



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département : 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 :** Biochimie appliquée

**Intitulé:**

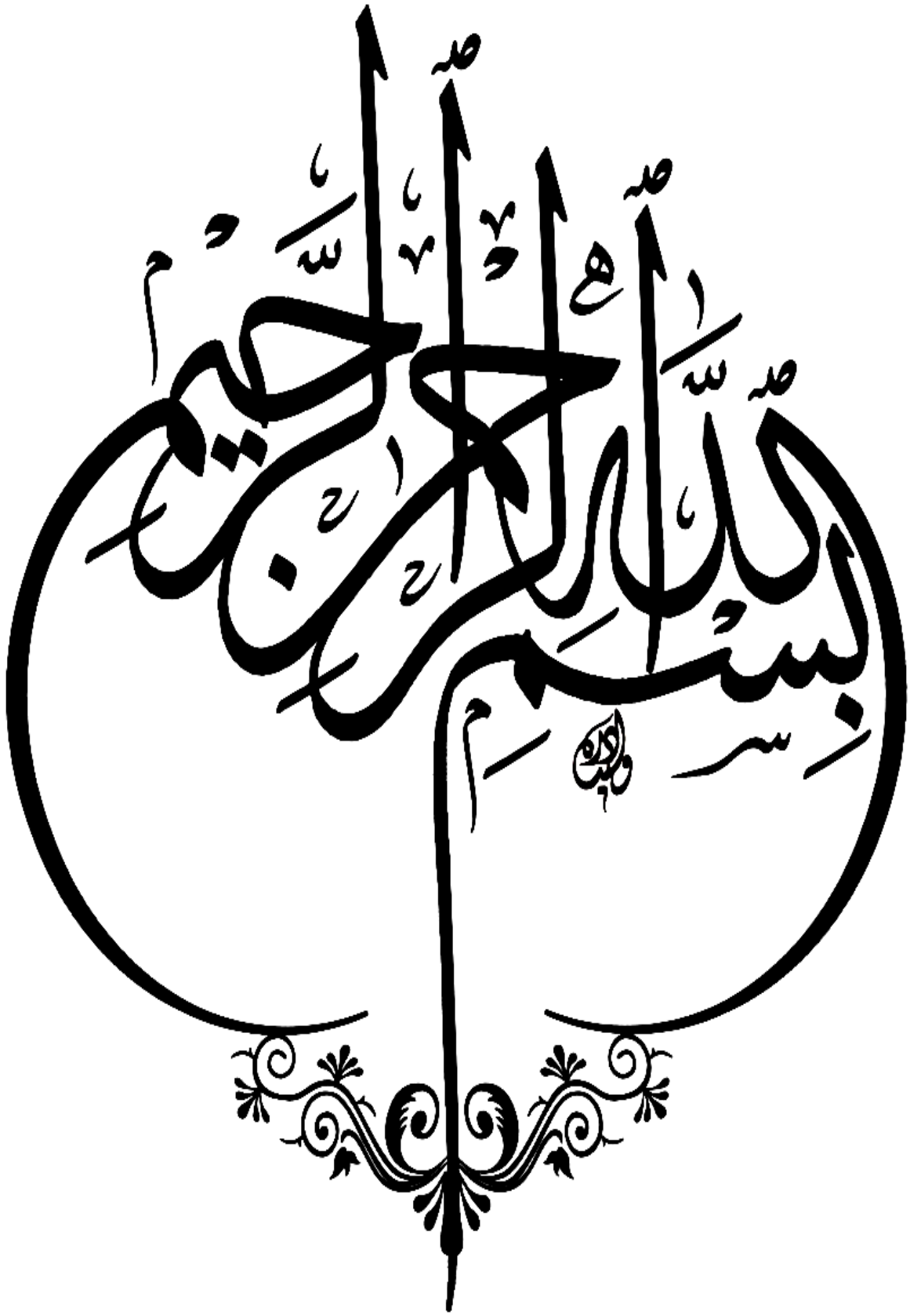
***Etude phytochimique et effet de l'extrait de l'Ephédra Alata sur les perturbations biochimiques et biologiques induits par le fenthion chez le rat Wistar***

**Présenté par**

*Ben Harzallah Nour el Houda et Berrah Souad et Nouha Boualleg*

<b><u>M Gasmi Salim</u></b>	<b><u>MCA</u></b>	<b><u>Président</u></b>
<b><u>M<sup>me</sup> Messaadia Amira</u></b>	<b><u>MCB</u></b>	<b><u>Examinatrice</u></b>
<b><u>M<sup>me</sup> Guedri Kamilia</u></b>	<b><u>MCB</u></b>	<b><u>Promotrice</u></b>

**Date de Soutenance: 13/06/2022**



## **Remerciement**

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

s remercions le **Dr Gasmí Salím** d'avoir accepté d'être l'exami du jury, Nous le remercions de sa gentillesse de sa patience au jour de la discussion de ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrant **Dr Guedri Kamília** 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 **Dr Messaadía Amíra** d'avoir accepté d'être la présidente du jury, Nous la remercions pour son aide, son humilité et son intérêt pour ce travail.

. Nous remercions **Melle 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 de près ou de loin. Nos pensées vont à tous les enseignants qui ont participé à notre formation





# *Dédicace*

*En témoignage d'amour et d'affection, je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :*

*Mon très cher père **Abd el malek BEN HARZALLAH**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*\*\*Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.*

*\*Ma très chère mère **Djedouani Jannet**, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*



## *Dédicace*

*À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*À la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, La personne grâce à qui j'ai atteint cette étape de ma vie, Sans qui je ne pourrais pas être qui je suis , et je lui souhaite une longue belle vie ;à toi mon père **Hammed Berrah.**  
et Ma mère : **Khemissa Dridi***

*A la personne qui m'a soutenue tout au long de ce projet dans les moments difficiles, malgré la distance, et J'espère que Dieu nous réunira le plus tôt possible, mon fiancé, mon chéri, **Ibrahim.Z.***

*A toutes mes sœurs: **Safia, Saida, Jamila, Rahma***

*A mon petit frère : **Youcef***

*À mon trinôme **Nouha, Nour el Houda***

*A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments au cours de mon cursus à l'université*

*A Tout le personnel de laboratoire biochimie pour leur accueil durant la réalisation de ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*À la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,*

## *Souad*

# *Dédicace*

**A l'aide d'ALLAH tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie.**

**À la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, qui garde les nuits pour que  
me rendorme, à ma très chère mère je dédie ce travail et je lui souhaite une  
longue belle vie Grari Djemaa**

**À la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour  
éclairer ma route, à mon cher père Boualleg Rachid**

**À mon fiancé qui m'a soutenu et m'a encouragé et, ma donnée les efforts  
Moad amieur**

**À ma sœurs : Rahma**

**A mon frère : Omar**

**À toute ma famille Boualleg et Grari**

**A mon trînomme « souad et Nour El Houda » qui a partagée avec moi les  
moments difficiles de ce Travail**

**A mes enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon cursus universitaire.**

**A Tout le personnel de laboratoire biochimie et microbiologie pour leur  
accueil durant la Réalisation de ce travail.**

## Résumé

L'utilisation de pesticides à des fins agricoles ou domestiques n'est pas sans incidence négative sur la santé humaine et animale. Ces produits chimiques sont connus pour être la cause de nombreux cas d'intoxication qui peuvent conduire à l'émergence de maladies graves. Actuellement, les recherches s'orientent vers les plantes médicinales considérées comme source potentielle de multiples substances phytothérapeutiques douées d'activités anti oxydantes. C'est dans ce cadre que rentre la présente étude, qui vise à étudier d'une part, le screening phytochimique d'une plante médicinale saharien *l'Ephedra alata alenda*, et d'autre part son effet sur les modifications hémato-biochimiques, stress oxydant, et désordres neurocomportementales induits par le Fenthion chez le rat male Wistar.

In vitro, l'analyse phytochimique de la partie aérienne de l'*E. alata alenda* montrent que l'extrait aqueux malgré son petite rendement est plus riche en flavonoïdes, alcaloïdes et tanines que l'extrait méthanolique.

In vivo, nos résultats ont prouvé que l'exposition chronique au Fenthion (1mg/kg/j) pendant 30 jours, induit des effets délétères au niveau de l'organisme traduits par une détérioration de l'état de la santé général des rats (une réduction de poids corporel et une augmentation des poids relatifs du foie et diminution du poids relatif du cerveau), et provoque des réponses dépressive qui été associé au déclenchement d'un stress oxydatif cérébral révélé par la diminution de l'activité du GSH, CAT et l'augmentation du taux de l'MDA. En plus, des variations hématologiques et biochimiques révélées par la perturbation du profil leucocytaire et une diminution de l'activité de l'acétylcholine cérébral et augmentation de la glycémie et du cholestérol plasmatique.

En revanche, le traitement des rats exposent au Fenthion par l'extrait de l'*Ephedra alata alenda* (300mg/kg/j) a atténué de manière remarquable les dommages induits par le pesticide sur tous les paramètres mesures.

L'effet préventif de l'*E. Alata alenda* contre la toxicité du Fenthion est vrai semblablement attribué aux différents constituants (Flavonoïdes, Alcaloïdes et l'Ephedrine) de cette plante qui sont dotés d'une forte aptitude à neutraliser les radicaux libres et protéger le cerveau contre le stress oxydant.

**Mots clés :** Screening phytochimique, Fenthion, *Ephedra alata alenda*, Dépression, Stress oxydant. rat



## Abstract

The use of pesticides for agricultural or domestic purposes is not without negative impact on human and animal health. These chemicals are known to be the cause of many cases of poisoning which can lead to the emergence of serious diseases. Currently, research is moving towards medicinal plants considered as a potential source of multiple phytotherapeutic substances endowed with antioxidant activities. It is within this framework that the present study falls, which aims to study on the one hand, the phytochemical screening of a Saharan medicinal plant *Ephedra alata alenda*, and on the other hand its effect on the hemato-biochemical modifications, oxidative stress, and neurobehavioral disorders induced by Fenthion in male Wistar rats.

In vitro, the phytochemical analysis of the aerial part of *E. alata alenda* show that the aqueous extract despite its low yield is richer in flavonoids, alkaloids and tannins than the methanolic extract.

In vivo, our results have proven that chronic exposure to Fenthion (1mg/kg/d) for 30 days induces deleterious effects on the organism, expressed by a deterioration in the general state of health of rats ( a reduction in body weight and an increase in the relative weights of the liver and decrease in the relative weight of the brain), and causes depressive responses which have been associated with the onset of cerebral oxidative stress revealed by the decrease in the activity of GSH, CAT and increased MDA levels. In addition, hematological and biochemical variations revealed by the disturbance of the leukocyte profile and a decrease in the activity of cerebral acetylcholine and an increase in glycemia and plasma cholesterol.

On the other hand, the treatment of rats exposed to Fenthion by the extract of *Ephedra alata alenda* (300mg/kg/d) remarkably attenuated the damage induced by the pesticide on all the measured parameters.

The preventive effect of *E. Alata alenda* against the toxicity of Fenthion is similarly attributed to the different constituents (Flavonoids, Alkaloids and Ephedrine) of this plant which have a strong ability to neutralize free radicals and protect the brain against oxidative stress.

En savoir plus sur ce texte source Vous devez indiquer le texte source pour obtenir des informations supplémentaires

**Key words:** Phytochemical screening, Fenthion, *Ephedra alata alenda*, Depression, Oxidative stress. Rat



## المخلص

لا يخلو استخدام المبيدات للأغراض الزراعية أو المنزلية من التأثير السلبي على صحة الإنسان والحيوان. ومن المعروف أن هذه المواد الكيميائية تسبب العديد من حالات التسمم التي يمكن أن تؤدي إلى ظهور أمراض خطيرة. في الوقت الحالي ، يتجه البحث نحو النباتات الطبية التي تعتبر مصدرًا محتملاً للعديد من المواد العلاجية النباتية التي تتمتع بأنشطة مضادة للأكسدة. ضمن هذا الإطار ، تدرج الدراسة الحالية ، التي تهدف إلى دراسة الفرز الكيميائي النباتي لنبات طبي صحراوي العنقدة ، من ناحية أخرى ، وتأثيره على التعديلات الكيميائية الحيوية في الدم ، والإجهاد التأكسدي ، و الاضطرابات السلوكية العصبية التي يسببها الفينيثيون في ذكور فئران ويستار.

في المختبر ، تم إجراء التحليل الكيميائي النباتي للجزء الجوي من بكتيريا. أظهر العنقدة أن المستخلص المائي على الرغم من انخفاض محصوله يكون أكثر ثراءً في الفلافونويد والقلويدات والعفص من المستخلص الميثانولي

أثبتت النتائج التي توصلنا إليها في الجسم الحي أن التعرض المزمن للفينيثيون (1 مجم / كجم / يوم) لمدة 30 يومًا يسبب آثارًا ضارة على الكائن الحي ، ويتجلى ذلك في تدهور الحالة الصحية العامة للفئران (انخفاض في وزن الجسم وزيادة في الأوزان النسبية للكبد وانخفاض الوزن النسبي للدماغ) ، ويسبب استجابات اكتئابية ارتبطت بظهور الإجهاد التأكسدي الدماغي الذي بالإضافة إلى ذلك ، تم الكشف عن الاختلافات الدموية. MDA وزيادة مستويات CAT و GSH كشف عنه انخفاض نشاط والكيميائية الحيوية عن طريق اضطراب ملف الكريات البيض وانخفاض نشاط أستيل كولين الدماغي وزيادة نسبة السكر في الدم وكوليسترول البلازما.

من ناحية أخرى ، خففت معاملة الفئران المعرضة للفينيثيون بمستخلص العنقدة (300 مجم / كجم / يوم) بشكل ملحوظ الضرر الناجم عن المبيد على جميع المعايير المقاسة.

لتأثير الوقائي لـ العنقدة يُنسب نبات ضد سمية الفينيثيون إلى المكونات المختلفة (الفلافونويد والقلويدات والإيفيدرين) لهذا النبات والتي تتمتع بقدرة قوية على تحييد الجذور الخ.

**الكلمات المفتاحية:** الفرز الكيميائي النباتي ، الفينيثيون العنقدة ، الاكتئاب ، الإجهاد التأكسدي فأر.

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	

### **Première parties: Synthèse bibliographique**

## **I. Les Plantes Médicinales: Les Plantes à usages thérapeutiques**

I.1. Définition et Utilisation .....	03
I.2. Métabolites secondaires (principes actifs) des plantes médicinales.....	03
I.3. Les composés phénoliques : un exemple de métabolites secondaires d'importance pharmacothérapeutique. ....	04
I.3.1. Définition.....	04
I.3.2. Classification des composés phénoliques .....	05
I.3.3. Propriétés biologiques des polyphénols .....	06
I.4. Les plantes médicinales en Algérie .....	07
I.5. Ephedra alata alenda .....	08
I.5.1. Description botanique d'Ephédra alata .....	08
I.5.2. Position systématique.....	09
I.5.3. Origine et répartition géographique .....	09
I.5.4. Utilisation en médecine traditionnelle .....	08
I.5.5. Pharmacologie et Toxicologie .....	09
I.5.5.1. Pharmacologie .....	09
I.5.5.2 Toxicolog .....	12

I.6. Chimie de plante.....	12
----------------------------	----

## II. Les pesticides

II.1. Historique des pesticides.....	16
II.2. Classification des pesticides .....	16
II.2.1. Classement par cible.....	16
II.2.2. Classement par groupe chimique .....	16
II.2.3. Classement par mode d'action .....	16
II.3. Destinés des pesticides dans l'environnement .....	17
II.4 Voies d'exposition aux pesticides .....	19
II.5. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ? .....	20
II.6. Les organophosphoré .....	21
II.6.1. Définition .....	22
II.6.2. Structure chimique .....	22
II.6.3. Mécanisme d'action des organophosphorés.....	24
II.6.4. Toxicité des organophosphorés.....	26
II.6.5. Toxicocinétique : le système ADME. ....	27
II.7.1. Propriété physico-chimique .....	29
II.8.2.Toxicocinétique du fenthion .....	29
II.8.3 Toxicité de fenthion .....	30

## III. Le Stress oxydatif et antioxydant

III.1.Définition du stress oxydant .....	32
III.2.Les radicaux libres .....	33
III.3.Différent types des radicaux libres .....	34
III.3.1.Les espèces réactives de l'oxygène.....	34
III.3.1.1.L'oxygène singulet (O <sub>2</sub> ) .....	35
III.3.1.2.L'anion superoxyde (O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> ) .....	36

III.3.1.3.Le peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....	37
III.3.1.4.Le radical hydroxyle (OH) .....	37
III.3.1.5.Les radicaux peroxy ROO· et alcoxy (RO·) .....	38
III 4. Source des radicaux libres .....	38
III 4 .1. Sources internes.....	38
III 4 .2 Sources externes.....	39
III. 5 Les cibles des dérivés actifs de l'oxygène .....	40
III.6. Système antioxydant. ....	41
III 6.1. Définition .....	41
III 6.2 Les Antioxydants endogènes enzymatiques . ....	42
III 6.2.1.les superoxydes dismutase (SOD).....	42
III 6.2.2.la catalase (CAT) .....	43
III6 .2.3.le glutathion peroxydase (GPx).....	43
III 6.3 Les Antioxydants endogènes non enzymatiques .....	43
III6.3. 1Glytathion (GSH) .....	43
III6.3. 2.Acides Urique .....	44
III. 6 3.3 Le Co-enzyme Q .....	44
III.6 .4 .Les Antioxydant exogènes .....	45
III.6 .4 .1.Vitamine E (alpha –tocophérol).....	45
III.6 .4 .2.la Vitamine C (acide ascorbique) .....	45

## **Deuxième partie : Etude expérimentale**

### Matériels et méthodes

I. Matériels .....	46
I.1.1. Matériel végétal.....	46
I.1.2. Site de récolte .....	46
I.1.3. Technique de séchage .....	47
I.1.4. Broyage .....	47
I.1.2. Matériel animal .....	48
I.1 .3. Le Pesticide .....	48
I.2. Méthodes .....	49
I.2.1. Préparation des extraits .....	49

I.2.2 Calcule du rendement des extraits .....	50
I.2.3. Etude in vitro .....	50
I.2.3.1. Les tests phytochimiques.....	50
I.2.4. Etude in vivo.....	52
I.2.4.1. Préparation de la solution du pesticide.....	52
I.2.4.2. Préparation du solution des extraits végétaux.....	52
I.2.4.3. Entretien des animaux .....	52
1.2.4.4. Choix de la dose .....	53
1.2.4.5. Etude comportementale.....	54
1.2.4.5.1. Teste de Nage force( Forced Swimming Test).....	56
1.2.4.6. Etude biologiques .....	57
1.2.4.7. Etude des paramètres biochimiques.....	58
2.2. Etude des paramètres hématologiques.....	61
2.2.1. Effet du fenthion et Ephedra alata sur la population leucocytaire.....	61
1.2.4.8. Etude des paramètres Hématologiques.....	61
1.2.4.9. Evaluation des paramètres du stress oxydant cerebral.....	61
1.2.5. Analyse statistique .....	65

## **2.Résultats**

2.1. Etude in vitro.....	66
2. .1.1. Calcule du Rendement des extraits.....	66
2. 2.1.2. Analyses phytochimiques préliminaires.....	66
2..2. Etude in vivo.....	67
2. 2.1. Etude des paramètres biologiques.....	67
2. 2.1.1. Effet du Fenthion et l'Ephédra alata sur l'évolution pondérale.....	68
2.2.1.2. Effet du fenthion et l'Ephedra alata sur les poids relatif de certains organes.....	68
2.2.2. Etude des paramètres hématologiques.....	70
2. 2.2.1. Effet du fenthion et Ephedra alata sur la population leucocytaire.....	70
2.2.3. Etude des paramètres biochimiques .....	70

2.2.3.1. Effet du fenthion et l'Ephedra alata sur la concentration plasmatiques du glucose et du cholestérol.....	71
2.4.3. Effet du fenthion et d'Ephedra alata sur l'activité cholinestérasique.....	72
2.2.4. Effet du Fenthion et Ephedra alata sur le statut redox cérébral.....	72
2.2.5. Etude comportementale.....	73
2.2. 4.1. Effet du Fenthion et l'Ephedra alata sur les paramètres du teste de la nage forcée.....	73

### **3.Discussion**

3.1 Le rendement et screening photochimique.....	75
3.2 Effet du Fenthion et l'Ephédra alata sur l'évolution pondérale.....	76
3.3 Effet du fenthion et l'Ephédra alata alenda sur les poids relatif du foie et cerveau.....	78
3.4 Effet du fenthion et l'Ephedra alata alenda sur la population leucocytaire .....	79
3.5. Effet du fenthion et l'Ephedra alata alenda sur la concentration plasmatique du glucose et du cholestérol.....	80
3.6.Effet du fenthion et l'Ephedra alata alenda sur l'activité cholinestérasique.....	83
3.7.Effet du Fenthion et d'Ephedra alata sur le statut redox cérébral.....	83
3.8. Effet du Fenthion et l'Ephedra alata alenda sur les paramètres du teste de la nage forcée.....	84

### **Conclusion**

### **Référence bibliographique**

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Classement des pesticides par mode d'action (Bonney, 2013).	<b>17</b>
<b>2</b>	fréquences par type de pesticides utilisés durant les campagnes 2008,2009 et 2010 en Algérie KHEDDAM-BENADJAL, N. 2012	<b>19</b>
<b>3</b>	Rendement des extraits aqueux et méthanoliques de l'Ephedra alata alenda	<b>49</b>
<b>4</b>	Réactifs utilisés dans le dosage de cholestérole	<b>50</b>
<b>5</b>	Réactifs de travail	<b>66</b>
<b>6</b>	Métabolites secondaires mis en évidence dans les extraits aqueux et méthanoliques d'Ephédra alata alenda	<b>66</b>
<b>7</b>	Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités	<b>67</b>
<b>8</b>	Variation du profil leucocytaire chez les rats témoins et traités	<b>69</b>
<b>9</b>	Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et lots traités	<b>71</b>
<b>10</b>	Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.	<b>71</b>
<b>11</b>	Variation du taux du malondialdéhyde et de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) au niveau hépatique chez le lot témoin et les lots traités	<b>73</b>
<b>12</b>	Variation des paramètres de la nage forcée chez le lot témoins et les lots traités.	<b>75</b>



## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	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 & Eduardo, 2006).	04
<b>2</b>	Classification et structure chimique des composés phénoliques (Nile & Park, 2014).	05
<b>3</b>	Port général d'Ephédra alata (A) ; rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement (C).	09
<b>4</b>	Distribution de l'Ephédra dans le monde (Cavaney et al. 2001)	10
<b>5</b>	Structure chimique de l'Elphédrine, Norephédrine, N-Méthylephédrine et Pseudoéphedrine (Guoyi et al, 2007)	12
<b>6</b>	Structure de quelque composé phénolique de l'éphedra (Amakura et al, 2013)	14
<b>7</b>	Structure des proanthocyanidines types A.1et C1 (Bruneton, 2009).	14
<b>8</b>	Structure de quelques flavonoïdes contenus dans le genre Ephedra (castledina et Harbone, 1976 ; Chumbalov et Chekmenva, 1976).	15
<b>9</b>	Quantité des pesticides vendus en 2018 dans le monde)	18
<b>10</b>	Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides	20
<b>11</b>	Voies d'exposition aux pesticides (Boland et al. 2004)	21
<b>12</b>	la formule générale des organophosphorés (Turdean, 2002).	23
<b>13</b>	structure chimique de quelques organophosphoré (Fenthion, Malation, Ethion) (Guo et al 2011).	24
<b>14</b>	Le stress oxydant induit par un déséquilibre entre pro-oxydant et système antioxydant (Gueye, 2007).	32

<b>15</b>	Illustration schématique de la portée des radicaux libres et des ROS (Wang, et al 2020).	<b>34</b>
<b>16</b>	les types des radicaux libres (El-Bahr, 2013)	<b>35</b>
<b>17</b>	schéma des différentes formes de ROS (Garait, 2006).	<b>36</b>
<b>18</b>	Les quatre étapes de réduction Monoélectronique de l'oxygène (Gardès-Albert et Al, 2003)	<b>38</b>
<b>19</b>	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).	<b>39</b>
<b>20</b>	Les cibles biologiques du stress oxydant (Bounihi, 2016).	<b>40</b>
<b>21</b>	Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale, (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique, (GPx) : glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit (Garait 2006)	<b>42</b>
<b>22</b>	Ephedra alata alenda (photo originale)	<b>46</b>
<b>23</b>	Localisation géographique de la zone d'étude (Oued Alenda, wilaya d'El Oued). (P.D.A.U.willaya d'El Oued 1997).	<b>46</b>
<b>24</b>	Figure 24 Séchage de la matière végétale.	<b>47</b>
<b>25</b>	Broyage des matières végétales.	<b>47</b>

<b>26</b>	Les animaux de l'expérimentation (photos personnel).	<b>48</b>
<b>27</b>	Etapas de la filtration (photos personnel).	<b>49</b>
<b>28</b>	Etapas de l'Evaporation (photos personnel)	<b>50</b>
<b>29</b>	Résultat de test phytochimique (Saponines, Amidon) (photos personnel).	<b>51</b>
<b>30</b>	Résultat de test phytochimique (Composée réducteur, tanin)	<b>52</b>
<b>31</b>	photos personnel montrant la méthodologie de traitement des rats.	<b>54</b>
<b>32</b>	Protocole illustré de l'expérimentation.	<b>55</b>
<b>33</b>	Diapositif utilisé dans le Teste de Nage forcée .	<b>57</b>
<b>34</b>	Prélèvement du veine retro-orbitale	<b>57</b>
<b>35</b>	Prélèvement des organes	<b>58</b>
<b>36</b>	Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres.	<b>61</b>
<b>37</b>	Figure représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA (Ligor et al , 2011).	<b>62</b>
<b>38</b>	Figure représentante le mécanisme réactionnelle du GSH (Baker, 1990).	<b>63</b>
<b>39</b>	Variation du poids corporel chez rats témoins et traites.	<b>67</b>
<b>40</b>	Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et les lots traités.	<b>68</b>
<b>41</b>	Variation du profil leucocytaire chez le lot témoins et les lots traités	<b>70</b>

<b>42</b>	Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités	<b>71</b>
<b>43</b>	Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.	<b>72</b>
<b>44</b>	Variation des MDA, GSH et CAT chez le lot témoin et lots traités.	<b>74</b>
<b>45</b>	Effet du Fenthion et d'Ephedra alata sur les paramètres de la nage forcée	<b>76</b>

## *Liste des Abréviations*

**ACH:** Hexachloro-cyclo-hexane

**Ache :** Acetyl cholinesterase

**ANOVA:** Analyse de variance

**ASCh:** Acétylthiocholine

**BO:** Bulbe olfactif

**CAT:** Catalase

**CDNB:** chlorodinitrobenzene

**DL50 :** Dose létale 50

**DO:** Density optique

**EDTA :** Acide éthylène diamine tétra étique

**EOS :** Eosinophiles

**EPM:** Elevated Place Maze

**E:** Ephedra

**F :** Fention

**FNS :** Formule numérotation sanguine

**FST:** Forced swimming test

**GB :** Elobule blanc

**GSH :** Glutathion réduit

**GST :** Glutathion S-transférases

**LPO :** La peroxydation lipidique

**LYM** : Lymphocytes

**MDA** : Malone-dialdehyde

**MO**: Muqueuse olfactive

**MON** : Monocyte

**OF**: Open Field

**OP** : Organophosphorés

**PR** : Poids relative

**SN** : Sciure nid

**SO**: Stress oxydant

**T** : Témoin

**TBA** : acide Thio barbiturique

**TCA** : acide trichloracétique

**TCMH** : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TNB**: Trinitrophenol

# ***Introduction***



## **Introduction**

Il existe un grand nombre d'organismes vivants nuisibles aux végétaux, aux animaux mais aussi à l'égard de l'homme et des bâtiments d'élevages et d'habitation. Beaucoup d'activités sont confrontées à ces organismes mais les activités agricoles sont probablement parmi les plus exposés et donc demandeuses de moyens de prévention et de lutte. Ces moyens sont très variés et vont des mesures prophylactiques, aux traitements chimiques généralisés en passant par des interventions mécaniques, des interventions biologiques et des traitements chimiques localisés (**Séverin, 2002**). De nombreuses substances chimiques sont ainsi utilisées, ce sont les pesticides. Leur composition et leur structure sont très variées, de sorte que leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques le sont aussi, ce qui explique leurs multiples usages, leurs dangers, ainsi que les difficultés rencontrées pour décrire et prévoir leur devenir dans les sols (**Calvet et al., 2005**). L'usage des pesticides a considérablement augmenté au cours des dernières décennies créant un danger croissant pour la santé des populations, puisque même une exposition de faible intensité a un risque à long terme qui est plus difficile à apprécier, ceux-ci sans parler des effets à court terme qui sont de mieux en mieux connus (effets neurologiques, cancers, malformations congénitales, système immunitaire affaibli et troubles de la reproduction) (**Baldi et al., 1996 ; Tron et al., 2001**).

