

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

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



Mémoire en vue de l'obtention d'un Diplôme de Master L.M.D.

**Domaine** : Science de la nature et de la vie  
**Filière** : Sciences Biologiques  
**Option** : Biochimie appliquée

**Contribution à la valorisation des effets biologiques de *Rosmarinus Officinalis* contre l'hépto-toxicité et la néphro-toxicité induite par le propinèbe**

Présenté par

Hadjar Brik

Nour el yakine Chergui

Devant le jury

Mr Mechai Abdelbasset	Pr.	Université Larbi Tebesi -Tebessa-	Président
M <sup>me</sup> Guedri Kamilia	MCA	Université Larbi Tebesi -Tebessa-	Examinatrice
M <sup>me</sup> Messaadia Amira	MCB	Université Larbi Tebesi -Tebessa-	Promotrice

Date de soutenance : 07 /06/2022



## Résumé

Les plantes médicinales ont montré un grand potentiel dans la prévention et le traitement de plusieurs déséquilibres métaboliques provoqués par l'exposition massive aux polluants environnementaux. La présente étude vise à évaluer les effets thérapeutiques de romarin (*Rosmarinus officinalis L.*) et de déterminer son efficacité contre le stress oxydatif induit par le propinèbe chez les rats.

42 rats femelle de genre *Albinos wistar* ont été répartis en 06 groupes de 07 rates chacun. Les animaux ont subi différent traitement par gavage (*per os*) ; certains par propinèbe à raison de 200mg/kg/j et/ou de romarin en décoction 1ml/kg/j ou sous forme d'huile essentielle 0,5ml/kg/j pendant 30 jours.

Nos résultats montrent dans un premier temps que l'exposition au propinèbe à entrainer une diminution de la croissance pondérale, une perturbation du métabolisme biochimique marquée essentiellement par une hyperglycémie, hyperlipidémie, une augmentation significative du bilan hépatique et rénal sanguin accompagnée par une augmentation du rapport hépato-corporel et réno-corporel. Sur le plan oxydative, on note une augmentation du taux de MDA et une diminution du taux de GST au niveau hépatique et rénal. L'addition de *Rosmarinus officinalis* permet de rétablir l'ensemble des paramètres mesuré dans cette étude. Aucune différence significative n'est enregistrée par rapport au groupe témoin.

Ces résultats témoignent du pouvoir antioxydant et protecteur de (*Rosmarinus officinalis L.*) contre l'effet oxydatif du propinèbe.

**Mots clés :** propinèbe, fongicide, toxicité, stress oxydant, antioxydant, *Rosmarinus officinalis*, hépatotoxicité ,néphrotoxicité.

## **Abstract**

Medicinal plants have shown great potential in the prevention and treatment of several metabolic imbalances caused by massive exposure to environmental pollutants. The aims of present study to evaluate the therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis L*) and to determine its efficacy against propineb-induced oxidative stress in rats.

42 female Albino wistar genus rats were divided into 06 groups of 07 rats each. The animals underwent different treatment by gavage (per os) of propineb at a rate of 200mg/kg/d and/or rosemary in decoction 1ml/kg/d or in the form of essential oil 0.5ml/kg/d for 30 days.

Our results show initially that exposure to propineb leads to a decrease in weight growth, a disturbance of biochemical metabolism marked essentially by hyperglycemia, hyperlipidemia, a significant increase in hepatic and renal blood tests accompanied by an increase in the ratio hepato-corporal and reno-corporal. On the oxidative level, there is an increase in the rate of MDA and a decrease in the rate of GST in the liver and kidneys. The addition of *Rosmarinus officinalis* makes it possible to restore all the parameters measured in this study. No significant difference is recorded compared to the control group.

These results demonstrate the antioxidant and protective power of (*Rosmarinus officinalis L*) against the oxidative effect of propineb.

### ***Key words:***

propineb, fungicide, toxicity, oxidative stress, antioxidant, *Rosmarinus officinalis*, hepatoxicity, nephrotoxicity.

## ملخص

أظهرت النباتات الطبية إمكانات كبيرة في الوقاية والعلاج من العديد من الاختلالات الأيضية الناتجة عن التعرض المكثف للملوثات البيئية. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم الآثار العلاجية لإكليل الجبل وتحديد فعاليتها ضد الإجهاد التأكسدي الناجم عن البروبينب عند الجرذان.

إلى 06 مجموعات، تتكون كل مجموعة من 7 جرذان، خضعت تقسيم 42 من أنثى الجرذان

الحيوانات للعلاج يوميا عبر الحلق للبروبينب بمعدل 200 مغ / كغ / يوم / أو إكليل الجبل على

شكل منقوع بمعدل 1 مل / كغ / يوم أو على شكل زيت عطري بمعدل 0.5 مل / كغ / يوم لمدة 30 يومًا متتالية.

تظهر نتائجنا في البداية أن التعرض للبروبينب يؤدي إلى انخفاض في نمو الوزن، وهو اضطراب في التمثيل الغذائي الكيميائي الحيوي يتميز بشكل أساسي بفرط نسبة السكر في الدم، فرط شحميات الدم، نلاحظ زيادة كبيرة في اختبارات الدم الكبدي و الكلوي مصحوبة بزيادة وزن الكبد و الكلى .

على مستوى الاكسدة، نلاحظ زيادة في نسبة ال(مالونالديالدهيد) ونقصان في نسبة ال (الجلوتاثيون إس ترانسفيراز) على المستوى الكبدي و الكلوي. تتيح إضافة إكليل الجبل الى استعادة جميع التغيرات المقاسة. لم نسجل فرق كبير مقارنة مع المجموعة الاولى الشاهدة.

تشهد هذه النتائج على القوة المضادة للأكسدة والوقائية لإكليل الجبل ضد التأثير المؤكسد للبروبينب.

## الكلمات المفتاحية

بروبينب ، مبيدات الفطريات ، السمية ، الإجهاد التأكسدي ، مضادات الأكسدة ، إكليل الجبل ، السمية الكبدية ، السمية الكلوية.

# Remerciements

*Avant toute chose, Nous remercions **Allah**, le tout puissant de nous avoir donnée la force, la patience et le courage pour terminer ce travail.*

*Avant toute aussi **mes parents** pour m'avoir le courage et l'espoir.*

*Un grand remerciement aussi à notre promotrice **Dr Messaadia Amira***

*Pour avoir dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il m'a accordé m'ont permis de réaliser ce travail.*

*Nous remercierons **Mr. Méchai Abdelbasete, Mme. Geudri kamilia** Pour la confiance qu'ils nous ont faite en acceptant d'être Jury de ce mémoire.*

*Mes remerciements **Mr sellami Seif Eddine, Mme Sbiki Houda, Mme Amri Chirine et Mr Djabri Belgacem et Mme Mesbahi** et à tout prof qui me donne une information et/ou un conseil.*

*Un grand remerciement à tous les ingénieurs des laboratoires : **Mlle Aoun Souad, Mme Nardjes, Mlle Slama khaira, Mlle Racheche Amel** pour leur précieuse aide et leurs conseils.*



## Dédicaces



*Tout d'abord, j'aimerais remercier dieu le tout-puissant de m'avoir donné la force et la patience de pouvoir mener ce travail à terme.*

*Je dédie ce modeste travail*

*A ma mère khadra et mon père Sebti, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*Mes frères et mes sœurs Youcef, Mohammed, Imane et Soumayaen reconnaissance de leur affection toujours constante, je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A mon amie Nour el yakine, merci pour ton aide et tes conseils, je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

*Mes cousines et mes cousins Manar, Malak et Ammar, Chams qu'ils trouvent ici l'expression de mon attachement avec tous mes souhaits de bonheur et de santé.*

*A mes ami Iman, Ikram, Yassou, Samra et Oussama qui m'ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire, je vous dis Merci.*



