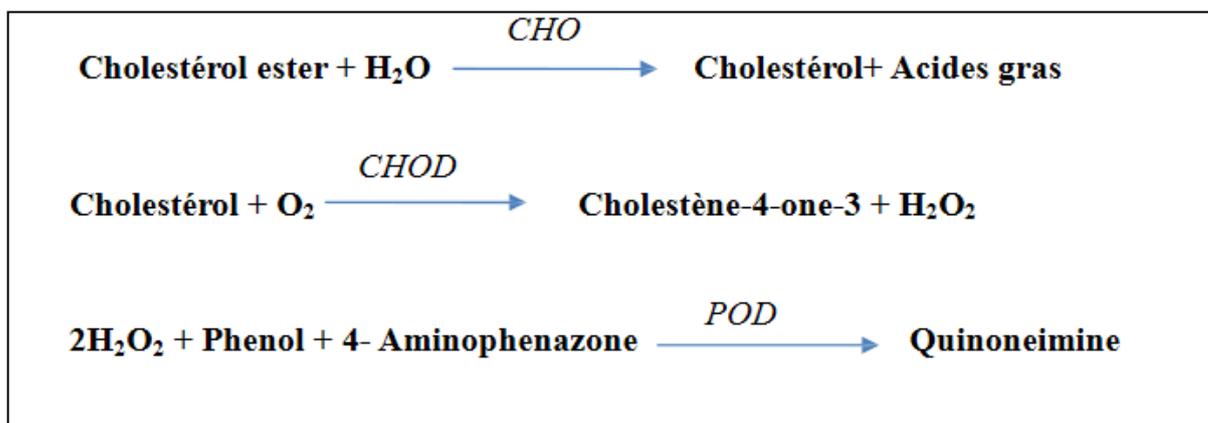


Tableau 03: Réactifs utilisés dans le dosage de cholestérol

Réactif 1 :	PIPES pH 6.9	90 mmol/l
tampon	Phénol	26 mmol/l
Réactif 2 :	Cholestrol esterase (CHE)	300 U/L
Enzymes	Cholesterol oxidase (CHOD)	300 U/L
	Peroxidase	1250 U/L
	4-Aminophenazone (4-AP)	0.4 mmol/l
Etalon	Cholesterol aqueous (standard)	2g/l

3-Réactif de travail: dissoudre le contenu de réactif2 dans le flacon de réactif1 et mélanger légèrement.

4-Echantillon: Plasma.

Tableau 04 : Réactifs de travail

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

Mode opératoire

Mélanger, incuber pendant 5min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

Calcul de la concentration:

$$\text{Cholestérol (g/l)} = \frac{(A) \text{ Echantillon}}{(A) \text{ Etalon}} \times 2 \text{ g/l}$$

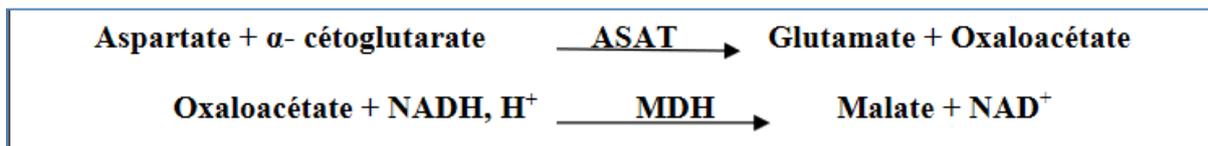
A: Densité optique

c. Dosage des transaminases plasmatiques

c1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Principe

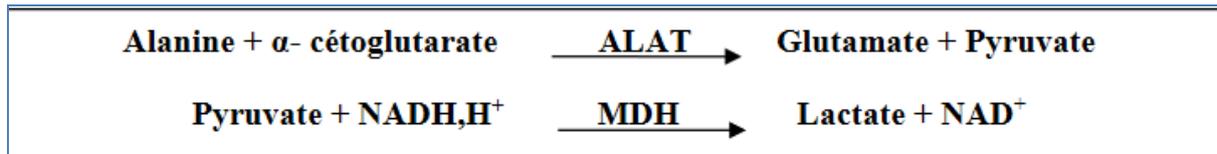
L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi l'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984) selon la réaction ci-dessous :



La diminution de la concentration en NADH est directement proportionnelle à l'activité enzymatique d'aspartame aminotransférase dans l'échantillon (Murray, 1984).

c2. Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

✚ **Principe** : L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamatetransaminase (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (Murray, 1984). Ce principe est présenté selon la réaction suivante :



La diminution de la concentration en NADH est directement proportionnelle à l'activité enzymatique d'alanine aminotransférase dans l'échantillon (Murray, 1984)

1.2.8. Evaluation des paramètres du stress oxydant cérébral

a. Préparation de l'homogénats des organes : Pour préparer l'homogénats, 1g du cerveau est broyé dans la solution de TBS (Tris 50 mM, NaCl 150m M, pH 7.4) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène pour chaque rat . L'homogénat est centrifugé à 3000 t/min pendant 15 minutes. Le surnageant obtenu est récupéré puis conservés à -20°C. Cette surnageant est utilisé pour le dosage des paramètres de stress oxydatif.

b. Dosage des protéines tissulaires : Les protéines tissulaires ont été déterminés suivant une méthode colorimétrique par un spectrophotomètre en utilisant le bleu de Comassie qui est réagi avec les groupements amines (-NH₂) 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). L'absorption est mesurée à 595nm (Bradford, 1976).

c. Mesure du malone-dialdehyde (MDA)

✚ Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique. La réaction entraîne la formation d'un complexe de couleur rose entre deux molécules d'acide thiobarbiturique qui peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 532 nm (Yagi, 1976).

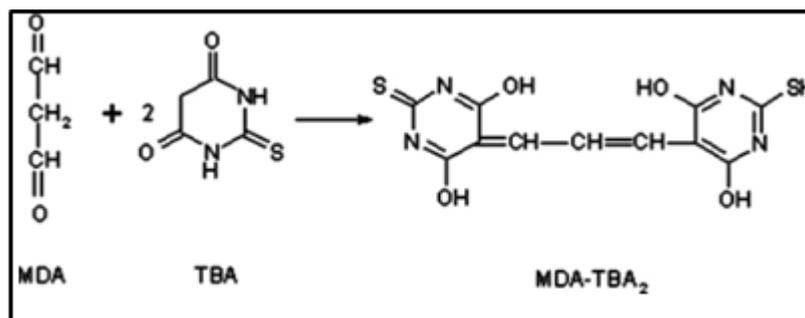


Figure 23: Figure représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA (Ligor et al., 2011).

✚ Protocol

Pour le réactif, 20g d'acide trichloroacétique (TCA); 375 mg d'acide thiobarbiturique (TBA); 0,01g de Butylhydroxytoluène (BHT); 25 ml de Chlorure d'hydrogène (HCl) 1N et 50 ml d'eau distillée ont été introduit dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain Marie de type Nuve NB9, jusqu'à dissolution complète du TBA, puis transférée dans une fiole de 100 ml et complété le volume par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Le dosage du MDA se fait par prélèvement de 100ul d'échantillon (homogénat) et 400ul de réactif TBA dans des tubes à essai en verre qui seront fermé hermétiquement et chauffer au bain Marie à 100° C pendant 15 minutes, puis refroidis dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Après centrifuger à 3000 tr/mn pendant 5 minute, l'absorbance du surnageant est déterminée à une longueur d'onde de 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre .

La concentration de la substance réactive à l'acide thiobarbiturique (TBARS) a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($\epsilon = 1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimé en μmol .

$$\text{MDA } (\mu\text{mol/mg de prot}) = (\text{Do échantillon}/1.53 \times 10^5)/\text{mg de prot}$$

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

✚ Principe

Les glutathion-S-transférases appartiennent à une famille d'enzymes multifonctionnelles essentiellement cytosoliques, impliqués dans le transport et la biosynthèse intracellulaire. Elles catalysent des réactions de conjugaison entre un peptide endogène, en

présence d'un cofacteur le glutathion, et des molécules réactives comportant des sites électrophiles. La conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle; 1-S-Glutathionyle 2-4 Dinitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST. La technique que nous avons utilisée pour doser l'activité de GST est celle de Habig et al (1974). Elle mesure la cinétique de formation entre un substrat modèle, le chlorodinitrobenzène (CDNB) et le glutathion, qui absorbe la lumière à 340 nm

Mode opératoire

Les échantillons sont homogénéisés dans 1 ml de tampon phosphate (0.1M, pH6). L'homogénat est centrifugé à 1400 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes. Le dosage consiste à faire réagir 200 µl du surnageant avec 1,2 ml du mélange CDNB. La lecture des absorbances est effectuée toutes les minutes pendant 5 minutes à une longueur d'onde de 340nm dans un spectrophotomètre UV/visible contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité du surnageant.

L'activité de la GST exprimée en nanomoles de C-DNB par minute par milligramme de protéines (nmol C-DNB/min/prot) selon la formule suivante :

$$\text{GST (nmol C-DNB/min/mg prot)} = \frac{\Delta \text{ DO échantillon} - \Delta \text{ DO Blanc}}{\epsilon \times L \times \text{mg prot}}$$

▪ $\Delta \text{ DO échantillon} - \Delta \text{ DO blanc}$: moyenne des DO des échantillons par minute –moyenne des DO des Blancs par minute

▪ ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB, $\epsilon_{\text{CDNB}} = 9.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

▪ L : Trajet optique de la cuve = 1cm.

c. Dosage de l'acétylcholinestérase (AChE) cérébral

La mesure de l'activité de L'AChE a été évaluée selon la méthode (**Ellman ,1961**). Ainsi, l'acétylcholinestérase contenue dans la fraction des tissus va réagir avec l'acétylthiocholine (ASCh) en libérant l'acétate et la Thio choline (SCh). Cette dernière réagit à son tour avec le 5-5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoate) (DTNB) en donnant du TNB produit de couleur jaune qui est absorbée à 412 nm et dont la concentration est proportionnelle à la quantité d'enzymes présente dans le milieu. Brièvement, 50µl de surnageant sont ajoutés au 50 µl de l'acétylthiocholine (ASCh), 50 µl 5-5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoate) (DTNB) et

1000µl Tampon phosphate (PBS) (0.1 M, pH 7.4). La lecture de l'absorbance se fait à 410 nm à un intervalle de temps de 15 min (lecture de la DO chaque 3min) contre la solution blanc. L'activité de l'AChE en nano moles par minutes par milligrammes de protéines se calcule selon la formule suivante :

$$\text{AChE} = \frac{\Delta D_o / mn \times 1000 \times (\text{Volume total} / \text{volume échantillon})}{13.6 \times 0.779 \times \text{mg de protéines}}$$

$\Delta DO/min$: variation de la densité optique par minute

0.779 : longueur en cm du puits

1.2.9. Analyse statistique : Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et histogrammes. Le traitement statistique des résultats est exploité en réalisant une analyse de variance à un facteur contrôle (ANOVA), le test de Tukey a été utilisé pour comparer les groupes traités avec le groupe témoin et avec le groupe fenthion. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique Minitab 17.1 et Excel 16.0 (Microsoft, Inc.). Le niveau de signification statistique était fixé à $p < 0,05$.

*: Différence significative ($p \leq 0.05$)

** : Différence hautement significative ($p \leq 0.01$)

*** : Différence très hautement significative ($p \leq 0.001$).



Résultat

2. RESULTATS

2.1. Etude des paramètres biologiques

2.1.1. Effet du Fenthion et l'*Ephédra alata alenda* sur l'évolution pondérale

Nos résultats montrent une diminution du poids corporel chez les lots traités aux fenthion, Ephedra et traitement combinée comparativement au lot témoin.