Ces pesticides posent un véritable problème de santé publique, pas seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés, mais aussi pour la population générale. En effet, notre organisme héberge des centaines de molécules toxiques dont de très nombreux pesticides, apportés par l'eau, l'air et les aliments consommés (**Calvet, 2005**).

Le Fenthion un insecticide organophosphoré à effet rémanent mis au point par (Scchrader, **1960**), il est considéré comme la méthode la plus efficace pour préserver les céréales (blé, sorgho et millet) (**Testud et Bougon , 2009**).

Les origines du stress oxydant sont multiples, des facteurs externes (exposition prolongée aux UV, inflammation, infection) et le mode de vie (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée, sport intense, stress, fatigue), créent un déséquilibre de la balance pro-oxydant /antioxydant. Toutefois, en raison de la concomitance entre la survenue des maladies liées au stress oxydatif, l'aggravation de la pollution, et l'utilisation accrue des pesticides à différentes fins, il était légitime de suspecter l'implication de ces polluants chimiques dans l'induction du stress oxydant. Plusieurs études cliniques et expérimentaux ont montré que l'administration des pesticides peut induire un état de stress oxydant menant à différentes pathologies (**Fortin et al, 2009 ; Fetoui et al., 2010**).

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, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales grâce à de nombreux substances actifs (**Benkhniq et al, 2010**). Parmi ces plantes on trouve l'*Ephédra alata alenda*, connue et employée en Chine depuis plus de cinq mille ans sous le nom de *Ma-Huang*, elle est très stimulante et qui tient une place importante dans la tradition herboriste de plusieurs pays. En herboristeries chinoise elle soulage les affections causées par le froid externe et un remède contre les toux et les troubles respiratoires (**Iserin, 2001**). En herboristeries occidentale elle favorise la transpiration, dilate les bronchioles (ramification des bronches), diurétique et hypertenseur artériel, elle est utilisée aussi pour soigner divers affections, coups de froid, fièvres, asthme et les poussées aiguës de rhum ou de grippe et soulage les rhumatismes (**Iserin, 2001**).

Les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, les poly phénols et surtout les flavonoïdes sont des antioxydants puissants susceptibles d'inhiber la formation Des radicaux libres et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules (**Van Acker et al, 1996 ; Iserin, 2001**) .

A la lumière de ces données, nous avons opté une démarche expérimentale basée sur l'étude photochimique de la plante ainsi que son effet protecteur sur la toxicité et les troubles neurocomportementaux induisent 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.

*Partie*

*Bibliographique*

## 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 alnélois 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 (MTP) 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).

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



plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la reproduction (Yusuf, 2006). Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétylcoenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a permis la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe ou d'un tissu particulière (Nkhili, 2009). Elles sont largement distribuées et comportent au moins 9000 structures différentes (Hall, 1998). Ces corps jouent un rôle fondamental car ce sont des éléments importants de qualités sensorielles (couleur et caractères organoleptiques) et nutritionnelles des végétaux, tels que les légumes, les fruits, les céréales ou les fruits secs, ainsi que dans les boissons, le café, le cacao ou le thé. Une alimentation équilibrée fournit quotidiennement à l'Homme environ un gramme de polyphénols, quantité 10 fois supérieur à celle de la vitamine C et 100 fois supérieur à celles des caroténoïdes ou de la vitamine E (Scalbert et al, 2005).

### I.3.2. Classification des composés phénoliques

On distingue les acides phénoliques (phénols simples), les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes, les coumarines et les tannins (Boros et al, 2010).

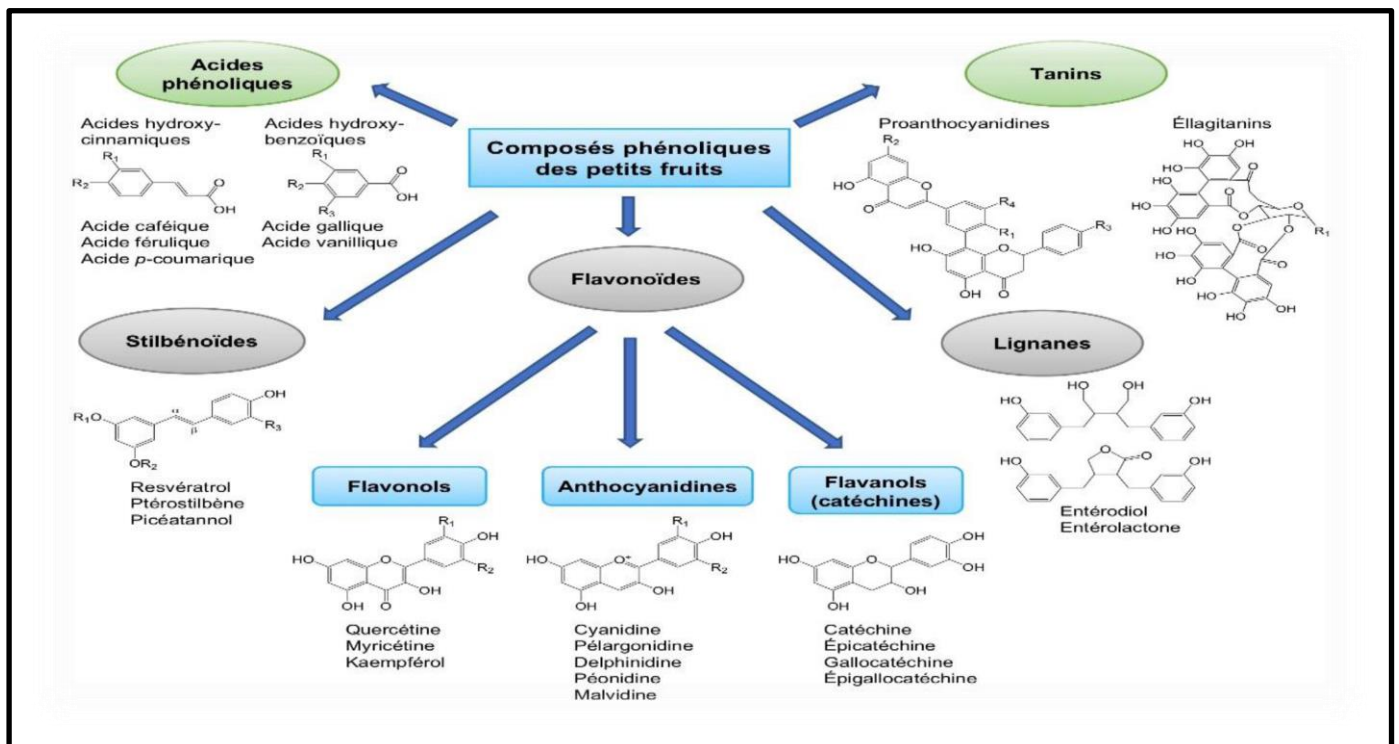


Figure 02 : Classification et structure chimique des composés phénoliques (Nile & Park, 2014).

### I.3.3. Propriétés biologiques des polyphénols

Les recherches récentes sur les composés phénoliques en général et les flavonoïdes en particulier sont très poussées, en raison de leurs diverses propriétés physiologiques, comme les activités antiallergique, anti-atherogénique, anti-inflammatoire, hépato-protective, antimicrobienne, antivirale, antibactérienne, anticarcinogénique, anti-thrombotique, cardioprotective et vasodilatatoire (**Ksouri et al, 2008**).

- **Activité antioxydante** : L'activité antioxydante des polyphénols assure une meilleure conservation des denrées alimentaires en empêchant la peroxydation lipidique. Dans l'industrie cosmétique, les composés phénoliques trouvent leur application pratique en luttant contre la production des radicaux libres néfastes pour la santé et la beauté de la peau (**Hennebelle et al , 2004**). La capacité antioxydante de plusieurs fruits est due à la présence de flavonoïdes, en fait, la plupart des constituants polyphénoliques montre un pouvoir antioxydant élevé en comparant avec d'autres antioxydants tels que la vitamine C, la vitamine E, et le  $\beta$ -carotène (**Vinson et al , 1995**). La consommation des composés phénoliques provoque une augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma dans les heures qui suivent le repas. Parvenus au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins ou LDL). En limitant leur incrustation dans les parois des artères (**Ahlem, 2012**).

- **Effets antithrombotique et vasodilatatoires** : Les polyphénols agissant en inhibant l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères (**Scalbert et al, 2005**). Ils sont regroupés dans la catégorie de veinotoniques et des vasculo-protecteurs (**Ghosh & Scheepens, 2009**). Un certain nombre de molécules polyphénoliques sont utilisés en clinique, en tant qu'hypotenseurs (**Martin et Andriantsitohaina, 2002**). De nombreux travaux suggèrent que les polyphénols participent à la prévention des maladies cardiovasculaires (**Scalbert et al, 2005**).

- **Effet antiallergique** : Ces effets sont attribués à l'influence des flavonoïdes sur la production de l'histamine. En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes, telles que la phosphodiesterase et l'ATPase  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles. Par exemple, l'ATPase  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante dégrade l'ATP produisant ainsi de l'énergie afin de faciliter l'absorption du calcium par les membranes cellulaires, ce qui favorise la libération de l'histamine stockée dans les vésicules. En inactivant cette enzyme, la quercétine a montré un potentiel d'action supérieur à celui du cromoglycate de sodium utilisé comme



médicament en empêchant la libération de l'histamine et d'autres substances endogènes qui causent l'asthme (Nkhili, 2009).

- **Effet anti-inflammatoire** : Sous l'action de la cyclooxygénase et la lipoxigénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotriènes induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Des études récentes ont montré que certains polyphénols sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes. Les effets de la quercétine et de la myricétine sont dose-dépendants. A de fortes concentrations, ils inhibent la cyclooxygénase et la lipoxigénase. Cependant, à de faibles concentrations, seule la lipoxigénase est affectée. En revanche, d'autres flavonoïdes tels que l'apigénine et la chrysin agissent principalement sur l'activité de la cyclooxygénase (Nkhili, 2009).

- **Effet anti-ulcère** : Dans des expériences réalisées sur des rats, il a été démontré que la quercétine et la naringénine jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection des cellules gastriques. Il a été suggéré que la quercétine exerce son activité via un mécanisme complexe impliquant la production du mucus, le piégeage des radicaux libres et également l'inhibition de la production des leucotriènes. D'autres études ont permis d'établir une relation étroite entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kaempférol, et la production de PAF (facteur d'activation des plaquettes) qui est un agent ulcérogène potentiel. En effet, il s'est avéré que la réduction des dommages gastro-intestinaux est due probablement à l'inhibition du PAF par ces flavonoïdes (Nkhili, 2009).

- **Effet anticancéreux** : La catéchine qui est présentée dans tous les types de thé et en particulier dans le thé vert, a montré une activité anti-tumorale. Une telle activité est attribuée à la capacité de ce flavonoïde à inactiver l'action de la P-glycoprotéine qui est impliquée dans la résistance phénotypique des cellules cancéreuses. Les flavonoïdes ont montré des effets protecteurs contre les cancers de la prostate, du côlon et du poumon (Nkhili, 2009).

#### **I.4. 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).

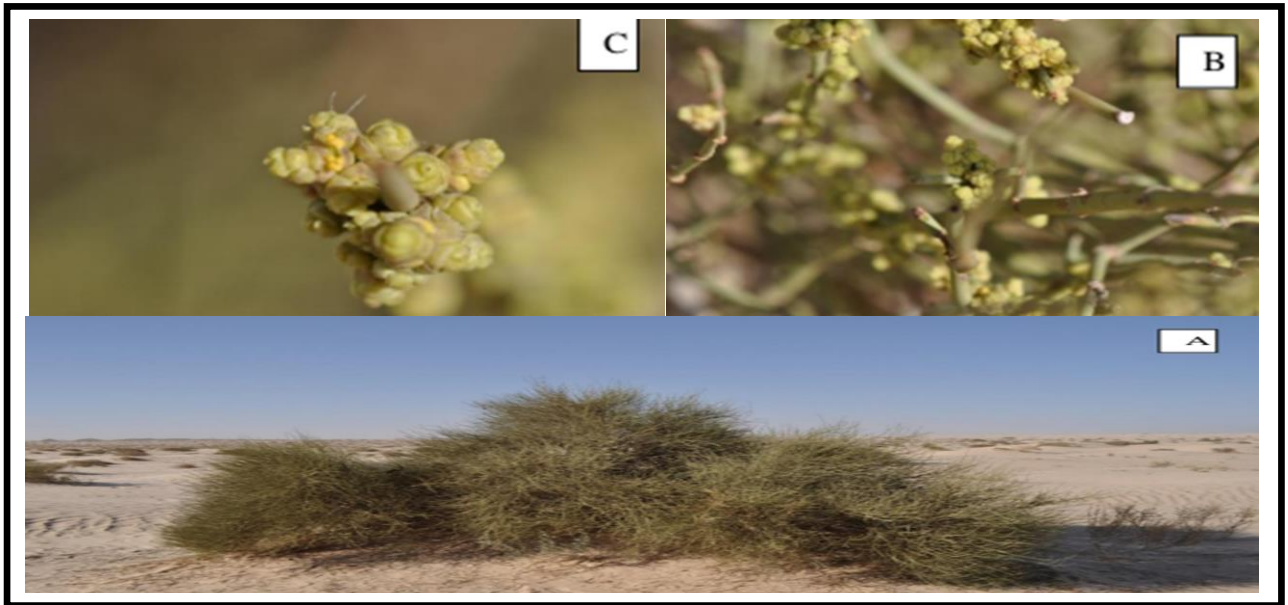
### **I.5. Ephedra alata alenda : une espèce à pouvoir thérapeutique promoteur**

L'Ephédra 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.5.1. Description botanique d'*Ephédra alata***

Il s'agit de l'un des rares arbustes des zones sahariennes (**figure 03**), vivace, raide, jauneverd de 0.5 à 2m de haut (Catier et Roux, 2007), 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 prele 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).



**Figure 3** : Port général d'*Ephedra alata* (A) ; rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement (C).

### I.5.2. Position systématique

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

- Embranchement : **Spermaphytes**
- Sous embranchement: **Gymnospermes**
- Classe : **Gnetopsida**
- Ordre : **Ephedrales**
- Famille : **Ephedraceae**
- Genre : **Ephedra**
- Espèce : **Ephedraalata**
- Sous espèce: **Ephedra alata alenda**

### I.5.3. Origine et répartition géographique

*E. alata* c'est une plante originaire des régions tempérées et latitudes subtropicales (**figure 4**) 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

• **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 4** : Distribution de l'*Ephédra* dans le monde (**Cavaney et al, 2001**)

#### I.5.4. 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 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 utilisée 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 (**Abourashed et al, 2003**).

### **I.5.5. Pharmacologie et Toxicologie**

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

#### **I.5.5.1. 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 bulbaires, 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.5.5.2 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, 2001**).

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.6. Chimie de plante :

L'analyse phytochimique préliminaire d'*Ephedra alata* 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'*Ephedra d'Eurasie* (**Ibragic et Sofi, 2015 ; Al-Snafi, 2017**).

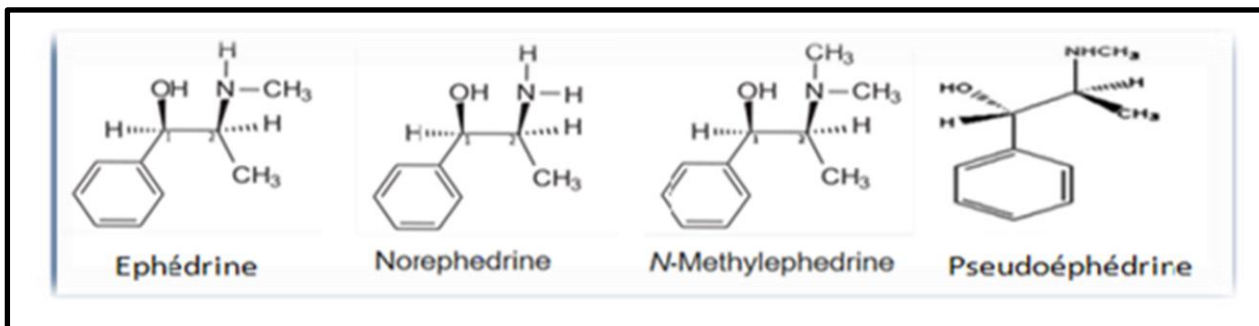
L'Ephédra contiendrait divers composés phénoliques, tels que l'acide trans-cinnamique, la catéchine, la syringine, l'épicatéchine, le symplocoside, le kaempférol 3-O-rhamnoside 7-O-glucoside, l'isovitexine 2-O-rhamnoside, qui contribuent de manière significative à l'activité antioxydante de la plante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

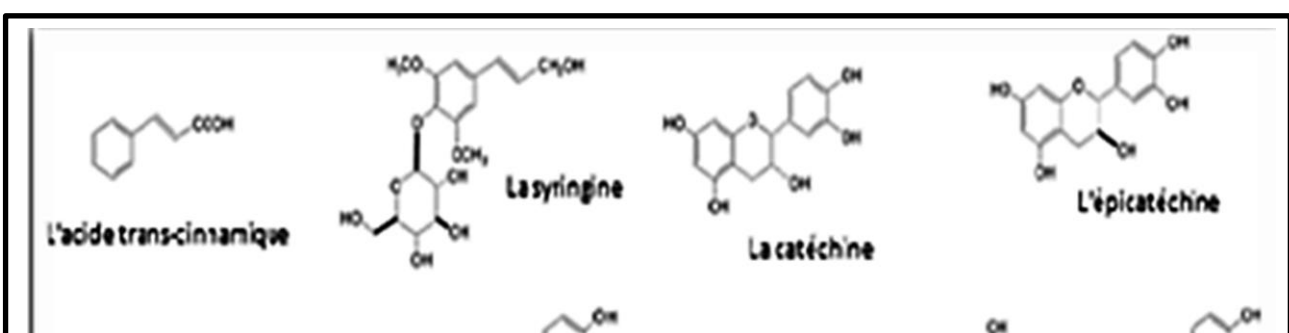
**\*Alcaloïdes:** Les parties aériennes des différentes espèces d'Ephédra contiennent de 0,02 % à 34 d'Alcaloïdes concentrés dans les entre-nœuds (**Leung et Foster, 1996**). Environ 80% de ces Alcaloïdes sont représentés par L 'Ephédrine qui est connu pour être la substance actif de ce genre (**Phinney 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 05 :** 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 Montedoro , 2002**), l'Ephédra contiens divers composés phénoliques, tels que acide Trans-cinnamique, Catéchine, Syringine, Epicatéchine, Eymploside, 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**).

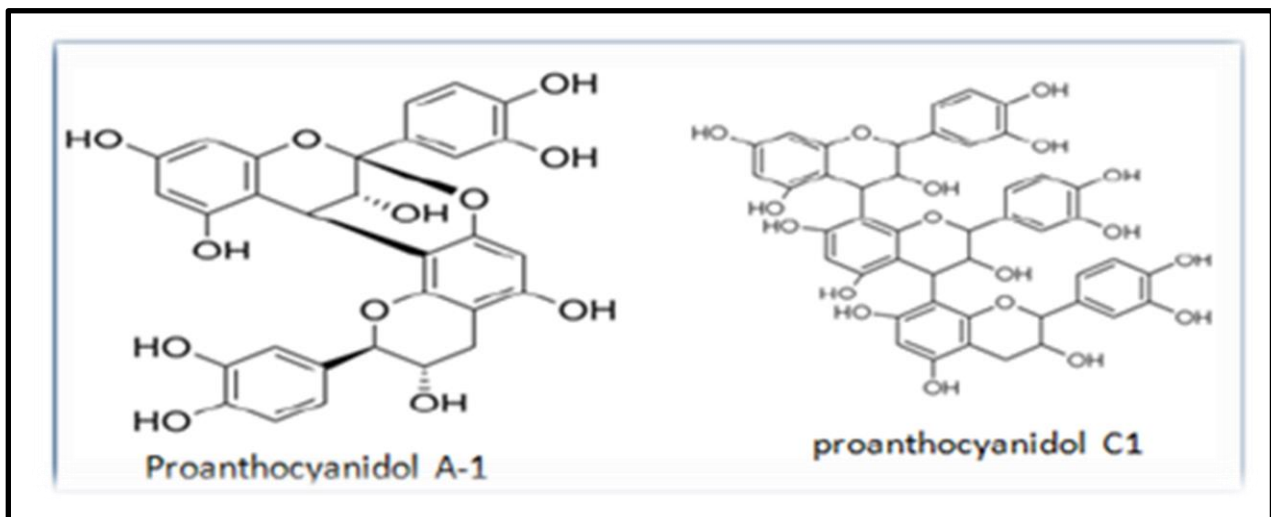




**Figure 6 :** Structure de quelque composé phénolique de l'éphedra (Amakura et al, 2013)

### \*Tanins

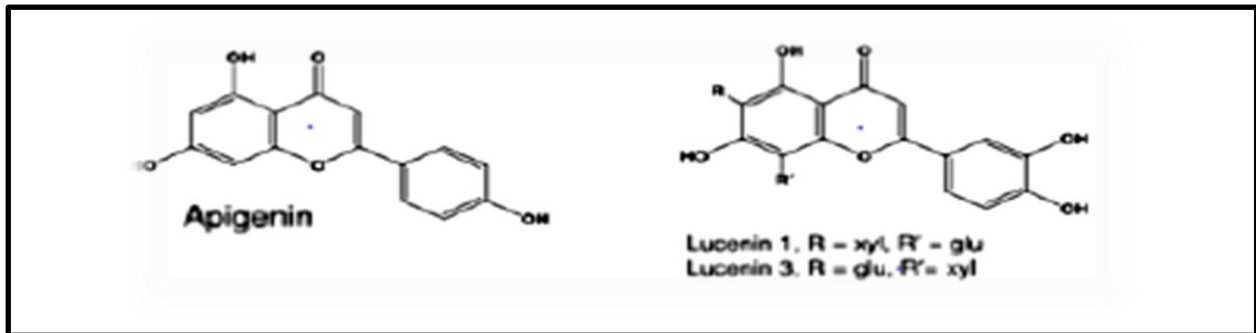
Les tanins, principalement les Proanthocyanidines sont produits en grande quantité dans les tiges de cette plante, lui conférant son gout astringent (Soni et al, 2004), il est à noter que les des tanins sont des composés phénoliques faisant précipiter les protéines et possédant propriétés antioxydantes,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



**Figure 7 :** Structure des proanthocyanidines types A.1et C1 (Bruneton, 2009).

### \*Flavonoïdes

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 flavonoïdes isolés chez *Ephedra alata* sont de type Flavone dont: Herbacetine, Ivicenine II, Lucenine, Apigenin, Kaempferol 3-Rhamnoside, Quercétine 3Rhamnoside et Herbacetine 7-O-Glucoside (Nawwar et al., 1984).



**Figure 8 :** Structure de quelques flavonoïdes contenus dans le genre *Ephedra* (castledina et Harbone , 1976 ; Chumbalov et Chekmenva, 1976).

## II. Les pesticides

## II .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**).

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**).

## II.2. Classification des pesticides

### II.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.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 .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**).

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



**Figure 9:** 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/>)

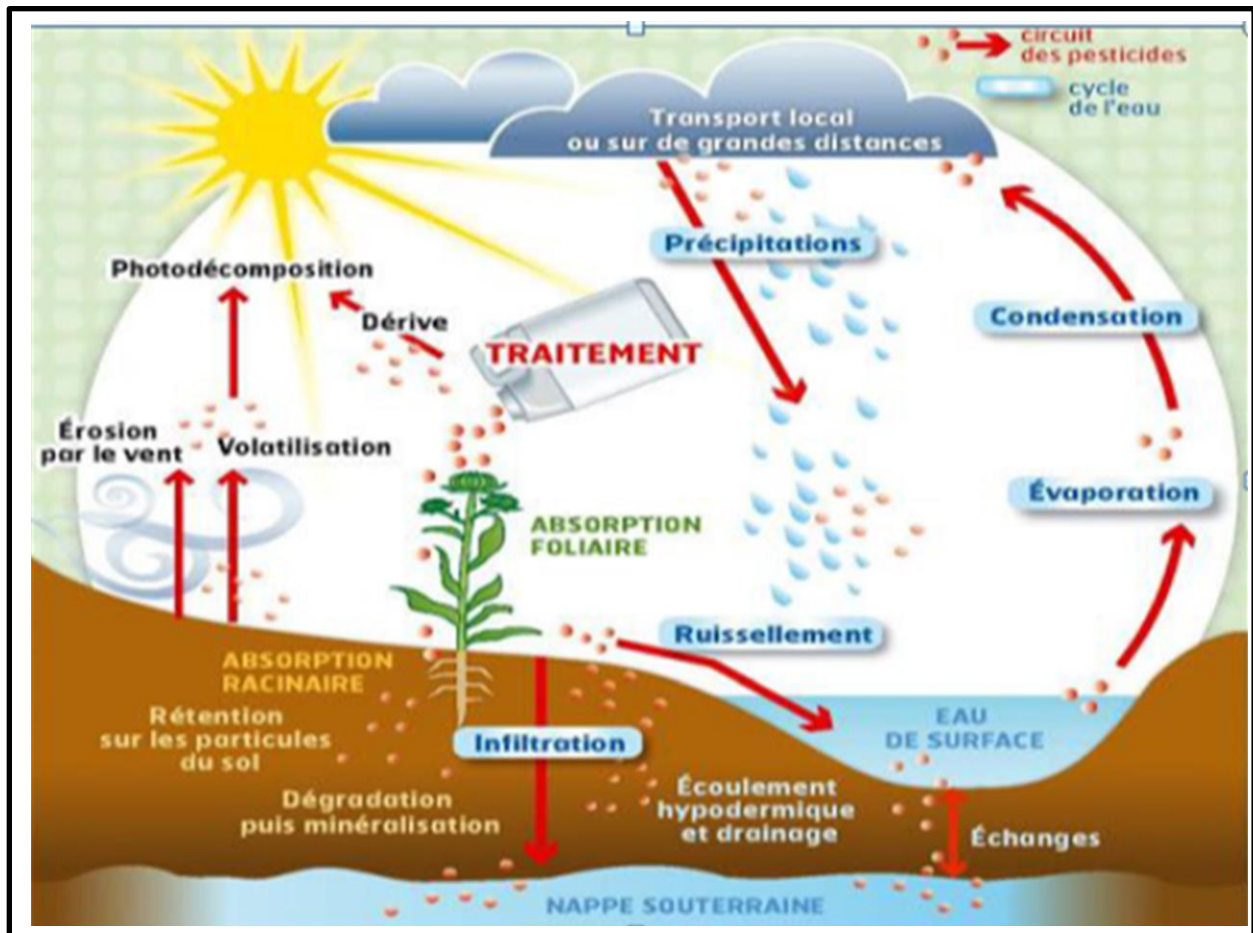
En Algérie, nous avons réparti les pesticides utilisés par type de ravageurs ou de maladies ayant fait l'objet des divers traitements. Même si une diminution drastique est constatée dans le recours aux insecticides sur les 3 campagnes prospectées à travers le territoire national, ils restent néanmoins 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, 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
Nématicides	0	03	03
Divers	0	05	1
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>81</b>	<b>109</b>

### II.3. 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).



**Figure 10 :** Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides (<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impactes-1,6,319215344.html>)

#### II.4. Voies d'exposition aux pesticides

L'exposition est le contact direct ou indirect avec un pesticide et peut avoir des effets sur les hommes ou les animaux, le degré d'exposition est déterminé par la concentration de la matière active toxique, la superficie de peau exposée, la sensibilité de l'organisme, la durée du contact répété (Boland et al., 2004).