*Hadjar*



## Dédicaces

*Je remercie en premier lieu :*

***Dieu tout puissant***

*de m'avoir donné le courage, la force et la patience  
d'accomplir ce modeste travail.*

*Je dédie ce modeste travail*

*Au prophète MOHAMMED que la prière et le salut soient sur lui.*

*A mes très chers parents : aucun mot ne saurait exprimer mon grand  
amour, mon respect et ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait  
pour mon éducation et ma réussite.*

*Maman ton amour ainsi que le soutien sans limite que tu me portes me  
renforcent énormément, sans cela, je ne serais jamais arrivée là où je suis.  
Puisse dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé longue vie et  
bonheur.*

*Papa dans ma vie rien n'aurait été possible sans toi tu es l'école de mon  
enfance, mon ombre durant toutes les années d'études, qui a veillé à me  
donner l'aide, à m'encourager et à me protéger que dieu te garde pour moi.*

*A mon cher frère AYMEN aucune phrase ne puisse exprimer toute  
l'affection et l'amour que j'ai pour toi, ton attention et tes encouragements  
m'ont toujours aidés d'avancer, tu es un frère formidable que dieu te protège  
et t'offre le bonheur.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur  
mes deux sœurs : NOUR EL HIDAYA et NOUR EL IMENE.*

*A HADJER : mon amie qui m'a toujours soutenue et encouragée au cours de  
la réalisation de ce mémoire, je te dis : merci et je te souhaite une vie pleine de  
succès et de bonheur.*

*A mes Chères amies RIMA et ASMA : je ne peux pas trouver les mots justes et  
sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des  
vraies sœurs sur lesquelles je peux compter, je vous souhaite une vie pleine de  
bonheur, j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A mon petite angesse OMNIA ; je te souhaite une vie pleine de bonheur*

*, santé et succès.*

*Nour el yakine*

## Table des matières

Résumé (arabe-français-anglais)

Remerciement et dédicace

Table des matières

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Liste des abréviations

## Introduction

### Revue bibliographique

#### 1. Le *Rosmarinus officinalis* : Propriétés & vertus thérapeutiques

1.1.	Présentation de la plante.....	3
1.2.	Nom vernaculaire.....	3
1.3.	Distribution de la plante.....	4
1.4.	Description botanique.....	4
1.5.	Utilisation de <i>Rosmarinus</i> .....	5
1.5.1.	Usages agroalimentaires.....	5
1.5.2.	Usages culinaires.....	5
1.5.3.	Usages phytosanitaires.....	5
1.5.4.	Usages vétérinaires.....	5
1.5.5.	Usages cosmétiques.....	5
1.5.6.	Usages thérapeutiques.....	5
1.6	Composition chimique de romarin.....	6
1.7.	Activité biologique de l'huile essentielle de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	8
1.7.1.	Activité antibactérienne.....	8
1.7.2	Activité antifongique.....	8
1.7.3.	Activité antitumorigènes.....	9
1.7.4.	Effet insecticide.....	9
1.7.5.	Activité antivirale.....	9
1.8.	Toxicité.....	9

<b>2. Méthodes d'extraction des huiles essentielles</b>	
2.1. Expression à froid .....	10
2.2. Extraction par macération dans la graisse chaude.....	10
2.3. Distillation.....	10
2.4. Hydrodiffusion.....	10
2.5. L'extraction assistée par micro-ondes.....	10
2.5.1. L'extraction par solvant assistée par micro-ondes .....	10
2.5.2. Entraînement à l'air assisté par micro-ondes .....	11
2.5.3. Hydrodistillation assistée par micro-ondes sous pression réduit.....	11
2.6. Extraction à l'eau surchauffée.....	11
2.7. Distillation par extraction simultanée .....	11
2.8. Extraction par ultrasons.....	11
<b>3. Les Pesticides</b>	
3.1 Définition .....	12
3.2 Classification des pesticides .....	12
3.3 Devenir des pesticides dans l'environnement.....	12
3.4 Effet des pesticides sur la sante .....	13
<b>4. Le stress oxydant</b>	
4.1. Définition.....	14
4.2. Conséquences de stress oxydant .....	14
4.3. Radicaux libres .....	15
4.3.1. Espèces réactives d'oxygènes et d'azote.....	15
4.3.2. Sources des radicaux libres .....	16
4.3.2.1. Sources endogènes.....	16
4.3.2.2. Sources exogènes.....	17
4.4. Cibles et conséquences des radicaux libres .....	17
4.4.1. Peroxydation lipidique .....	17
4.4.2. Oxydation des protéines .....	18
4.4.3. Dommages d'ADN .....	19
4.5. Antioxydants .....	19
4.5.1. Types et sources des antioxydants .....	19
4.5.1.1. Antioxydants endogènes enzymatiques .....	19
4.5.1.2. Antioxydants endogènes non enzymatiques .....	20
4.5.1.3. Antioxydants exogènes .....	20

## Partie expérimentale

### 5. Matériel et Méthodes

<b>5.1.</b>	<b>Matériel chimique : le choix du pesticide .....</b>	<b>22</b>
5.1.1.	Définition et utilisations .....	22
5.1.2.	Cinétiques dans l'organisme.....	22
5.1.3.	Propriétés physico-chimiques .....	23
5.1.4.	Préparation de la solution propinèbe.....	23
<b>5.2.</b>	<b>Matériel végétal .....</b>	<b>24</b>
5.2.1.	Récolte et identification.....	25
5.2.2.	Préparation de la décoction de romarin et conservation.....	25
5.2.3.	Extraction de l'huile essentielle de <i>Rosmarinus officinalice</i> .....	27
5.2.3.1.	Principe.....	27
5.2.3.2.	Mode opératoire.....	27
5.2.3.3.	Calcul du rendement.....	29
5.2.3.4.	Conservation des huiles essentielles.....	29
<b>5.3.</b>	<b>Entretien et traitement des animaux .....</b>	<b>29</b>
5.3.1.	Prélèvement sanguin .....	31
5.3.2.	Prélèvement des organes.....	32
5.3.3.	Mesure de la glycémie .....	34
5.3.4.	Dosage des paramètres biochimiques .....	35
5.3.4.1.	Dosage de l'urée.....	35
5.3.4.2.	Dosage de la créatinine.....	36
5.3.4.3.	Dosage du cholestérol.....	36
5.3.4.4.	Dosage des triglycérides.....	37
5.3.4.5.	Dosage de l'aspartateaminotransférase (ASAT/TGO).....	37
5.3.4.6.	Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT/TGP).....	37
5.3.5.	Dosage des paramètres du stress oxydant .....	38
5.3.5.1.	Mesure du malone-dialdéhyde MDA .....	38
5.3.5.2.	Mesure de l'activité enzymatique de la glutathion S-transférase GST .....	41
5.3.5.3.	Dosage des protéines .....	43
<b>6.</b>	<b>Analyse statistique des résultats .....</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>Résultats et Discussion.....</b>	<b>46</b>

### Conclusion et perspective

### Références bibliographiques

## Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Espèces réactives radicalaires et non radicalaires.	15
2	Système antioxydant enzymatique	19
3	Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques du Propinèbe.	23
4	Composition des lots utilisés dans l'expérience	30
5	Caractéristiques organoleptiques et propriétés physico-chimique de l'huile essentielle de <i>Rosmarinus officinalis</i>	47
6	Variation du poids corporel et des rapports organo-corporels chez les rates témoins et traités par le propinèbe et/ou le <i>Rosmarinus officinalis</i> en décoction ou sous forme d'huile essentielle pendant 30 jours.	49
7	Variation de quelques paramètres biochimiques chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou le <i>Rosmarinus officinalis</i> pendant 30 jours	54
8	Variation de malondialdéhyde (nmol/mg protéine), au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.	63
9	Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ prot) au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.	65

## Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Arbrisseau de <i>Rosmarinus officinalis</i> L	03
2	Les parties aériennes du romarin	04
3	Acide rosmarinique	06
4	Acide carnosique	06
5	acide oléanolique	06
6	Lutéoline	07
7	L'huile essentielle de <i>Rosmarinus officinalis</i> L	07
8	Quelques composés trouvés dans les huiles essentielles de <i>Rosmarinus officinalis</i> L	08
9	Schéma de la diffusion des pesticides dans l'environnement	13
10	Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	14
11	Etapes de formation des ERO	16
12	Réactions de la peroxydation lipidique	18
13	Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants Régulateurs de leurs productions	21
14	Le propinèbe	22
15	Préparation de la solution de propinèbe	23
16	Vue générale de la plante de <i>Rosmarinus officinalis</i> prise à partir du site d'étude	24
17	Récolte de la plante	25
18	Galerie de photos résumant les étapes de préparation de la décoction	26
19	Galerie de photos résumant les étapes de l'hydro-distillation	28
20	Compositions d'aliment	30
21	Prélèvement sanguin	31
22	Prélèvement des organes	32

<b>23</b>	Diagramme récapitulant le protocole expérimental	<b>33</b>
<b>24</b>	Mesure de la glycémie	<b>34</b>
<b>25</b>	Récupération du sérum pour le dosage de paramètres biochimiques	<b>35</b>
<b>26</b>	Dosage de l'urée	<b>36</b>
<b>27</b>	Dosage du cholestérol	<b>36</b>
<b>28</b>	Dosage des triglycérides	<b>37</b>
<b>29</b>	Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide thiobarbiturique	<b>38</b>
<b>30</b>	Préparation de l'homogénat	<b>39</b>
<b>31</b>	Préparation du TBS	<b>39</b>
<b>32</b>	Préparation du TCA-BHT	<b>40</b>
<b>33</b>	Préparation d'HCL	<b>40</b>
<b>34</b>	Préparation du tris-TBA	<b>41</b>
<b>35</b>	Préparation du surnageant	<b>42</b>
<b>36</b>	Préparation de tampon phosphate	<b>42</b>
<b>37</b>	Préparation de la solution CDNB	<b>42</b>
<b>38</b>	Courbe d'étalonnage du sérum albumine bovin	<b>43</b>
<b>39</b>	Galerie photos résumant les différentes étapes du dosage des protéines	<b>44</b>
<b>40</b>	Huiles essentielles du romarin	<b>47</b>
<b>41</b>	Variation du poids corporel (g) des rates témoins et traitées après 4 semaines du traitement	<b>50</b>
<b>42</b>	Variation du rapport hépato-corporelle chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou le Rosmarinus officinalis pendant 30 jours	<b>50</b>
<b>43</b>	Variation du rapport réno-corporelle chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou le romarin pendant 30 jours	<b>50</b>
<b>44</b>	variation de la glycémie chez les rates témoin et traitées	<b>55</b>
<b>45</b>	Variation du bilan rénal (urée et créatinine) chez les rates témoin et traitées	<b>55</b>

<b>46</b>	Variation du taux de triglycérides et du cholestérol chez les rates témoin et traitées	<b>56</b>
<b>47</b>	Variation de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT et ATAL) chez les rates témoin et traitées	<b>56</b>
<b>48</b>	Variation de malondialdéhyde (nmol/mg protéine), au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.	<b>63</b>
<b>49</b>	Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ prot) au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.	<b>65</b>

## Liste des abréviations

<b>AA</b>	<b>Acide aminé</b>
<b>ADN</b>	<b>Acide désoxyribonucléique</b>
<b>ATP</b>	<b>Adenosine triphosphate</b>
<b>ALAT</b>	<b>Alanine aminotransférases</b>
<b>ASAT</b>	<b>Aspartateaminotransférases</b>
<b>BSA</b>	<b>Albumine sérique bovine</b>
<b>CAT</b>	<b>Catalase</b>
<b>Cu</b>	<b>Cuivre</b>
<b>CCl4</b>	<b>Tetrachlorure de carbone</b>
<b>CrVI</b>	<b>Chrome hexavalent</b>
<b>D</b>	<b>Densité</b>
<b>DDT</b>	<b>Dichlorodiphényltrichloroéthane</b>
<b>DTNB</b>	<b>Acide 5,5'-dithio-bis-2- nitrobenzoïque</b>
<b>ERO</b>	<b>Espèces réactives d'oxygène</b>
<b>FAD</b>	<b>Flavine adénine dinucléotide</b>
<b>FADH</b>	<b>Forme réduite de la flavine adénine dinucléotide (FAD)</b>
<b>FAO</b>	<b>Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture</b>
<b>Fe</b>	<b>Fer</b>
<b>Fe+2</b>	<b>Fer ferreux</b>
<b>FRO</b>	<b>Forme Réactive de l'Oxygène</b>
<b>G</b>	<b>Gramme</b>
<b>GPx</b>	<b>Glutathion peroxydase</b>
<b>GR</b>	<b>Glutathion réductase</b>
<b>GSH</b>	<b>Glutathion réduit</b>
<b>GSSG</b>	<b>Disulfure de glutathion</b>
<b>GST</b>	<b>Glutathion S-Transférase</b>
<b>H2O2</b>	<b>Peroxyde d'hydrogène</b>
<b>HE</b>	<b>Huile essentielle</b>
<b>K+</b>	<b>Potassium</b>
<b>LP</b>	<b>Peroxydation des lipides</b>
<b>I.P.A</b>	<b>Institut Pasteur d'Alger</b>
<b>M</b>	<b>Masse molaire (mol/l)</b>

<b>MDA</b>	<b>Malonaldialdéhyde</b>
<b>Mn</b>	<b>Manganèse</b>
<b>N+</b>	<b>Sodium</b>
<b>NADPH</b>	<b>Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate</b>
<b>NO</b>	<b>Oxydes nitrique</b>
<b>NO•</b>	<b>Monoxyde d'azote</b>
<b>NOS</b>	<b>Nitrique oxyde synthase</b>
<b>Na2SO4</b>	<b>Sulfate de sodium</b>
<b>O2•-</b>	<b>Radical superoxyde</b>
<b>½ O2</b>	<b>Oxygène singulet</b>
<b>OH•</b>	<b>Radical hydroxyle</b>
<b>OMS</b>	<b>Organisation Mondiale de la Santé</b>
<b>PTU</b>	<b>Propylènthiourée</b>
<b>PDA</b>	<b>Propylène diamine</b>
<b>PU</b>	<b>Propylène-urée</b>
<b>R•</b>	<b>Radical lipidique</b>
<b>ROO•</b>	<b>Radical peroxyde</b>
<b>ROOH</b>	<b>Hydroperoxyde lipidique</b>
<b>ROS</b>	<b>Reactiveoxygenspecies</b>
<b>SOD</b>	<b>Superoxydedismutase</b>
<b>Se</b>	<b>Sélénium</b>
<b>Zn</b>	<b>Zinc</b>
<b>eNOS</b>	<b>Nitrique oxyde synthase endothéliale</b>
<b>iNOS</b>	<b>Nitrique oxyde synthase inductible</b>
<b>UV</b>	<b>Ultra-violet</b>
<b>UIPP</b>	<b>Union des industries de la protection des plantes</b>





# *Introduction générale*



### Introduction

Les fongicides agricoles permettent de combattre les champignons phytopathogènes susceptibles de provoquer des dégâts sur les plantes cultivées et les récoltes. Parmi ceux-ci le maneb, zineb, ziram, mancozèbe et le **propinèbe** sont un groupe de fongicide appartenant à la famille des **dithiocarbamates organométalliques** (Guven *et al.*, 1998). En dehors des effets quantitatifs, il existe des champignons pouvant affecter les qualités des productions agricoles comme la présence de mycotoxines, et des altérations organoleptiques due à la présence de *Botrytis cinerea* sur le raisin (Batsch, 2011). A savoir, les pertes potentielles provoquées par les maladies fongiques sont estimées entre 10 et 30% (Batsch, 2011).