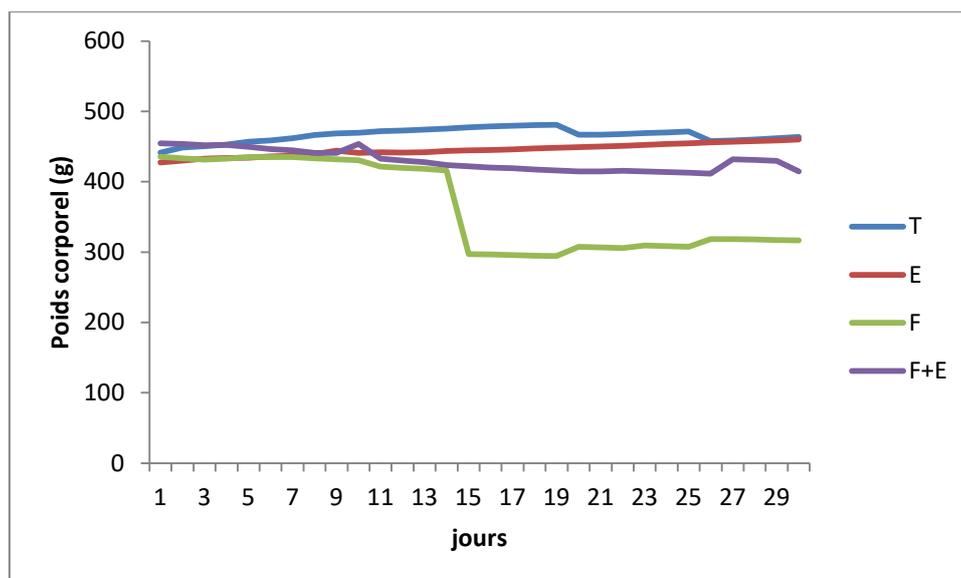


Figure 24: Variation du poids corporel chez rats témoins et les rats traités.

2.1.2. Effet du Fenthion et l'*Ephédra alata alenda* sur les poids relatif de certains organes

Nos résultats mettent en évidence l'évolution des poids relatif (PR) du foie et du cerveau chez les rats témoins et les rats traités. Concernant le poids relatif du foie, les résultats obtenus montrent qu'il y a eu une augmentation significative ($p \leq 0.01$) chez les groupes traités par le fenthion comparativement au groupe témoin. Par contre, une diminution non significative a été remarquée chez les rats traités par l'Ephédra par rapport au témoin.

Concernant le poids relatif du cerveau, nos résultats montrent une diminution significative chez le lot traité par le fenthion comparativement au lot témoin et non significative chez les autres lots.

Tableau 05: Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités

Poids relatif des organes (g/100g du poids vif)	T	F	E	F+E
Poids relatif du foie (g/100g)	1,958 ± 0,221	2,259± 0,187 a**	1,729 ± 0,249 a ^{ns}	1,753± 0,165 a ^{ns} , b***
Poids relatif du cerveau (g/100g)	0,441 ± 0,054	0,381 ± 0,034 a*	0,407± 0,039 a ^{ns}	0,418 ± 0,049 a,b ^{ns}

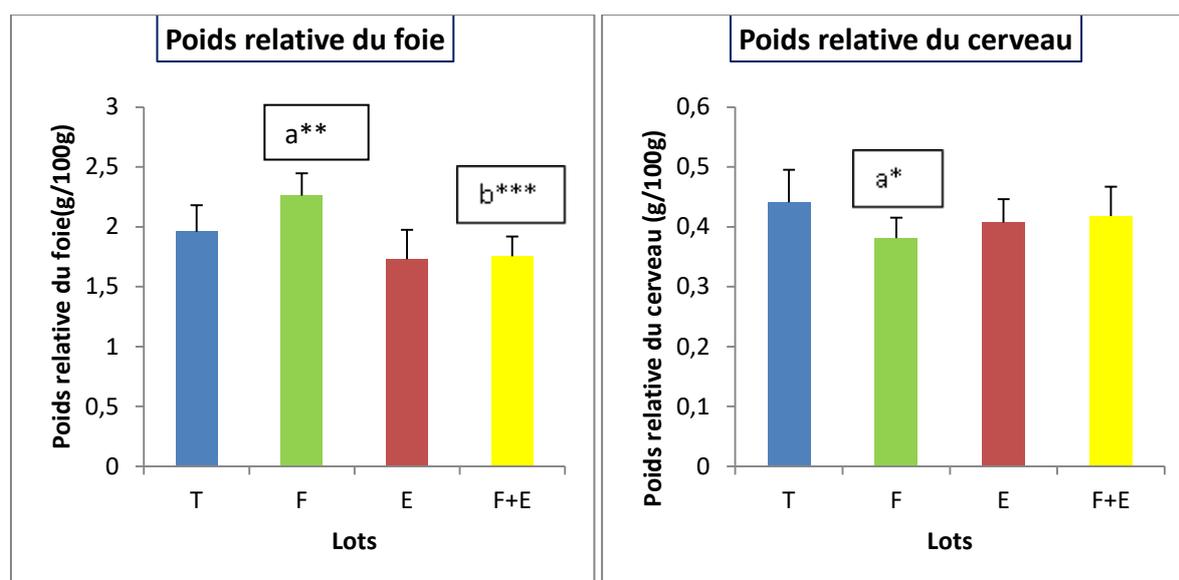


Figure 25: Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités.

(p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 ; ns : non significative (comparaison a vs T; b vs F, n=7)

2.2. Etude des paramètres biochimiques

2.2.1. Effet du Fenthion et l'*Ephédra alata* sur la concentration plasmatiques du glucose et du cholestérol

D'après les résultats obtenus, on observe une augmentation non significative de la concentration plasmatique en glucose chez les lots traités par l'Ephédra et une augmentation significative chez le lot traité par le fenthion ($p < 0.05$) et lot de combinaison Fenthion+ Ephédra ($P < 0.01$) comparativement au lot témoin.

Concernant le taux du cholestérol, nous avons enregistré une diminution significative ($P < 0.01$) chez le lot traité par l'extrait de l'Ephédra par rapport au témoin et une augmentation significative chez les lots traités par le fenthion ($P < 0.01$) comparativement au témoin. Chez le traité par éphédra +fenthion, une diminution significative a été remarque ($p < 0.05$) par rapport le lot fenthion.

Tableau 06: Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
Glycémie (g/l)	1,095 ± 0,053	1,237 ± 0,154 a*	1,100 ± 0,062 a ^{ns}	1,285 ± 0,162 a**, b ^{ns}
Cholestérol (mg/dl)	0,740 ± 0,079	1,192 ± 0,375 a**	0,578 ± 0,075 a**	0,808 ± 0,197 a ^{ns} , b*

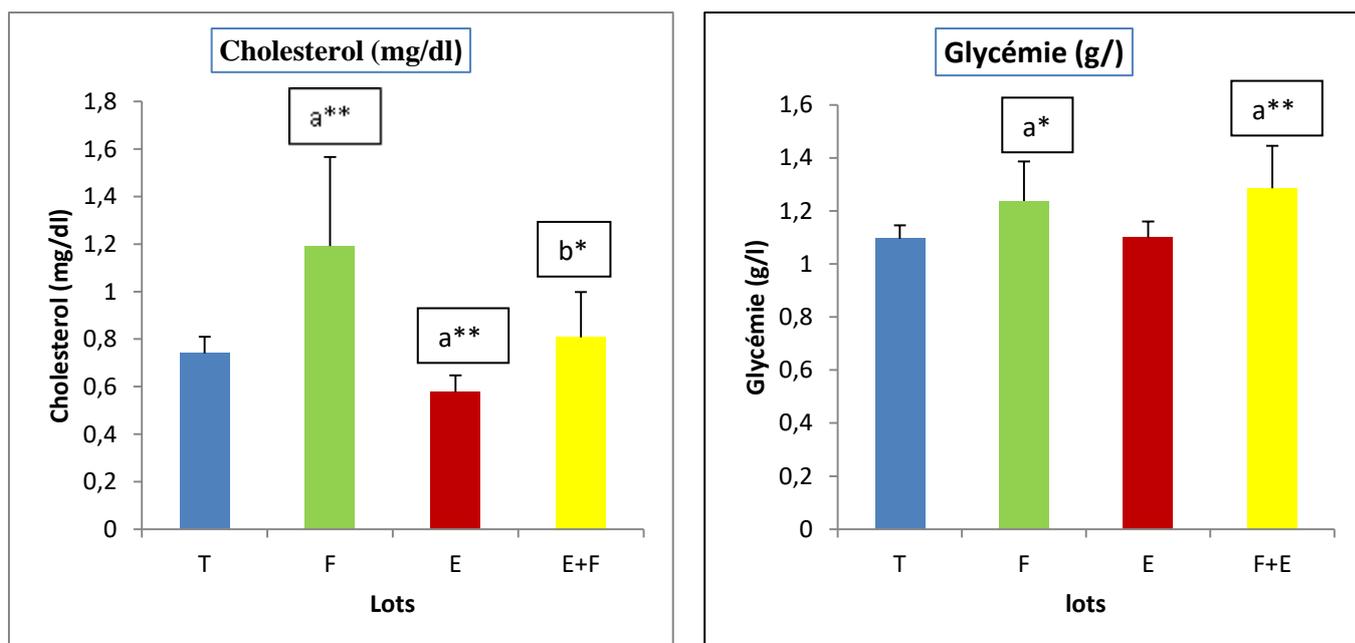


Figure 26: Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités.

($p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns : non significative (comparaison : a vs T; b vs F, $n=7$))

2.2.2. Effet du fenthion et d'*Ephédra alata alenda* sur certains Biomarqueurs plasmatiques de la fonction hépatique

2.2.1.1. Activités des transaminases

Pour l'activité de l'aspartate amino-transférase (ASAT), les rats traités au fenthion montrent une augmentation significative ($p < 0.01$) par rapport aux témoins. Cependant, un traitement à la plante Ephédra a diminué significativement ($p < 0.05$) cette activité.

Concernant, l'activité de l'alanine amino-transférase (ALAT), les rats traités au fenthion ($p < 0.01$) et à l'Ephédra ($p < 0.05$) et au mélange ($p < 0.05$) montrent une augmentation significative par rapport aux témoins.