##### ❖ Exposition cutanée

Le contact cutané constitue généralement la principale voie d'exposition aux pesticides, ce type d'exposition, bien que souvent insoupçonné, est aussi responsable de la plupart des intoxications accidentelles en milieu de travail (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

Il y a la peau qui peut entrer en contact avec la formulation, un jeu ou en marchant dans un champ récemment.

### ❖ Exposition respiratoire

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe, les pesticides qui sont normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent facilement être inhalés (Samuel et Saint-Laurent.,2001). Il y a le nez en inhalant de la vapeur, de la fumée ou du gaz (Boland et al., 2004).

### ❖ Exposition Orale

Les pesticides peuvent aussi être absorbés par voie orale, chez les travailleurs, l'absorption de pesticides par la voie gastro-intestinale se produit principalement par un contact de la bouche avec les mains contaminées (Samuel et Saint-Laurent. 2001).

Il y a la bouche envahir par mégarde ou en mangeant des fruits ou des aliments contaminés (Boland et al. 2004), Il existe de nombreux cas où des personnes ont été empoisonnées en buvant des pesticides conservés dans des bouteilles de boissons gazeuses ou après avoir bu de l'eau stockée dans des bouteilles contaminées par des pesticides(Kim et al,2017).



**Figure 11 : Voies d'exposition aux pesticides (Boland et al. 2004)**



## II.5. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ?

Les humains sont exposés aux pesticides (présents dans milieux tels que le sol , l'eau , l'air et la nourriture) par différentes voies de exposition telle que l'inhalation, l'ingestion et le contact cutané , dangers pour la santé humaine varient selon le type de pesticides et aussi avec l'étendue de l'exposition .dangers modérés pour la santé humaine une mauvaise application de pesticides comprend maux de tête légers, grippe ,éruptions cutanées , vision floue et autres troubles neurologiques troubles humaines rares mais graves les risques pour la santé comprennent la paralysie, la cécité et même la mort ( **Rekha et al ,2006**).

Les pesticides peuvent nuire à l'homme système immunitaire en réduisant le nombre de globules blancs et lymphocytes qui combattent les maladies (**Rekha et al ,2006**).

Pollution par les résidus de pesticides environnements locaux affectent la vie des oiseaux, de la faune, animaux domestiques, poissons, bétail et êtres humains (**Rekha et al ,2006**).

Les enfants qui sont plus fortement exposés à ces xénobiotiques. Il s'agit de la femme enceinte exposée aux pesticides, et dans la mesure où ils traversent la barrière placentaire, l'enfant qu'elle porte est lui aussi exposé avant même sa naissance 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 et l'alimentation , soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés (ex, agriculteurs). En effet, le jeune enfant est toujours attiré par son environnement immédiat. Il joue volontiers par terre et a tendance à porter ses doigts dans sa bouche. Il risque donc d'ingérer des doses non négligeables de contaminants provenant du sol, de la poussière ou de divers objets contaminés qu'on trouve en milieu rural, mais aussi urbain, à la maison ou au jardin. D'où la nécessité de protéger la femme enceinte et la mère allaitant contre une exposition à ces contaminants (**Merhi, 2008 ; Batch, 2011 ; Mamane, 2015**).

## II.6. Les organophosphoré

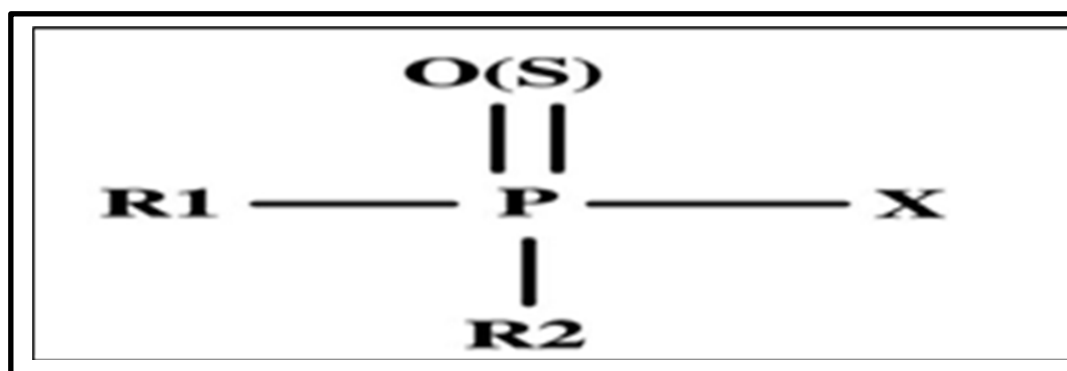
### II .6.1. Définition

Les Organophosphorés sont une grande et très toxique classe d'insecticides. Ils sont un Sous-produit de la recherche sur la guerre chimique dans le développement des gaz de Combat neurotoxiques pendant la Seconde Guerre mondiale (sarin, soman, et le tabun). Ces composés sont tous des dérivés de l'acide phosphorique. Lorsque les atomes D'hydrogène de l'acide

phosphorique sont remplacés par des radicaux organiques, tels que les groupes méthyle, éthyle ou phényle, on se réfère aux composés organophosphorés (OPs). En outre, l'oxygène peut être remplacé par du soufre, du carbone ou de l'azote pour produire différents dérivés (**Bettiche, 2017**).

### II.6.2. Structure chimique

Les pesticides organophosphorés, dont la formule générale est présentée dans la figure 13, sont des esters, désamines ou des dérivés thiols de l'acide phosphorique ou phosphonique. Les groupements R1 et R2 peuvent être des alkyls ou des aryles et X est un groupe hydrolysable aliphatique, aromatique ou hétérocyclique. En général, ils sont des composés solubles dans l'eau. En milieu alcalin, ils sont rapidement hydrolysés et oxydés en acide (thio) phosphorique ou (thio) phosphonique (mono- ou di-substitué) (**Turdean, 2002**).



**Figure 12 :** la formule générale des organophosphorés (**Turdean, 2002**).

**X :** déterminant majeur des classes qui est soumis à l'hydrolyse ;

**R1 et R2 :** groupement diméthoxy, diéthoxy, autre dialkoxy, Diamino, chloré ou autre dialkoxy substitué, trithioalkyl, triphényl éventuellement substitué, constituant mixte (**Thabet, 2009**)

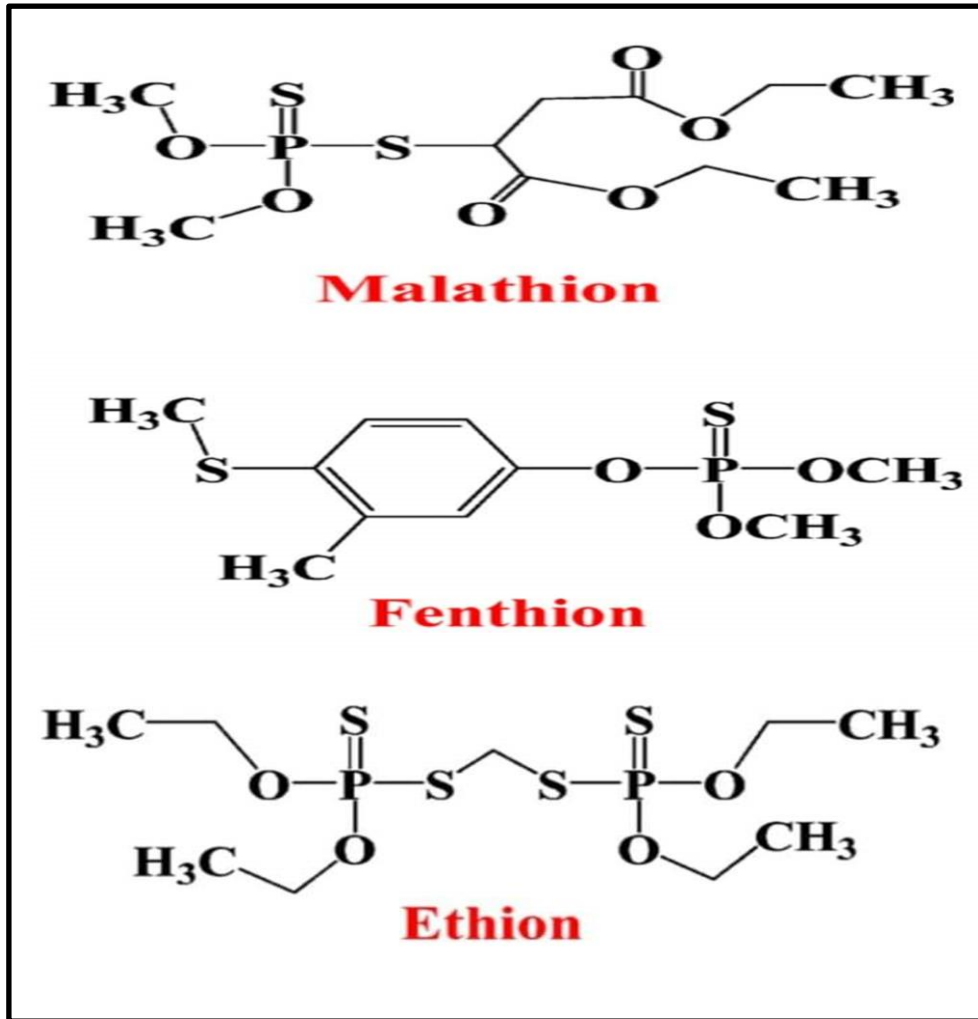
-Ils peuvent être classés en trois groupes, selon la nature du groupe **X** :

**1-**les aliphatiques (formothion, malathion...). Ils sont généralement hautement toxiques et pestables.

**2-**les aromatiques (parathion,...) Ils sont plus stables que le groupe précédent (meilleure rémanence).

-les hétérocycliques (phosalone,...)

**3-**Ils peuvent aussi être classés selon la présence d'atomes de soufre : les organophosphorés (le dichlorvos), les thioorganophosphorés (le diazinon) et les dithio-organophosphorés (le malathion (**Aligon, 2010**)).



**Figure 13 :** structure chimique de quelques organophosphoré  
(Fenthion, Malation, Ethion) (Guo et al 2011).

### II.6 3. Mécanisme d'action des organophosphorés

#### a. 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).

#### b. 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. 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.6 .4. Toxicité des organophosphorés**

### **a.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.

### **b.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, 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:

- o Modification du tracé électro-myo-graphique (EMG), réduction de la vitesse de conduction motrice.
- o Anxiété, troubles comportementaux, anomalie à l'EEG.(**Testtud et Grillet, 2007**).

## **II.6 .5. 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, 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, 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, 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 fèces et par l'air expiré pour les OP et leurs métabolites plus volatils **(Damien, 2010)**.

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 **(Damien, 2010)**.

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 CO<sub>2</sub> et aussi dans l'urine **(Damien, 2010)**.

## **II.7 .Le Fenthion : un exemple d'étude**

### II.7 .1.Définition et utilisation

Fenthion ( FEN) est le nom commun de( O,O-diméthylO-(3-méthyl-4-(méthyl-thio) phenyl ) phosphorothioate), les noms commerciaux de ce pesticide sont ,DMTP,Labaycid et fenthion 4e , fenthion est un insecticide d'organophosphoré de contact( C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>PS<sub>2</sub>) ( **Kyriakidis, et al 2005 ; Sefi ,et al 2011** ) .

Fenthion est largement utilisé contre beaucoup de sucer , mordant des parasites, en particulier les mouches de fruits , les punitions des tiges , les moustiques , dans les moustiques , il est toxique pour les formes adultes et immatures (larves ) , une fois largement utilisé aux états – unis pour contrôler les vers intestinaux, fenthion est l'un des OP les plus importants sur un grand nombre de cultures contre plusieurs ravageurs dans de nombreux pays , il présentait un danger pour la santé des animaux et des humains en raison de sa persistance dans le sol et les cultures , le fenthion est largement utilisé dans le monde entier comme insecticide à large spectre pour de nombreuses cultures et aussi comme un ectoparasiticide sur les animaux de la ferme ( **Kyriakidis, et al 2005 ; Sefi, et al 2011 ; Lavado et al ,2009**).

### II.7 .2. Propriété physico-chimique

- **Noms communs ISO** : fenthion.
- **Classe chimique** : Organophosphoré.
- **Synonymes** : mercaptophos, phosphorothioate de O, Odimethyle O-[4-(methylthio) phenyle]
- **Présentation du produit technique** : liquide huileux Jaune-brunâtre, pratiquement non hydrosoluble (2 mg/l à 20 8C) mais lipophile et très soluble dans Les solvants organiques.
- **Noms chimiques** :
  - 0,0-dimethyl 0-[3-methyl-4-(methylthio) phenyl] Phosphorothioate (CAS).
  - 0,0-dimethyl 0-4-methylthio-m-tolyl phosphorothioate (IUPAC).
- **Formule empirique** : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>PS<sub>2</sub>.
- **Masse moléculaire relative** : 278.3.
- **Densité** (20°C) : 1.246.
- **Pression de vapeur** : 0,37 mPa (20 °C), 0,74 mPa (25 °C), 5,1 mPa (40 °C).
- **Solubilité** : -Dans l'eau : 4.2 mg/L (à 20 °C).
- **Solubilité** : -Dans les solvants organiques : Dans dichlorométhane, toluène, isopropanol >1000, hexane 30 100(tous en g/L, 20°C).

- **La stabilité :** Stable à la lumière et jusqu'à 210°C. Relativement stable en milieu acide. Conditions alcalines et modérément stable dans des conditions alcalines.
- **Classement :** T (toxique), R 40 (« possibilité d'effets Irréversibles ») (**Testud et Bougon, 2009 ; Chemical Safety, 2008**).

### II.7 .3.Toxicocinétique du fenthion

Les enzymes sont une invention de la nature conçue pour accélérer et contrôler de manière spécifique de nombreuses réactions chimiques qui déterminent le métabolisme et les activités vitales d'une cellule et donc d'un organisme, Cependant ,l'équilibre ordonné du processus physiologique est constamment attaqué par les adversités environnementales , l'étude de la perturbation des activités enzymatiques par rapport à un changement d'environnement rend l'indice de stress attractif, l'analyse enzymatique devient de plus en plus importante pour la détermination de effets toxique des polluants chimiques sans le domaine de la toxicologie environnementale (**Muralidharan, 2014**).

L'enzyme l'acétylcholinestérase (AChE) est hautement spécifique et rapidement hydrolyse l'acétylcholine qui se forme lors du passage de l'influx nerveux, l'AChE est souvent appelée vraie cholinestérase depuis peu disponibles sur l'altération enzymatique dans lien avec la toxicité des pesticides (**Muralidharan, 2014**).

L'empoisonnement aux insecticides organiques reste l'un des principaux problèmes de santé dans les communautés en développement et développées (**Peter et Cherian ,2000**), Une grande partie des cas d'intoxication aiguë sont causés par l'exposition aux pesticides, en particulier les composés organophosphorés (OP). Le principal mécanisme d'action des pesticides OP est basé sur l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) (**Kerem, et al 2007**). Une fois l'AChE inactivée, l'acétylcholine (ACh) s'accumule dans tout le système nerveux, entraînant une surstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Les signes et symptômes de l'intoxication OP peuvent être divisés en trois grandes catégories, telles que les effets muscariniques, nicotiniques et sur le système nerveux central (**Eddleston, et al 2005**).

Les modèles d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du fenthion administré sont globalement comparables, L'absorption est rapide quelle que soit la voie d'exposition, la distribution est importante, en particulier dans les réserves de lipides, le métabolisme est important et peut générer des intermédiaires anti-ChE actifs, et l'élimination est presque complète, Comme pour tous les composés organophosphorés, le principal mode d'action



du fenthion se fait par l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase, ce qui provoque une surstimulation des parties du système nerveux qui utilisent l'acétylcholine pour transmettre l'influx nerveux. Les signes d'intoxication sont compatibles avec l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Et comprennent l'inactivité, la salivation, la dyspnée, la paralysie flasque, les vomissements, l'horripilation, l'exophtalmie et la diarrhée. Si l'intoxication est grave, des contractions musculaires, une perte de réflexes, des convulsions et la mort peuvent survenir (**Chemical Safety, 2008**).

Le fenthion est presque complètement absorbé et oxydé ou hydrolysé pour générer des métabolites anticholinestérasiques. L'analogue oxygéné du fenthion et ses dérivés sulfoxyde et sulfone et les analogues oxygénés du sulfoxyde et du sulfone sont généralement considérés comme les principaux métabolites actifs, plutôt que le fenthion lui-même (**Chemical Safety, 2008**).

#### **II.7 .4.Toxicité de fenthion :**

Le fenthion est modérément toxique par voie orale, avec des valeurs DL50 orales rapportées de 180 à 298 mg/kg chez le rat, 150 mg/kg chez le lapin et 88 à 145 mg/kg chez la souris(**Kerem, et al 2007** ).

La toxicité cutanée aiguë du fenthion l'est également. Modéré, allant de 325->5000 mg/kg pc chez le rat et 500-2000 mg/kg pc chez la souris. Le fenthion a une toxicité aiguë faible à modérée lorsqu'il est administré par inhalation sous forme de brouillard ; Les valeurs de LDSO variaient de 454->1878 mg/m' chez les rats (4 h d'exposition) et 2000-2400 mg/m chez les souris (1 h d'exposition). Le fenthion n'irrite pas la peau des lapins. De plus le fenthion à haute dose induit de graves lésions hépatiques. (**Chemical Safety, 2008**).

En général, les signes d'intoxication aiguë au fenthion chez les animaux étaient compatibles avec l'inhibition de la ChE et comprenaient l'inactivité, la salivation, les fasciculations musculaires, la dyspnée, la paralysie flasque, les vomissements, l'horripilation, l'exophtalmie et la diarrhée(**Kerem, et al 2007**).

#### **a.Neurotoxicité**

Comme tout les organophosphoré, le fenthion inhibe l'acetylcholinesterase (AChE), (enzyme assurant l'hydrolyse de l'acetylcholine, neurotransmetteur du système nerveux central, du système Nerveux parasymphatique et d'une partie du système symphatique). Une fois l'AchE inactivée, l'acetylcholine (Ach) s'accumule dans tout le système nerveux, entraînant une surstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Les signes et symptômes de l'empoisonnement aux fenthion peuvent être divisés en trois grandes catégories, comme les effets muscariniques, nicotiniques et sur le système nerveux central. La prise en charge des intoxications graves est difficile, nécessitant des soins intensifs et l'utilisation de réactivateurs de l'atropine et de l'axime cholinestérase (**Mustafa et al, 2007, Testud et Bougon, 2009**).

### **b.stress oxydant**

Les radicaux libres jouent un rôle important dans la toxicité des pesticides et des produits chimiques environnementaux. Les pesticides peuvent induire un stress oxydatif, entraînant la génération de radicaux libres et une altération des antioxydants, des radicaux libres d'oxygène (**Abdollahi et Al, 2004**) Parmi eux le fenthion.

L'administration subaiguë de fenthion induit une augmentation de la MDA dans des tissus sélectionnés et fluctue dans les systèmes antioxydants, Les activités ADS, GSH-PX, GST, SOD et GSH ont également fluctué après l'administration de fenthion.ont également montré que L'appauvrissement en GSH pourrait accroître le risque de stress oxydatif. Une baisse considérable de la teneur en GSH dans les tissus peut être due à son utilisation pour défier le stress oxydatif dominant sous l'influence des ROS générés par le stress oxydatif du fenthion. Cependant, le stress oxydatif peut induire une élévation du GSH par taupe protectrice dans les organismes exposés au fenthion. Le GSH réduit et ses enzymes métabolisâtes constituent la principale défense contre les dommages cellulaires induits par les ROS (**Kanter et Celik, 2012**)

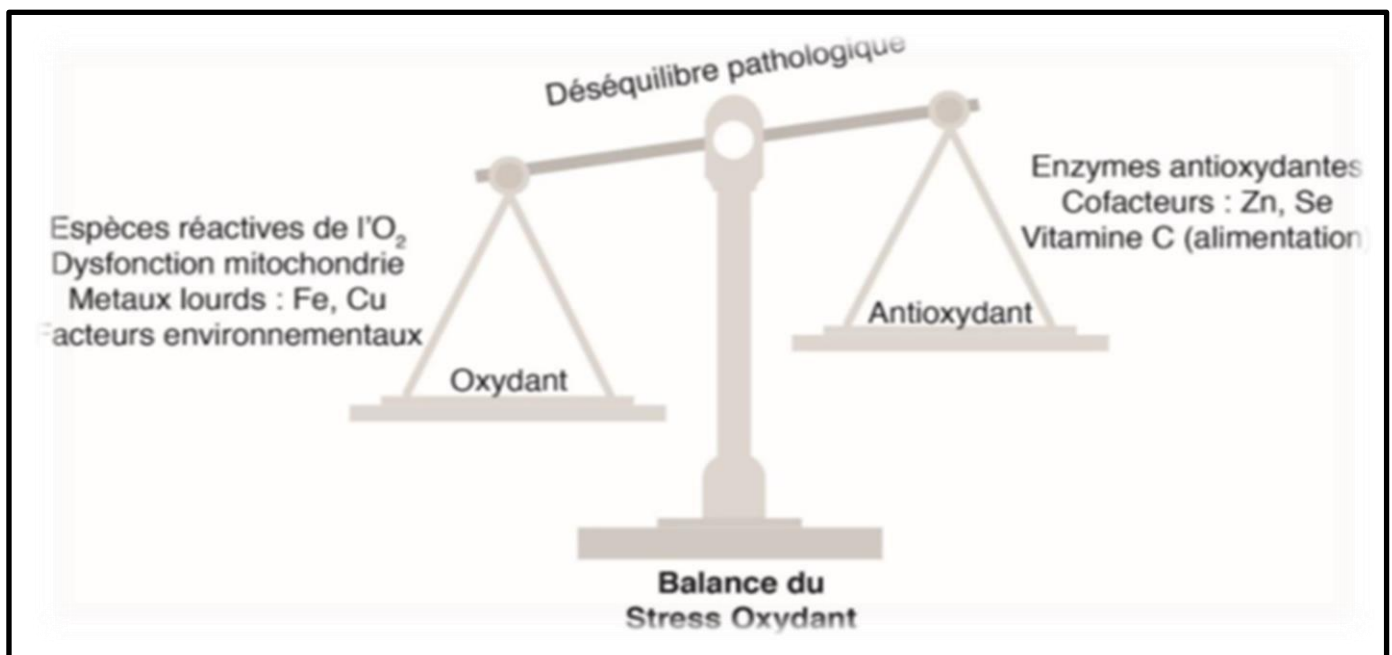
- La N-acétyl-L-cystéine (NAC) a eu un effet additif sur le stress oxydatif induit par le fenthion en dérangeant le statut redox du glutathion réduit (GSH), en diminuant les activités enzymatiques liées au GSH et en augmentant la peroxydation des lipides (**Kanter et Celik, 2012**).

### **III. Le Stress oxydatif et antioxydant**

### III.1. Définition du stress oxydant

Etat de déséquilibre endogène entre radicaux libres et antioxydants de courte ou longue durée, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. Provoque des effets délétères dus, soit à une défense antioxydant défailante, soit à un état pro-oxydatif accru, (Biesalski, et al 1997), Cette définition ne rend pas justice à la notion de stress qui est avant tout une réponse à une modification des conditions habituelles de vie cellulaire. Lorsque des ERO commencent à s'accumuler dans la cellule, ils peuvent être neutralisés par des molécules de défense antioxydantes présentes dans la cellule comme le glutathion, les vitamines E et C, la bilirubine, l'acide lipoïque, et des enzymes comme la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, les peroxyrédoxines... (Morel et Barouki, 1998 ; Barouki, 2006).

Dans certaines situations pathologiques (cancer), la production d'ERO est plus importante et prolongée, et la réponse antioxydante insuffisante. Le déséquilibre est durable. Cette rupture de l'homéostasie redox peut avoir plusieurs origines : stress d'origine exogène (agents environnementaux pro-oxydants), intoxication aux métaux lourds, irradiations, carence en antioxydants apportés par l'alimentation ou anomalies génétiques (Migdal et Serres, 2011).



**Figure14 :** Le stress oxydant induit par un déséquilibre entre pro-oxydant et système antioxydant (Gueye, 2007).

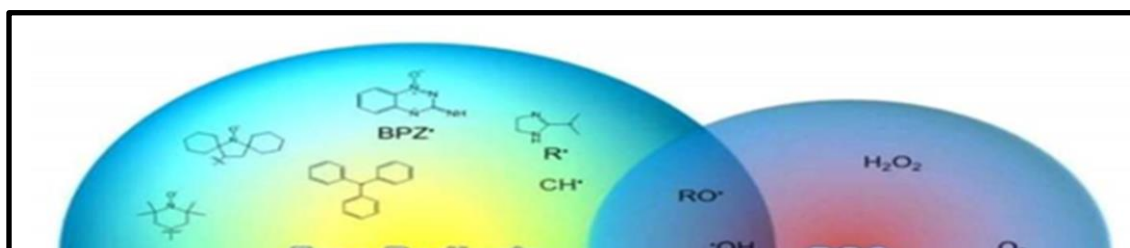
### III.2. Les radicaux libres

Les agents oxydants sont tous ces facteurs qui contribuent à la formation accrue de radicaux libres ou d'autres espèces réactives de l'oxygène (**Biesalski et al., 1997**).

La matière vivante est composée d'atomes qui comprennent respectivement des éléments appartenant au noyau et d'autres, les électrons, qui forment un nuage orbital autour de celui-ci. Ces électrons sont animés d'un mouvement de rotation à la fois autour du noyau et sur eux-mêmes. On appelle ce dernier le *spin*. Ces mouvements correspondent à une énergie importante qui rend ces composés instables, c'est-à-dire très réactifs avec les éléments voisins. Dans la matière, ces électrons sont le plus souvent stabilisés grâce à la formation de couples ou paires d'électrons (**Leverve, 2009**).

Les radicaux libres sont des types d'atomes, de molécules ou d'ions qui contiennent des électrons de valence non appariés (**Lobo et al., 2010 ; Hayyan et al., 2016**). Les électrons non appariés permettent aux radicaux libres d'abstraire les électrons d'autres composés et de les doter d'une réactivité élevée. En raison de leur caractère hautement réactif, les radicaux libres sont généralement transitoires et réagissent de manière non sélective avec leurs molécules environnantes (**Studer et Curran, 2016**). La génération de radicaux libres implique plusieurs voies typiques telles que la lumière (**Ohtsuki, et al 2015**), la chaleur (**Wang, et al., 2017**), la sonication (**Mohapatra, et al 2017**), le rayonnement (**Zhang, et al 2014**), les réactions redox (**Buck, et al 2013**) et l'électrolyse (**Tang, et al 2019**). En chimie, les radicaux libres sont des intermédiaires vitaux associés à divers processus chimiques, notamment la polymérisation radicalaire (**Magennis, et al 2014**), la catalyse (**Whittaker, 2003**) et la chimie atmosphérique (**Orlando et al., 2003**).

Dans de nombreux cas, le terme « radicaux libres » est souvent confondu avec « espèces réactives de l'oxygène (ROS) ». Mais ils ont des définitions différentes (Fig. 16). Les radicaux libres sont des atomes, des molécules ou des ions qui contiennent des électrons de valence non appariés, y compris des radicaux libres liés à l'oxygène et des radicaux libres sans rapport avec l'oxygène. Alors que les ROS sont des espèces chimiquement réactives qui contiennent des atomes d'oxygène. À l'exception des radicaux libres liés à l'oxygène, les ERO peuvent également être des espèces non radicalaires, par exemple l'oxygène singulet ( $O_2$ ) (**Lushchak, 2014**).