Les pesticides, sont connus aussi pour leur rôle dans l'augmentation de la production des radicaux libres qui à leur tour génèrent le stress oxydatif dans les différents tissus (Mehta *et al.*, 2008). Ces espèces réactives peuvent endommager les biomolécules telles que les protéines, les lipides et l'ADN est peuvent donc provoquer de nombreuses maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), diabète et cancer (Halliwell, 2012 ; Carochio *et al.*, 2013).

Durant ces dernières années, de nombreuses études scientifiques ont été établies sur les vertus thérapeutiques des plantes médicinales ; qui fournissent une protection contre les maladies associées au stress oxydatif (Ahmad *et al.*, 2017; Blanco et Blanco, 2017; Ighodaro et Akinloye, 2018). Le mécanisme de la défense de ces plantes présentent des activités biologiques d'intérêts, telles que des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoire et anti-tumorale (Silva *et al.*, 2007). Depuis l'antiquité, les remèdes à base de plantes médicinales sont utilisés pour la guérison de différentes maladies et dysfonctionnements (Fu *et al.*, 2007). Le Romarin (*Rosmarinus officinalis*) est une herbe cultivé dans les zones sèches et rocheuses de la méditerranée, originaire de l'Europe, mais a été cultivé au Brésil, au sud-ouest d'Asie et en Afrique (Dias *et al.* 2000 ; Berkane, 2014).

Des études antérieures ont montré que les feuilles et les fleurs de romarin contiennent différents composés phénoliques avec de puissantes propriétés anti-inflammatoires (Beninca *et al.*, 2011), antibactérienne (Kloy *et al.*, 2020), antidiabétique (Naimi *et al.*, 2017), antitumorale (Tai *et al.*, 2007), antioxydante (El-Demerdash *et al.*, 2016), cytoprotectrices (Rajgopal *et al.*, 2019) et hépatoprotectrices (Hegaz *et al.*, 2018 ; El-Demerdash *et al.*,

2016). Elles sont utiles dans le traitement des troubles spasmodiques, asthme bronchique, ulcère peptique, athérosclérose, troubles biliaires, ainsi que les céphalées de tension, coliques néphrétiques et les maladies cardiaques (Atsumi *et al.*, 2007).

Par conséquent, la présente étude est entreprise afin d'évaluer le possible rôle protecteur et thérapeutique de romarin sous forme de décoction et huile essentielle contre les effets dangereux du Propinèbe chez les rats.

Ce mémoire est subdivisé en deux parties essentielles, la première partie présente une synthèse bibliographique dans laquelle nous apportons les propriétés et effets thérapeutiques du romarin, puis on a cité les différentes méthodes d'extraction des huiles essentielles, des généralités sur les pesticides et leurs effets nuisibles sur l'environnement et la santé, principalement leurs implications dans le stress oxydant.

La deuxième partie est expérimentale, consiste à démontrer les effets thérapeutiques de *Rosmarinus officinalis* et son huile essentielle administrés chez des rats traités préalablement avec une eau potable contenant 200 mg/kg de propinèbe pendant 30 jours. L'influence des différents traitements a été analysés par :

- l'évaluation de certains paramètres physiologiques et biochimiques.
- l'exploration du profil du stress oxydant hépatique et rénal.

Enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats obtenus dans ce manuscrit, et on suggère quelques perspectives pour une éventuelle recherche.



# *Revue bibliographique*



## 1. Le *Rosmarinus officinalis* : Propriétés & vertus thérapeutiques

### 1.1. Présentation de la plante

Le romarin (*Rosmarinus officinalis* L) est une plante médicinale appartenant à la famille de Lamiacée, poussant spontanément dans les lieux pierreux de la région méditerranéenne (Christo *et al.*, 2006) et cultivée dans de nombreuses parties du monde (Sereiti *et al.*, 1999). Outre les usages culinaires dus à son arôme caractéristique, cette plante est largement employée pour ses vertus médicinales et thérapeutiques (Andrade *et al.*, 2018).



Figure 01. Arbrisseau de *Rosmarinus officinalis* L. (photo personnelle).

### 1.2. Nom vernaculaire et systématique de la plante

Le nom de la plante est mentionné dans certains classiques du monde tels que Hamlet et Don Quichotte "*Rosmarinus*" est un mot latin qui signifie "Rosée de tuile Mer" (*Ros*=Rosée; *Marinus* = Mer) (Sereiti *et al.*, 1999).

Nom scientifique : *Rosmarinus officinalis* (L).

Nom en français : Romarin, Rosemarine, Herbe aux couronnes, Rosées de mer, Roumarin des troubadours, Bouquet de la vierge (Abdelkader, 2005).

Nom en anglais : Rosemary (Abdelkader, 2005).

Nom en arabe : Iklil el-djabel, akilil (Abdelkader, 2005).

Nom targui ou berbère : Iazir, aziir, touzala, ouzair (Abdelkader, 2005).

### 1.3. Distribution de la plante

Le romarin est l'une des espèces de Lamiacées les plus répandues dans le bassin méditerranéen (Nieto *et al.* 2018). Originaire de l'Europe, mais largement distribué en sud-ouest d'Asie et en Afrique du nord (Berkane, 2014 ;Fadil *et al.*2015 ).

Quant à l'Algérie, cette plante fait partie des sept espèces végétales dont la superficie dépasse 50 000 hectares sur le territoire national (Berkane, 2014).

### 1.4. Description botanique

Le romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) est un buisson dense, ramifié, à feuilles persistantes et à fleurs bleu-blanc, atteignant une hauteur d'environ 1 m. Il se caractérise par des feuilles de 1–4 cm de long et 2–4 mm de large, coriaces, linéaires et lancéolées, avec bords incurvés. La face supérieure est vert foncé alors que la partie inférieure est tomenteux, avec des nervures médiane proéminente (Fadi, 2011 ; Andrade *et al.* 2018).Le fruit est un akène brun, ovoïde entouré par un calice persistant. Il attire les insectes pour assurer la pollinisation (Adjimi, 2014).



Figure 02. Les parties aériennes du romarin (photo personnelle)

### 1.5. Utilisation de *Rosmarinus*

**1.5.1. Usages agroalimentaires :** Les feuilles et les extraits de *Rosmarinus officinalis* ainsi que l'acide rosmarinique, l'acide carnosolique, le rosmanol et le carnosol sont utilisés dans l'industrie agroalimentaire. En effet, ils servent d'antioxydant et de conservateur dans les charcuteries, les viandes et les produits alimentaires riches en graisses, les huiles de poisson, les produits de boulangerie fine et les sauces (Arvy et Gallouin, 2003 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Anton et Lobstein, 2005).

**1.5.2. Usages culinaires :** Le romarin, grâce à ses propriétés apéritives et digestives, est aussi utilisé en tant qu'épice. En effet, son parfum résineux rappelant le pin, sa saveur un peu amère mais très aromatique sont très appréciés (**Leplat, 2017**).

**1.5.3. Usages phytosanitaires :** Le romarin synthétise des polyphénols et des terpènes toxiques pour un grand nombre d'insectes. Son HE est répulsive et antiappétente pour les insectes phytophages (**Regnault-Roger et al., 2008**).

**1.5.4. Usages vétérinaires :** L'huile essentielle du romarin est ajoutée à l'eau de rinçage de l'animal pour le protéger des puces (**Collectif, 2010**).