Tableau 07: Variation des transaminases chez le lot témoin et les lots traités

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
ASAT (UI/l)	58,49 ± 7,99	79,13 ± 17,35 a**	54,28 ± 13,78 a ^{ns}	61,20 ± 6,68 a ^{ns} , b*
ALAT (UI/l)	95,89 ± 9,01	137,43 ± 28,24 a**	84,10 ± 7,36 a*	139,11 ± 58,46 a*, b ^{ns}

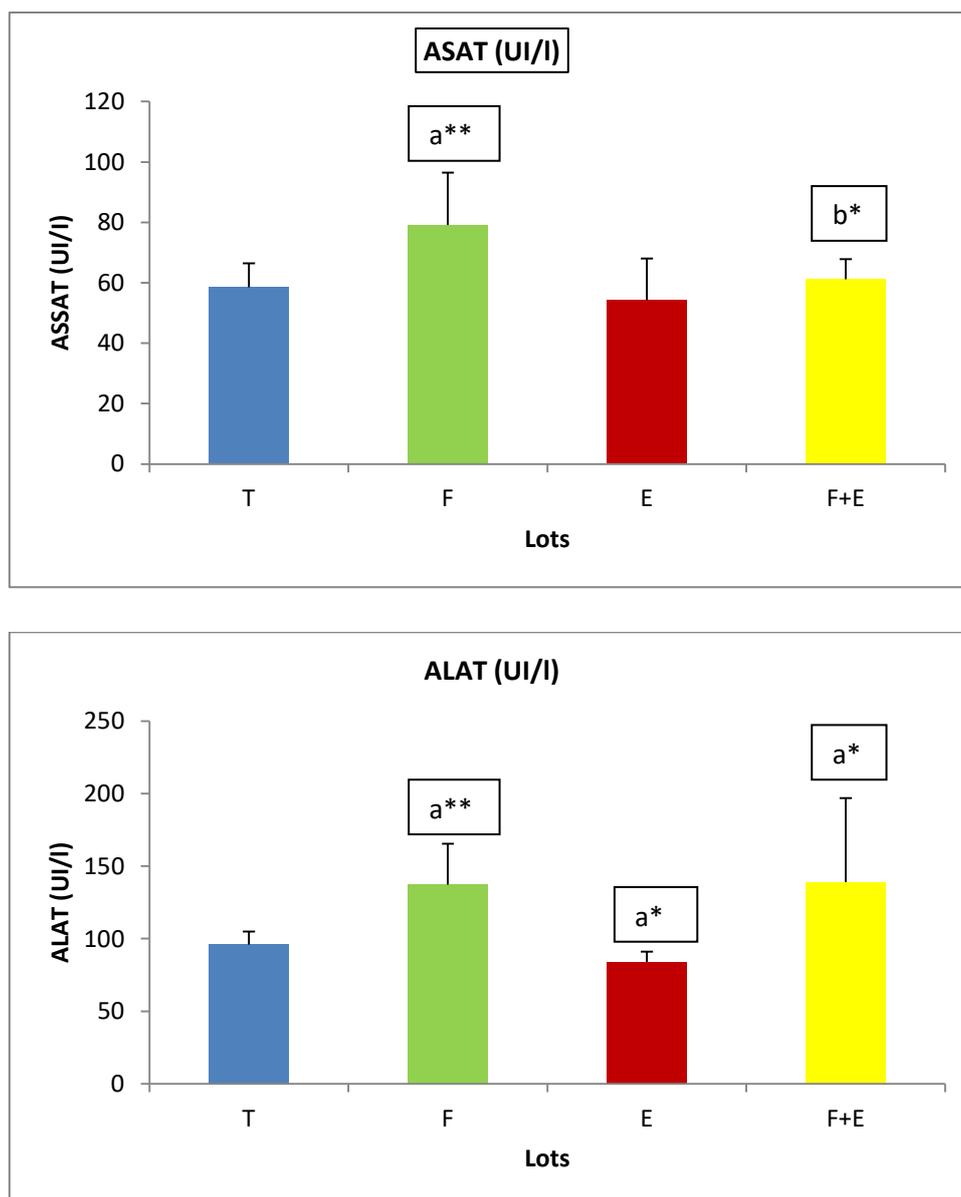


Figure 27: Variation de l'activité des ALAT et ASAT chez les rats témoins et traités.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns : non significative (comparaison : a vs T ; b vs F, n=7)

2.2.3. Effet du Fenthion et d'*Ephédra alata alenda* sur l'activité cholinestérasique

Nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0.01$) de l'activité cholinestérasique chez le lot du fenthion ($p < 0.01$) et lot de combinaison ($p < 0.05$) et non significative par l'Ephédra ($p < 0.05$) comparativement aux témoins.

Tableau 08: Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités.

Parameters/lots	T	F	E	F+E
Acetylcholine (nmol/min/mg protéines)	0,061 ± 0,026	0,022 ± 0,010 ** a	0,054 ± 0,020 a ^{ns}	0,033 ± 0,01 *a, b ^{ns}

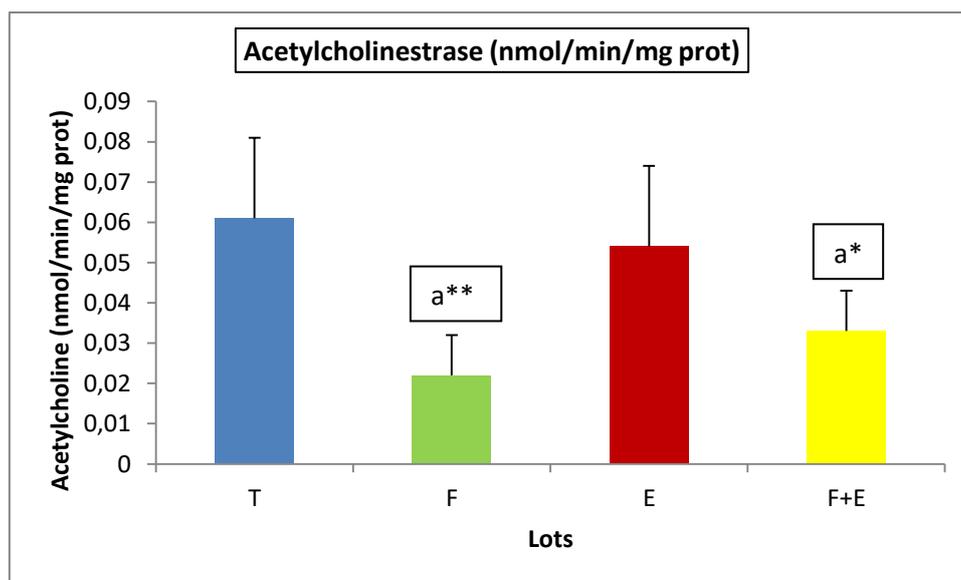


Figure 28: Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns :non significative (comparaison : a vs T ; b vs F, n=7).

2.2.4. Effet du Fenthion et d'Ephédra alata sur le statut redox cérébral

a. Taux du malondialdéhyde (MDA)

Nous avons constaté une élévation significative de l'MDA cérébral ($p \leq 0.01$) chez les rats recevant le fenthion par rapport au groupe témoin, par contre le traitement par la plante a atténué significativement cette élévation comparativement avec le groupe fenthion ($p \leq 0.05$).

b. Activité de la glutathion S transférase (GST)

L'analyse statistiques de nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0.01$) de la glutathion-s-transférase (GST), et une augmentation significative chez le lot traité par l'éphédra ($p < 0.05$) comparativement aux témoins.

Intéressement, le lot de traitement combine E+F a modulé significativement ($p < 0.01$) cette diminution de la GST comparativement au lot Fenthion.

Tableau 09: Variation du taux de l' MDA et GST cérébraux chez le lot témoin et les lots traités.

Paramètres/lots	T	F	E	E+F
MDA (nmol/mg prot)	0,237 ± 0,054	0,377 ± 0,083 a**	0,249 ± 0,064 a ^{ns}	0,282 ± 0,107 a ^{ns} , b*
GST (nmol/min/mg port)	0,213 ± 0,075	0,123 ± 0,010 a**	0,288 ± 0,049 a*	0,205 ± 0,071 a ^{ns} , b**

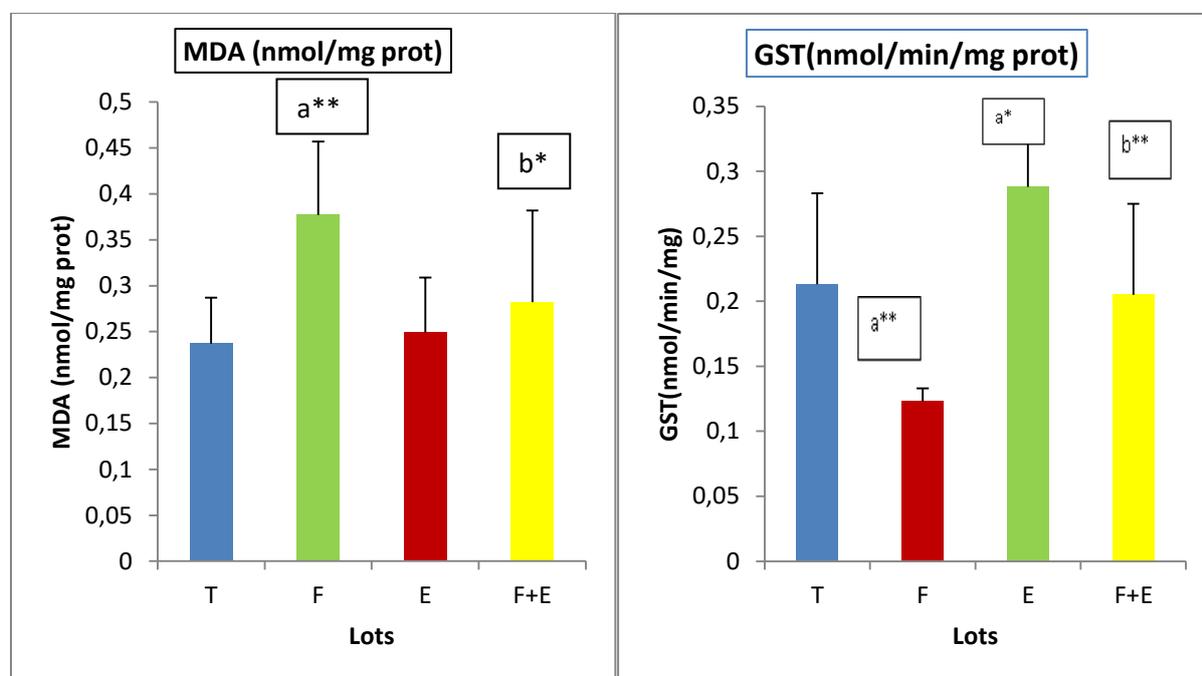


Figure 29: Variation des MDA et GST chez le lot témoin et lots traités.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns :non significative (comparaison : a vs T ; b vs F, n=7).

2.4. Etude comportementale

2.4.2. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata alenda sur les paramètres du teste de labyrinthe en croix surélève

Les résultats des rats traités au fenthion montrent une augmentation significative ($p < 0.001$) du temps passé dans les bras fermés et dans leurs partie proximale ($p < 0.001$) ainsi que le nombre d'entrée dans ces bras ($p < 0.01$) comparativement au témoins par contre, une diminution significative ($p < 0.001$) du temps passé dans les bras ouverts ($p < 0.001$) et dans leurs partie proximale ($p < 0.001$) ainsi que le nombre d'entrée dans ces bras ($p < 0.01$) comparativement au témoins. Cependant, un traitement à la l'Ephédra a modulé le temps d'exploration dans les deux bras.

Concernant, le nombre de redressements, les rats traités au fenthion montrent une diminution significative du nombre de redressements ($p < 0.001$) par rapport aux témoins. Cependant, un traitement combiné a prévenu cette diminution avec une différence très significative ($p < 0.05$) par rapport aux rats traités au fenthion.

Tableau 10: Variation des paramètres de l' EPM chez le lot témoins et les lots traités.