**Figure 15** : Illustration schématique de la portée des radicaux libres et des ROS  
(Wang, et al 2020).

### III.3. Différent types des radicaux libres

Bien que l'oxygène soit vital pour les bioprocédés aérobies Jusqu'à 5% de l'oxygène inhalé est converti en espèces réactives de l'oxygène (ROS) Les ROS peuvent être classés en oxygène. Radicaux centrés et non-radicaux centrés sur l'oxygène . Les radicaux centrés sur l'oxygène sont l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ). Le radical hydroxyle ( $OH\cdot$ ) et les radicaux alcoyle ( $RO\cdot$ ) et le radical peroxyde ( $ROO\cdot$ ), les radicaux non centrés sur l'oxygène sont le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et l'oxygène singulet ( $O_2$ ). D'autres espèces de radicaux sont des espèces azotées telles que l'oxyde nitrique ( $NO\cdot$ ), le dioxyde nitrique ( $NO_2\cdot$ ) et le peroxydinitrite ( $OONO\cdot$ ) Dans les systèmes biologiques. (El-Bahr, 2013)

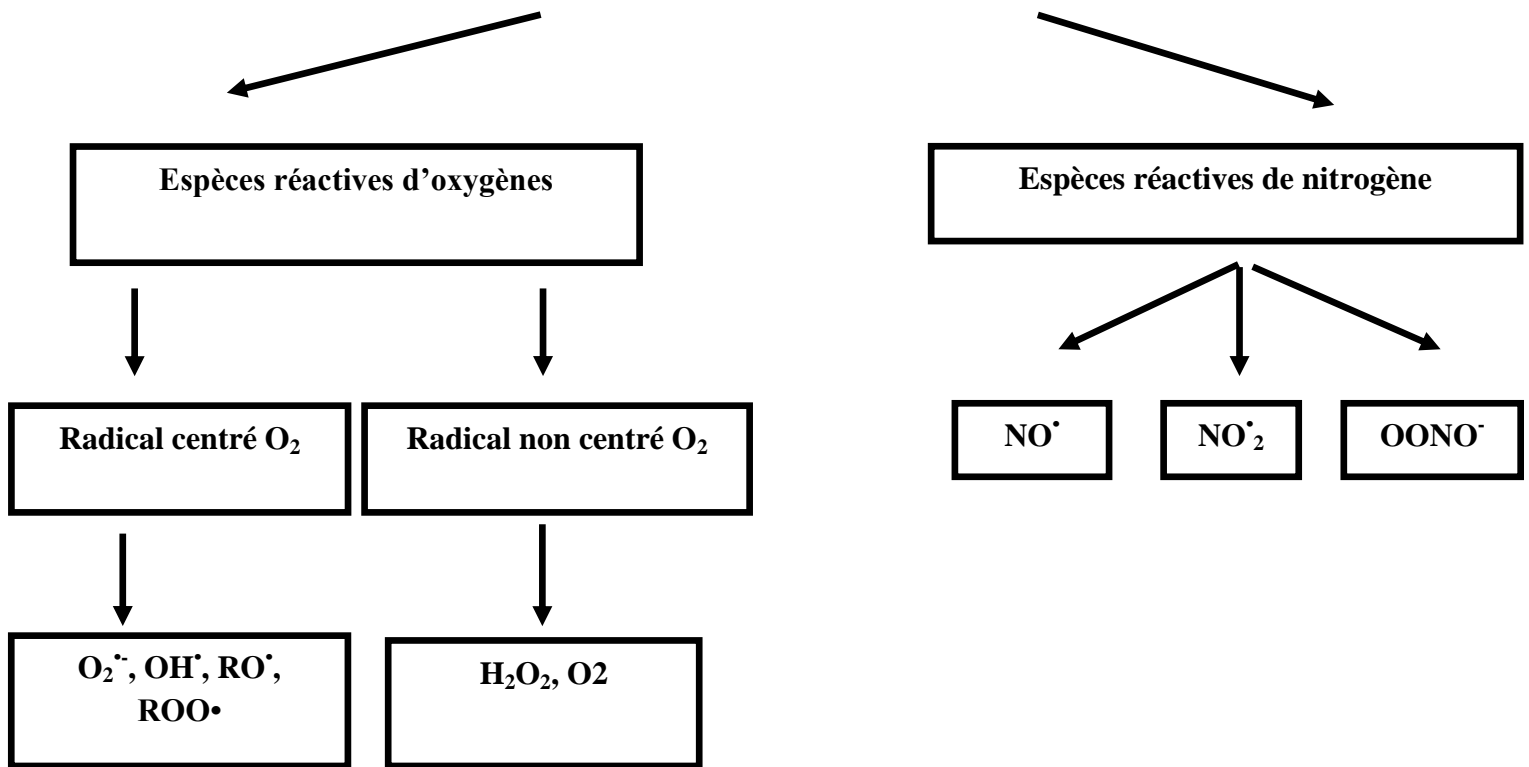
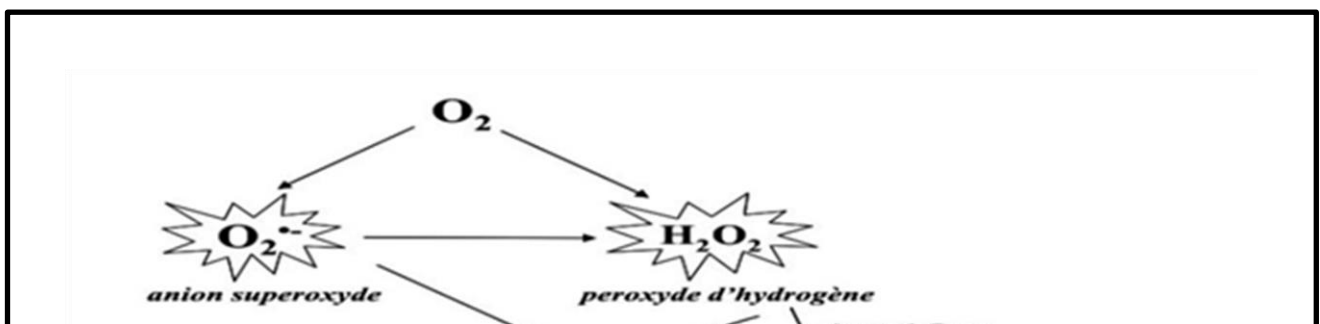


Figure16 : les types des radicaux libres (El-Bahr, 2013)

### III.3.1. Les espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS, ERO) sont des dérivés de l'oxygène dans lesquels certains électrons sont dans un état chargé et très actif. Ils représentent le type le plus important d'espèces réactives dans les organismes, et ils sont également la principale cause du stress oxydatif dans ces organismes (Valko et al., 2007).



**Figure 17:** schéma des différentes formes de ROS (Garait, 2006).

### III.3.1.1.L'oxygène singulet ( $O_2$ )

Un apport d'énergie (chaleur, rayonnement UV, rayonnement gamma) peut faire passer L'oxygène de son état naturel initial à un état singulet caractérisé par un demi de vie Très courte (10-6 seconde). L'oxygène peut-être dans deux états singulets différents :

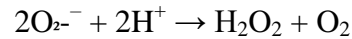
- soit les électrons sont anti-parallèles mais ne sont pas sur le même niveau d'énergie
- soit les électrons sont antiparallèles et tournent sur le même niveau d'énergie (Sanchez, 1994).

### III.3.1.2.L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ )

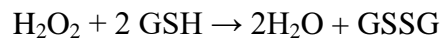
Est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un Electron, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire. La principale source est l'explosion Oxydative des cellules phagocytaires entrées en contact avec des antigènes ou Des immun-complexes Les cellules phagocytaires connues pour produire le Radical superoxyde sont les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires Eosinophiles, les monocytes et les macrophages.L' anion superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  Joue un rôle très important dans la génération de d'autre Radicaux libres tels que Le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ ,le radical hydroxyle  $\cdot OH$ , et l'oxygène singulet(Hamadi, 2010) La durée de vie du radical superoxyde est de l'ordre de 10-2 seconde(Sanchez, 1994).

### III.3.1.3.Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )

Il possède des propriétés oxydantes et réductrices au même temps, peu réactif en l'absence de métaux de transition. La principale production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résulte de la Dismutation de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> par le superoxyde dismutase selon la réaction suivante (**Bensakhria, 2018**).



Le peroxyde d'hydrogène diffuse rapidement à travers les membranes cellulaires. Il est possible qu'il soit éliminé en O<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O par l'action de la catalase soit par action directe après interaction avec certaines biomolécules, soit par action indirecte en étant le précurseur des Radicaux hydroxyles OH<sup>°</sup>, Tandis que la glutathion Peroxydase accélère la réaction d'oxydation du glutathion (thiol peptidique, symbolisé ici par GSH) par l'eau oxygénée (**Gardès-Albert et Al, 2003**).



### III.3.1.4. Le radical hydroxyle (OH) :

Il est produit principalement à partir de l'anion superoxyde ou du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferreux. C'est le radical le plus toxique et le plus réactif (**Boyer, 2016**) leur durée de vie de l'ordre de 10<sup>-6</sup> seconde (**Sanchez, 1994**) il réagit instantanément de façon non sélective, aux limites de la vitesse de diffusion, avec toutes les macromolécules biologiques, sucres, acides aminés, phospholipides, nucléotides, ainsi qu'avec les acides organiques. Il est donc extrêmement toxique pour la cellule (**Oueslati, 2017**).

#### Le radical Hydroxyle est formé

Lors de la réduction du peroxyde d'hydrogène par des métaux de transition, des traces de fer ferreux Fe(II), ou de cuivre Cu(II), pouvant ainsi entraîner la formation du Radical hydroxyle par réduction du peroxyde d'hydrogène. C'est la « réaction de Fenton » :



#### A partir du radical anion superoxyde



L'anion superoxyde peut réagir avec le peroxyde d'hydrogène, en présence de métaux de transition, tel que le fer ou le cuivre, pour produire le radical hydroxyle. C'est la réaction d'Haber-Weiss :



### III.3.1.5. Les radicaux peroxy $\text{ROO}\cdot$ et alcoxy ( $\text{RO}\cdot$ ) :

Les radicaux alkyles sont les derniers maillons dans la chaîne de production des EROs. Les radicaux alkyles sont les résultats de l'action oxydante de  $\cdot\text{OH}$  sur les chaînes d'acides gras polyinsaturés (RH).  $\text{R}\cdot$  et  $\text{ROO}\cdot$  sont à l'origine des processus radicalaires en chaîne et en particulier de la peroxydation lipidique (St-Louis, 2011)

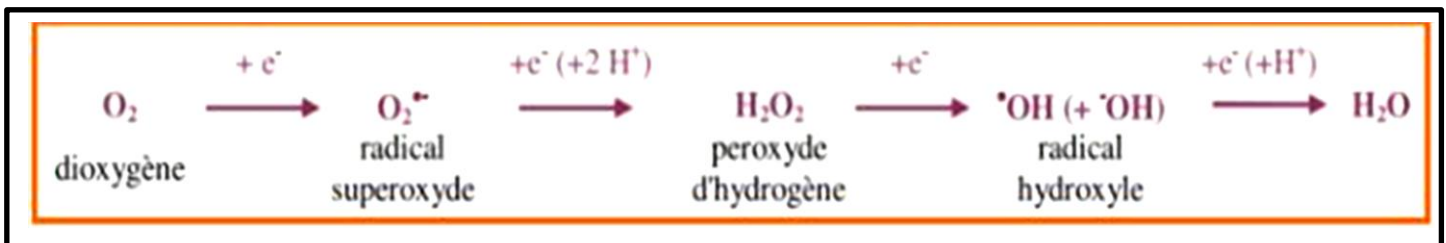
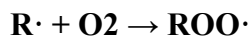
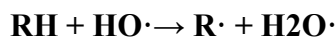


Figure 18 : Les quatre étapes de réduction Monoélectronique de l'oxygène (Gardès-Albert et Al, 2003)

## III.4. Source des radicaux libres

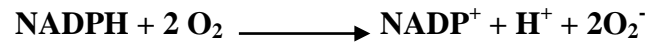
### III.4.1. Sources internes

#### a. Membranes mitochondriales

Les ROS résultent du métabolisme cellulaire, surtout au niveau des mitochondries. Environ 90% de l'oxygène consommé durant la respiration cellulaire est réduit en eau, tandis que 5% se transforme en ROS (Becker, 2004). En outre, l' $\text{H}_2\text{O}_2$  est produit par ces organites suite à la dismutation de  $\text{O}_2^{\cdot -}$ , et le radical  $\text{OH}\cdot$  est produit durant la réaction de Haber-Weiss (Freeman *et al.*, 1982).

#### B- La NADPH oxydase

C'est une oxydase qui se trouve au niveau des membranes plasmiques. Elle utilise l'oxygène pour produire de l' $O_2^{\cdot -}$  selon la réaction suivante (**Piotrowski et Marczak, 2000 ; Gutteridge, 2010**)



#### C- La xanthine oxydase

Elle produit l' $O_2^{\cdot -}$  par la réduction de l'hypoxanthine en xanthine et celle-ci en acide urique (**Harison, 2002**) où l'oxygène joue le rôle de récepteur d'électrons (**Mckelvey et al., 1988 ; Parks et al., 1988**).

#### D- L'enzyme NOS (Nitric Oxide Synthase)

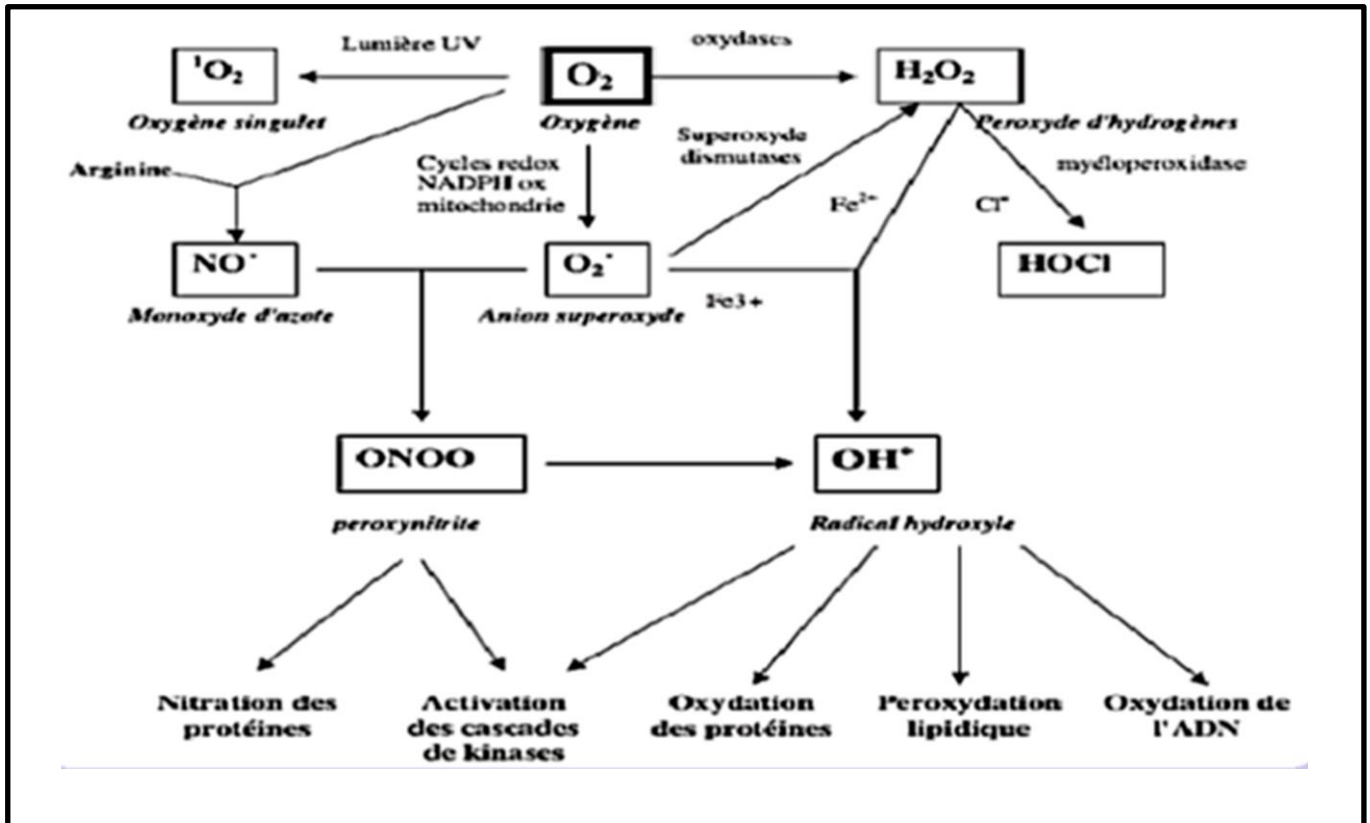
Cette enzyme produit le radical NO $^{\cdot -}$  qui sera ensuite oxydé pour produire d'autres types de RNS (**Coleman, 2001**).

#### E- L'auto-oxydation de quelques petites molécules

C'est la source la plus importante de la production des ROS, parmi ces molécules citons : dopamine, adrénaline, flavine et hydroquinone ainsi que quelques groupements : thiols, hémoprotéine et tetrahydroprotéine ; et aussi quelques ions métalliques (**Younes, 1999**).

#### III.4.2. Sources externes

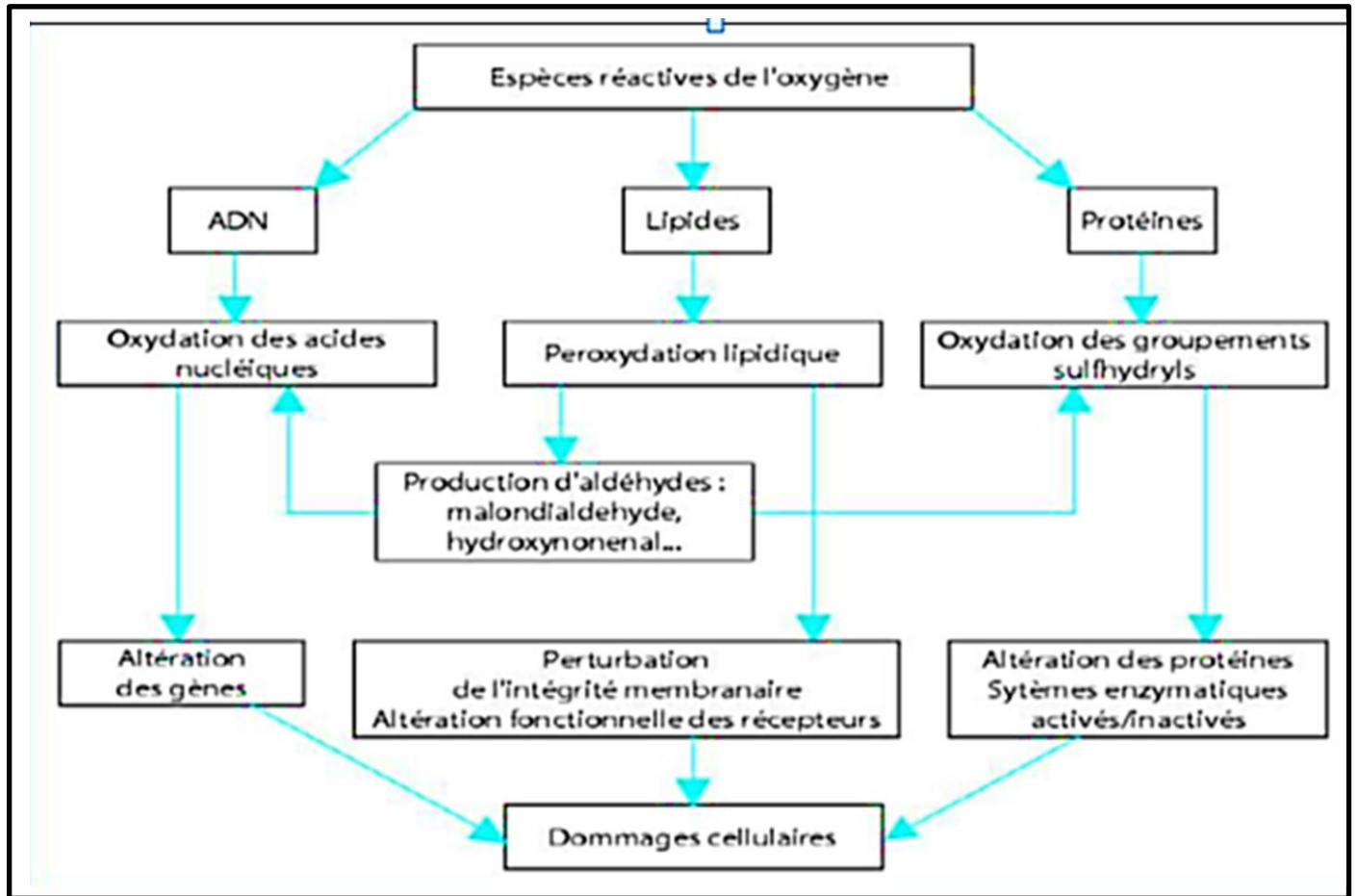
La production en excès des radicaux libres peut être induite suite à l'exposition à des agressions de l'environnement, comme les agents infectieux, la pollution, les UV, les métaux toxiques (Cuivre, Chrome...). Le déséquilibre peut aussi être dû à un apport insuffisant d'antioxydants par le régime alimentaire (**Pelli et Lyly, 2003**). La fumée de cigarette, les alcools et les médicaments sont aussi des sources de ROS (**Garait, 2006 ; Hadi, 2004**).



**Figure 19:** Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).

### III.5. Les cibles des dérivés actifs de l'oxygène

Le stress oxydatif, dû aux radicaux libres, entraîne des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines, de l'ADN ou des lipides (Figure 20).



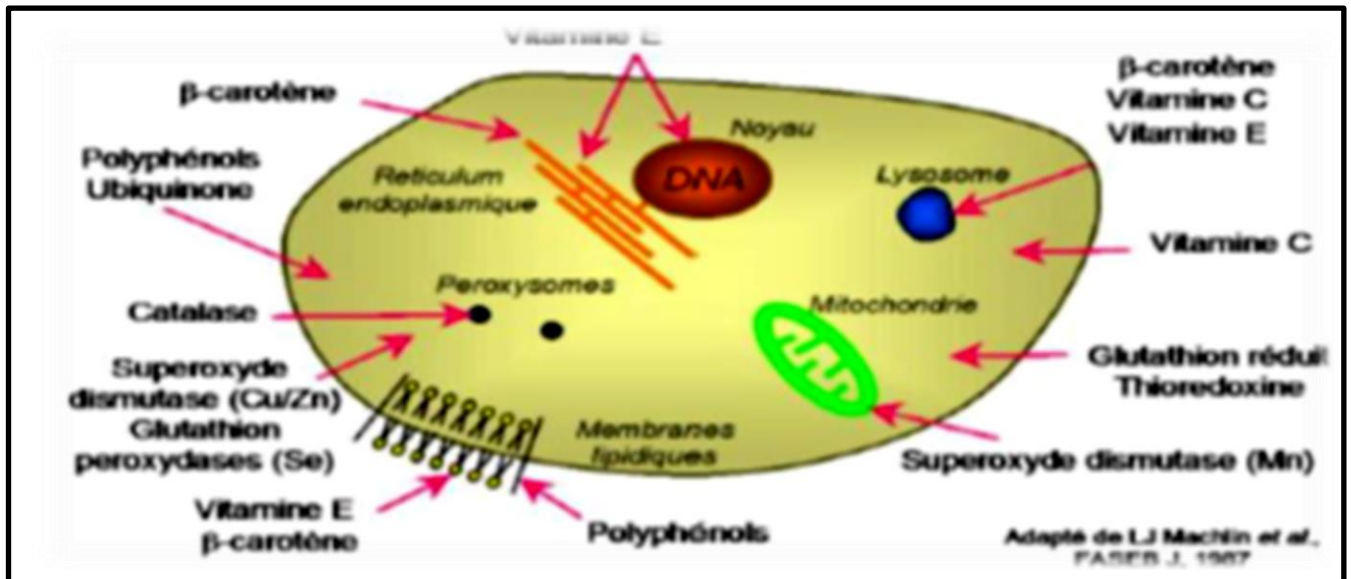
**Figure 20 :** Les cibles biologiques du stress oxydant (Bounihi, 2016).

### III.6. Système antioxydant

#### III.6.1. Définition

Antioxydant est défini comme toute substance ayant la capacité de retarder, prévenir ou inhiber la génération d'un oxydant toxique, d'arrêter ceux qui sont déjà produits et de les inactiver, bloquer de ce fait la réaction en chaînes de propagation produite par ces oxydants (Tang et Halliwell, 2010). Selon (Valko *et al.* 2006), un antioxydant devrait à la fois :

- Agir spécifiquement sur les radicaux libres.
- Chélater les métaux de transition.
- Agir en synergie avec d'autres antioxydants pour se régénérer.
- Agir à des concentrations physiologiques relativement faibles.



**Figure 21** : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (**Mn-SOD**) : superoxyde dismutase mitochondriale, (**Cu/Zn-SOD**) : superoxyde dismutase cytosolique, (**GPx**) : glutathion peroxydase, (**GSH**) : glutathion réduit (**Garait 2006**)

### III.6.2. Les Antioxydants endogènes enzymatiques

#### III.6.2.1. les superoxydes dismutase (SOD)

Différents travaux récents dans la littérature semblent montrer que le composé formé dans la cellule qui pourrait servir de sentinelle pour mesurer le « danger » est le peroxyde d'hydrogène, produit lors de la détoxification de l'ion superoxyde par la SOD, est la première enzyme de détoxification et antioxydant le plus puissant de la cellule, c'est un important enzyme antioxydant endogène qui agit comme un composant de la première système de défense de ligne contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Il est intéressant de constater que ce composé intermédiaire, qui n'est pas à proprement parler un radical, est situé au carrefour de deux espèces nettement plus dangereuses : les ions superoxydes ( $O_2^{\cdot-}$ ) et hydroxyles (OH) et des deux voies majeures de détoxification, Ainsi, il semble que l'activité de la SOD, à côté d'un rôle antioxydant lié à la réduction de l'ion superoxyde, puisse de moduler le niveau du signal qui tient sous sa dépendance l'ajustement permanent de notre système antioxydant endogène à la pression (ou au danger) oxydante environnante (**Leverve, 2009 ; fridovich, 1995 ; Dringen, et al 2005**).

La SOD est une métalloenzyme et nécessite donc un cofacteur métallique pour son activité. Sur la base du type d'ion métallique requise comme cofacteur par la SOD, diverses formes de l'enzyme existent. Les ions métalliques normalement liés par la SOD sont le fer

(Fe), le zinc(Zn) cuivre(Cu) et manganèse (Mn), à cet égard, les SOD sont classés en trois formes et ceux-ci comprennent :

- 1- **Fe-SOD** : Qui est trouve couramment dans les procaryotes et les chloroplastes de certaines plantes.
- 2- **Mn-SOD** : Qui est présent dans les procaryotes et les mitochondries d'eucaryotes.
- 3- **Cu/Zn-SOD** : est prédominant chez les eucaryotes et plus distribué, localisé essentiellement dans le cytosol mais également présent dans chloroplastes et peroxyosomes (**Karuppanapandian, et al 2011 ; Gill et Tuteja 2010**).

### **III.6.2.2.la catalase (CAT) :**

La catalase (CAT) est une enzyme de défense antioxydant de première ligne et est une Protéine tétramérique de 240 kilodaltons (KDa) avec quatre sous-unités similaires et est codé par la cartographie du gène *ctt1* au chromosome 11 chaque sous-unité polypeptidique est de 60KDa en poids et contient un seul chat ferrotoporphyrin, est un courant commun enzyme antioxydant présente presque dans tous les tissus vivant qui utilisent oxygène (**Ighodaro et Akinloye ,2017**).

### **III.6.2.3.le glutathion peroxydase (GPx) :**

Le glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme intracellulaire importante qui dégrade des peroxydes d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) à l'eau , et des peroxydes de lipides à leurs alcools correspondants principalement dans le mitochondrie et parfois dans le cytosol , la plupart du temps , son activité dépend d'un cofacteur en micronutriments connu sous le nom de sélénium pour cette raison , GPx est souvent appelée peroxydase sélénocystéine , l'enzyme joue un rôle plus crucial d'inhibition su processus de peroxydation des lipides et protège donc des cellules de stress oxydatif (**Ighodaro et Akinloye ,2017**) .