**1.5.5. Usages cosmétiques :** Selon **Martini (2011)**, le romarin entre dans la composition de lotion, de shampoing et de parfums surtout masculins. Il est employé comme tonique dans les bains moussants à une dose de 1 à 2% (**Faucon, 2012**). Grâce à ses pouvoirs régénérateurs, protecteurs solaires, antiseptiques et antioxydants, il entre dans la formulation des pommades dermiques, de savons et de dentifrice (**Boisvert et Aucante, 2011**).

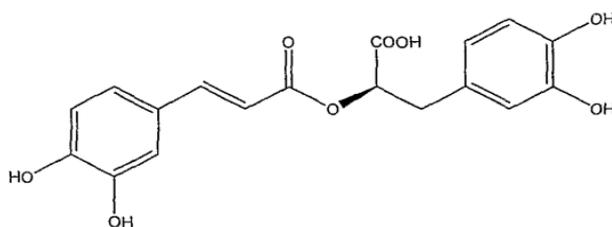
**1.5.6. Usages thérapeutiques :** Les scientifiques semblent être particulièrement intéressés par trois acides présents dans le romarin : l'acide carnosique, l'acide caféique et l'acide rosmarinique. Tous ces composés ont des effets antioxydants (**Al Sereiti et al., 1999**).  
-L'acide carnosique favorise la perte de poids (**Iberra et al., 2011**).  
-L'acide caféique peut contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires (**Olthof et al., 2001**).

-L'acide rosmarinique est capable d'augmenter la prostaglandine E2, de réduire la production de leucotriène B4 et inhibé le système du complément (**Al Sereiti et al., 1999**). Ces trois constituants discutés, sont également capables d'inhiber la peroxydation lipidique impliquée dans les processus d'hépatotoxicités, l'athérosclérose et les maladies inflammatoires. Ils empêchent aussi la formation de l'adduit carcinogène-ADN qui donne au romarin ses propriétés anti-cancérigènes (**Al Sereiti et al., 1999**).

## **1.6. Composition chimique de romarin**

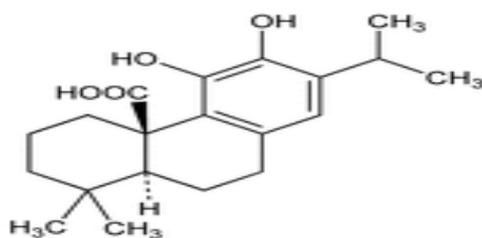
La composition chimique des feuilles et des sommités fleuries de romarin est variable, tels que les métabolites secondaire et les huiles essentielles (**Leplat, 2017**).

**Acides phénols** : acide rosmarinique : 1,7-2,83% en moyenne, acide caféique : cité associé avec l'acide chlorogénique



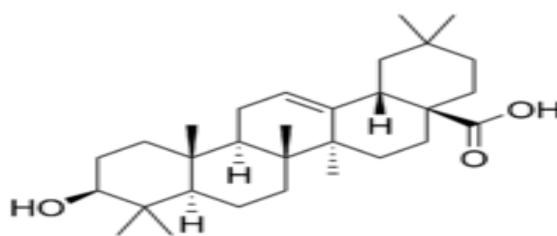
**Figure 03.** Acide rosmarinique (Leplat ,2017)

**Diterpènes phénoliques tricycliques** : acide carnos(ol)ique  $\approx$  0,35%, carnosol = picrosalvine : cité (valeur variable, jusqu'à 4,6% ou majoritaire), rosmanol : cité etrosmadial : cité



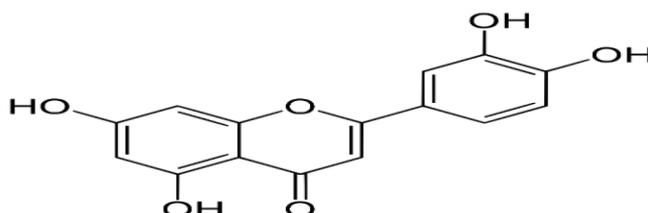
**Figure 04.** Acide carnosique (Leplat ,2017)

**Triterpènes** : acide ursolique : 2-4% en moyenne et 5% de dérivés de l'acide ursolique, acide oléanolique :  $\approx$  10%, $\alpha$ - et  $\beta$ -amyrines : citées



**Figure 05.** Acide oléanolique (Leplat ,2017)

**Flavones méthylées** : lutéoline : citée et genkwanine : citée



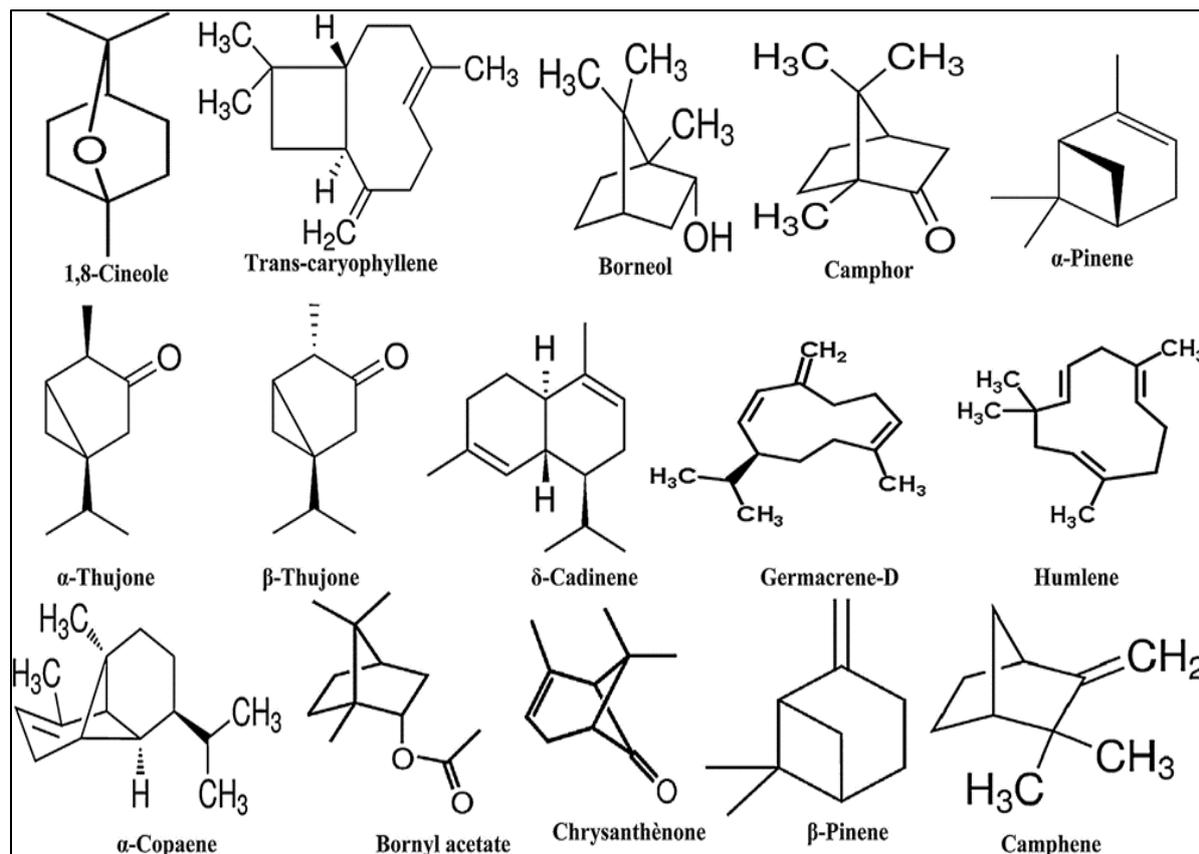
**Figure 06.**lutéoline (Leplat ,2017)

**Huile essentielle :** Le romarin contient de 1 à 2% d'huile essentielle de couleur jaune pâle et d'une odeur forte caractéristique.