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
Temps passé au centre (sec)	13,286 ± 2,812	34,00 ± 4,61 a***	1,28 ± 7,78 a*	22,14 ± 5,08 a**, b***
Temps passé dans les bras ouverts (sec)	173,71 ± 4,64	23,14 ± 6,57 a***	176,71 ± 7,54 a ^{ns}	85,57 ± 22,16 a**, b***
Temps passé dans la partie distale du bras ouverts (sec)	66,42 ± 3,99	3,00 ± 1,52 a***	79,143 ± 12,335 a*	39,14 ± 18,34 a**, b***
Temps passé dans la partie proximale du bras ouverts (sec)	25,571 ± 4,995	7,429 ± 1,618 a***	37,143 ± 9,940 a**	14,57 ± 7,656 a**, b*
Nombre d'entrée au bras ouverts	1,428 ± 0,534	0,428 ± 0,534 a**	1,000 ± 0,577 a ^{ns}	0,857 ± 0,690 a, b ^{ns}
Temps passé dans les bras fermé (sec)	86,86 ± 4,45	239,43 ± 8,26 a***	87,57 ± 11,94 a ^{ns}	196,43 ± 4,27 a**, b***

Temps passé dans la partie proximale du bras fermé (sec)	49,857 ± 3,078	6,143 ± 2,610 a***	57,85 ± 11,08 a ^{ns}	11,14 ± 2,91 a***, b**
Temps passé dans la partie distale du bras fermé (sec)	31,29 ± 4,89	201,86 ± 4,22 a***	34,00 ± 8,165 a ^{ns}	161,71 ± 12,22 a***, b***
Nombre d'entrée au bras fermé	2,571 ± 0,786	1,571 ± 0,786 a*	2,00 ± 0,81 a ^{ns}	1,428 ± 0,534 a**, b ^{ns}
Nombre de redressement	7,167 ± 1,472	3,00 ± 2,00 a***	6,00 ± 2,00 a ^{ns}	4,143 ± 0,900 a**, b*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ns : non significative (comparaison : a vs T ; b vs F, n=7).

2.4.3. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata sur les paramètres du teste des champs ouverts

L'analyse statistique des différentes variables mesurés dans ce test a révélé une différence significative entre les groupes traités. Nous avons noté une diminution significative dans les groupes traitées par fenthion par rapport au groupes témoins en ce qui concerne la distance totale parcourue ($p < 0.001$), temps passé au centre ($p < 0.001$) et le nombre d'entrée au centre ($p < 0.01$) et le nombre de redressement ($p < 0.05$), Cependant, le traitement combiné (E+F) a prévenu cette augmentation avec une différence significative ($p < 0.001$) par rapport aux rats traités au fenthion.

Par contre, nous avons enregistré une augmentation significative du temps d'immobilité ($p < 0.001$) et du temps passé au périphérique ($p < 0.001$) comparativement aux témoins. Le traitement combiné fenthion + Ephedra a atténué cette augmentation de manière significative ($p < 0.001$) comparativement au lot fenthion.

Intéressamment, aucune différence significative n'a été notée entre les rats du traitement combiné et les rats témoins.

Tableau 11: Variation des paramètres de l'OF chez le lot témoin et les lots traités.

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
Distance totale parcourue (cm)	569,43 ± 132,87	222,00 ± 17,73 a***	631,9 ± 138,5 a ^{ns}	412,0 ± 69,1 a**, b***
Temps d'immobilité	178,83 ± 4,54	267,71 ± 7,36	170,00 ± 8,81	198,86 ± 11,44

(sec)		a***	a*	a**, b***
Temps passé dans la périphérie	200,57 ± 6,55	235,57 ± 7,09 a***	202,29 ± 19,85 a ^{ns}	214,71 ± 8,92 a**, b***
Temps passé au centre	32,333 ± 3,327	8,00 ± 2,44 a***	31,714 ± 4,461 a ^{ns}	18,714 ± 6,849 a**, b***
Nombre de redressement	10,286 ± 3,147	6,429 ± 3,155 a*	11,000 ± 2,380 ns	7,143 ± 2,610 ns
Nombre d'entrés au centre	2,428 ± 0,786	1,428 ± 0,534 a**	1,714 ± 0,488 a ^{ns}	1,571 ± 0,534 a, b ^{ns}

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ ns ; non significative (comparaison : a vs T ; b vs F , n=7).

2.4.5. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata alenda sur les paramètres du teste de la nage forcée

D'après nos résultats, le traitement des rats par le fenthion induit une augmentation significative ($p < 0.001$) du temps d'immobilité comparativement au témoin. Ainsi, le traitement combiné E+F a diminué remarquablement cette augmentation ($p < 0.001$) par rapport le groupe fenthion.

Concernant le temps de nage et d'escalade, les rats traités au fenthion montrent une diminution significative ($p < 0.001$) du temps de nage et d'escalade ($p < 0.001$) par rapport aux témoins. Un traitement à l'Ephédra a augmenté remarquablement le temps de nage et d'escalade de manière significative comparativement au groupe fenthion.

Tableau 12: Variation des paramètres de la nage forcée chez le lot témoins et les lots traités.

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
Temps de la nage (sec)	42,143 ± 11,320	18,714 ± 3,352 a***	66,57 ± 21,27 a*	35,14 ± 12,90 a ^{ns} , b**
Temps d'immobilité (sec)	132,00 ± 6,86	226,43 ± 12,53 a***	120,14 ± 20,10 a ^{ns}	151,57 ± 36,66 a ^{ns} , b**
Temps d'escalade (sec)	44,86 ± 11,20	25,42 ± 4,31 a***	56,86 ± 16,64 a*	35,71 ± 11,97 a ^{ns} , b**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (comparaison : a vs T ; b vs F , n=7)

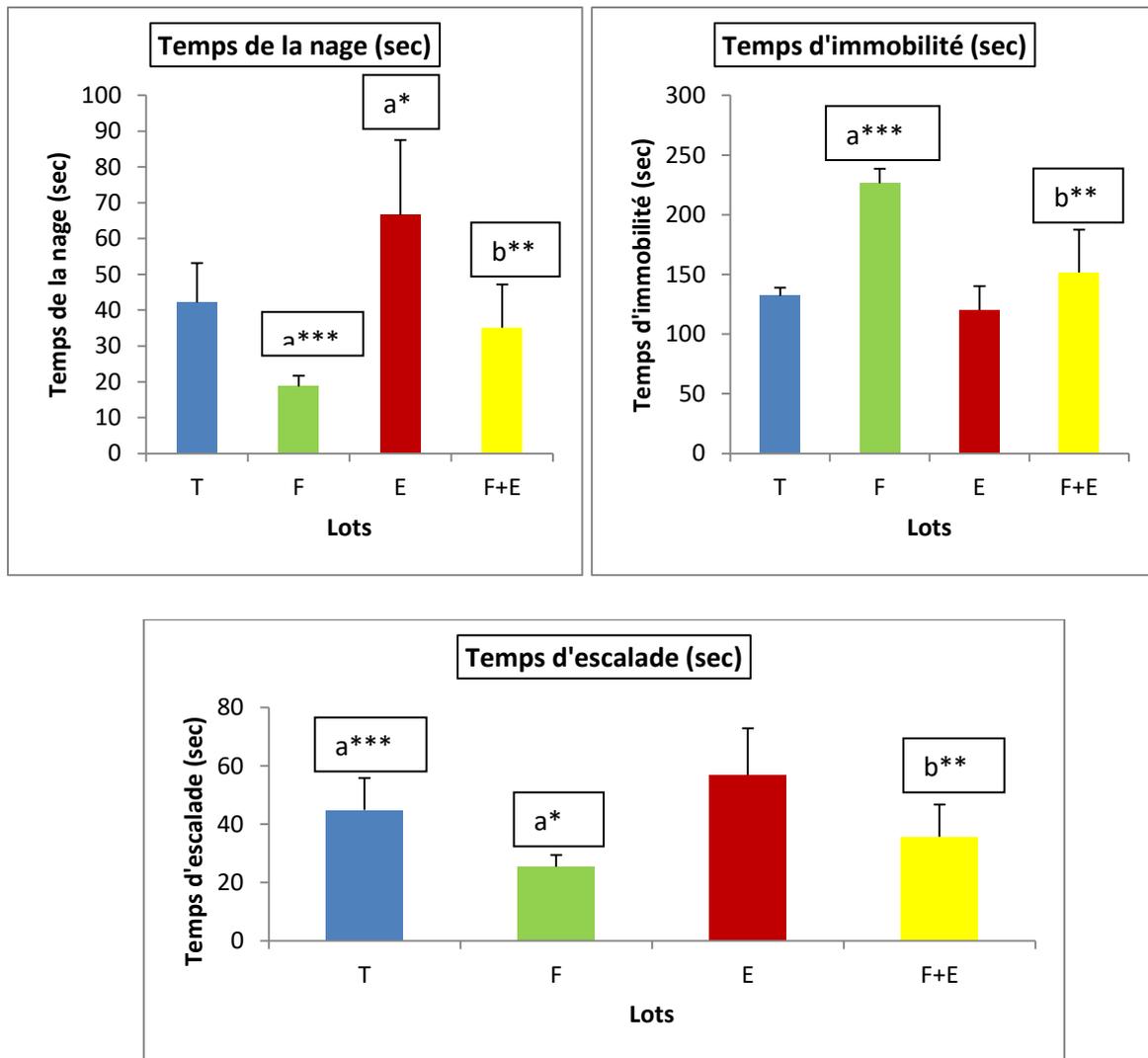


Figure 30: Effet du fenthion et Ephédra alata sur les paramètres de la nage forcée

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (comparaison : a vs T ; b vs F , n=7)

A decorative border consisting of a thick black outer line and a thinner black inner line, both with a white space between them. At each of the four corners, there is a black square containing a white six-petaled floral motif.

Discusión

3. DISSCUSSION

3.1. Effet du fenthion et *l'Ephedra alata alenda* sur le poids corporel

Pour déterminer les effets des pesticides sur un individu ou un compartiment d'individu, il est nécessaire de disposer de modèles biologiques représentatifs du milieu étudié (**Druart, 2011**), ces derniers ne sont d'autres que des espèces sensibles aux variations physicochimiques de leur milieu et surtout à toute forme de pollution (eau, sol, atmosphère) dont leur sensibilité vis-à-vis des xénobiotiques variés tels que les pesticides (**Abid, 2016**).

Dans cette étude nous sommes intéressés à l'effet d'insecticide appartenant à la famille des organophosphorés (fenthion) sur les paramètres biologique et biochimiques des rats males Wistar après exposition à une dose de 1mg/kg/j pendant 30 jours.

On remarque, une diminution du poids corporel chez les lots traités par le Fenthion, l'Ephedra et le mélange comparativement au lot témoin. A partir de ces résultats, le pesticide et la plante font diminuer la croissance corporelle par rapport à celle des témoin, cet effet peut être expliqué par leur action sur le transport des éléments nutritifs (les acides aminés, le glucose et les minéraux essentiels comme le zinc, le magnésium, le fer...) (**Dieter et al, 1988 ;Cempel et Janicka, 2002**). 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 plus, la chute corporelle est due en premier à une diminution de la masse grasse suivie de celle de la masse maigre. Elle représente la conséquence ultime d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports qui sont inférieurs aux dépenses énergétiques (**Ritz et al., 2007**). Nos résultats sont en accord avec des études antérieures réalisées sur des rats adultes traités par des insecticides ont montré également une diminution significative de leurs poids corporels (**El-Demerdash et al., 2004; Saoudi et al.,2011 Medjdoub,2013 Mossa et al, 2014, Anadn et al. (1991) ; Bourbia (2013) ; Bouhali, 2015, Wayland, 2015**). Contrairement à nos résultats, (**Bhaskar et Mohanty 2014**) ont trouvé que la co-exposition au mancozeb et imidaclopride à des faibles doses provoque un gain significatif de poids corporel relatif.

Aussi, l'addition d'*Ephédra alata* aux rats a engendré une diminution de poids corporel par rapport aux groupes témoins, ce ci est en accord avec l'étude de **Boozer et al. (2001)** qui affirme que *l'Ephédra alata alenda* favorise la perte de poids. L'effet anti-obésité de

Ephedra a été attribué à l'éphédrine; un alcaloïde majoritaire trouvé dans le genre *Ephedra*, classé comme un agent thermogénique ayant une fonction de stimulation sur le nerf sympathique. Cet effet stimulant provoque une augmentation du taux métabolique basal qui contribue à la perte de poids (Shekelle *et al.*, 2003 ; Tiss et al, 2020).