## **III.6.3.Les Antioxydants endogènes non enzymatiques**

### **III.6.3.1.Glytathion (GSH)**

Le glutathion constitue la molécule à thiol libre la plus répandue dans les cellules ce tripeptide soluble, de formule  $\gamma$ -Glu-Cys-Gly, est omniprésent dans les cellules végétales et animales à des concentrations pouvant dépasser le millimolaire. Elle peut par exemple atteindre 5 mM dans les chloroplastes, Il est présent principalement sous deux formes redox distinctes, une forme réduite monomérique (GSH) et une forme oxydée dimérique (GSSG), toutes deux solubles en milieu aqueux, Le glutathion sous forme réduite représente 98 à 99 % du glutathion cellulaire et se localise majoritairement (85 à 90 %) dans le cytosol, Le GSH est issu d'une synthèse enzymatique en deux étapes ATP-dépendantes. Le GSH peut ensuite traverser les

membranes biologiques à l'aide de transporteurs de type ABC (ATP-Binding Cassette) tels que les pompes à glutathion pour rejoindre les différents compartiments cellulaires. La forme oxydée du glutathion correspond à deux molécules de GSH reliées entre elles par un pont disulfure formé entre les groupements thiols des cystéines de chaque molécule. In vivo, la forme réduite, primordiale pour la cellule, est maintenue majoritaire par réduction de la forme oxydée par la glutathion réductase (GR), une flavoprotéine NADPH-dépendante. Le glutathion peut non seulement neutraliser directement les EORs, mais aussi servir de donneur d'électrons à différentes réductases à thiol telles que les glutathion peroxydases (Gpx) et les GSTs. Il permet également la régénération de l'ascorbate, molécule intervenant notamment dans la neutralisation d' $H_2O_2$ , par l'intermédiaire des ascorbate peroxydases (**Lallement, 2014**).

### III.6.3.2.Acides Urique

L'acide urique est une molécule physiologique. Elle est le produit final du métabolisme des purines : les bases puriques (l'adénine et la guanine), les nucléosides et les nucléotides (**Saderne, 2013**)

La principale source exogène provient de la viande animale. L'excès de purines exogènes de même que les purines libérées suite à la mort cellulaire doivent être métabolisées par le système xanthine oxydase et xanthine déhydrogenase, Les produits métaboliques intermédiaires résultent de réactions d'oxydo-réduction successives afin de former l'hypoxanthine, puis la xanthine qui est oxydée en acide urique pour excrétion. Le 2/3 de l'acide urique est excrété par les reins; l'acide urique est librement filtré au niveau des glomérules et 90% est réabsorbé au niveau des tubules rénaux proximaux. Le reste de son excrétion se fait par le tube digestif, l'acide urique agisse comme antioxydant via la neutralisation des radicaux libres, tels le peroxyde d'azote et le superoxyde. En accord avec cela, de bas niveaux d'acide urique ont déjà été associés à une dysfonction endothéliale au sein de modèles animaux. Le foie est également l'un des plus importants réservoirs d'acide urique; bien qu'il soit possible que cela résulte simplement d'un métabolisme des purines plus important à ce niveau, certains ont suggéré que l'acide urique pouvait agir comme antioxydant hépatique, l'acide urique est rapporté comme capable d'exercer certains effets antioxydants au niveau du système nerveux central (**Khazoom, 2020**).

### III.6.3.3.Le Co-enzyme Q

La coenzyme Q10 (CoQ), est une quinone lipophile endogène, omniprésente dans les membranes biologiques, où elle agit comme cofacteur des complexes respiratoires mitochondriaux soutenant la bioénergétique cellulaire. Sa forme réduite (ubiquinol) est dotée d'activités antioxydantes à la fois comme capteur de radicaux et également comme support, en synergie, le plus grand réseau antioxydant cellulaire. Ces deux fonctions, bioénergétique et



antioxydant, ont caractérisé la recherche sur la coenzyme Q dans la dernière moitié du 21<sup>e</sup> siècle, tandis que dans les premières décennies du nouveau millénaire, la recherche a libéré de nouvelles fonctions de CoQ, mettant en évidence son rôle dans la modulation de l'expression des gènes, de la fonction et de la signalisation mitochondriales, avec des implications importantes dans le processus de sénescence et la mort cellulaire (Littarru et Tiano , 2007).

### III.6.4.Les Antioxydant exogènes

#### III.6.4.1.Vitamine E (alpha –tocophérol)

Le a-tocophérol est le composé naturel le plus répandu et le plus actif mais en présence d'oxygène et malgré les propriétés antioxydants dont il tire bénéfice, il s'oxyde en formant des quinones, des di et trimères. L'acylation de l'hydroxyle en position 6 améliore cette stabilité et la plupart des vitamines commerciales sont sous forme d'esters : acétate ou succinate. La vitamine E, quant à elle, exerce son action antioxydant au niveau des membranes grâce à sa chaîne latérale isoprénoïde qui lui permet de s'intégrer dans la couche lipidique. Le mécanisme d'inhibition de la peroxydation des lipides par l'a-tocophérol n'est pas entièrement résolu. Cependant on s'accorde pour dire que la vitamine E se comporte comme un donneur d'hydrogène par l'intermédiaire de l'hydroxyle en position 6 sur le noyau chromane. Il y a formation ainsi d'hydroperoxydes ou de produits stables, l'a-tocophérol étant lui-même transformé en quinone ou en complexes avec les peroxydes lipidiques selon des réactions mal connues (Szmrszik ,1993).

#### III.6.4.2.la Vitamine C (acide ascorbique)

vitamine C ou acide ascorbique est une molécule, soluble dans l'eau, dérivée d'hexoses, synthétisée par toutes les plantes et tous les animaux à l'exception de quelques espèces telles que l'Homme, les singes et le cochon d'inde est présent dans la majorité des cellules végétales et des organelles mais également dans l'apoplaste, aussi bien dans les tissus photosynthétiques que non-photosynthétiques ,La biosynthèse de l'ascorbate se situe dans le cytosol, excepté la dernière étape qui est localisée au niveau de la membrane interne des mitochondries chez les plantes et du réticulum endoplasmique chez les animaux ,Il a longtemps été admis qu'une seule voie métabolique était responsable de la biosynthèse de l'ascorbate à partir de glucose. Cette voie était alors caractérisée par l'inversion des positions de deux carbones entre la structure du glucose (substrat initial) et celle de l'ascorbate (produit final), le carbone 1 du glucose devenant le carbone 6 de l'ascorbate, et inversement l'ascorbate a un rôle prépondérant comme antioxydant. Il est capable de neutraliser directement les EORs telles que OH•, O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> et O<sub>2</sub>, mais intervient également comme donneur d'électrons pour les ascorbate peroxydases lors du cycle Asc- GSH pour le piégeage d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Il permet ainsi de rapidement limiter les dommages photooxydatifs causés par les EORs lors de dysfonctionnements de la chaîne de transport



d'électrons chloroplastique. Après oxydation, le premier produit formé est le monodéshydroascorbate (MDHA) (Lallement, 2014)

# *Partie pratique*

## I. Matériels et méthodes

### I.1. Matériels

#### I.1.1. Matériel végétal

La plante utilisée dans ce travail expérimental est une espèce médicinale appartenant à la famille des Ephedraceae, qui est l'*Ephedra alata alenda*.



**Figure 22 : Ephedra alata alenda (photo originale)**

#### I.1.2. 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 : 23).



**Figure 23 : Localisation géographique de la zone d'étude (Oued Alenda, wilaya d'ElOued). (P.D.A.U.wilaya d'El Oued 1997).**

#### I.1.3. Technique de 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 24** : Séchage de la matière végétale.

#### **I.1.4. 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 .



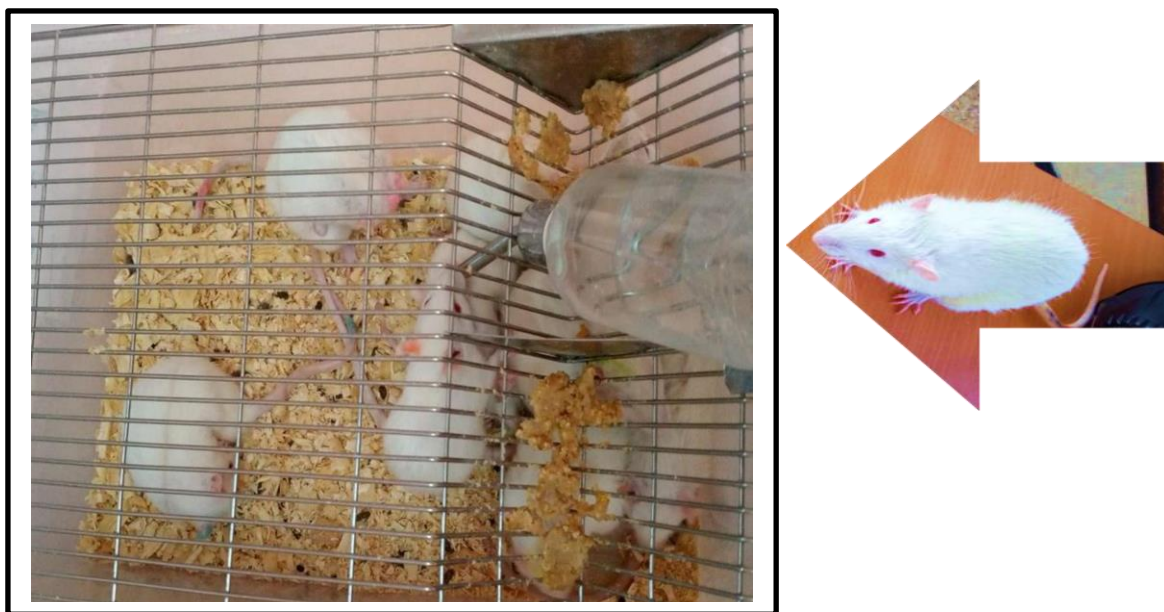
**Figure 25** : Broyage des matières végétales.

#### **1.1.2. Matériel animal**

Les expériences sont réalisées sur des rat blanches malles, de la souche wistar au nombre de 28 rats, provenant de l'institut pasteur d'Alger pesant entre 250 à 300 grammes, ces rongeurs sont des mammifères nocturnes, il possède une large tête et des petite oreilles et des yeux rouges globuleux et une queue légèrement plus courte que son corps, ils ont subit une période d'adaptation de 30 jours au niveau de maisons climatisées (l'animalerie) du Département De Biologie Appliquée (Université de Tébessa).

Les rats sont groupés par 7 dans des cages en plastique transparentes tapissés d'un copeau de bois, chaque cages est portée étiquette ou est mentionné le nom du lot (4Lot), les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tout les deux jours.

La température de l'animalerie est entre 22-25°C et une photopériode naturelle 12/12h les animaux reçoivent un aliment standard provenant de l'ONAB, El-kseur Bejaia Et des pains et à un biberon rempli d'eau du robinet, les animaux sont acclimatés aux conditions de l'animalerie, les expérimentations sont effectuées entre 09 :00h et 12 :00h.



**Figure 26 : Les animaux de l'expérimentation (photos personnel).**

### 1.1.3. Le Pesticide

Le fenthion « O, O-diméthyl O-(4-méthylmercapto-3-méthylphényl) thionophosphate » ayant la formule chimique suivante ( $C_{10}H_{15}O_3PS_2$ ) a été utilisé (Sefi et al, 2011).

Dans ces expériences, nous avons utilisé le fenthion pourchassée de Bayer Crop science (Lebaycid, 550g/L fenthion, East Hawrthorn, Australia), pour l'évaluation des paramètres

biologique nous avons utilisé des produits et des réactifs majoritairement provenant de sigma, Germany et Biochem, France.

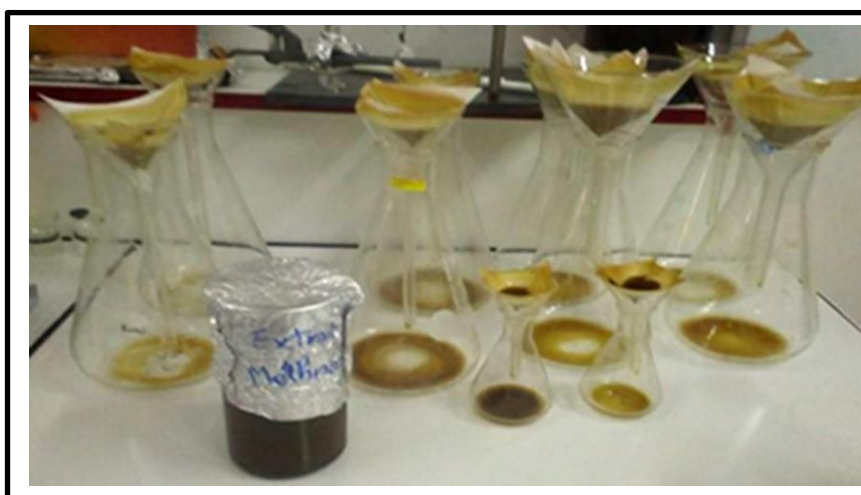
Le fenthion a été administré par voie orale à raison 1mg/kg/j pendant 30 jours, après le début de l'administration de fenthion, le poids corporel et de conditions générales ont été régulièrement observés. Le choix de cette dose a été basé sur des études réalisées sur l'exploration de plusieurs doses.

## 1.2. Méthodes

**I.2.1. Préparation des extrait:** Cette étape consiste à extraire le maximum de molécules poly phénoliques contenues dans la partie aérienne de la plante (Madi, 2009).

**a. Préparation d'extrait aqueux:** La plantes étudiée (100g) est mis à macérer à l'obscurité et à température ambiante dans l'eau distillée 1000 ml pendant 24 heures. Après la macération, l'extrait aqueux est récupéré par filtration sur papier Wattman. Ensuite l'extrait a été évaporé à 56°C à l'aide d'un évaporateur rotatif jusqu'à l'obtention d'un résidu sec, puis séché à l'Etuve à une température ne dépasse pas 56 C°. Enfin ce résidu sec a été conservé à une température de +4°C.

**b. Préparation de l'extrait méthanolique :** Une macération à été effectuée sur 100 g de poudre avec 1000 ml de méthanol, le mélange a été soumis à une agitation continue pendant 24 h à l'aide d'un agitateur magnétique. Ensuite le macérât est filtré sur papier Whatman est évaporé à 45 °C à l'aide d'un rotavapeur (R-210).



**Figure 27 :** Etapes de la filtration (photos personnel).



**Figure 28 : Etapes de l'Evaporation (photos personnel)**

### 1.2.2. Calcule du rendement des extraits

Les rendements des extraits bruts aqueux, macérât et décocté isolés ont été quantifié selon la formule :

$$R \% = \text{PEB}/\text{PMV} \times 100$$

**R** : Rendement.

**PEB** : Poids de l'Extrait Brut (g).

**PMV**: Poids de Matière Végétale(g).

### 1.2.3. Etude in vitro

#### 1.2.3.1. Les tests phytochimiques

L'un des buts essentiels d'un test phytochimique consiste dans la détection des différentes familles de métabolites secondaires existant dans la partie étudiée de la plante par des réactions qualitatives de caractérisation (**Haoulia, 2015**). La phytochimie qualitative basée sur des réactions colorées ou de précipitation par des réactifs chimiques spécifiques réalisée sur les extraits (**Mohammedi, 2013**).



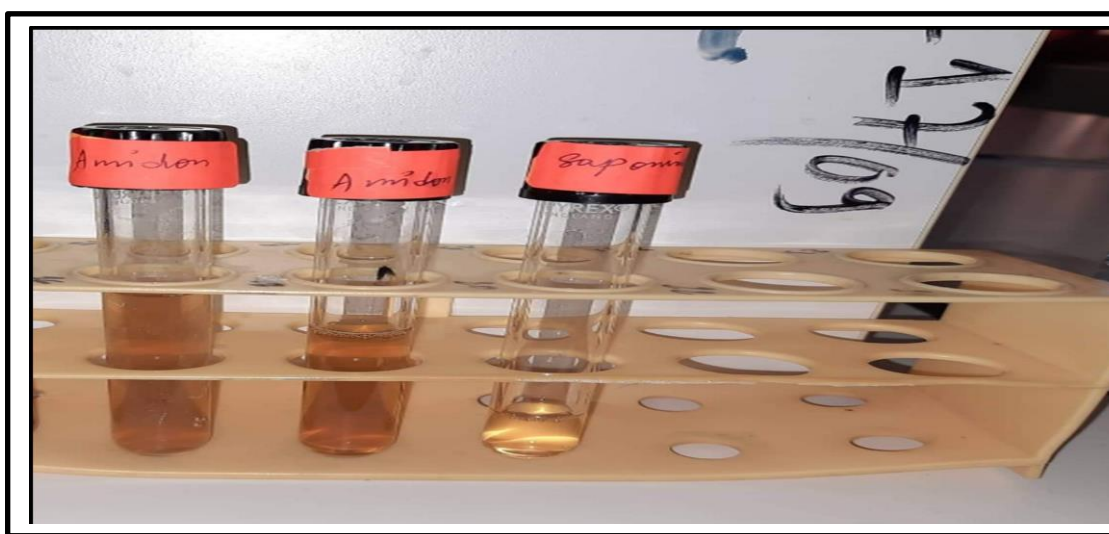
### a. Amidon

Chauffer 5ml de l'extrait aqueux avec 10 ml de solution NaCl saturée dans un bain marie jusqu'à ébullition, ajouter quelques gouttes de réactive d'amidon

-Un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleu violacée.

### b. Saponines (Test de mousse)

Nous avons introduit un peu d'eau à 2 ml d'extrait aqueux. Le tube Est agité pendant 15 secondes (s) puis laissé au repos pendant 30 minutes. Une hauteur de mousse Persistante, supérieure à 1 cm indique la présence de saponosides.



**Figure 29 : Résultat de test phytochimique (Saponines, Amidon) (photos personnel).**

### c. Flavonoïdes

Dans un tube à essai, mettre 5 ml de l'extrait éthanolique avec 1ml d'HCL concentré et 0,5 tournures de magnésium. La présence de flavonoïdes est mise en évidence si une couleur rose ou rouge se développe après 3 minutes.

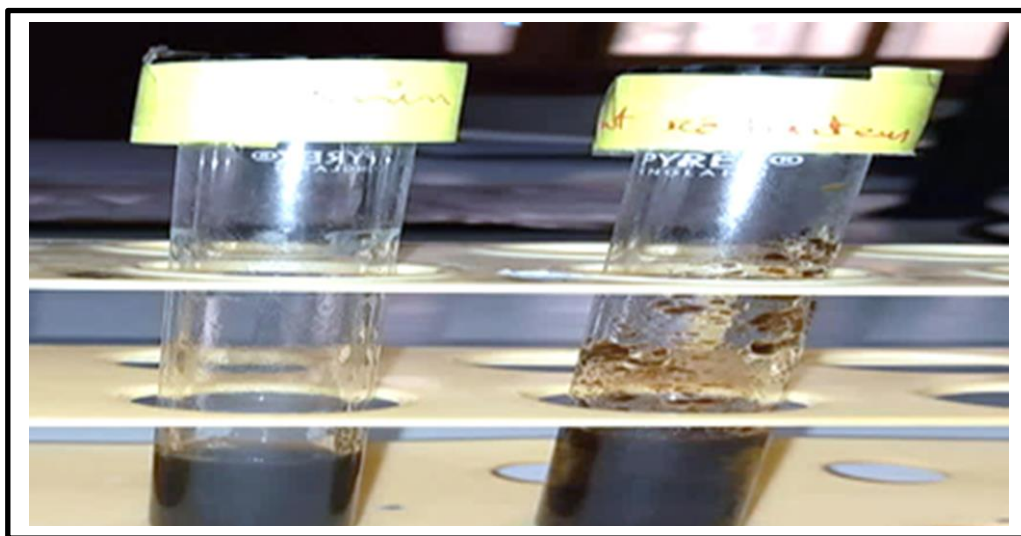
### d. Tanins

Les tanins sont mis en évidence à partir de 1 ml d'extrait éthanolique, 2 ml d'eau et 2 à 3 gouttes de solution quelques de FeCl<sub>3</sub>. Après l'agitation de l'extrait, L'apparition d'une couleur vert foncé indique la présence de tanins catéchiques. L'apparition d'une couleur bleu-vert indique la présence de tanins galliques.



### e. Composés réducteurs

Les sucres réducteurs ont été mis en évidence par le réactif de Fehling. Introduire 2 ml d'extrait éthanolique avec 2 ml d'eau distillé et 20 gouttes de la liqueur de Fehling puis chauffer dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs



**Figure 30 :** Résultat de test phytochimique (Composée réducteur, tanin)

### f. Alcaloïdes

Quelque goutte du chlorure d'hydrogène (HCl) concentré sont ajoutées à 1ml de la solution d'extrait aqueux, l'apparition d'un précipité brun-rouge, après l'ajout de deux gouttes du réactif de Dragendroff, indique la présence des Alcaloïdes (**Prashant et al, 2011**).

#### I.2.4. Etude in vivo

**I.2.4.1. 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 durant 30 jours successives.

**I.2.4.2. Préparation du solution des extraits végétaux :** L'extrait aqueux de l'espèce végétale Ephédra alata alenda a été est introduit par gavage à raison de 300 mg/kg/j pendant 30 jours .

#### I.2.4.3. 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 250 ml 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.

#### 1.2.4.4. Choix de la dose

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

- Le 1<sup>er</sup> groupe de rats a reçu par gavage de l'huile de maïs (1.5 ml/jour). Il s'agit du **groupe témoin (T)**.
- Le 2<sup>ème</sup> groupe de rats a reçu par gavage une solution de l'extrait aqueux de l'Ephdra alata alenda à raison de 300 mg/kg de poids corporel. Il s'agit du **groupe E**.
- Le 3<sup>ème</sup> 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 du **groupe F**
- Le 4<sup>ème</sup> groupe de rats a reçu par gavage l'extrait de l'Ephdra alata alenda (300 mg/kg/PC) et le fenthion (1 mg/kg/PC), dissout dans l'huile de maïs. Il s'agit du groupe **F+E**.



**Figure 31:** photos personnel montrant la méthodologie de traitement des rats.

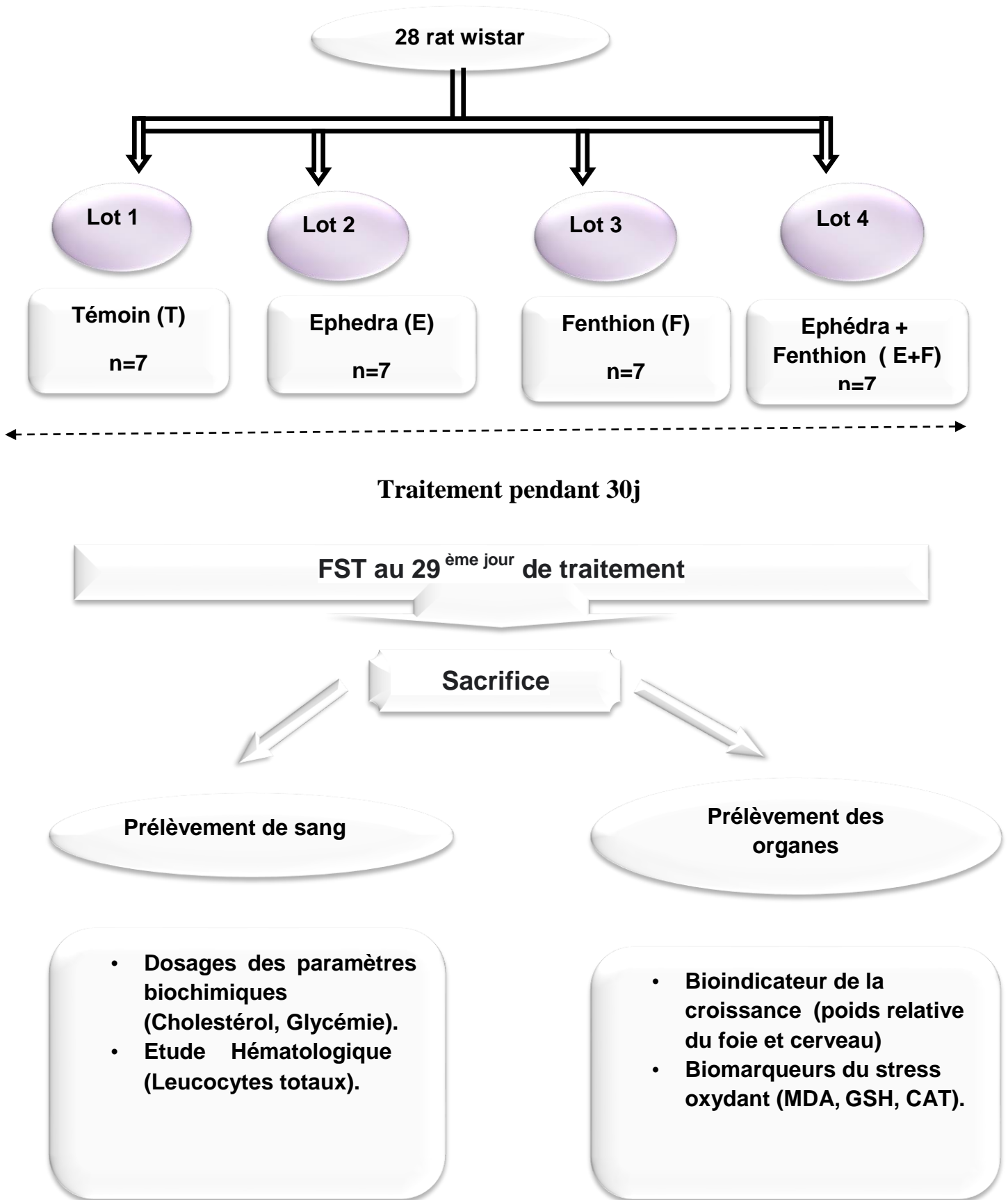


Figure 32 : Protocole illustré de l'expérimentation.

### 1.2.4.5. Etude comportementale

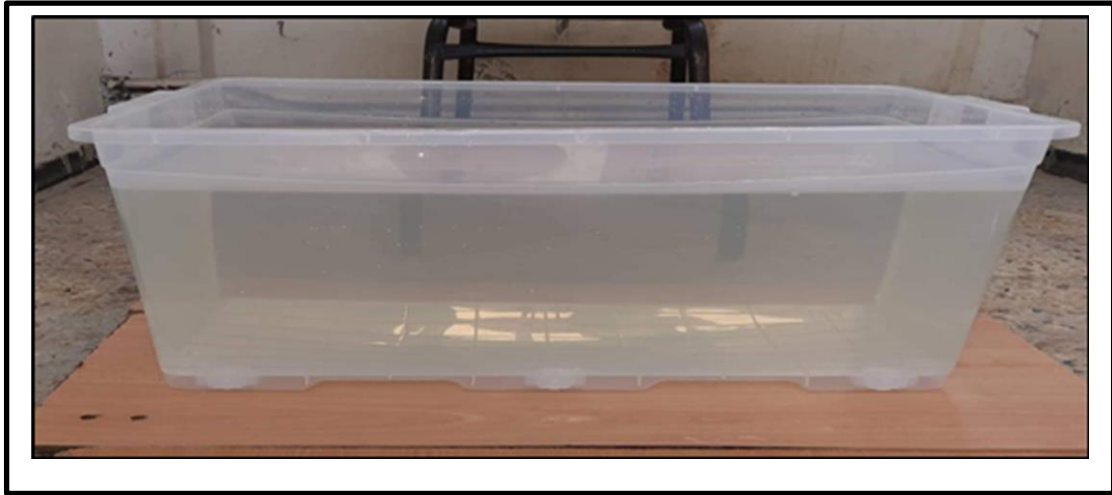
#### 1.2.4.5.1. Teste de Nage forcée (Forced Swimming Test)

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 33**). 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. A 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 33 :** Diapositif utilisé dans le Teste de Nage forcée .

#### 1.2.4.6. Etude biologique

##### a. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins se font par ponction rétro-orbitaire à l'aide des tubes hématocrites aux 30<sup>ème</sup> jours d'expérimentation pour les deux lots .le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes étiquetés, l'un sec et l'autre contient l'héparine comme anticoagulant.

- Les tubes héparines serviront pour la détermination de la formule de numération sanguine (FNS).

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, cholestérol totale).