**Figure 07.** L'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L (photo personnelle)

La composition qualitative de cette huile essentielle est relativement fixe, par contre les proportions des composants varient en fonction de l'origine géographiques et des conditions du milieu (Besombes, 2009). Car elle change d'une saison de récolte à l'autre, et au cours des mois de la même année, la proportion des composants est également liée à la méthode de séchage (Brahim, 2013). On trouve essentiellement : Monoterpene hydrocarbons, Tricyclene,  $\alpha$ -Thujene,  $\alpha$ -Pinene (3,48-27,1% en moyenne), Camphene (3,53-9,8% en moyenne), Sabinene,  $\beta$ -Pinene,  $\beta$ -Myrcene,  $\alpha$ -Phellandrene,  $\delta$ 3-Carene,  $\alpha$ -Terpinene, p-Cymene,  $\gamma$ -Terpinene,  $\alpha$ -Terpinolene, Oxygenated monoterpenes, 1,8-cineole (12,84-42,9% en moyenne), Linalool, Camphre (10,22-31,4% en moyenne), Isoborneol, Borneol libre et estérifié, Terpinen-4-ol,  $\alpha$ -Terpineol,  $\gamma$ -Terpineol, Bornyl acetate, Sesquiterpene hydrocarbons,  $\alpha$ -Copaene, Longifolene,  $\beta$ -Caryophyllene,  $\alpha$ -Humulene, Germacrene D,  $\delta$ -Cadinene (Aleksandar *et al.*, 2014).



**Figure 08.** Quelques composés trouvés dans les huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* L. (Selmi *et al.*, 2017)

### 1.7. Activité biologique de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L.

L'huile essentielle de romarin exerce diverses activités pharmacologiques telles que antibactérienne, antidiabétique, anti-inflammatoire, antitumorale et antioxydant (Andrade *et al.*, 2018).

**1.7.1. Activité antibactérienne :** Les extraits méthanoliques du *Rosmarinus officinalis* ont inhibé la croissance des bactéries Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Bacillus cereus* (Mouas *et al.*, 2017).

**1.7.2. Activité antifongique :** L'étude de l'activité fongistatique et fongicide de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* montrent des activités inhibitrices sur la germination des arthrospores et la croissance mycélienne et la sporulation des dermatophytes responsables de multiples mycoses chez l'homme (*Microsporum gypseum*, *Microsporum nanum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii* et *Epidermophyton floccosum*) (Ouraini *et al.*, 2005).

Selon **Mahdi (2015)**, elle s'avère efficace contre les champignons phytopathogènes comme *Fusarium graminearum*, *Macrophomina phaseolina*.

**1.7. 3. Activité antitumorigènes :** Les diterpènes de romarin, l'acide carnosique, le carnosol et le rosmanol inhibent la formation de tumeurs en induisant l'arrêt du cycle cellulaire, l'activation de l'apoptose et l'autophagie par inhibition des voies de transduction du signal. De plus, les composants phénoliques du romarin possèdent une activité anti-invasive et anti-métastatique (**Petiwala et Johnson, 2015**).

**1.7.4. Effet insecticide :** L'étude réalisée par (**Rojht et al., 2012**) a révélé que l'extrait éthanolique de *Rosmarinus officinalis* a une action répulsive sur *Acanthoscelides obtectus*, réduisant l'émergence des adultes F1, sans effets secondaires sur la germination des haricots.

**1.7.5. Activité antivirale :** L'activité antivirale de l'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* est testée sur des virus respiratoires ; syncytial humain RSC, parmi les constituants bioactifs testé l'acide carnosique qui a présenté une activité anti-hRSV et aussi efficace contre les virus de type A et B (**Shin et al., 2013**).

## **1.8. Toxicité**

A dose très élevée l'huile essentielle du romarin peut déclencher des convulsions et des crises d'épilepsie (**Hallard, 1988**). Les feuilles ont une faible toxicité mais non négligeable. Elles ont une action très tonique presque excitante, empêchant le sommeil. Il est préférable d'éviter l'usage du Romarin de la fin de la journée au coucher (**Escuder, 2007**)

## 2. Méthodes d'extraction des huiles essentielles

### 2.1. Expression à froid

Utilisée pour extraire les huiles essentielles des péricarpes d'agrumes par un traitement mécanique. L'huile essentielle est séparée par décantation ou centrifugation (Chaintreau *et al.*, 2003 ; Bekhechi et Abdelouahid, 2010).

### 2.2. Extraction par macération dans la graisse chaude

La digestion se pratique à chaud, par immersion des organes végétaux dans le corps gras fondu pour obtenir une pommade florale (Bekhechi et Abdelouahid, 2010). Le lavage de la pommade par un alcool fort aboutit à un extrait alcoolique. L'élimination de l'alcool se fait par concentration sous vide à basse température. On obtient un « absolu de macération » (Benjlali, 2004).

### 2.3. Distillation

La méthode la plus utilisée pour l'obtention des substances volatiles facilement analysables par chromatographie en phase gazeuse et exigeant une technologie relativement simple (Benjlali, 2004). Il existe trois grands modes de distillation: L'hydrodistillation, l'entraînement à la vapeur d'eau (ou Vapo-hydrodistillation) et la distillation à la vapeur directe (vapo-distillation).

### 2.4. Hydrodiffusion

Cette méthode consiste à pulser de la vapeur d'eau à très faible pression à travers la masse végétale, du haut vers le bas. Le végétal disposé sur une grille à l'intérieur d'un parallélépipède métallique, pour une meilleure répartition de charge. L'huile essentielle s'écoule vers un collecteur permettant un équilibrage de pressions (Bekhechi et Abdelouahid, 2010).

### 2.5. L'extraction assistée par micro-ondes

#### 2.5.1. L'extraction par solvant assistée par micro-ondes

Ce procédé consiste à irradier par micro-ondes la matière végétale en présence d'un solvant absorbant les micro-ondes (le méthanol) pour l'extraction de composés polaires ou bien en présence d'un solvant n'absorbant pas les microondes (hexane) pour l'extraction de composés apolaires (Lucchesi, 2005).

### **2.5.2. Entraînement à l'air assisté par micro-ondes**

Dans cette technique l'huile essentielle extraite en 5 minutes sous chauffage micro-ondes était présentée comme qualitativement identique à celle obtenue par entraînement à la vapeur en 90 minutes. La vapeur d'eau saturée en molécules volatiles est ensuite entraînée vers un second ballon de récupération plongé dans de la glace et situé à l'extérieur du four à micro-ondes. L'eau ainsi que les molécules aromatiques constituant l'huile essentielle sont donc condensées dans ce ballon extérieur. L'extraction de l'huile essentielle se fait à l'aide du dichlorométhane. (Lucchesi, 2005).

### **2.5.3. Hydrodistillation assistée par micro-ondes sous pression réduite (VMHD)**

Vacuum Microwave Hydrodistillation » Cette technique d'extraction est basée sur l'utilisation conjointe des micro-ondes et d'un vide pulsé. Le matériel végétal à traiter frais ou sec est soumis durant une période  $\delta 1$  aux micro-ondes dont le rôle est d'assurer le transfert de matière, puis durant un temps  $\delta 2$  à un vide pulsé qui permet l'entraînement azéotropique des substances volatiles à une température inférieure à 100° C. Cette extraction serait dix fois plus rapide que l'hydrodistillation pour un rendement équivalent et un extrait de composition identique (Lucchesi, 2005).

### **2.6. Extraction à l'eau surchauffée**

Ce mode d'extraction utilise l'eau surchauffée à une température entre 125 et 175 C° sous pression. Il utilise de l'eau désoxygénée qui traverse une cellule où se trouve la matière végétale. Cette cellule est maintenue à une pression d'environ 20 bars et a température constante dans une étuve (Bekhechi et Abdelouahid, 2010).