3.2. Effet du Fenthion et *l'Ephédra alata alenda* sur les poids relatif du foie

Nous remarquons une augmentation de poids relatif de foie chez les rats traités par le fenthion comparativement aux témoins. Ceci est expliqué par l'hypertrophie tissulaire du foie causée par le fenthion d'une part, et par leurs accumulations dans cet organe cible de détoxification d'autre part, aussi l'augmentation de la circulation en raison des demandes accrues pour la détoxification des composés toxiques (Zama *et al.*, 2005). En outre, il désigne l'augmentation de la masse cellulaire ou de la densité cellulaire (Abston *et al.*, 1976). Il a été montré que le xénobiotique a provoqué une augmentation des taux de la bilirubine directe et totale dans le sang, ce qui peut être expliqué par un mauvais fonctionnement du foie qui ralentit leur évacuation dans la bile (Robinson, 1990). Nos résultats sont en accord avec celles de (Bouhali, 2015 ; Wayland, 2015).

Dans notre étude le poids relatif du foie a diminué chez le lot traité par *Ephedra* et lot de combinaison, ceux-ci pourraient être expliqués par la diminution du poids corporel chez ces lots due à l'accélération du métabolisme de dégradation des lipides sous l'action de *l'Ephédra alata* (Murray, 1995).

Le foie joue un rôle important dans le métabolisme pour maintenir le niveau d'énergie et la stabilité structurelle du corps. C'est également un site de biotransformation par lequel un composé toxique a été transformé sous une forme moins nuisible en une toxicité réduite. Toute diminution du poids du foie est considérée comme un paramètre de risque sensible, conduisant à une réduction de la toxicité (Hodgson, 2004; Guyton & Hall, 2006 ; Gathwan *et al.*, 2006), c'est ce qui clarifie la diminution de poids relative de foie pour les lots traités par 1mg/kg du fenthion et par 300mg/kg d'extrait aqueux d'*Ephedra alata alenda*.

3.3 .Effet du Fenthion et *l'Ephédra alata alenda* sur les poids relatif du cerveau

Nous avons également observé une diminution du poids relatif du cerveau pour les rats traités au fenthion par rapport aux rats témoins et à *l'Ephédra alata* et la combinaison Fenthion+*Ephédra*.

Certains auteurs rapportent que cette diminution du poids cérébral peut aussi être due au retard de la maturation neuronale résultat de la rupture vasculaire, ainsi que la baisse du poids des différentes structures cérébrales (cortex, cervelet et hippocampe) pouvant être traduite sur

le plan cellulaire par un accroissement de la couche moléculaire de cerveau, de la densité des cellules granulaires et de l'arborisation dendritique (Sidhu et nehr, 2004).

3.4. Effet du Fenthion et *l'Ephedra alata alenda* sur la concentration plasmatiques du glucose et du cholestérol

Concernant le taux du glucose, on observe une augmentation non significative de la concentration plasmatique en glucose chez les lots traités par *l'Ephedra* et une augmentation significative chez le lot traité par le fenthion. Ceci est dû à l'effet du fenthion qui active l'hypothalamus pour produire la corticolibérine (CRH). Ce dernier stimule l'hypophyse pour libérer l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui est un activateur de glandes surrénales pour la production et la sécrétion de cortisol dans le sang (Pourramzanzidesaraei *et al.*, 2013). Le cortisol a de nombreuses actions dont certaines conduisent à l'élévation de la glycémie (Jacotot et Campillo, 2003). Ce qui explique le plus probable les résultats de glycémie. La plante a provoqué aussi une augmentation mais de manière non ceux-ci pourraient expliquer pourquoi cette plante est déconseillée pour les diabétiques (Fetrow et Avila, 1999).

Concernant le taux du cholestérol, nous avons enregistré une augmentation significative chez les lots traités par le fenthion comparativement au témoin, cela est expliqué à l'effet du pesticide sur la perméabilité de la membrane des cellules du foie (Yousef *et al.*, 2006). En outre, l'augmentation des niveaux du cholestérol sérique total peuvent aussi être dû à l'obstruction des canaux biliaires du foie, ce qui réduit ou arrête la sécrétion du cholestérol dans le duodénum (Zaalouk *et al.*, 2000; Ogütçü *et al.*, 2008, Bouhai, 2015). L'augmentation du taux de cholestérol sérique peut être un signe de dommages du foie.

Une diminution du cholestérol est enregistrée chez le lot traité par *l'Ephedra alata*, cela est expliqué par le rôle de l'éphédrine qui augmente le taux du métabolisme réducteur des tissus adipeux, ces résultats concordent avec ceux de Murray, (1990).

3.5. Effet du Fenthion et *l'Ephedra alata alenda* sur l'activités des transaminases

Les enzymes sériques ALAT, ASAT sont des enzymes synthétisées au niveau du cytoplasme de la cellule et déchargées dans la circulation en cas des cellules endommagées (Singh *et al.*, 1998, Ozturk *et al.*, 2009). Nos résultats montrent qu'il y a une augmentation significative de l'activité des transaminases chez le lot exposé au fenthion par rapport au lot témoin, ces résultats peuvent indiquer des changements dégénératifs et nécrotiques dans le foie (El-Nekeety *et al.*, 2009). Les organophosphorés peuvent provoquer l'augmentation de l'activité des ASAT et ALAT (Sharma *et al.*, 2005). La perturbation de la fonction de transport des hépatocytes en tant que résultat d'une lésion hépatique provoque la fuite

d'enzymes à partir de cellules en raison d'une altération de la perméabilité membranaire (**Fan et al., 2009**). Cette augmentation indique aussi la présence d'une nécrose et des réactions inflammatoires (**Kuzu et al., 2007; Navarro et al., 1993**). Plusieurs études ont rapporté la perturbation des transaminases et de la phosphatase alcaline suite à l'exposition aux organophosphorés (**Tarek et al., 2013 ; Gokce Uzun et Kalender, 2013**). Selon **Kerem et al. (2007)**. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (**Merzouk et al., 2013 ; Bouhali, 2015, ;Tarek et al.,2013; Gokce Uzun et Kalender,2013 ;Kerem et al.,2007**).

Le traitement des rats exposés au fenthion par l'extrait de *Ephedra alata alenda* a atténué les niveaux élevés des transaminase, ceci est due à l'effet hépatoprotecteur de cette plante (**Dogan E, Inglesi-Lotz R 2020**). De plus, **Wu et al (2014)** ont rapporté que la pseudoéphédrine/éphédrine a une activité anti-inflammatoire efficace contre l'insuffisance hépatique aiguë induite par la D-galactosamine/lipopolysaccharide chez le rat, et cet effet anti-inflammatoire est produit par l'inhibition du TNF- α

3.6. Effet du Fenthion et *Ephedra alata alenda* sur l'activité cholinestérasique

D'après les résultats obtenus de cette étude, l'exposition des animaux au fenthion induit une diminution de taux de l'Acétylcholinestrase dans le cerveau par rapport les témoins, ceci est due à l'inhibitrice par le fenthion. Le site cible des divers pesticide, à action neurotoxique est principalement l'acétylcholinestérase. L'inhibition irréversible de l'AChE par les OP conduit à une accumulation de l'acétylcholine dans les synapses neuronales induisant un état de stress cholinergique et ainsi la dépréciation ultérieure de nombreuses fonctions du corps (**Bartling et al., 2007**). Selon **Tandon et al. (1994)**, les rats Lang-Evans adultes traités à une seule dose de fenthion (100mg/kg par voie sub-cutanée) ont montré une inhibition forte de l'activité de l'AChE au niveau du cortex préfrontal et rétinale, cette inhibition persistait significative même au jour 56 après le traitement aigu. Dans la même étude, la perte pondérale chez les rats restait en diminution durant la première semaine, ce qui révèle la persistance des effets du fenthion. ces résultats sont en accord avec les travaux de **Monteiro et al., (2019)**, des effets inhibiteurs du fenthion sur l'activité AChE ont été signalés pour d'autres espèces d'insectes et, en tant que modulateur des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, certaines altérations de l'activité AChE étaient attendues. L'Ache représente un biomarqueur de neurotoxicité habituellement utilisé pour révéler l'exposition aux produits chimiques comme les organochlorées, l'inhibition de l'Ache a été fréquemment utilisée en toxicologie, pour diagnostiquer certains contaminants environnementaux tels que le complexe mélanges de polluants, détergents et métaux lourds.

Dans un modèle développemental, les rats prénatalement exposés au fenthion ont aussi montré une inhibition drastique de l'activité cholinestrasique cérébrale associée aux changements comportementaux, oxydatifs et histopathologiques (Benamara *et al.*, 2014).

3.7. Effet du Fenthion et d'*Ephedra alata* sur le statut redox cérébral

Dans la présente étude, le taux de MDA a été augmenté, tandis que l'activité de l'antioxydant GST au niveau du cerveau a été réduite dans le groupe traité par le fenthion. Ces résultats peuvent être expliqués par l'accumulation des radicaux libres, générés par le Fenthion, ce qui se traduit par une peroxydation lipidique dans le tissu nerveux. Par contre, nos résultats montrent que le traitement par l'*Ephedra alata* pourrait empêcher l'altération induite par le Fenthion, en jouant un rôle important dans la prévention des complications induites par la peroxydation lipidique.

Il a été montré que l'exposition aux pesticides peut induire un état de stress oxydant (SO) par la production accrue des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule et l'altération des mécanismes de défense antioxydante ; y compris la détoxification et les enzymes de balayage, ou augmentation de la peroxydation lipidique suite à l'interaction entre les ERO et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (Abdollahi *et al.*, 2004). Plusieurs recherches sur des animaux d'expérience ont rapporté que le stress oxydant joue un rôle important dans la toxicité de divers pesticides, y compris les organophosphorés (Possamai *et al.*, 2007).

La peroxydation lipidique (LPO) est considérée comme le principal mécanisme moléculaire impliqué dans l'endommagement oxydatif des structures cellulaires. Il s'agit d'une réaction en chaîne initiée par l'extraction d'hydrogène ou l'addition d'un radical oxygène, entraînant l'endommagement oxydatif des acides gras polyinsaturés et la production de nombreux aldéhydes (Repetto *et al.*, 2012). Les résultats de la présente étude ont montré que l'exposition des rats fenthion cause l'accumulation de malondialdéhyde (MDA), les principaux produits finaux de la peroxydation lipidique au niveau cytosolique et mitochondrial. L'exposition aux insecticides induit un stress oxydatif (Abdollahi *et al.*, 2004 ; Chemo-Mendoza *et al.*, 2009), et le malondialdéhyde est considéré comme un indicateur du stress oxydatif (Ma *et al.*, 2013, Akande *et al.*, 2014), qui résultent des dommages des radicaux libres sur les composants membranaires des cellules causant des changements dans la structure et la fonction membranaires et mène à la diminution de la fluidité de la membrane et l'inactivation de plusieurs enzymes membranaires (Amin et Hashem, 2012; Halliwell *et*

Gutteridge, 1995). Diverses études indiquent que la production de ROS est un moyen secondaire de la toxicité (**Sidhu et al., 2014**).

Nos travaux sont en accord avec les travaux antérieurs des (**Banerjee 1999, Ajay et al., 2005, Khan et al., 2005 ; Hai et al., 1997; Yurumez et al., 2007; Mansour et Mossa 2011; Bouhali, 2015 ; Raina et al., 2015**).