**Figure 34 :** Prélèvement du veine retro-orbitale .

## b. 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 (SCALTEC SBC 51). Le poids relatif des organes est calculé selon la formule :

$$\text{Poids relatif (g /100gPV)} = (\text{Poids de l'organe/Poids corporel individuel}) \times 100$$



**Figure 35** : Prélèvement des organes .

### 1.2.4.7. 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 à un usage diagnostic in vitro (externe) 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 opératoire

- Le lecteur se met en marche automatiquement par simple insertion de la bandelette Réactive Accu-Chek (dans le sens des flèches et jusqu'à 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 ( **Richmond, 1973; Trinder, 1969**). Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon l e réactions ci-dessous :

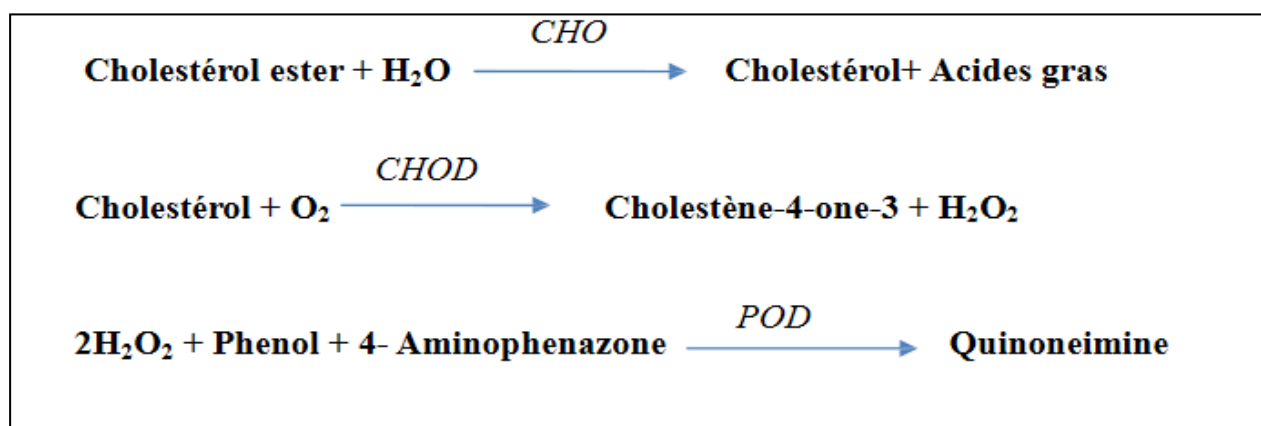


Tableau 03 : Réactifs utilisés dans le dosage de cholestérole

<b>Réactif 1</b>	<b>PIPES pH6.9</b>	<b>90mmol/l</b>
<b>tompon</b>	<b>phénol</b>	<b>26mmol/l</b>
<b>Réactif 2</b>	Cholestérol estérase (CHE)	300U/L
<b>enzymes</b>	Cholestérol oxidase (CHOD)	300U/L
	peroxidase	1250U/L
	4-Aminophenozone(4-AP)	0.4mmol/l
<b>Étalon</b>	Cholestérol aqueous(standard)	2g/l

3-Réactif de travail: dissoudre le contenu de réactif2 dans le flacon de réactif1et mélangé légèrement.

4-Echantillon: Plasma.



Tableau 04 : Réactifs de travail

	Blanc	Etalon	Echantillon
Eéactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (UL)	--	10	---
Echantillon (UL)	--	--	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 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 :

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

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

$0.779$  : longueur en cm du puits

#### 1.2.4.8. Etude des paramètres Hématologiques

La numérotation sanguine a été faite par un automate compteur de type (d'Abacus 380) à 19 paramètres. Pour Estimer les éléments figurés du sang (nombre des globules rouges, le nombre des globules blancs et le taux d'hémoglobines lymphocytes, monocytes, granulocyte, cet analyse est effectuer sur le sang conservé dans des tubes avec EDTA ou héparine ont été déterminés à la fin de l'expérience, le Comptage a été réalisé au niveau du laboratoire Hamdi bacha (Tébessa).



**Figure 36:** Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres.

#### 1.2.4.9. 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  $-20^{\circ}C$ . Cette surnageant est utilisé pour le dosage des paramètres de stress oxydatif.

## b. Dosage des protéines tissulaires

### + Principe

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 (-NH<sub>2</sub>) 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**).

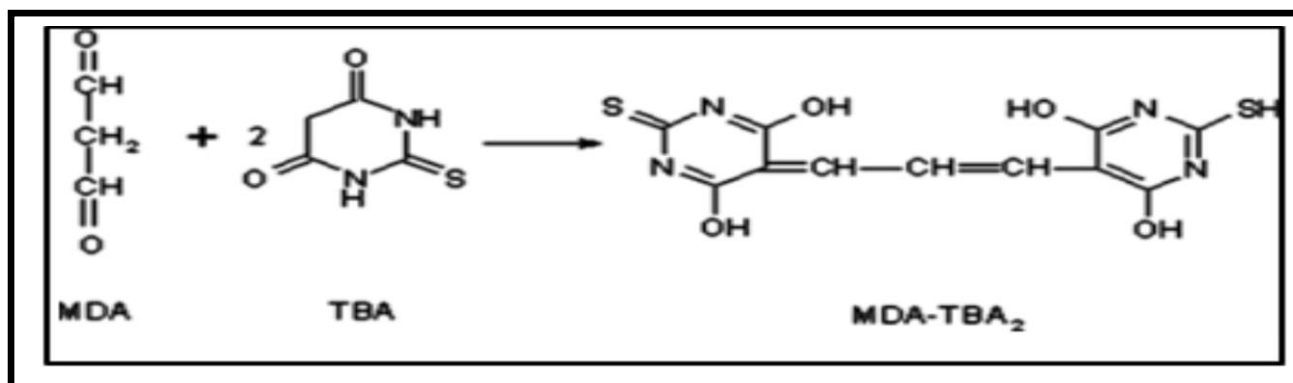


Figure 37 : Figure représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA (**Ligor et al., 2011**).

### + 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 .

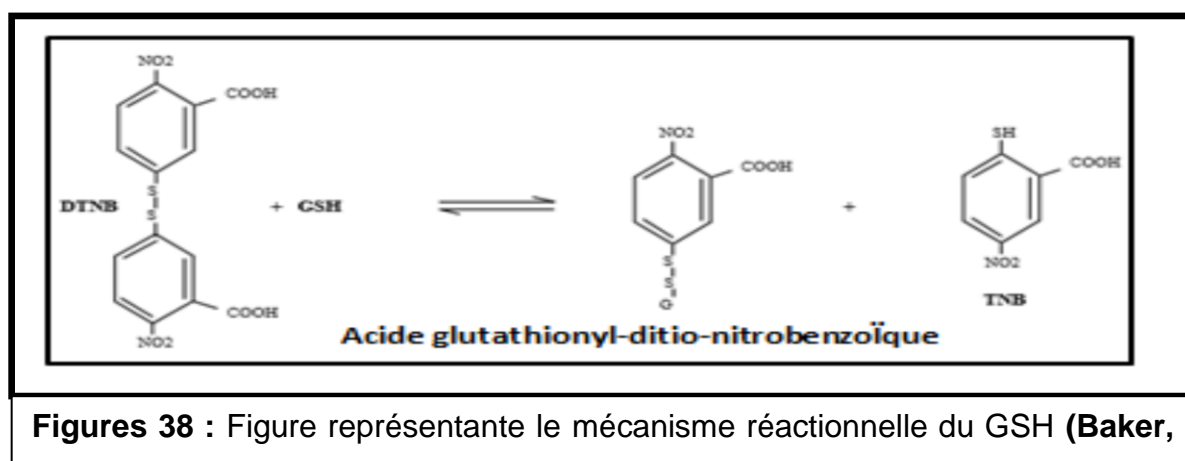
La concentration de la substance réactive à l'acide thiobarbiturique (TBARS) a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ( $\epsilon = 1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Les résultats ont été exprimé en  $\mu\text{mol}$ .

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

#### d. Activité du glutathion réduit (GSH)

##### ✚ Principe

Le dosage de l'activité du GSH est déterminé par la méthode colorimétrique de **Wechberker et Cory (1988)**. Le principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- Dithiobis 2 nitrobenzoïque (DTNB) qui libère l'acid thionitrobenzoïque (TNB) ce dernier présente une absorbance à 412nm.



##### ✚ Protocol

A l'aide d'un agitateur de type IKA VORTEX GENIUS 3, on mélange 0.8 ml d'homogénat et 0.2 ml d'acide salicylique (0.25%), le mélange est plongé dans un bain de glace

pendant 15 min, puis centrifugé à 1000 tours/min pendant 5 min. 0.5ml de surnageant est prélevé et ajouter à 1ml du tampon tris/EDTA (0,02 M, pH 9,6) [63,04 g tris, 7,4448 g EDTA, 1000 ml eau distillée] et 0,025 ml de DTNB (0,01 M) [3,96 g DTNB, 1000 ml méthanol absolu]. Après 5 min à température ambiante l'absorbance est déterminée à une longueur d'onde de 412 nm l'aide d'un spectrophotomètre contre le blanc (eau distillé). La concentration du GSH est estimée selon la formule suivante :

$$\text{GSH} = \left( \frac{DO}{13.1} \times \frac{Vd}{Vh} \times \frac{Vt}{Vs} \right) / \text{mg de protéines}$$

GSH : Micromole de substrat hydrolysé par mg de protéines (nM / mg de protéines).

Do : La lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

13,1 : Coefficient d'extinction molaire concernant le groupement thiol (-SH).

Vd : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation : 1 ml [0,2 ml ASS + 0,8 ml homogénat].

Vh : Volume de l'homogénat utilisé dans la déprotéinisation : 0,8 ml.

Vt : Volume total dans la cuve : 1,525 ml [0,5 ml surnageant + 1 ml tris/EDTA + 0,025 ml DTNB].

Vs : Volume du surnageant dans la cuve : 0,5 ml

### e. Activité du catalase (CAT)

#### Principe

Ce dosage a été effectué selon la technique décrite par **Aebi (1984)**. Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques. Chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. L'activité catalase (CAT) a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre par les variations de la densité optique consécutives à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Les résultats sont exprimés en µmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par minute et par mg de protéines.

#### Protocole

Pour un volume final de 1 ml, le mélange réactionnel est constitué de tampon phosphate (0,1M, pH 7) et de 100 µl d'extrait enzymatique. La réaction est initiée par addition de 100 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 0,5 mM. La vitesse de décomposition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est déterminée en mesurant la diminution de l'absorbance à 240 nm pendant 1 min. L'activité du CAT est exprimée en unités internationales (U.I.) c'est-à-dire en µmoles d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> détruites/min/mg de protéines.

## **L'activité de la catalase = $\Delta DO / (\epsilon.L.X.Fd)$**

Avec :

- $\Delta DO$  : variation de la densité optique par minute (A1-A2)
- $\epsilon$  : coefficient d'extinction 0.043 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>
- L : largeur de la cuve en cm
- X : quantité des protéines en mg/ml
- Fd : facteur de dilution par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans le tampon phosphate.

### **1.2.5. 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 tres hautement significative ( $p \leq 0.001$ ).

# *Résultats*

## 2 Résultats

### 2 .1. Etude in vitro

#### 2. 1.1. Calcule du Rendement des extraits:

Les extraits obtenu après macération dans l'eau distillée et dans le méthanol d'aspect Collant et pâteux, de couleur marron foncé a été pesé pour déterminer son rendement. Le rendement est calculé par rapport au poids de la matière sèche de plante et présenter dans le tableau (03).

**Tableau05 : Rendement des extraits aqueux et méthanoliques de l'*Ephedra alata alenda***

Extraits	Extrait aqueux	Extrait méthanolique
Rendement (%)	3,5%	32,36%

#### 2. 1.2. Analyses phytochimiques préliminaires

Les résultats des analyses phytochimiques préliminaires de l'espèce végétale *Ephédra alata alenda* sont représentés dans le tableau 04 .

A partir des résultats de l'analyse phytochimique, on remarque que l'extrait aqueux et plus riche Alcaloïdes et les Flavonoïdes que l'extrait méthanolique.

**Tableau 06 : Métabolites secondaires mis en évidence dans les extraits aqueux et méthanoliques d'*Ephédra alata alenda***

Principe actifs		Extrait méthanolique	Extrait aqueux
Alcaloïdes	Mayer	-	+
	Wagner	+	++
Tanins	galliques	+	+
	cathéchiqes	++	++
	Réaction avec FeCl3	++	+++
Flavonoïdes	anthocyanes	-	++
	leuco anthocyanes	+	+++
Saponosides		+	+
Sucres réducteurs		+++	+++



<b>Triterpènes</b>	+	+
<b>Amidon</b>	-	-

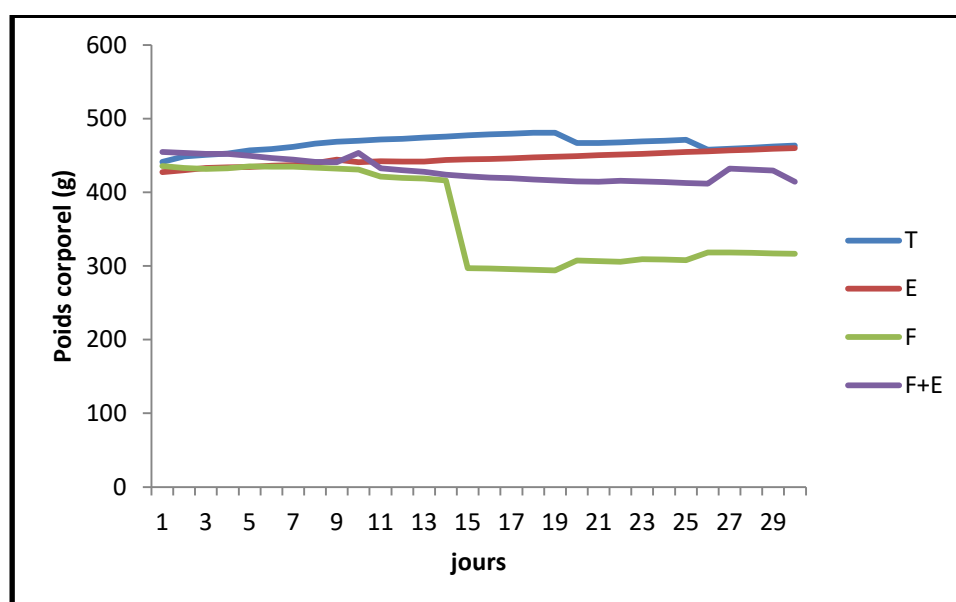
- : absence, + : présence

## 2.2. Etude in vivo

### 2. 2.1. Etude des paramètres biologiques

#### 2. 2.1.1. Effet du Fenthion et l'*Ephédra alata* 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 39**).



**Figure 39:** Variation du poids corporel chez rats témoins et traités.

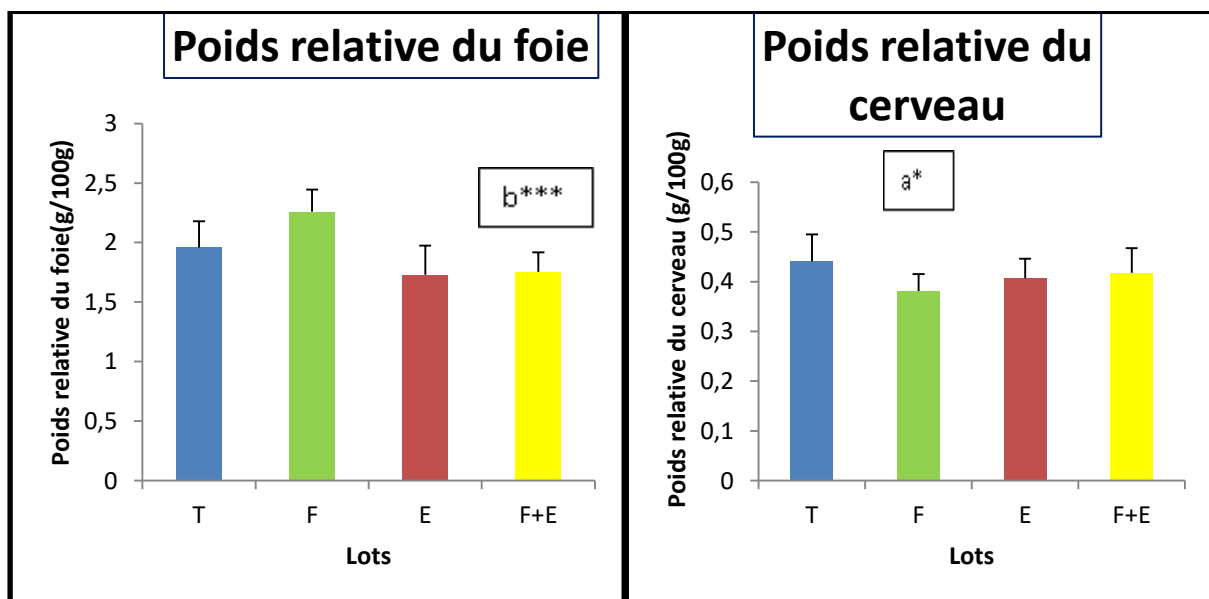
#### 2. 2.1.2. Effet du fenthion et l'*Ephedra alata* sur les poids relatif de certains organes

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'Ephedra 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.

**Tableau07 : 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 <sup>ns</sup>	1,753± 0,165 a <sup>ns</sup> , b***
Poids relatif du cerveau (g/100g)	0,441 ± 0,054	0,381 ± 0,034 a*	0,407± 0,039 a <sup>ns</sup>	0,418 ± 0,049 a,b <sup>ns</sup>



**Figure 40 : 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. 2.2. Etude des paramètres hématologiques

### 2. 2.2.1. Effet du fenthion et Ephedra alata sur la population leucocytaire

D'après nos résultats, les rats traités au fenthion montrent une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) des leucocytes totaux comparativement aux témoins. En addition, les rats seulement traités à l'Ephedra montrent aussi une augmentation mais n'as pas significative. Cependant, un traitement combiné a allégé cette leucocytose.

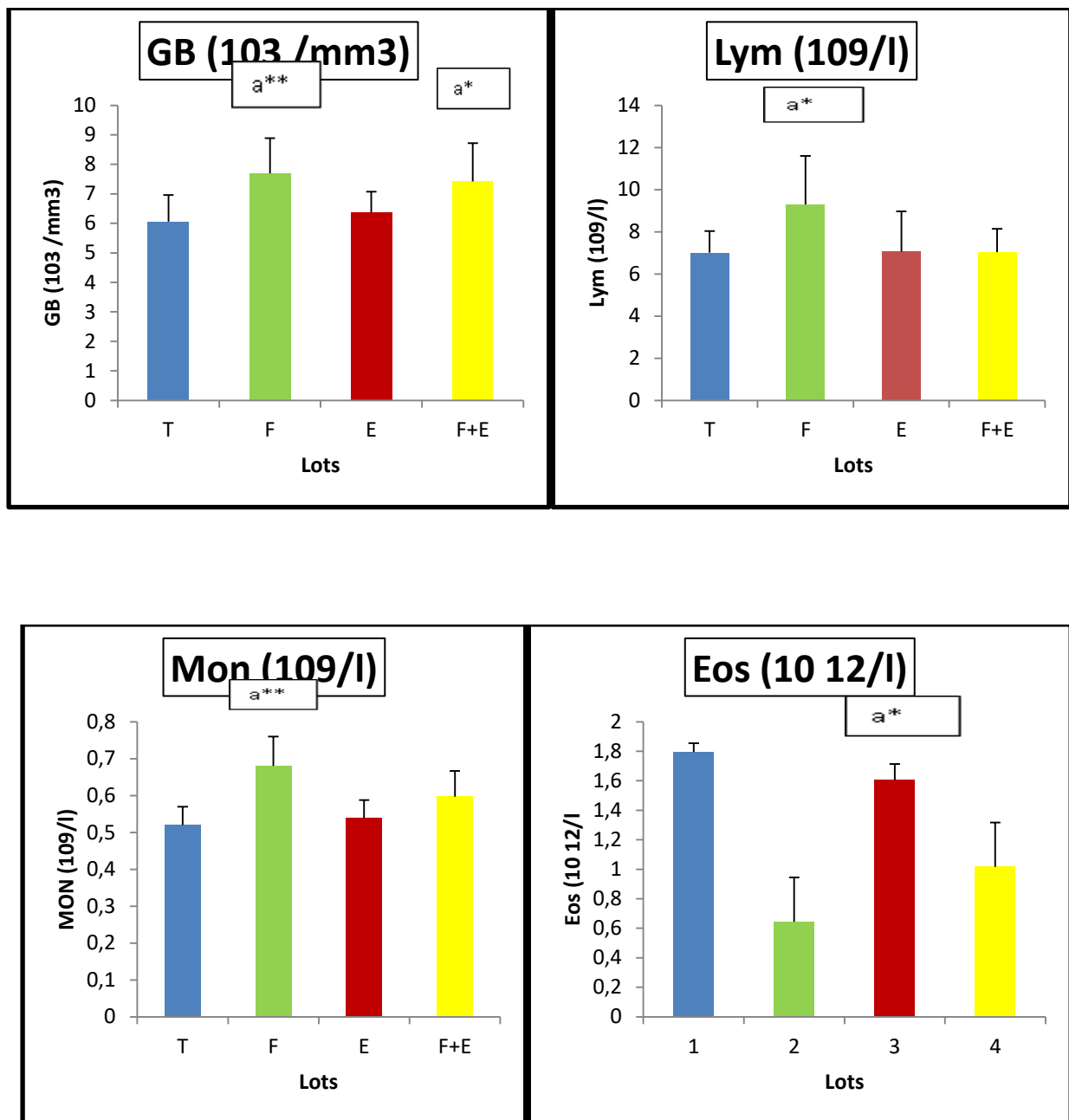
Les rats traités au fenthion montrent une augmentation hautement significative ( $p < 0.05$ ) du taux de lymphocytes comparativement aux témoins. Cependant un prétraitement à l'extrait de l'Ephedra à atténué cette lymphocytose.

Concernant le taux des monocytes, les rats traités au fenthion montrent une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) par rapport aux témoins, cependant, le traitement combiné a prévenu remarquablement cette monocytose.

Les rats traités au Fenthion montrent une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) des éosinophiles. Cependant, un prétraitement à l'extrait de l'Ephedra à prévenu significativement ( $p < 0.01$ ) cette diminution par rapport au groupe fenthion.

**Tableau08** : Variation du profil leucocytaire chez les rats témoins et traités

Paramètres/lots	T	F	E	F+E
<b>GB (<math>10^3 / \text{mm}^3</math>)</b>	6,060 ± 0,973	7,696 ± 1,214 a**	6,371 ± 0,725 a <sup>ns</sup>	7,423 ± 1,301 a*, b <sup>ns</sup>
<b>LYM (<math>10^9 / \text{l}</math>)</b>	7,013 ± 1,027	9,303 ± 2,318 a*	7,064 ± 1,915 a <sup>ns</sup>	7,037 ± 1,114 a, b <sup>ns</sup>
<b>MON (<math>10^9 / \text{l}</math>)</b>	0,528 ± 0,052	0,680 ± 0,080 **	0,538 ± 0,054 a <sup>ns</sup>	0,597 ± 0,070 a <sup>ns</sup>
<b>EOS (<math>10^{12} / \text{l}</math>)</b>	1,795 ± 0,061	0,6443 ± 0,3424 a**	1,604 ± 0,112 a*	1,016 ± 0,303 a**, b**



**Figure 41:** Variation du profil leucocytaire chez le lot témoins 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. Etude des paramètres biochimiques

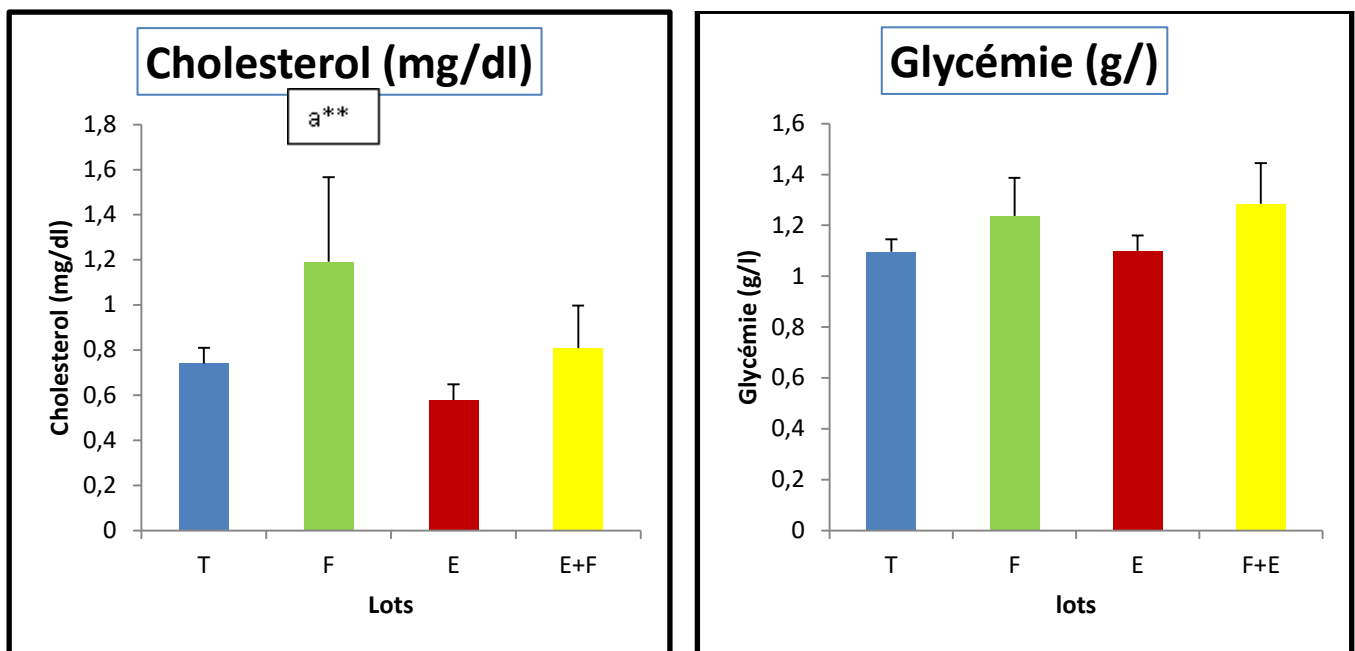
### 2.2.2.1. Effet du fenthion et l'*Ephedra alata* sur la concentration plasmatiques du glucose et du cholestérol

D'après les résultats obtenus (**Figure**), on observe une augmentation non significative de la concentration plasmatique en glucose chez les lots traités par l'*Ephedra* et hautement significative chez les lot de fenthion ( $p < 0.05$ ) et lot de combinaison ( $P < 0.01$ ).

On observe une diminution significative ( $P < 0.01$ ) du taux de cholestérol chez le lot traité par l'extrait de l'*Ephedra* par rapport au témoin et une augmentation significative chez les lots traités par le fenthion ( $P < 0.01$ ) par rapport aux témoins.