### **2.7. Distillation par extraction simultanée (SDE) (Simultaneous Distillation Extraction)**

Est une extraction liquide - liquide qui est menée dans un appareil de Likens et Nikerson modifié. Les composés volatils entraînés à la vapeur d'eau sont extraits par des vapeurs de solvant que l'on condense ensuite dans un réfrigérant puis on recycle en continu le solvant (Bekhechi et Abdelouahid, 2010).

### **2.8. Extraction par ultrasons**

Les ultrasons favorisent la diffusion et peuvent modifier l'ordre de distillation des constituants des huiles essentielles. Les micro-cavitations désorganisent la structure des parois végétales et les zones cristallines celluloseuses (Guesmi et Ghanaia, 2021).

### 3. Les Pesticides

#### 3.1. Définition

A l'origine, le mot « pesticide » provient de l'association du mot latin « *pestis* » qui signifie animal, insecte, plante, virus, bactérie, champignon.etc, susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement et du suffixe «-cida » (du verbe latin *caedo, caedere*) qui signifie tuer (**Meziane et Rezaiguia, 2021**). Toutes substances ou produits utilisés dans l'agriculture pour combattre les prédateurs des cultures, des produits agricoles ou pour protéger les espaces publics contre les insectes, les végétaux, les animaux ou les micro-organismes nuisibles (**Saaied et Moussa, 2021**).

#### 3.2. Classification des pesticides

En fonction de la nature de l'espèce à combattre ou de la cible visée, on distingue plusieurs catégories :

- Les insecticides (contre les insectes nuisibles)
- Les fongicides (contre les champignons parasites)
- Les herbicides (contre les mauvaises herbes ou adventices)
- Les nématicides (contre les nématodes)
- Les corvicides (contre les oiseaux)
- Les acaricides (contre les acariens)
- Les rodenticides ou raticides (pour lutter contre les rongeurs)
- Les molluscides (pour tuer les mollusques : limaces et escargots)
- Les algicides (pour lutter contre le développement des algues) (**Gaouar, 2017**).

#### 3.3. Devenir des pesticides dans l'environnement

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des pesticides, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement (**Pimentel, 1995 ; Arias-Estévez et al., 2008**) voies de dispersion et de transfert de pesticides sont nombreuses. Les gouttelettes de ces produits peuvent atteindre directement le sol sans être stoppées par le feuillage, ou alors indirectement, lorsque la pluie va lessiver les gouttelettes, non encore absorbées par les feuilles (**Belhaouchet, 2014**). Les pesticides peuvent être entraînés par dérive loin des zones de culture visées ou être directement volatilisés vers l'atmosphère lors de leur pulvérisation (**Toumi, 2013**). La présence de polluants constitue un stress induisant des modifications au niveau physiologique et

métabolique dans l'organisme (Timbrell, 1994) ce dernier peut réagir par des réponses mécanistiques limitant les effets toxiques des contaminants en protégeant les cellules et en facilitant leur excrétion. Bien que les mécanismes de défense cellulaire soient actuellement mieux connus, il est cependant nécessaire de les approfondir en raison notamment des interactions existant entre les xénobiotiques présents simultanément dans le même milieu (Testud et Grillet, 2007 ; Guler *et al.*, 2010).



**Figure 09.** Schéma de la diffusion des pesticides après leur application sur des végétaux vers les différents compartiments de l'environnement (Gaouar, 2017).

### 3.4. Effet des pesticides sur la sante

- Provoque des tumeurs sur la peau des souris et des rats.
- Augmente l'activité de la glutathion transférase dans le foie de rats nouveau-nés, sevrés et adultes.
- interruption de la prise de poids.
- leucopénie impliquant principalement des neutrophiles leucocytes.
- des modifications du foie, du cerveau et du myocarde.
- Provoque le cancer de la thyroïde, des reins et des voies urinaires vessie de rats.
- Provoque l'accumulation du Zn dans le foie et les reins, où ils peuvent provoquer des modifications histopathologiques.
- Une enquête a montré que le développement du cœur, des reins et le foie étaient tous retardés chez les souris privées de Zn.
- Le Zn affecte également la peroxydation des lipides dans les membranes biologiques (Güven *et al.*, 1998).

## 4. Le stress oxydant

### 4.1. Définition

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydantes (Favier, 2006 ; Migdal et Serres, 2011). Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense, exposition aux xénobiotiques) et aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA dans notre organisme (Haleng *et al.* 2007).

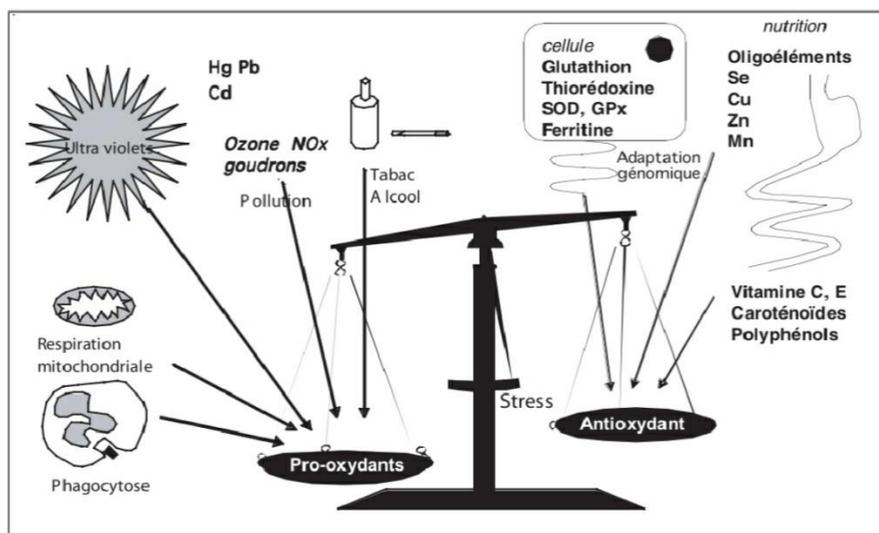


Figure 10. Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Haleng *et al.*, 2007).

### 4.2. Conséquences de stress oxydant

L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines dans les tissus. Dans plusieurs maladies graves, notamment celles liées au vieillissement, le stress oxydant est le facteur déclenchant initial. C'est le cas des cancers, des pathologies oculaires, des maladies neurodégénératives (ataxies, sclérose latérale, maladie d'Alzheimer). Dans de nombreuses autres maladies, le stress oxydant est secondaire à l'établissement de la pathologie, mais participe à ses complications immunitaires ou vasculaires. C'est le cas de maladies infectieuses comme le sida ou le choc septique, le diabète, etc (Favier, 2006).

### 4.3. Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique capable d'avoir une existence indépendante (libre) en contenant un ou plusieurs électrons célibataire (électron non apparié sur sa couche externe). Cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable (**Goudable et Favier, 1997**).

#### 4.3.1. Espèces réactives d'oxygène et d'azote

Les ERO Sont des espèces chimiques dérivant du dioxygène O<sub>2</sub>, par réduction (**Gardès-Albert, 2006**). Tandis que les ERA sont dérivés de l'azote et l'oxygène, en particulier l'oxyde nitrique (NO) (**Ye et al., 2015**).

Le terme espèces réactives de l'oxygène (ERO) est un nom collectif qui inclut non seulement les radicaux libres de l'oxygène (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>, HO•, RO•, CO<sub>2</sub>•<sup>-</sup>) mais aussi plusieurs espèces non radicalaires (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, ONOO<sup>-</sup>) aux capacités oxydantes et contenant un ou plusieurs atomes d'oxygène (**Dubois, 2015**). Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERA) produites par les cellules ont été longtemps vues comme des produits toxiques du métabolisme pouvant altérer les constituants lipidiques, protéiques ou le DNA de la cellule (**Beaudeau et al. 2006**).