Nos résultats montre que l'activité GST cérébral a diminué chez les rats exposés au fenthion en revanche on constate une augmentation significative chez le lot traité par *l'Ephedra alata* . La cellule vivante peut se défendre grâce à plusieurs systèmes de détoxification dont le plus important est celui du glutathion qui est un tripeptide jouant un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydatif (**Kaplowitz et al., 1985 ; Masella et al., 2005**). Ce système enzymatique contient également le glutathion S-transférase qui catalyse la réaction entre le glutathion réduit et les substances étrangères, avec la formation des métabolites glutathion-conjugués (**Saka et al., 2011**). L'augmentation de l'activité de ces enzymes antioxydantes peut servir de mécanisme de compensation supplémentaire pour maintenir l'intégrité de la cellule et la protection contre les dommages des radicaux libres (**Boelsterli, 2007**).

Nous avons observé une restauration des activités de l'enzyme antioxydant chez les rats intoxiqués par le fenthion après l'administration des extraits *d'Ephédra alata* qui suggère l'activité antioxydante de cette plante contre les dommages oxydatifs induits par le xénobiotique (**Al-Snafi, 2017, Bourgou et al, 2020**).

3.8. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata sur les paramètres du teste de labyrinthe en croix surélevé

D'après le test d'EPM, nous avons signalé une diminution du temps passé dans les bras ouverts et dans ces parties distales ainsi que le nombre d'entrée et une augmentation du temps passé dans les bras fermés et dans ces parties distales et le nombre d'entrée dans ces bras chez les rats traités au fenthion. La diminution de s'aventurer dans les bras ouverts dans le labyrinthe en croix surélevé est interprétée typiquement par une augmentation de l'anxiété chez le rat (**Elliott et al., 2004**). Cela révèle de l'effet anxiogène du fenthion. Nous pensons par exemple au système gabaergique dont des perturbations du fonctionnement impliquent des troubles de l'anxiété (**Mohler, 2006; Domschke et Zwanzger, 2008**). Le système cholinergique est également connu pour jouer un rôle modulateur dans la régulation de l'anxiété (**File et al., 1998; Ouagazzal et al., 1999**). Selon ce point, la stimulation des récepteurs cholinergiques

peut induire des réponses anxiogènes (**Olausson et al., 1999; Ouagazzal et al., 1999**). De plus, l'anxiété relative aux OP peut résulter du stress oxydatif cérébral et de la neuro-inflammation (**Chen, 2012**).

Le changement de la concentration des neurotransmetteurs est aussi impliqué dans le développement des changements neurocomportementaux (**Oswal et al., 2012**). Dans la littérature, de nombreuses études ont montré les effets anxiogènes des OP comme le diazinon et le malathion (**Fabricio et al., 2005; Maha et al., 2013**). **Tayaa (2014)** a montré que l'exposition à court terme au diazinon provoque des effets anxiogènes chez la ratte Wistar. De plus, **Maha et al (2013)** ont montré que l'exposition subchronique au diazinon montre des effets anxiogènes chez le rat mâle Wistar.

Les résultats de notre étude montrent que *l'Ephedra alata* à un effet anxiolytique chez les rats expose au pesticide. Ceci est peut être due à la richesse de cette plante en flavonoïdes (**Thaipong et al (2006 ;Cao et al., 1997; Williams et al., 2004 ; Karim et al., 2011)**). Les effets des flavonoïdes sur le système nerveux peuvent impliquer plusieurs cibles, y compris les récepteurs synaptiques canaux ioniques (**Elliott et al., 1992; Goutman et al., 2003**). Les récepteurs GABA sont des cibles pharmacologiques de divers produits naturels comme les flavonoïdes (**Hanrahan et al., 2011**). La modulation des récepteurs GABA_A est exercée par les flavonoïdes à travers les différents sites et mécanismes d'action (**Dekermendjian et al., 1999; Gavande et al., 2011**).

En effet, la relation entre l'effet antioxydant et anxiolytique a été confirmé dans plusieurs travaux (**Toumi et al., 2014; Merzoug et al., 2014**). **Amit et al. (2012)** ont suggéré que l'effet anxiolytique de l'extrait de l'Ephedra via sa potentialité antioxydante est due peut être à ses propriétés structurales. Plusieurs travaux ont rapporté la richesse de *l'Ephedra alata* en composés antioxydants (**Nesba et Henka , 2017 ;Chenini et Boumegouas, 2020 ;Djeridane et al. 2006**).

Bien que les études ethnobotaniques prouvent que *l'Ephedra alata* a un effet anxiogène grâce à sa richesse en pseudoalcaloïde (Ephedrine) (**Zang et Navaro, 2016**). Nos résultats prouvent le contraire ; La plante a provoqué une augmentation, de plus en plus remarquable du temps passé au bras ouverts comparativement au groupe fenthion , aucun travail dans la littérature traite l'effet de l'Ephedra sur l'anxiété. Dans le teste de EPM

3.9. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata sur les paramètres du teste des champs ouverts

Au niveau de l'OF, nous avons assisté à une diminution de la distance totale parcourue, diminution du nombre de redressements, diminution du temps passé dans la zone centrale et augmentation du temps passé dans la zone périphérique. L'OF est un test utilisé pour mesurer la motricité, le degré d'anxiété et la réaction émotionnelle (**Prut et Belzung, 2003**). Par conséquent, les rats anxieux ont tendance à passer plus de temps dans les coins et la périphérie de l'appareil plutôt que dans le centre (**Elizalde et al., 2008**). La diminution de la distance parcourue dans l'open field révèle de la diminution de l'activité locomotrice. De plus, la diminution du nombre de redressements indique une dégradation de l'activité exploratoire. Nous pouvons conclure que le fenthion altère les capacités locomotrices et exploratrices du rat. Ceci est due à l'inhibition de l'acétylcholinestrase par le fenthion L'acétylcholine intervient dans le contrôle des muscles par l'intermédiaire des terminaisons neuromusculaires. Apportée en excès au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine peut inhiber les contractions musculaires consécutives à la stimulation du nerf (**Bocquene, 1996**). Les OP exercent leur toxicité par la fixation de ses oxygènes analogues sur l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme neuronale, provoquant ainsi une accumulation de l'acétylcholine endogène dans les tissus nerveux et les organes effecteurs (**Mayer et al., 1991**). En effet, l'accumulation de l'acétylcholine provoque des syndromes nicotiques qui associent des fasciculations musculaires et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés (**Bismuth, 1993**). En outre, l'anxiété et la dépression peuvent aggraver l'hypoactivité exploratoire et ambulatoire dans l'OF. Nos résultats sont en accord avec celles de (**Bouhali 2015 ; Virginia,1995 ; Benamara et al, 2014**)

D'après nos résultats, L'hypoactivité des rats traités au fenthion a été bien modulée par l'Ephedra alata , ceci peut être due à l'élévation du taux d'acétylcholine par la plante. Aucun travail dans la littérature examiner son effet sur l'activité locomotrice.

Par ailleurs, les réseaux dopaminergiques du cerveau sont étroitement associés aux comportements d'exploration, à la vigilance, à la recherche du plaisir et l'évitement actif de la punition (**Guedri, 2014**). Les lésions des zones dopaminergiques se traduisent par un désintérêt pour les stimuli de l'environnement et par une diminution du comportement exploratoire (**Couture et al., 2016**). Il a été montré que l'Ephedrine qui est le principe actif de

l'Ephedrata alata alenda a augmenté les niveaux de dopamine extracellulaire (**Wellman et al, 1998**).

3.10. Effet du Fenthion et *l'Ephedra alata* sur les paramètres du teste de la nage forcée

Au niveau de l'FST, nos résultats montrent clairement une augmentation du temps d'immobilité et une diminution de temps de la nage et d'escalade, indiquant une augmentation de la dépression. Ceci est dû à la dysfonctionnement de la transmission cholinergique induit par le fenthion qui est impliqué dans la physiopathologie de la dépression (**Paykel, 2006**).

Le FST, ou le test de l'efficacité des antidépresseurs représente une situation aversive et stressante où le rat ne peut pas s'échapper et produit l'immobilité, comportement de désespoir (**Porsolt et al., 1977 ; Kirby et Lucki, 1997**). Chez les animaux, l'immobilité est interprétée comme un manque de volonté à survivre et considérée comme un signe de dépression chez la souris et le rat (**Porsolt et al., 1977; Petit-Demouliere et al., 2005**). Dans ce modèle, les rats ou les souris sont obligés de nager dans un espace confiné; après une tentative d'abord frénétique à s'échapper, ils prennent une posture immobile et le début de l'immobilité est beaucoup plus rapide suite à la nage ultérieure. Cet état a été nommé "désespoir comportemental" selon l'hypothèse de l'abondement des animaux l'espoir d'échappement (**Willner, 1990**). Bien que cette procédure est plus utilisée pour valider les médicaments antidépresseurs.

En effet, Le mécanisme de la dépression est assez compliqué (**Garcia-Alloza et al., 2005**). Bien que la recherche psychobiologique sur la dépression traditionnellement concentré sur les neurotransmetteurs, la noradrénaline et la sérotonine (5-HT), le rôle de l'acétylcholine dans ce comportement émotionnel a été étudié. Les mécanismes de neurotransmetteurs cholinergiques centraux ont été impliqués dans la pathogénèse des troubles dépressifs (**Fritze, 1993; Garcia-Alloza et al., 2005**). D'autres facteurs sont aussi possibles, comme les facteurs comportementaux (comme le cas d'un facteur dépressogène) ou bien physiologiques (par exemple, l'élévation des hormones corticosurrénales) (**Prathiba et al., 2000**). D'autres auteurs ont rapporté les crises dépressives associées au stress oxydatif induites aux organophosphorés (**Gupta, 2001**) ou encore l'action de cet OP comme un agoniste au M2 et/ou M4, sous-ensemble de récepteurs muscariniques dans le cortex préfrontal (**Ward et Mundy, 1996**). Des études récentes indiquent que les radicaux libres de l'oxygène et l'oxyde nitrique peuvent être impliqués dans la dépression en raison des actions de ces molécules sur la fonction des

cellules et le taux relativement élevé de la vulnérabilité du système nerveux central au stress oxydatif (**Herken et al., 2007; Eren et al., 2007**). Certaines études ont rapporté une corrélation positive entre le stress oxydatif et la dépression. **Tayaa (2014)** a démontré les effets dépressifs du diazinon suite à l'exposition à court terme chez la ratte Wistar. L'exposition pendant trois jours par voie intrapéritonéale à une faible dose de malathion provoquait des effets dépressifs chez le rat Wistar (**Carminé et al., 2009**).

Par contre, l'administration de l'Extrait de *Ephedra alata alenda* chez les rats exposés au fenthion augmente le temps de la nage et d'escalade ce qui révèle son effet antidépresseur.

L'effet antidépresseur de l'extrait de *Ephedra alata* peut être due à l'effet neuroprotecteur de l'éphedrine qui active la signalisation de PI3K/AKT et induit l'inhibition de l'apoptose neuronale, le stress oxydant et la réponse inflammatoire (**Li et al, 2007 ; Huang et al. 2021**). De plus, il a été montré que l'éphedrine augmente le taux de dopamine extracellulaire et peut améliorer de manière significative l'activité autonome des rats (Wellman et al, 1998). L'activité dopaminergique est fortement abaissée dans les dépressions de type mélancolique, caractérisée par une diminution de l'activité motrice et de l'initiative et une baisse de la motivation (**Brodie et Opacka, 1985 ; Cameron et al., 1995**).