**Tableau09** : Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et 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 <sup>ns</sup>	1,285 ± 0,162 a**, b <sup>ns</sup>
Cholesterol (mg/dl)	0,740 ± 0,079	1,192 ± 0,375 a**	0,578 ± 0,075 a**	0,808 ± 0,197 a <sup>ns</sup> , b*



**Figure 42:** Variation de la glycémie et du cholestérol chez le lot témoin et les lots traités.

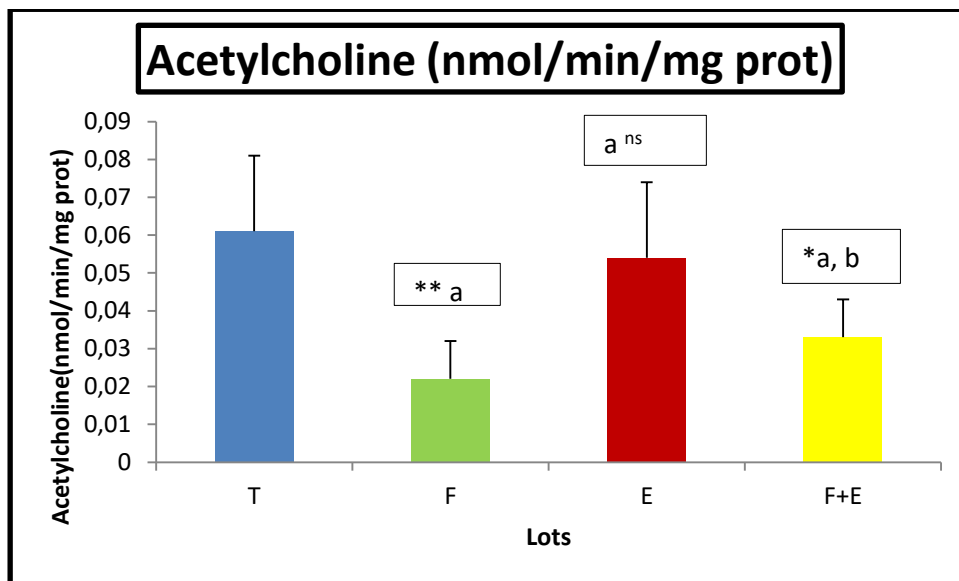
( $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  ; ns : non significative (comparaison : a vs T; b vs F,  $n=7$ ))

### 2. 2.2. Effet du fenthion et d'*Ephedra alata* 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'*Ephedra* ( $p < 0.05$ ) comparativement aux témoins.

**Tableau 10:** Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.

Paramètres/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 <sup>ns</sup>	0,033 ± 0,01 *a, b <sup>ns</sup>



**Figure 43:** Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et les rats traités.

### 2.2.3 . Effet du Fenthion et *Ephedra 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

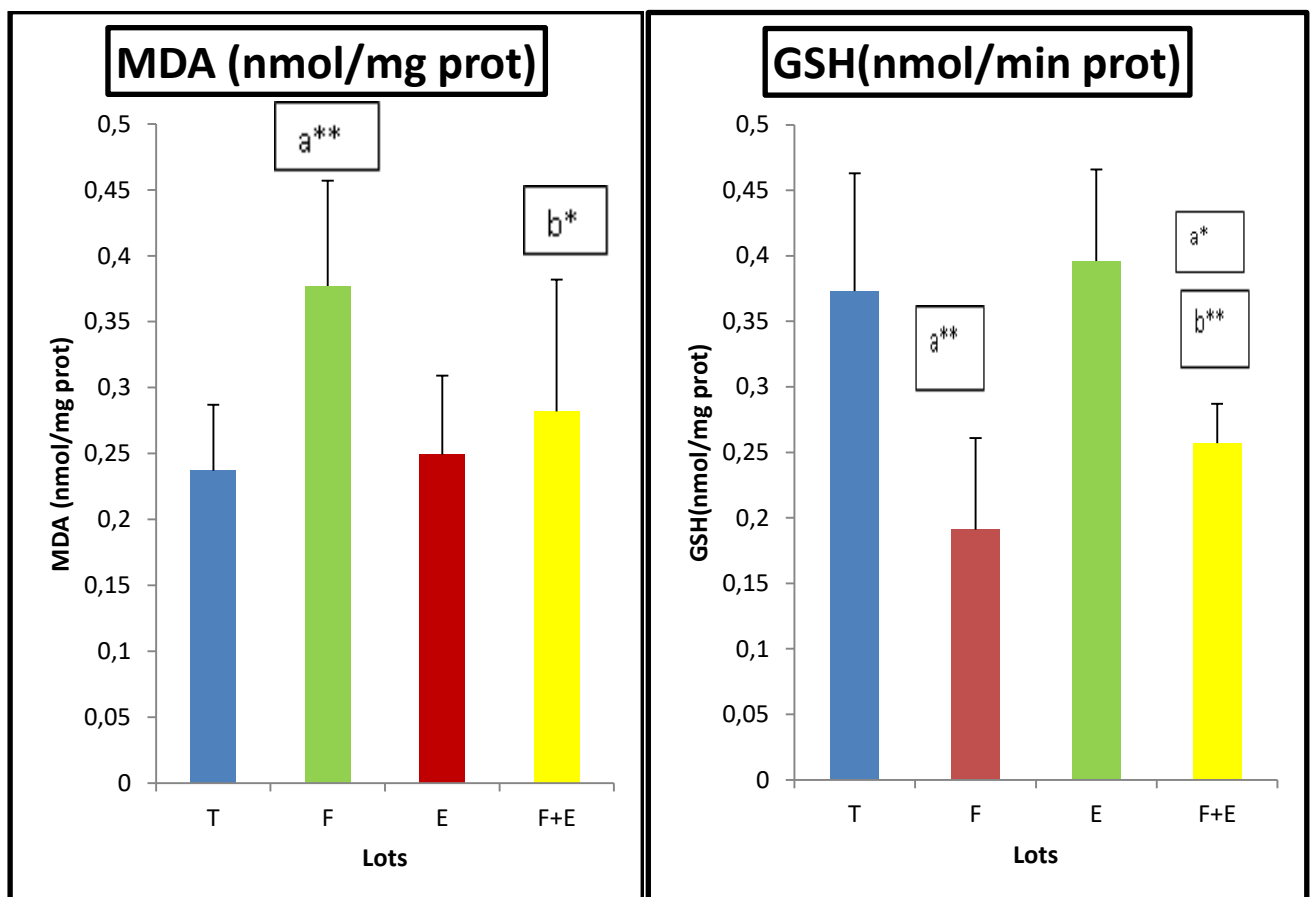
Nous avons constaté une diminution significative de GSH ( $p \leq 0.01$ ) chez les rats recevant le fenthion par rapport au groupe témoin, et une augmentation non significative de la plante le par rapport au groupe fenthion ( $p \leq 0.05$ ).

#### c. Activité de Catalase

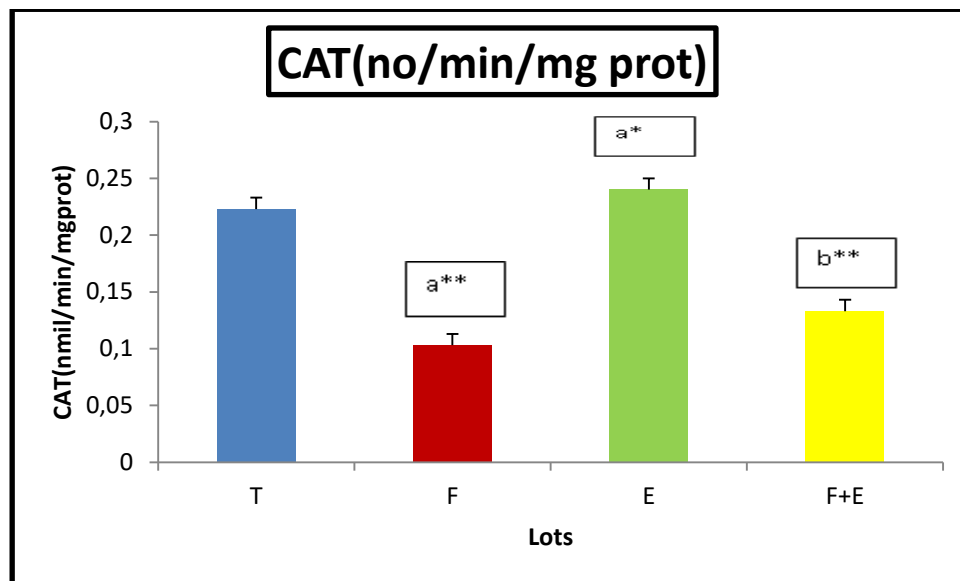
Nous avons constaté une élévation significative de catalase ( $p \leq 0.01$ ) chez les rats recevant le fenthion par rapport au groupe témoin, et une diminution non significative de la plante le par rapport au groupe fenthion ( $p \leq 0.05$ ).

**Tableau 11:** Variation du taux du malondialdéhyde et de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) au niveau hépatique 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 <sup>ns</sup>	0,282 ± 0,107 a <sup>ns</sup> , b*
GSH (nmol/min/mg port)	0,373 ± 0,096	0,191 ± 0,079 a**	0,396 ± 0,070 a <sup>ns</sup>	0,257 ± 0,030 a**, b*
CAT (nmol/min/mg port)	0,223 ± 0,104	0,103 ± 0,071 a**	0,24 ± 0,18 ans	0,133 ± 0,04 a*, b*







**Figure 44:** Variation des MDA, GSH et CAT 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).

## 2.2.4. Etude comportementale

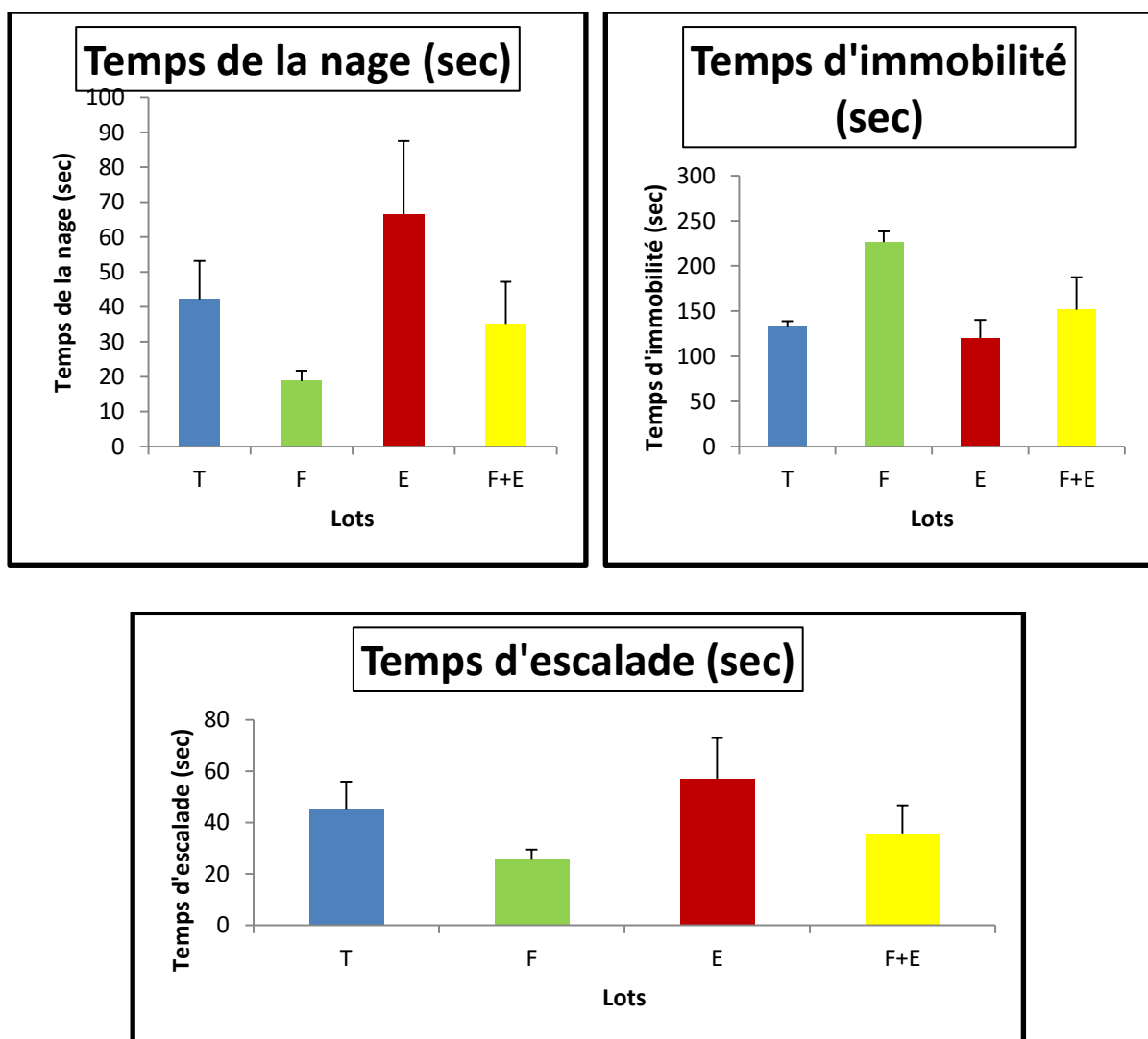
### 2.2.4 .1. Effet du Fenthion et l'*Ephedra alata* sur les paramètres du teste de la nage forcée

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'*Ephedra* 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 <b>a***</b>	66,57 ± 21,27 <b>a*</b>	35,14 ± 12,90 <b>a<sup>ns</sup>, b**</b>
Temps d'immobilité (sec)	132,00 ± 6,86	226,43 ± 12,53 <b>a***</b>	120,14 ± 20,10 <b>a<sup>ns</sup></b>	151,57 ± 36,66 <b>a<sup>ns</sup>, b**</b>
Temps d'escalade (sec)	44,86 ± 11,20	25,42 ± 4,31 <b>a***</b>	56,86 ± 16,64 <b>a*</b>	35,71 ± 11,97 <b>a<sup>ns</sup>, b**</b>



**Figure 45:** Effet du Fenthion et d'*Ephedra 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)

# *Discussion*

### 3 Discussion

#### 3.1. Le rendement et screening photochimique

Le rendement d'extraction est dépendant de plusieurs facteurs qui peuvent influencer les performances de l'extraction, tels que la nature du solvant, la température, le temps d'extraction et la taille des particules (Nadia et Nora, 2019).

Dans notre résultats le rendement de l'extrait méthanolique de l'Ephedra alata alenda (32,36%) est plus supérieur a celle de l'extrait aqueux (3,50%)

Les résultats trouvés dans notre travail pour l'extrait méthanolique, sont supérieur à ceux Qui ont été mentionnés dans le travail de Kebili (2016), qui a obtenu un rendement de l'extrait Brut méthanolique égale à 16,21.

Nos résultats sont en accord avec celle de (Nadia et Nora ,2019) qui a trouve que le rendement d'extraction méthanolique est le plus élevé 22.5% suivi par le rendement L'extrait aqueux 19% .

L'analyse phytochimique de la partie aerienne de l'Ephédra alata alenda a mis en évidence les métabolites secondaires suivants : Alcaloïdes, Tanins, Flavonoïdes, Terpènes, Saponines et sucres reducteurs dans les deux extraits (aqueux et méthanolique), alors que les amidons sont absents avec une richesse de l'extrait aqueux en flavonoïdes, alcaloïdes et tanines que l'extrait méthanolique

Nos résultats sont en accord avec l'étude de kebili (2016) (Amakura et Al 2013)Et Kessal&Bouafia (2003) qui sont utilisés la même E.alata prélevée de la région de Ouargla,L'abondance en principes actifs confère à la plante des Propriétés pharmacologiques remarquables (Konkon et al., 2006). Ce qui pourrait justifier ses Multiples indications thérapeutiques et pour lesquelles elle est utilisée en tradithérapie.Contrairement à nos résultats (Jaradat et al ,2015) montrent que l'extrait méthanolique est riche en alcoolisés que l'extrait aqueux et aussi le flavonoïdes riche au extrait méthanolique. Et les résultats de (Nadia,et Nora ,2019 )obtenus montrent que la plante étudiée est plus ou moins riche en métabolites secondaires ,les travaux antérieurs sur la partie aérienne de la plante Ephédra alata renferme des alcaloïdes, les tanins, les flavonoïdes, les tri terpènes, mucilages, les composés réducteurs et les dérivés

anthracéniques combinés. Cependant, elle est dépourvue de stérols, les saponosides et les dérivés anthracéniques libres.

L'analyse phytochimique de l'extrait aqueux d'*E. alata* a révélé qu'il contient une variété de classes de composés organiques tels que des alcaloïdes, des glycosides, des flavonoïdes et des phytostérols, tanin.

### 3.2. Effet du Fenthion et l'*Ephedra alata* sur l'évolution pondérale

Ceci est en accord avec l'étude de **Boozer et al. (2001)** qui affirme que l'*Ephedra alata* favorise la perte de poids, Aujourd'hui, l'*ephedra* a été utilisée pour améliorer la performance, la suppression de l'appétit et la perte de. Plusieurs études ont montré que les associations éphédrine/ caféine étaient modestement efficaces pour la perte de poids à court et à long terme. De plus, l'effet Stimulant de l'éphédrine a entraîné une augmentation du taux métabolique basal qui contribue à la perte de poids (**Al-Snafi, 2017**).

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 la présente étude, on remarque, une diminution du poids corporel chez les lots traités par le Fenthion, l'*Ephedra* et le mélange comparativement au lot témoin. À partir de ces résultats, le pesticide et la plante font diminuer la croissance corporelle par rapport à celle du 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 l'*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).

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

Concernant le foie, nous avons remarqué 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 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 pourrait 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 alenda* (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 clarifier 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* .

Concernant e 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 cervelet, de la densité des cellules granulaires et de l'arborisation dendritique (Sidhu et nehru, 2004).

### 3.4. Effet du fenthion et l'*Ephedra alata alenda* sur la population leucocytaire

Dans le travail présent, nous avons assisté à une leucocytose, lymphocytose, monocytose et eosinophilie chez les rats traités au fenthion, ces variations peut être due à la libération des catécholamines, hormones de stress, ce qui provoque la démargination des neutrophiles qui est souvent accompagnée par une lymphocytose et parfois par monocytose et éosinophilie (Kandil *et al*, 2006; Jain, 1993). L'augmentation des lymphocytes et des monocytes est due peut être à la stimulation de la lymphopoïèse et à la libération accrue des lymphocytes de la lymphe du tissu myéloïde (Das et Mukherjee, 2003). Une telle réponse des lymphocytes pourrait être due à la présence de substances toxiques associée à la lésion tissulaire induite par le polluant et la grave perturbation du système immunitaire non spécifique, aboutissant à l'augmentation de la production des leucocytes. Une diminution du pourcentage de neutrophiles dans le sang périphérique observée chez les rats traités au fenthion peut suggérer que les neutrophiles sont impliqués dans la phagocytose au cours d'une intoxication aux xénobiotiques, au cours de laquelle certains neutrophiles pourraient être rompus. Selon des études sur les êtres humains (hommes et femmes) participant à la production de pesticides liquides, une diminution significative a été notée dans le nombre de neutrophiles (Klucinski *et al.*, 1996). Plusieurs travaux ont rapporté la capacité des OP à induire la lymphocytose (Handy *et al.*, 2002 Elsharkawy *et al.*, 2013 ; Omya, 2012 ; Lasrama *et al.*, 2014). Il a été rapporté que l'augmentation des taux des lymphocytes est corrélée avec l'augmentation des cytokines proinflammatoires (Lasrama *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont montré que les insecticides organophosphorés peuvent induire des

changements immunitaires chez les animaux de laboratoire (**Kalender et al., 2006**). La moelle osseuse contient également les tissus adipeux qui ont une capacité de stockage élevée et peuvent accumuler les composés lipophiles comme les xénobiotiques (**Merhi et al., 2010**).

En outre, le traitement à l'*Ephedra alata alenda* a prévenu les changements des populations leucocytaires, on observe une diminution significative dans les principales cellules immunitaires inflammatoires comme les globules blancs, monocytes et les lymphocytes ceci est due au richesse de notre plante en flavonoïdes. Notre plante est riche en flavonoïdes qu'il possède des propriétés anti oxydantes et anti inflammatoire (**Madhavan et al., 2006**). Les flavonoïdes inhibent la migration des leucocytes en bloquant leur adhésion à la paroi vasculaire (**Manthey, 2000 ; Middleton et al., 2000**). Cet effet serait dû à l'inhibition de la synthèse de l'IL-1 et le TNF-alpha, principaux inducteurs de l'expression des molécules adhésives sur la paroi vasculaires (**Cho et al., 2000**).

Notre plante est riche en flavonoïdes et autres métabolites secondaires qui permettent d'inhiber l'expression des gènes inflammatoires ou à l'augmentation de l'expression des gènes antioxydants (**Schini-Kerth et Stoclet, 2001**),

Dans une étude réalisée par **Youmbai et Chemsas, (2020)**, ils ont trouvé une diminution significative dans les principales cellules immunitaires inflammatoires comme les globules blancs, monocytes et les neutrophiles et dans quelques molécules immunitaires comme l'immunoglobuline chez les maladies cancéreuses traitées par *Ephédra alata alenda* comparée aux maladies cancéreuses traitées uniquement, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de **Atatra et Bouhdiche (2018)**.

### 3.5. Effet du fenthion et l'*Ephedra alata alenda* sur la concentration plasmatique du glucose et du cholestérol

Concernant le taux de glucose, 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. Ceci est dû à l'effet du fenthion qui agit sur l'hypothalamus pour produire la corticolibérine (CRH). Ce dernier stimule l'hypophyse pour libérer l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) qui est un activateur des glandes surrénales pour la production et la sécrétion de cortisol dans le sang (**Pourramzanidesaraei 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 significative ce qui pourrait 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; Ogütçüet al, 2008, Bouhai, 2015**) . L'augmentation du taux de cholestérol sérique peut être un signe de dommages du foie.

Une diminution du cholestérol est enregistré chez e lot traité par l'Ephedra alata, cela 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)**.

### 3.6.Effet du fenthion et l'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 nicotiques 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 des antioxydants le GSH et CAT 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 au 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 ; Che-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 cellules vivante peut se défendre grâce à plusieurs système de détoxification dont le plus important est celui du glutathion qui est un tri peptide 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'Ephedra alata alenda* 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 es tbeaucoup 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 ceci peut être due à l'Ephedrine qui a un effet neuroprotecteur via l'activation de 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**). Il a été montré que la présence d'une inflammation peut aggraver la dépression, la neuro-inflammation est également signalée à influencer les fonctions neuronales dans la physiopathologie de la dépression (**Maes, 2008**).

De plus, il a été montré que l'Ephedrine 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**).

*Conclusion*

*Et*

*Perspectives*

## Conclusion et perspectives

La phytothérapie est l'ensemble des plantes médicinales, permettant de remédier à des Problèmes du quotidien de manière naturelle, elle est de plus en plus utilisée, et son efficacité est reconnue. L'espèce végétale *L'Ephédra alata alenda*, utilisée en médecine traditionnelle algérienne. L'objectif de notre travail a été d'étudier d'une part, d'identifier ces métabolites secondaires et d'autre part, d'évaluer son effet protecteur sur la toxicité induit par le Fenthion chez le rat male Wistar.

A la lumière des résultats obtenus, on peut 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 d'une part, des réponses dépressives associées à des altérations des paramètres hémato-biochimique et d'une part, 'inhibition de l'acétylcholine et développement d'un stress oxydatif cérébral.

Par ailleurs, l'étude phytochimique de *l'Ephedra alata alenda* in vitro montre sa richesse en flavonoïdes, alcaloïdes et tanines, et l'étude in vivo révèle son pouvoir antioxydant et antidépresseur contre la toxicité du Fenthion.

Afin d'approfondir les résultats obtenus dans la présente étude, il nous semble approprié de conduire des recherches futures axées notamment sur :

- ✓ Etude ethnobotanique sur *l'Ephedra alata alenda* dans la région de Tébessa
- ✓ L'identification des substances chimiques par des méthodes chromatographiques telle que le CCM, HPLC, CPGMS.....
- ✓ Tester l'effet antioxydant des extraits végétaux par DPPH, FRAP, Caroténoïdes...
- ✓ La purification des substances majeures de l'espèce *Ephédra alata* et essayer son activité biologique (comme antioxydant).
- ✓ Approfondir l'étude par une étude histologique visant à localiser les dégâts tissulaires engendrés par les pesticides.

*Références*

*Bibliographiques*



## Références bibliographiques

-A-

**Abdollahi, M., Donyavi, M., Pournourmohammadi, S., Saadat, M., (2004).** Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following sub chronic exposure to malathion. *Comparative Biochemistry Physiology* 137: 247–343.

**Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A., (2004)** .Pesticides and oxidative stress : à review. *Med Sci Monit.* pp141-147.

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

**Aebi, H., (1984).** Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 105:121-6.

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

**Aligon, D., Bonneau, J., Garcia, J., Gomez, D., Le goff, D., (2010).** Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : les Organochlorés, les Organophosphorés et les Pyréthrinoides. *Projet d'Estimation des Risques Sanitaires.* 21-78.

**Aline O., (2010).** Effet d'extraits de plantes médicinales sur la différenciation cellulaire et le transport du calcium par les cellules syncytiotrophoblaste-like humaines. Thèse de doctorat de l'université du Québec à Montréal.

**Al-Rimawi, F., Abu-Lafi, S., Abbadi, J., Alamarneh, A., Sawahreh, R.A., 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.

**Amakura, Y., Yoshimura, M., Yamakami, S., Yoshida, T., Wakana, D., Hyuga, M., Hyuga, S., Hanawa, T., & Goda, Y. (2013).** Characterization of phenolic constituents from *Ephedra* herb extract. *Molecules*, 18(5), 5326-5334.

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

**Atatra, A., Bouhdiche, L.,(2018).** Etude phytochimique et Evaluation de l'activité antiinflammatoire d'une plante médicinale : Ephédra alata alenda. Mémoire master. Université guelma. P 61.

## -B-

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

**Baker, M., Cerniglia, G. & Zaman, A.,(1990).** Anal. Biochem. Edion mason. France, Paris.P 190.

**Baldi, I., Mohamed, Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J. F., Salamon, R., (1996).** 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 de Berg, W.D., Van Dam, A.M., (2015).** Increase damoeboid microglial density in the olfactory bulb of Parkinson's and Alzheimer's patients. *Brain Pathol.* 24, 152–165.

**Barouki, R., (2006).** Stress oxydant et vieillissement .22 : 268-272.

**Batch, D., (2011)** .L'impact des pesticides sur la santé humaine. *Sciences pharmaceutiques* 49-153.

**Becker ,M.D.,( 2004).** Television, Disordered Eating, and Young Women in Fiji: Negotiating Body Image and Identity during Rapid Social Change. *Culture, Medicine and Psychiatry* .28:533–559.

**Bell A., Bachman S.,(2011).***Ephedra alata*. The IUCN Red List of Threatened Species.T201688A9165505,The IUCN Red List Partnership.7p.

**Benkhiguel, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., Rochdi, A., Douira, A.,(2011).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Botanica barcinonensis*. Vol. 53, pp.191-216.

**Bensakhria A.,(2018).**Le stress oxydatif.Toxicologie générale.pp.73-86

**Bettiche, F., (2017).** Usages des produits phytosanitaires dans les cultures sous serres des Ziban (Algérie) et évaluation des conséquences environnementales possibles (Doctoral dissertation, Université MoColette mohamed Kheider-Biskra), 18-327.

**Biesalski ,H.K., Bohles ,H., Esterbauer ,H., Furst ,P., Gey, F., Hundsdörefer, G., Sies,H.K., Weisburger,J.,. (1997).**Antioxydant vitamins in prevention. Consensus statement. Clin Nutr;16:151–5.

**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 et King, 1995 Blumenthal, M. (1995).** The complete German commission monographs. American Botanical Council, Texas, p: 125-126. Ada nverifi fil chap1

**Boland, J., koomen.I. Jaude.L.V.J.,Oudejans.J.,(2004),** les pesticides : composition , utilisation et risques .pp52-124.

**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 ,I.E., (2015).** Etude de l’effet d’un flavonoïde (quercétine) et d’un stilbénol (resvératrol) sur la toxicité induit par le fenthion chez le rat male 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.

**Boyer ,F.,(2016).**Stress oxydant et pathologie Diabétique : Impact de l’hyperglycémie et de l’albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses.Thèse Présentée pour l’obtention du titre de Docteur de l’université de la Réunion.pp52-79.

**Bradford, M., (1976).** A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochemistry 72: 248-254.

**Braun, L. ,Cohen, M.,(2015).** Hers & Natural Supplements, An evidence-based guide. Volume 1, 4TH Edition. Elsvier Australia. Chap. 2, P.19-20.

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

**Bruneton J., (1999)** .Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales. 2ème édition, Tec & Doc. Lavoisier. Paris, 915p.

**Buck,T.A., Paletta,T.J., Khindurangala,A.S., Beck, L.C., Winter,H.A.,(2013).** A Noncovalently reversible paramagnetic switch in water, J. Am. Chem. Soc. 135 :10594-10597.