Conclusión

Et

Perspectíve



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous pouvons conclure que l'exposition répétée pendant 30 jours consécutifs au fenthion à raison d'une faible dose 1mg/kg de poids corporel chez les rats mâles Wistar de la provoque des réponses anxio-dépressives associées à des altérations de l'activité exploratrice et locomotrice. Ces perturbations neuro-comportementales sont associées, d'une part, à l'inhibition cholinestérasique et au développement d'un stress oxydatif cérébral, et d'autre part, à la perturbation des paramètres biochimiques.

Par ailleurs, Le traitement par l'*Ephedra alata alenda* à allégé le comportements anxio-dépressif, l'hypoactivité , le désordre oxydatif cérébral et la variation des paramètres biochimiques.

A partir de ces résultats, il serait intéressant de dégager les perspectives suivantes :

- ✓ Investiguer les performances mémoratives dans le test aquatique de Morris
- ✓ Etablir un modèle de neurotoxicité développementale et apprécier l'effet sur la progéniture
- ✓ Une analyse par screening phytochimique de la plante pour identifier qualitativement et quantitativement les grandes familles de métabolites tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les alcaloïdes.
- ✓ Une étude histologique pour permettra la recherche d'éventuelles lésions tissulaires pathologiques liées notamment à une inflammation, une dégénérescence et nécrose.



Références



Bibliographiques



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abourashed EA., El-Alfy AT., Khan IA. et Walker L., (2003). *Ephedra* in perspective—a current review. *Phytother. Res.*17:703-712p.

Abourashed EA., El-Alfy AT., Khan IA. et Walker L., (2003). *Ephedra* in perspective—a current review. *Phytother. Res.*17:703-712p.

Ahlem, M. (2012). Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. *Memoire En Biochimie Appliquée*, 87.

Ahmad, S., Zia-ul-Haq, M., Imran, M., Iqbal, S., Iqbal, J., & Ahmad, M. (2008). Determination of residual contents of pesticides in rice (*oryza sativa* L.) CROP from different regions of Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 40(3), 1253–1257.

Al-Rimawi F., Abu-Lafi S., Abbadi J., Alamarneh A., Sawahreh RA., Odeh I., (2017). Analysis Of Phenolic And Flavonoids Of Wild *Ephedra Alata*. Plant Extracts By Lc/Pda And Lc/Ms And Their Antioxidant Activity. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 14(2), 130–141p.

Al-Sanafi AE., (2017). Therapeutic importance of *Ephedra alata* and *Ephedra folita*-A review. *Indo Am. J. P. Sci*; 4(02), 399-406p.

Ameenach G., (2006). Plantes médicinales: traditions d'hier et drogues de demain, *Molecular aspects of Medicine* 27 (1), 1-93

Anderson, E. J., Katunga, L. A., & Willis, M. S. (2012). Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(2), 179–193.

Badiaga. (2012). Etude ethnobotanique , phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith , une plante médicinale africaine récoltée au Mali Mamadou Badiaga To cite this version : HAL Id : tel-00719564. *Thesis*, 184.

Bagheri-Gavkosh S., Bigdeli M., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M., (2009). Inhibitory Effects of *Ephedra major* Host on *Aspergillus parasiticus* Growth and Aflatoxin Production. *Mycopathologia*, 168: 249-255p.

Baldi, I., Mohamed Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J. F. & Salamon, R. (1998). Effets retardés des pesticides sur la santé: état des connaissances épidémiologiques. Elsevier Masson, Issy les Moulineaux, France. Vol. 46, No2, PP. 134-142.

Banerjee, A., Marbach, F., Anselmi, F., Koh, M.S., Davis, M.B., da Silva, P.G., Delevich, K., Oyibo, H.K., Gupta, P., Li, B., Rozemuller, A.J., Hoogland, P.V., Lucassen, P.J.,

- Drukarch, B., Van deBerg, WD., & Van Dam, AM. (2015).** Increase damoeboid microglial density in the olfactory bulb of Parkinson's and Alzheimer's patients. *Brain Pathol.* 24, 152–165.
- Bell A., Bachman S, (2011)-*Ephedra alata*.** The IUCN Red List of Threatened Species. T201688A9165505, The IUCN Red List Partnership. 7p.
- Bismuth C. (1993).** Armes chimiques, description et risques toxiques. *Réanimation Urgence;* 2:625-633.
- Blanchet G, Carpentier P, Lallement G. (1991).** Vulnérabilité du système nerveux central vis-à-vis des neurotoxiques organophosphorés. *Méd. Armées,* 1991; 19: 403-407.
- Blumenthal, M.(1998).** The complete German commission monographs. American Botanical Council, Texas, p: 125-126.
- Bonnefoy, N. (2013).** Encyclopédie de L'Agora pour un mode durable. In Agora Québec. Brève histoire de l'utilisation des pesticides : du soufre au glyphosate en passant par le DDT Économie et écologie.
- Boros, B., Jakabová, S., Dörnyei, Á., Horváth, G., Pluhár, Z., Kilár, F., & Felinger, A. (2010).** Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in *Thymus* species. *Journal of Chromatography A,* 1217(51), 7972–7980.
- Bouhali IE (2015).** Etude de l'effet d'un flavonoïde (quercétine) et d'un stilbénoloïde (resvératrol) sur la toxicité induit par le fenthion chez le rat mâle wistar.
- Boulberhane et Nabti, (2017).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité antibactérienne et l'activité antifongique des deux plantes : *Artemisia compestris* L. et *Ephédra alata* alenda Staph.
- Bounihi, A. (2016).** *Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de Melissa officinalis et de Mentha rotundifolia (Lamiacées).* 1–199.
- Boyer, F. (2016).** *Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses.* <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01379536>
- Bruneton J., (1993)** .Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales. 2ème édition, Tec & Doc. Lavoisier. Paris, 915p.

Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée, Paris, Technologie & Document. Éditions médicales internationales. P.978-2-7430-1188-8.

Carmine IA, Cristiane L, Marina P, Cristina WO.(2009).Antidepressant-like effect of diphenyl diselenide on rats exposed to malathion: Involvement of Na⁺/K⁺ ATPase activity. *Neurosciences Letters*, 455 : 168–172

Carter G, Tarhoni M, Rathbone J and Ray E .(2007). Differential protein adduction by seven organophosphorus pesticides in both brain and thymus. *Human & Experimental Toxicology* . 26: 347–353

Caveny S., Charlet D.A., Freitgg H., Maier-Stolete M. et Starratt A. N., (2001). New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). *American Journal of Botany*.Vol.88, N°7.PP. 1199–1208.

Chen W.L, Tsai T.H., Yang C.C.H., Kuo T.B.J., (2010). Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *Journal of ethnopharmacology*, Vol. 130, pp. 563–568.

Chimie, M. E. N. (2017). *Caractéristiques physico-chimiques de quelques extraits d ' une plante : Ferula communis L Remerciements.*

Chtourou, Y., Aouey, B., Aroui, S., Kebieche, M., & Fetoui, H. (2016). Chtourou, Y., Aouey, B., Aroui, S., Kebieche, M., Fetoui, H., 2016. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat. *Chem. Biol. Interact.* 243, 1–9.

Cillard, J., & Cillard, P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 13(1), 24–29.

Damien, L (2010). Projet d'estimation des risques sanitaires , estimation des expositions de la population générale aux insecticides : les organochlorés , les organophosphorés et les pyréthrinoides,école des hautes études en santé publique(EHESP) ,PP : 21-24.

Davies, K. J. A. (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement

Derbel S., Touzard B., Triki MA et Chaieb M,(2010) - Seed germination responses of the Saharan plant species *Ephedra alata ssp. alenda* to fungicides treatments in the laboratory and the field. *Flora*,205:471–474p.

Dobignard A., Chatelain C, (2010) - Index synonymique, Flore d'Afrique du Nord. vol. 1, Genève, 455 p.

- Domschke K et Zwanzger P. (2008).** GABAergic and endocannabinoid dysfunction in anxiety - future therapeutic targets? *Current Pharmaceutical Design*. 14: 3508-3517.
- Dogan E, Inglesi-Lotz R.(2020).** The impact of economic structure to the environmental Kuznets curve (EKC) hypothesis: evidence from European countries. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27:12717–12724
- Duterter J.M., (2011)** - Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin generalist. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences medicales, France, 33 p.
- Elizalde N, Gil-Bea FJ, Ramirez MJ, Aisa B, Lasheras B, et al. (2008).** Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice : effect of antidepressant treatment. *Psychopharmacology*;199(1):1-14.
- Elliott BM, Faraday MM, Phillips JM, Grunberg NE.(2004).** Effects of nicotine on elevated plus maze and locomotor activity in male and female adolescent and adult rats, *Pharmacology Biochemistry Behavior* **77**: 21-28.
- EI-Mallakh RS, R Li, (1993).** Is the Na⁺/K⁺ ATPase the link between phosphoinositide metabolism and bipolar disorder? *Journal of Neuropsychiatry*. 5: 361–368.
- EI-Mallakh RS, Wyatt RJ, (1995);** TheNa⁺/K⁺ ATPase hypothesis for bipolar illness, *Biology Psychiatry* 37:235–244.
- Eren I, Naziroglu M, Demirdas A. (2007).** Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry Research*. 32: 1188–1195.
- Erkekoglu, P., Giray, B. K., Kizilgün, M., Rachidi, W., Hininger-Favier, I., Roussel, A. M., Favier, A., & Hincal, F. (2012).** Di (2-ethylhexyl)phthalate-induced renal oxidative stress in rats and protective effect of selenium. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(6), 415–423.
- File SE, Gonzalez LE, Andrews N.(1998).** Endogenous acetylcholine in the dorsal hippocampus reduces anxiety through actions on nicotinic and muscarinic1 receptors. *Behavioral Neurosciences* 112: 352.

- Fleisher H; harris W. (1965).** La désalkylation comme mécanisme de vieillissement de la cholinestérase après empoisonnement au pinacolyl méthylphosphonofluoridate. *Biochemical Pharmacology*.14 (5) :641-650.
- Fritze J, (1993).**The adrenergic–cholinergic imbalance hypothesis of depression: a review and a perspective, *Reviews in Neurosciences* 41 :63–93.
- Gamaro GD, Streck EL,Matte C, Prediger ME,Wyse ATS,Dalmaz C.(2003).** Reduction of hippocampal Na+K+ ATPase activity in rats subjected to an experimental model of depression, *Neurochemistry Research*. 28:1339–1344.
- Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M,Chen M,Francis PT, Lasheras MJ. Ramirez M. (2005).**Cholinergic–serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer’s disease, *Neuropsychologia* 43:442–449.
- Garcia R. Cela-Torrijos R. Lorenzo-Ferreira A.M.Carro-Díaz R et al., (2012).** Analysis of pesticide residues in seaweeds using matrix solid-phase dispersion and gas chromatography–mass spectrometry detection. *Food Chemistry* 135(1) 259-267
- Ghanem S. et El-Magly U.I.A., (2008).** Antimicrobial Activity and Tentative Identification of Active Compounds from the Medicinal Ephedra alata Male Plant. *J T U Med Sc.*, Vol. 3, N°1.pp. 7-15.
- Gherraf N., Chebouat E., Dadamoussa B., Garabli S., Allaoui M., Cheriti A.,et Zellagui A, (2014)** -Assessment of antimicrobial activity of flavonoids extracts from *Ephedra alata*. *Der pharmacia lettre*. 6(3) ,27-30p.
- Ghosh, D., & Scheepens, A. (2009).** Vascular action of polyphenols. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(3), 322–331.
- Ghourri M., Zidane L., Douira A., (2013).**Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan). *Journal of Animal & Plant Sciences*, Vol.17, pp. 2388-2411.
- Grune, T., Reinheckel, T., & Davies, K. J. A. (1997).** Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *The FASEB Journal*, 11(7), 526–534.
- Guedri K (2014)** Etude des perturbations neuro-biologiques et comportementales chez un modèle animal, gonadectomisé. These doctorat. Annaba. pp87
- Gurib-Fakim, A. (2006).** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(1), 1–93. _
- Gupta RC. (2001).** Depletion of energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: protection by antioxidants. *Neurotoxicology* 22:271.

- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007).** Le stress oxydant. *Revue Medicale de Liege*, 62(10), 628–638.
- Hall, B. (1998).** *FOOD AND AGRICULTURAL RESEARCH COUNCIL SECOND ANNUAL MEETING OF AGRICULTURAL SCIENTISTS Second Annual Meeting of Agricultural Scientists. AUGUST 1997*, 12–13.
- Hamel, T., Sadou, S., & Seridi, R. (2018).** Pratique traditionnelle d ’ utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l ’ edough (nord-est algéri en). *Ethnopharmacologia*, 59, 75–81.
- Hamel, T., Seridi, R., Belair, G. de, Slimani, A., & Babali, B. (2013).** Flore vasculaire rare et endémique de la péninsule de l’Edough (Nord-Est algérien). *Synthèse: Revue Des Sciences et de La Technologie*, 26, 65–74.
- Handy RD, Abd-El Samei HA, Bayomy MFF, Mahran AM, Abdeen AM, El- Elaimy EA. (2002).** Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse. *Toxicology* 172: 13–34
- Hartmann, T. (2007).** From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22–24), 2831–2846.
- Hayes, W.J. JR. (1982).** Pesticides Studies in Man. Baltimore (1982) P.470, William & Wilkins, London.
- Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F.(2004).** Polyphenols vegetaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytotherapie*, 2(1), 3–6
- Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. (2007).** Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archive Medical Research* 38: 247–252.
- Huanga L , Zhaoa B , Lia Q, Wu J, Jiangb H , and Li Q.(2021).** Ephedrine alleviates middle cerebral artery occlusion-induced neurological deficits and hippocampal neuronal damage in rats by activating PI3K/AKT signaling pathway . *Bioengineered*. 12(1). 4136–4149
- Ibragic S et Sofi_E, (2015)** Chemical composition of various Ephedra species.. *Bosn J Basic Med Sci.*;15(3):1-7.
- Kandil MA, El-Kashoury AA, El-Said MM, El-Herrawy MA. (2006).** Interactive effects of imidacloprid, profenofos and carbosulfan at low concentrations on homeostasis and haematological indices in male albino rats. *Journal Egyptian Society. Toxicology* 35: 69-78.

- Kirby LG et Lucki I. (1997).** Interaction between the forced swimming test and fluoxetine treatment on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat, *Journal Pharmacology Experimental Therapeutic* 282(2): 967-976.
- Ksouri, R., Megdiche, W., Falleh, H., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Smaoui, A., & Abdelly, C. (2008).** Influence of biological, environmental and technical factors on phenolic content and antioxidant activities of Tunisian halophytes. *Comptes Rendus - Biologies*, 331(11), 865–873.
- Lasrama MM , Ines Bini Dhouiba,c, Kahna Bouzidb,Aicha Jrad Laminea, Alya Annabia, Nadia Belhadjmidac,Malika Ben Ahmedc, Saloua El Fazaaa, Jaouida Abdelmoulab,Najoua Gharbi.(2014).** Association of inflammatory response and oxidative injury in the pathogenesis of liver steatosis and insulin resistance following subchronic exposure to malathion in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38 : 542–553
- Limberger, RP., Jacques, A..B. Schmitt, GC. et Arbo, MD. (2013).** Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, PP. 1218- 1237.
- 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 α_1 - and α_2 Adrenergic Receptor Subtypes. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, Vol. 322, N°1, pp. 214- 221.
- Liu, S., Plachez, C., Shao, Z., Puche, A & Shipley, MT (2013).** Olfactory bulb short axon cell release of GABA and dopamine produces a temporally biphasic inhibition-excitation response in external tufted cells. *J. Neurosci.* 33, 2916-2926.
- Martin, S. & Andriantsitohaina, R. (2002).** Cellular mechanism of vasculo-protection induced by polyphenols on the endothelium. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 51(6), 304–315.
- Mayer DF, Lurden CA, Williams RE, (1991).** Tralomethrin insecticide and domestic pollinator. *American Bee Journal*. 132: 461.
- Meyer SE, (2008).** *Ephedra L.: ephedra* or Mormon-tea. In: Bonner, Franklin T.; Karrfalt, Robert P., eds. *The Woody Plant Seed Manual*. Agric. Handbook No. 727. Washington, DC. U.S. Department of Agriculture, Forest Service, 492-494 p.
- Mohler H., (2006).** GABA_A receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *Journal of Receptors and Signal Transducers Research* 26: 731-740.

- Moretto et Lotti, (1986).** Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: Effects of spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bulletin of the World Health Organization*, 69(5), 591–594.
- Nile, SH., & Park, SW. (2014).** Edible berries: Bioactive components and their effect on human health. *Nutrition*, 30(2), 134–144.
- Nikitaki, Z., Hellweg, C E., Georgakilas, AG., & Ravanat, JL. (2015).** Stress-induced DNA damage biomarkers: Applications and limitations. *Frontiers in Chemistry*, 3(JUN), 1–15.
- Omyma GA.(2012).** Immune Modulating Effects of Malathion with the Role of Bradykinin Potentiating Factor in Juvenile Male Rats. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences* 5: 151-169.
- Ouagazzal AM, Kenny PJ, File SE.(1999).** Modulation of behaviour on trials 1 and 2 in the elevated plus-maze test of anxiety after systemic and hippocampal administration of nicotine. *Psychopharmacology* 144: 54.
- Ould El Hadj M.D., Hadj-Mahammed M. et Zabeirou H., (2003)-** place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (sahara septentrional est). *Courrier du savoir.*, pp. 47-51
- Ozenda P., (1991).** Flore et végétation du Sahara. Centre National De La Recherche Scientifique, Paris (3éme Ed.). 662 p
- Parsaeimehr A. , Sargsyan E., Javidnia K, (2010),** Influence of plant growth regulators on callus induction, growth, chlorophyll, ephedrine and pseudoephedrine contents in *Ephedra procera* . *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(13):1308-1317p.
- Paykel ES. (2006):** Depression: major problem for public health, *Epidemiologia Psichiatria Sociale* 15: 4–10.
- Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. (2005).** Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity, *Psychopharmacology (Berl)*.Vol. 177(3): 245-255.
- Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M, (1977).** Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie* 229(2): 327-336.
- Prathiba J, Kumar KB, Karanth KS. (2000).** Effects of REM sleep deprivation on cholinergic receptor sensitivity and passive avoidance behavior in clomipramine model of depression. *Brain Research* 867: 243-245

- Ravanat, J.L. (2005).** Measuring oxidized DNA lesions as biomarkers of oxidative stress: An analytical challenge. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(2), 100–113
- Robinson, SH., (1990).** Degradation of hemoglobin. 4th Edition. In Williams Hematology edition, New York. PP. 407 – 414.
- Rodrigues, L.S., Targa, A.D., Nosedá, A.C., Aurich, MF., Da Cunha, C & Lima, MM., (2014).** Olfactory impairment in the rotenone model of Parkinson's disease is associated with bulbar dopaminergic D2 activity after REM sleep deprivation. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 383.
- Saad, AF., Virella, G., Chassereau, C., Boackle, RJ., & Lopes-Virella, MF. (2006).** OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *Journal of Lipid Research*, 47(9), 1975–1983
- Sasajima, H., Miyazono, S., Noguchi, T., & Kashiwayanagi, M. (2015).** Intranasal administration of rotenone in mice attenuated olfactory functions through the lesion of dopaminergic neurons in the olfactory bulb. *Neurotoxicology* 51, 106–115.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287–306.
- Sanogo, R. (2006)** Le Rôle des Plantes Médicinales en Médecine Traditionnelle. Développement, Environnement et Santé, 53 p.
- Štajn, A., Ikić, R. V., Ognjanović, B., Saičić, ZS., Pavlović, SZ., Kostić, MM., & Petrovi, VM. (1997).** Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*, 117(2), 167–172.
- Tabuti, JR.S., Lye, K. A., & Dhillon, S. S. (2003).** Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: Plants, use and administration. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(1), 19–44.
- Taiz, AK., Eduardo, E.P., Efoto, L.E., Ngbolua, JPK., Tangou, TT., Kalulu, N., Makaly, E., (2006).** Dépollution biologique des lixiviats de la décharge des déchets de Mpassa à Kinshasa , R D Congo avec le jus d 'Averrhoa carambola .*International Journal of Current Innovations in Advanced Research*, 1(6), 107–117.
- Tayaa H. 2014.** Impact de l'exposition gestationnelle au diazinon sur les rattes wistar et sur le neurodéveloppement de leur progéniture. Thèse de doctorat. Annaba., pp 107.

- Tayade, S. (2013).** Pesticide Contamination in Food: A Review. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 6(1), 07–11.
- Testud, F & Grillet JP (2007).** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle. 16- 059-C-1.
- Tron, I., Piquet, O. & Cohuet, S., (2001).** Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. Eds : ORS Bretagne, p. 9
- Vinson, J. A., Dabbagh, Y. A., Serry, M. M., & Jang, J. (1995).** Plant Flavonoids, Especially Tea Flavonols, Are Powerful Antioxidants Using an in Vitro Oxidation Model for Heart Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(11), 2800–2802.
- Viviana VL, Angélica TB, Lina GM, Alejandro M, Marisol RL (2015)** Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav Brain Res* 291: 60-66.
- Virginia C M. (1995).** Comparisons of the Acute Effects of Cholinesterase Inhibitors Using a Neurobehavioral Screening Battery in Rats. *Neurotoxicology and Teratology* 17(6) : 617-625
- Ward TR, Mundy WR. (1996).** Organophosphorus compounds preferentially affect second messenger systems coupled to M2/M4 receptors in rat frontal cortex. *Brain Research Bulletin*. 39, 49.
- Wellman PJ, Miller DK, Livermore CL, et al. (1998).** Effects of (-)-ephedrine on locomotion, feeding, and nucleus accumbens dopamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135:133–140.
- Willner P. (1990).** Animal models of depression: an overview. *Pharmacology Therapy* 45, 425-455.
- Wu Z, Kong X, Zhang T, et al. (2014).** Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- α -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine. *Eur J Pharmacol*.724:112–121
- Xiaoling Z, Wenmin H, Qianhang S, Yuan Y,, Zhengxin X, Jing C ,Xiaoyan Z, & Xiaoqun G (2020).** Drp1, a potential therapeutic target for Parkinson’s disease, is involved in olfactory bulb pathological alteration in the Rotenone-induced rat model *Toxicology Letters*. 325, 1-13.

Yekeen, TA., Fawole, OO., Bakare, AA., & Emikpe, BO (2016). Alteration in haematological, biochemical and reproductive indices of *Rattus norvegicus* treated with lambdacyhalothrin. *Zoology and Ecology*, 26(1), 47–56.

Yusuf, DD., (2006). Effect of variation in tillage systems on maize (*Zea mays* L.) establishment and grain yield in semi-arid tropical climate. *J. Agric. Sci. Technol.*, 8: 171–9.

Références Web-graphiques

-<https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region/>

-<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impactes,6,319215344.html>.

-<https://www.crphyto.be/agriculteurs/bonnes-pratiques/3-bonnes-pratiques-pendant-la-preparation-du-traitement>