-C-

**Calvet , R., Barriuso, E., Benoit, P., Bedos ,C., Charnay, M.P., Coquet ,Y., (2005)** . Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricoles, Paris, 637 p.

**Carmine, I.A., Cristiane, L., Marina ,P., Cristina, W.O.,(2009).**Antidepressant-like effect of diphenyl diselenide on rats exposed to malathion: Involvement of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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.

**Castledina, R.M. & Harborne, J.B., (1976).** Phytochemistry. Journal of the American Pharmacists Association. Vol. 20 P. 339–345.

**Catier O., Roux D., (2007).** Cahiers du préparateur en pharmacie : Botanique Pharmacognosie.

**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.

**Chemical Safety office , (2008),** Australian Pesticides And Veterinary Medicines Authority Australia Chemical Review Program review of the Mammalian toxicology and Metabolism/toxicokinetics of fenthion ,25-162.

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

**Cho, Y.G., Cho, M.L., Min, S.Y., Kim, H.Y., (2007).** Type II collagen autoimmunity in a mouse model of human rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*:7; 65-70.

**Chumbalov et Chekmenva.(1976).** Phenolic acids of *Ephedra equisetina*. *Chemistry of Natural Compounds*, 13, 238-239.

**Coleman., (2001).** *The Practice of Principle: In Defense of a Pragmatist Approach to Legal Theory* Jules L. Coleman New York: Oxford University Press (226 pp).

## -D-

**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.

**Derbel S., Touzard B., Triki M.A, et Chaieb M.,(2010).**Seed germination responses of the Saharan plant species *Ephedra alata ssp. alenda* to fungicideseedtreatments 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.

**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 .

**Domschke, K., Zwanzger, P.,(2008).** GABAergic and endocannabinoid dysfunction in anxiety - future therapeutic targets? *Current Pharmaceutical Design*. 14: 3508-3517.

**Dringen,R.,Pawlowski, P.G.,Hirrlinger, J.,(2005).**Peroxide detoxification by brain cells.*J Neurosci Res*.79 :157-165.

**Dutertre, 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.

## -E-

**Eddleston ,M., Eyer. P., Worek, F., Mohamed .F., Senarathna .L., Von Meyer. L., Juszczak, E., Hittarage.A,Azhar.S, Dissanayake,W., Rezvi Sheriff,M.H., Szinicz.L, Dawson,H.A., Buckley, A.N., (2005),**Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* ,366: 1452-9.

**El-Bahr S.M.,(2013).**Biochemistry of free radicals and oxidative stress.*Biochemistry* 1,pp 111-117.

**Elizalde,N., Gil-Bea, F.J., Ramirez ,M.J., 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.

**Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M., (1961).** A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88–95.

**EI-Mallakh, R.S., Li ,R.,(1993).** Is the Na+K+ ATPase the link between phosphoinositide metabolism and bipolar disorder? *Journal of Neuropsychiatri*. 5: 361–368.

**EI-Mallakh, R.S, Wyatt, R.J.,(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.

## **F-**

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

**Fetoui, H. , Makn, M.i., Garou, E.M.I., Zeghal ,N., (2010).** Toxic effects of lambda cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid .*Exp Toxicol Pathol*;62(6):593-9.

**File, S.E., Gonzalez, L.E., Andrews, N.,(1998).** Endogenous acetylcholine in the dorsal hippocampus reduces anxiety through actions on nicotinic and muscarinic1 receptors. *Behavavioral 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.

**Fortin, M. C., Bouchard, M. et Carrier, G. (2009).** Comparison of the urinary excretion of biomarkers of exposure to pyrethroids and pyrethrins between residents of urban and rural areas of the province of Quebec, Canada. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 57(6), 395-401.

**Freeman, B.A and Crapo, J.D., (1982).** Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J Biol Chem* 256: 10986-10992.

**fridovich,I.,(1995).**Superoxide radical and superoxide dismutases.64 :97-112.

**Fritze, J.,(1993).**The adrenergic–cholinergic imbalance hypothesis of depression: a review and a perspective, *Reviews in Neurosciences* 41 :63–93.

-G-

**Garait, B., (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®. These Doctorat. University of Joseph Fourier - Grenoble 1. 198pp.

**Garait, B., (2006).** Le Stress Oxydant Induit Par Voie Métabolique (Régimes Alimentaires) Ou Par Voie Gazeuse (Hyperoxie) Et Effet De La Glisodin.Thèse De Doctorat : Biologie Cellulaire .France :Université De Toulouse,pp 8-189p.

**Garcia-Alloza, M., Gil-Bea,F.J., Diez-Ariza,M.,Chen ,M.,Francis, P.T., Lasheras,M.J., 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.

**Gardès-Albert. M.,Bonfont-Rousselot D.,Abedinzadeh Z.,Jore D.,(2003).**Espèces réactives de l’oxygène.L’actualité chimique.pp92-96.

**Ghanem S., 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 extractsfrom *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.

**Gill , S.S., Tuteja,N.,(2010).**Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants .*plant physiol Biochem*.48:909-930.

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

**Guedri, K., (2014)** Etude des perturbations neuro-biologiques et comportementales chez un modèle animal, gonadectomisé. These doctorat. Annaba. p87.

**Guèye, M.T., Seck, D., Wathelet J-P., Lognay, G., (2007).** Lutte contre les ravageurs des stocks de céréales et de légumineuses au Sénégal et en Afrique occidentale : une revue. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 15(1): 187-198.

**Guo, W.,Engelman,J.B.,Haywood,L.T.,Blok,B.N.,Beaudoin,S.D.,Obare,O.S.,( 2011).**Dual fluorescence and electrochemical detection of the organophosphorus pesticides –Ethion,malation and fenthion, 277-283.

**Guoyi, M., Supriya, A. B., Yolande, M. D., Shilpa, G. L., Rangaswamy, N. et Dennis, R. F. (2007).** Pharmacological Effects of Ephedrine Alkaloids on Human 1- and 2- Adrenergic Receptor Subtypes. *Journal of. Pharmacology*. 322: pp. 214-221.

**Gupta ,R.C.,(2001).** Depletion of energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: protection by antioxidants. *Neurotoxicology* 22, 271.

**Gurib-Fakim, A., (2006).** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(1), 1–93. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>.

**Gutteridge, J.M.C., Halliwell, B., (2010).** Antioxidants: molecules, medicines, and myths.*Biochem Biophys ResCommun* 393:561–564.

## -H-

**Hadi, M., (2004).** La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Pharmaco chimie -Université Louis Pasteur: 268p.

**Hall, B., (1998).** *Food and Agricultural research council second annual meeting of agricultural scientists Second Annual Meeting of Agricultural Scientists. AUGUST 1997*, 12–13.

**Hamadi ,N.,(2010).**Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine.Thèse en vue de l'obtention du diplôme de magistère En biologie Cellulaire et moléculaire.pp 13-64.



**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.

**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.

**Haoulia, A.,(2005).** Tests phytochimiques, dosage et recherche d'effet hémolytique des polyphénols totaux extraits de la partie aérienne d'Ammoïdes verticillata.

**Harrison, R., (2002).** Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 774–797.

**Hartmann, T. (2007).** From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22–24), 2831–2846.

**Hayes, W.J. J.R. (1982).** Pesticides Studies in Man. Baltimore (1982) P.470, William & Wilkins, London.

**Hayyan,M., Hashim,A.M, Al Nashef,M.I., (2016).**Superoxide ion: generation and chemical implications, *Chem. Rev.* 3029-3085.

**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 ,M.E., Bulut, M.,Kap, O., Yumru, M., Savas ,H.A., 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.

**Hidayat, R., et Fatmawati. (2016).** Anti-cancer activity of Aquilaria malacensis leaves on human cervical cancer cells. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*, 3(1), 46-49.

**Huanga,L., Zhaoa,B., Lia , Q., Wu,J., Jiangb, H., 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.

**-I-**

**Ibragic, S., et Sofic. E. (2015).** Composition chimique de diverses espèces d'Ephedra. *Chemical. Bosn J Basic Med Sci*, 15(3):1-7.

**Ighodaro ,M.O.,Akinloye ,A.O.,(2017).**First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT)and glutathion peroxidase (GPx) : Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid.Alexandria Journal of Medecine .2-7.

**Iserin, P., (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales, 2 eme édition Larousse, France. P.97.

## **-K-**

**Kandil ,M.A., El-Kashoury, A.A.,El-Said ,M.M., El-Herrawy, M.A.,(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.

**Kanter, A., Celik, I., (2012).**Acute affects of fenthion on certain oxidative stress biomarkers in various tissues of frogs (*Rana ridibunda*).Toxicology and Industrial Health.pp376-370.

**karuppanapandian,T.,Moon,C.J.,Kim,C.,Manoharan,K.,Kim,W.,(2011).**Reactive oxygen species in plants :their generation, signal transduction, and scavenging mechanisms.5(6):709-725.

**Keerthi, M., Prasanna, J., Aruna, M. et Rao, N., (2014).** Review on polyphenols as nature's gift world. Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, 3 (4): 445- 455.

**Kerem , M., Bedirli.N. Gurbuz .N., Ekinci.O., Bedirli.A. , Akkaya.T., Cakrak.O, Hatice Paçaoglu.H. (2007),** Effects of Acute Fenthion Toxicity on Liver and Kidney Function and Histology in Rats, 37 (5): 281-288.

**Khazoom, Francois ,(2020).**Rôle de l'acide urique dans la défaillance d'organes suite au choc hémorragique : une avenue thérapeutique?.36-99.

**Kheddam-Benadjal, N., (2012).** Enquête sur la gestion des pesticides en Algérie et recherche d'une méthode de lutte alternative contre *Meloidogyne incognita* (Nematoda Meloidogenidae).

**Kim, K.H., Kabîr, E., Jahan, S.A.,( 2017).** Exposure to pesticides and the associated Human health effects. Science of The Total Environment, 575, pp.525-535.

**Kirby ,L.G., 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.

**Krief, S., M, S. K., (2004).** M'etabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l ' alimentation des chimpanz'es( *Pan troglodytes schweinfurthii* ) en Ouganda . *Activit 'es biologiques et ees* To cite this version : *May 2004*.

**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.

**Kyriakidis, V.N., Pappas, C., Athanasopoulos, P., (2005).** Degradation of fenthion and fenthion sulfoxide on grapes on the vines and during refrigerated storage, 241-245.

## -L-

**Laarman, V., (2013).** Plantes et bien-être, Dossier Spécial phytothérapie, Santé Nature Innovation Edition. Suisse, P3.

**Lallement, A.P., (2014).** Caractérisation biochimique et fonctionnelle de glutathion transférases à cystéine catalytique de peuplier (*Populus trichocarpa*). 44-247.

**Lasrama, M.M., Ines, B.D.C., Kahna, B., Aicha, J.L., Alya, A., Nadia, Belhadjmidac, Malika Ben Ahmedc, Saloua El Fazaaa, Jaouida Abdelmoulab, Najoua G., (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.

**Lavado, R., Rimoldi, M.J., Schlenk, D., (2009).** Mechanisms of fenthion activation in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) acclimated to hypersaline environments, 143-152.

**Leung, A., Foster, S., (1996).** Encyclopedia of Common Natural Ingredients. John Wiley & Sons: New York. 3 : 64-67.

**Leverve, X., (2009).** Stress oxydant et antioxydants. 219-224.

**Ligor, M., Olszowy, P., Buszewski, B., (2011).** Application of medical and analytical methods in Lyme borreliosis monitoring. *Publication Medicinal Central*. Mar; 402(7): 2233–2248.

**Limberger, R.P., Jacques, A.L.B., Schmitt, G.C., et Arbo, M.D., (2013).** Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, PP. 1218- 1237.

**Littarru, G.P., Tiano, L., (2007).** Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: Recent developments. *Mol. Biotechnol.* 37:31–37.

**Liu, S., Plachez, C., Shao, Z., Puche, A., Shipley, M.T., (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.

**Lobo, V., Patil,A., Phatak,A., Chandra, N., (2010).**Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharm. Rev.* 4 (8) 118-126.

**Lushchak, I.V., (2014).**Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification, *Chem. Biol. Interact.*1-12.

## -M-

**Madhavan ,P., Supriya ,M., Jessica ,L., Reynolds Ravikumar, A., Harikrishnan, N., Stanley, A., Schwartz Chithan,K.,(2006).**The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF- System Department of Medicine and Microbiology, *Buffalo General Hospital*, p319–32.

**Madi, A., (2009).** Caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (Thym et Sauge) et la mise en évidence de leur activités biologiques. Mémoire de Magister en biotechnologie végétale, Université Mentouri, Constantine.

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

**Magennis,P.E., Fernandez-Trillo,F., Sui,C., Spain,G.S., Bradshaw,J.D., Churchley,D., Mantovani,G., Winzer,K., Alexander,C., (2014).**Bacteria-instructed synthesis of polymers for self-selective microbial binding and labelling, *Nat. Mater.* 748-755.

**Mamane, A., (2015).**Effets sanitaire aigus de l'exposition aux pesticides en milieu rural - étude dans un pays du nord .25-157.

**Manthey,J.M., (2000).** Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation.*Microcirc*; 7: p 28-34.

**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. [https://doi.org/10.1016/S0003-3928\(02\)00138-5](https://doi.org/10.1016/S0003-3928(02)00138-5).

**Mayer,D.F., Lurden,C.A., Williams,R.E., (1991).** Tralomethrin insecticide and domestical pollinator. *American Bee Journal*. 132: 461.

**McKelvey, T.G., Hollwarth ,M.E., Granger ,D.N., Engerson ,T.D., Landler, U., Jones, H.P., (1988)** .Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney. *Amerc Journal Physiol* 254: 753-760.

**Merhi,M.,(2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système

hématopoïétique murin. Thèse doctorat de l'université de Toulouse. Ecole doctorale : SEVAB. 19-140.

**Meyer, S.E., (2008).***Ephedra L.:ephedra* or Mormon-tea. In:Bonner, Franklin T.; Karrfalt, Robert P., eds. The Woody Plant SeedManual. Agric. Handbook No. 727. Washington, DC. U.S. Department of Agriculture, Forest Service,492-494 p.

**Middleton, E.J.R., Kandaswami, C., Heoradies, T.C., (2000).** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*; 52: p 673-751.

**Migdal,C., Serres, M.,(2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant ; 27 : 409-412. ;,

**Mohammedi, Z., (2013).** Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la région Nord et Sud Ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat." *Substances naturelles, Activités Biologiques et Synthèses*". Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen, p.52.

**Mohapatra,H., Kleiman,M., Esser-Kahn,P.A., (2017).** Mechanically controlled radical polymerization initiated by ultrasound, *Nat. Chem.* 1-5.

**Morel, Y., Barouki, R., (1998).**Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes. *Med Sci (Paris)* . 14 : 713–21.

**Moretto ,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.

**Muralidharan, L., (2014).**Chronic toxic impacts of fenthion on the profiles of enzymes in the fresh water fish *Cyprinus carpio* (linn).1(4) :51-56.

**Mustafa K., Nurdan B., Neslihan G., Oezguer E., Abdulkadir B., Taylan A., Ömer Ş., Hatice P.,(2007).**Effects of acute fenthion toxicity on liver and kidney function and histology in rats.*Turkish Journal of Medical Sciences* 37 (5),p 281-288.

## -N-

**Nawwar, M., El-Sissi, H.I., Barakat, H.H., (1984).** Flavonoid constituents of *Ephedra alata*. *Phytochemistry*, Vol. 23, N°. 12, pp. 2937-2939.

**Nile, S. H., Park, S. W., (2014).** Edible berries: Bioactive components and their effect on human health. *Nutrition*, 30(2), 134–144.

**Nkhili, E.,(2009).** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. These doctorat en co-tutelle. Université Cadi Ayyad et université D'Avignon et Des Pays De Vaucluse, 08.

## -O-

**Ohtsuki,A., Lei,L., Tanishima,M., Goto, A., Kaji,H. (2015).**Photocontrolled organocatalyzed living radical polymerization feasible over a wide range of wavelengths, *J. Am. Chem. Soc.* 5610-5617.

**Omyma, G.A.,(2012).** Immune Modulating Effects of Malathion with the Role of Bradykinin Potentiating Factor in Juvenile Male Rats. *Ibnosina Journal o Medicine and Biomedical Sciences* 5: 151-169.

**Orlando, J.J.,Tyndall,S.G.,Wallington, J.T., (2003).**The atmospheric chemistry of alkoxy radicals, *Chem. Rev.* 4657-4690.

**Oueslati Khaled ,(2017).** Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par La chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande. *Alimentation et Nutrition. UniversitéClermont Auvergne .pp* 22-210.

**Ould El Hadj, M.D., Hadj-Mahammed, M., Zabeirou ,H., (2003).**place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (sahara septentrional est). *Courrier du savoir. n°3, pp.* 47-51.

**Ozenda, P., (1991).** Flore et végétation du Sahara. Centre National De La Recherche Scientifique, Paris (3éme Ed.). 662 p.

## -P-

**Parks ,D.A, Williams, T.K ,Beckman J.S., (1988) .**Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am Journal Physiol* 254: 768-774.

**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 ,E.S.,(2006).**Depression: major problem for public health, *Epidemiologia Psichiatria Sociale* 15: 4–10.

**Pelli, K., Lyly, M., (2003).** Les antioxydants dans l'alimentation. INRA. France. pp: 4-17.

**Peter, J.V., Cherian, A.M., (2000),** Organic insecticides. *Anaesth Intensive Care*, 28: 11-21.

**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.

**Phinney, K.W., Ihara, T., Sander, L.C., (2005).** Determination of ephedrine alkaloid stereoisomers in dietary supplements by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1077, pp. 90–97.

**Piotrowski ,Marczak.,(2000).** Cellular sources of oxidants in the lung *Int J Occup Med Environ Health*. 13(4):369-85.

**Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N., Jalfre, M., (1978).** Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391.

**Porsolt , R.D., Bertin A., Blavet N., Deniel M., Jalfre. M.,(1979).** Immobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *European Journal of Pharmacology*. 57: 201-210.

**Porsolt, R.D., Pichon ,M., Jalfre, M.,(1977).** Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 266 :730–732.

**Prashant, T., Bimlesh, K., Mandeep, K., Gurpreet, K., Harleen, K.,(2011).** Phytochemical screening and Extraction: A Review . *Internationale Pharmaceutica Scientia*.

**Prathiba, J., Kumar, K.B., Karanth,K.S.,(2000).** Effects of REM sleep deprivation on cholinergic receptor sensitivity and passive avoidance behavior in clomipramine model of depression. *Brain Research* 867: 243-245.

## -R -

**Raunkiaer ,C., (1934).** The life forms of plants and statistical plant geography; being the collected papers of C. Raunkiaer. Oxford Clarendon Press, 632 p.

**Rekha, S.N.,Naik,R.P.,(2006),** Pesticide residue in organic and conventional food-risk analysis,pp12-19.

**Richmond, W., (1973).**Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzy-matic Assay of Total Cholesterol in Serum. *Clinical Chemistry*, 19: 1350-1356.

**Robinson, S. H., (1990).** Degradation of hemoglobin. 4th Edition. In *Williams Hematology* edition, New York. PP. 407 – 414.

**Rodrigues, L.S., Targa, A.D., Nosedo, A.C., Aurich, M.F., Da Cunha, C ., Lima, M.M., (2014).** Olfactory impairment in the rotenone model of Parkinson's disease is associated withbulbar dopaminergic D2 activity after REM sleep deprivation. *Front. Cell. Neurosci.*8, 383.

**Rousseau, (2007).** Classification des pesticides à l'aide de cartes auto-organisatrices de Kohonen en vue du développement de normes de performance agro-environnementale atteignables (NPA) à l'échelle des bassins versants. ISBN 978-2-89146-543-4.

**Rujjanawate, C., Kanjanapothi, D., Panthong, A., (2003).** Pharmacological effect and toxicity of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 89 (1): 91-95. doi:10.1016/S0378-8741(03)00267-8.

## -S-

**Saderne,S.,(2013).**L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. 11-231.

**Sanchez, M., (1994).** Implication des radicaux libres dans l'efficacité et la toxicité des agents anticancéreux. *Sciences pharmaceutiques*.pp.21-114.

**Sanogo, R., (2006).** Le Rôle des Plantes Médicinales en Médecine Traditionnelle. *Développement, Environnement et Santé*, 53 p.

**Samuel,O., Louis Saint-Laurent., (2001),** Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticide en agriculture maraîchère.p.15-86.

**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.

**Scheider, G .,(1960).** hofchen-Briefe, Bayer pflanzenschutz-Nachrichten,13(1).

**Sefi, M., Bouaziz, H., Soudani, N., Boudawara, T., Zeghal, N., (2011).** Fenthion induced-oxidative stress in the liver of adult rats and their progeny :Alleviation by *Artemisia campestris*.71-79.

**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.

**Servili, M., Montedoro, G., (2002).** Contribution of phenolic compounds in virgin olive oil quality. *European Journal of Lipid Science and Technology*. PP. 104, 602– 613.

**Séverine, B., (2002).** Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances polyphénoliques sur les nématodes du tube digestifs des ruminants. En vue de l'obtention du Doctorat, spécialité : Pathologie et Nutrition. Université De Toulouse. 246p.

**Sioud, F., Mangelinckx ,S., Lahmer, A., Bonneure ,E., Chaabene ,F., Ghedira ,L.,(2021).** Alkaloids Isolated from *Ephedra Alata*: Characterization and Protective Effects Against Cisplatin-Induced Liver and Kidney Injuries in Mice . *Biomed J Sci & Tech Res*. 36(3) : 28591- 28602.



**Soni, M.G., Carabin, I.G., Griffiths, J.C., Burdock, G.A., (2004).** Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicology Letters*, Vol. 150, pp. 97–110.

**St-Louis R.,(2011).** Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le Contrôle central de l'osmorégulation. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, pp.35-134.

**Štajn, A., Ikić, R. V., Ognjanović, B., Saičić, Z. S., Pavlović, S. Z., Kostić, M. M., & Petrovi, V. M., (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.

**Studer, A., Curran, P.D., (2016).** Catalysis of radical reactions: a radical chemistry perspective, *Angew. Chem., Int. Ed.* 58-102.

**Szmrzszik, B.N.,(1993).** La vitamine E : ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires. 16-134.

## -T-

**Tabuti, J. R. 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. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00161-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00161-2).

**Taiz, A.K., Eduardo, E.P., Efoto, L.E., Ngbolua, J.P.K., Tangou, T.T., 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.

**Tang, B., Li, L.W., Chang, Y., Yuan, B., Wu, Y., Zhang, T.M., Xu, F.J., Li, J., Zhang, X., (2019).** A supramolecular radical dimer: high-efficiency NIR-II photothermal conversion and therapy, *Angew. Chem.* 15672-15677.

**Tang S.Y., Halliwell B.,( 2010).** Medicinal plants and antioxidants: what do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies?. *Biochem Biophys Res Commun.* 26;394(1):1-5..

**Tayade, S., (2013).** Pesticide Contamination in Food: A Review. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 6(1), 07–11. <https://doi.org/10.9790/2380-0610711>.

**Testud, F., Bougon, D., (2009).** Intoxication sévère par un insecticide organophosphoré Après accident de pulvérisation aérienne. *Archives des Maladies Professionnelles et de L'Environnement*, 70(4), 468-470.

**Testud, F., Grillet J.P., (2007).** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. *EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle.* 16- 059-C-1.

**Thabet,H.,Brahimi,N.,Kouraïchi,N.,Elghord,H.,Amamou,M., (2009)** .Intoxications par les pesticides organophosphorés :Nouveaux concepts.634-639.

**Trinder, P., (1969)**. Enzymatic determination of glucose in blood serum. Annals of Clinical Biochemistry, 6, 24.

**Tron , 2002 Tron, I., Piquet, O., Cohuet, S., (2001)**. Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. Eds : ORS Bretagne, p. 9

**Tron, I., Piquet, O., Cohuet, S., (2001)**. Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. Eds : ORS Bretagne, p. 9.

**Turdean, G., Popescu, I. C., Oniciu, L.,(2002)**. Biocapteurs ampérométriques a Cholinestérasas pour la détermination des pesticides organophosphorés. Canadian journal of Chemistry, 80(3) :316-331.

## - U -

**Ueli, A., Cecilia, M. et Donald, A., (1991)**. Flavonoids Released Naturally from Alfalfa Seeds Enhance Growth Rate of Rhizobium meliloti. Plant Physiology. vol. 95, N° 3, PP. 797-803.

## - V -

**Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M.,( 2006)**. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 160(1):1-40.

**Valko, M., M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M., Telser, J., (2007)**. Free Radicals And Antioxidants In Normal Physiological Functions And Human Disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. Pp.

**Van Acker, S.A., Van Den Berg, D.J., Tromp, M.N., Griffioen, H., Van Bennekom ,V., Van Der Vijgh ,W.J., Bast, A., et al.,(1996)**. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids Free Radic Biol Med. 20(3):331-42.

**Verbois, S., (2015)**. La phytothérapie: Une synthèse de référence illustrée pour découvrir les vertus et profiter des bienfaits des plantes. Éditions Eyrolles France, Paris. Chap. 1, PP. 19-20.

**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.

**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.

**Viviana ,V.L., Angélica ,T.B., Lina, G.M., Alejandro, M., Marisol, R.L., (2015)** .Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav Brain Res* 291: 60-66.

## -W-

**Wang,Q.X., Gao,F., Zhang, Z.X., (2017).**Initiator-loaded gold nanocages as a light-induced free-radical generator for cancer therapy, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1-6.

**Wang,Q.X.,Wang,W.,Peng,M.,Zhang,Z.X.,(2020).**Free Radicals for Cancer Theranostics.4-41.

**Ward ,T.R., Mundy ,W.R.,(1996).** Organophosphorus compounds preferentially affect second messenger systems coupled to M2/M4 receptors in rat frontal cortex. *Brain Research Bulletin.* 39, 49.

**Weckbercker, G. Cory, J.G., (1988).** Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer Letters.* Vol. 40(3): 257-264.

**Wellman ,P.J., Miller, D.K., Livermore, C.L., et al.(1998).** Effects of (-)-ephedrine on locomotion, feeding, and nucleus accumbens dopamine in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;135:133–140.

**Whittaker,W.J., (2003).**Free radical catalysis by galactose oxidase, *Chem. Rev.* 2347-2364.

**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- $\alpha$ -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine. *Eur J Pharmacol.*724:112–121.

## -X-

**Xiaoling, Z., Wenmin ,H., Qianhang, S., Yuan ,Y.f., 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.

## - Y -

**Yagi, K., (1976).** Simple fluorimetric essay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem. Med.* Vol. (15), 212-216.

**Yekeen, T. A., Fawole, O. O., Bakare, A. A., Emikpe, B. O., (2016).** Alteration in haematological, biochemical and reproductive indices of *Rattus norvegicus* treated with lambda-cyhalothrin. *Zoology and Ecology*, 26(1), 47–56.

**Youbai ,A.H ., Chemsal ,I., (2019).** Contribution à l'étude de l'évaluation biologique de co-traitement par la chimiothérapie et par l'Ephedra Alata chez des femmes cancéreuses de la région d'El Oued. mémoire master. Université Eloued. P48.

**Younes, (1999).** Free Radicals and Reactive Oxygen Species. Academic Press. pp: 111-125.

**Yuki, K., Shu, Z., Takayuki, O., Ken, T., Javzan, B., Chinbat, S., Hirotohi, F., Katsuko, K., (2009).** Molecular Analysis and Chemical Evaluation of Ephedra Plants in Mongolia. *Biological and Pharmaceutical Bulletin Journals*. Vol 32 (7): PP.1235- 1243.

**Yusuf, D.D., (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.

## - Z -

**Zhang,C., Zhao,K., Bu,W., Ni, D., Liu, Y., Feng, J. Shi,J.,(2014).** Marriage of scintillator and semiconductor for synchronous radiotherapy and deep photodynamic therapy with diminished oxygen dependence, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1770-1774.

**Zhu, Y., Ren, C., Zhang, M., et al.(2020).** Perilipin 5 reduces oxidative damage associated with lipotoxicity by activating the PI3K/ERK-mediated Nrf2-ARE signaling pathway in INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. ; 11:166.

## Web bibliographie

[https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region/\(2022\)](https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region/(2022))

<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impactes-1,6,319215344.html> (2022)

-