**Tableau 01** : Espèces réactives radicalaires et non radicalaires.

ERO /ERA	Propriétés
O <sub>2</sub> • <sup>-</sup>	L'anion superoxyde, résulte d'une réduction électronique d'O <sub>2</sub> par diverses oxydases telles que la NADPH oxydase. Il peut également se former dans la chaîne du transport d'électron mitochondrial ( <b>Lanciano et al., 2013</b> ).
OH•	Le radical hydroxyle, l'espèce radicalaire la plus réactive de l'oxygène, à une demi-vie extrêmement courte, capable de réagir très rapidement avec la plupart des biomolécules ( <b>Bartosz, 2003</b> ).
NO•	Monoxyde d'azote, synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de l'arginine et l'O <sub>2</sub> grâce à l'action d'enzymes NO synthase. NO• Peut se combiner rapidement avec O <sub>2</sub> • <sup>-</sup> pour former ONOO <sup>-</sup> ( <b>Lismont et al., 2015</b> ).
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Le peroxyde d'hydrogène, formé à la dismutation de O <sub>2</sub> • <sup>-</sup> par le superoxyde dismutase. En présence de métaux de transition (Fe et Cu), l'H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> donne naissance via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO• hautement réactif ( <b>Birben et al., 2012</b> ).
ONOO <sup>-</sup>	Peroxynitrite, un composé extrêmement réactif et toxique, responsable de l'oxydation de nombreuses biomolécule ( <b>Lismont et al., 2015</b> ).



**d. Peroxysomes :** L'un des principaux sites de production intracellulaire de  $H_2O_2$ , renfermant ainsi les enzymes (glycolate oxydase, hydroxyacide oxydase, acylCoA oxydase....) (Beaudeau *et al.*, 2006 ; Del Río et Lopez-Huertas, 2016). Aussi les peroxysomes contiennent deux sources de production de  $O_2^{\cdot-}$  et le  $NO^{\cdot}$  : la xanthine déshydrogénase (XDH) et la forme inductible de NOS (Lismont *et al.*, 2015).

**e. NO synthases :** Les NOs sont, quant à elles, à l'origine de la synthèse du radical  $NO^{\cdot}$  par la transformation de L-arginine en L-citruline en présence de NADPH et de dioxygène (Beaudeau *et al.*, 2006).

**f. Lipoxygénases (LOX) et cyclo-oxygénases (COXs) :** Les lipoxygénases catalysent l'oxydation des acides gras polyinsaturés pour donner des hydroperoxydes d'acides gras insaturés. La 5-LOX intervient dans la formation du  $H_2O_2$  par les lymphocytes T, aussi les cyclo-oxygénases (COX) sont impliquées dans la production des ROS dans les cellules stimulées par les  $TNF-\alpha$ , l'interleukine-1 notamment pendant une inflammation (Droge, 2002).

#### 4.3.2.2. Sources exogènes

En plus des sources endogènes, il existe des sources exogènes liées le plus souvent à une mauvaise hygiène de vie. Parmi ces sources exogènes, on peut citer le tabagisme, l'alcool, ainsi que des agents physiques tels que les UV, la chaleur ou encore divers polluants (Pisoschi et Pop, 2015). Les polluants de l'air, comme le goudron, les émissions des véhicules à moteur et les contaminants industriels (amiante, silice) constituent une importante source de ERA. Certains métaux (chrome, cuivre et fer) génèrent des radicaux hydroxyles très réactifs (Koren, 1995). Le métabolisme *in vivo* de certains xénobiotiques (toxines, pesticides et herbicides), de nombreux médicaments (antibiotiques, anticancéreux...) peut contribuer à la production des ROS (Martínez-Cayuela, 1995).

### 4.4. Cibles et conséquences des radicaux libres

#### 4.4.1. Peroxydation lipidique

Les lipides sont la cible privilégiée des ERO : un radical hydroxyle réagit avec une chaîne d'acide gras insaturé (LH) et produit un radical d'acide gras et une molécule d'eau. Le radical d'acide gras n'est pas stable, dans la phase de propagation, il a tendance à réagir avec l' $O_2$  pour produire un radical peroxyde lipidique (LOO.) (Kardehet *et al.* 2014). Suffisamment réactif pour déclencher une réaction en chaîne sur les acides gras voisins : c'est la lipo-

peroxydation des membranes cellulaires (Tsimikas *et al.* 2005 ; Kardeh *et al.* 2014). La réaction en chaîne de la peroxydation lipidique provoque une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire (Tsimikas *et al.*, 2005), peut être prévenue par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes est qui joue le rôle de donneur d'hydrogène. En effet, la vitamine E transforme les radicaux peroxydes en hydroperoxydes et met fin à la réaction en chaîne de peroxydation, c'est la phase de terminaison (Badouard, 2006).

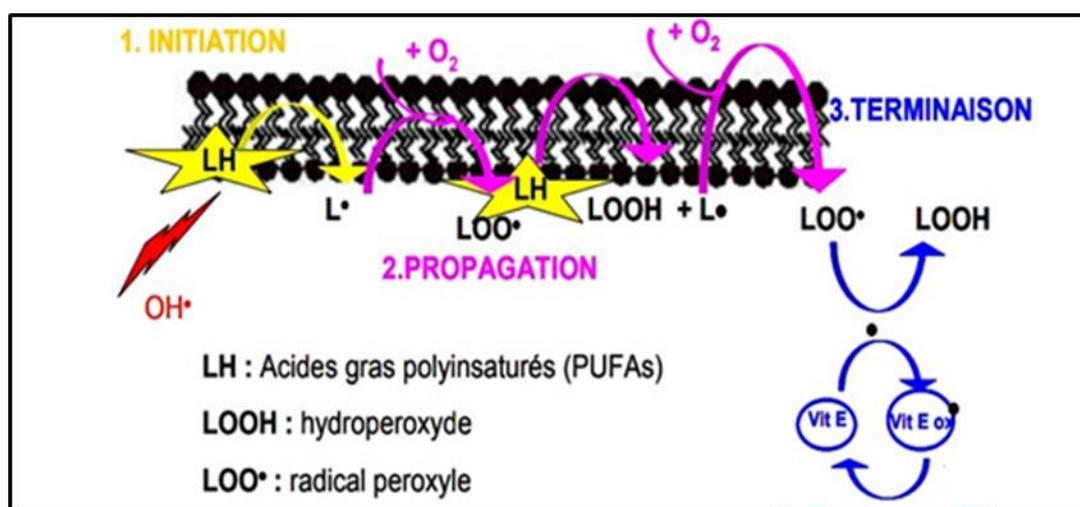


Figure 12. Réactions de la peroxydation lipidique (Badouard, 2006).

**4.4.2. Oxydation des protéines :** Les protéines sont susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation peut rompre les liaisons peptidiques modifiant ainsi la chaîne protéique. Le dommage des protéines peut se produire par une carbonylation, une fragmentation ou un mauvais repliement (Pisoschi et Pop, 2015). La plupart de ces dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique) (Haleng *et al.* 2007). Tous les acides aminés sont sensibles à l'oxydation, en particulier, la cystéine et la méthionine (Raedschelders *et al.*, 2012 ; Pisoschi et Pop, 2015).

L'oxydation des protéines est impliquée dans plusieurs pathologies telles que les maladies neurodégénératives, la dystrophie musculaire, et le vieillissement (Favier, 2003 ; Goto et Radak, 2013 ; Bordt et Polster, 2014 ; Pisoschi et Pop, 2015 ; Moniczewski *et al.*, 2015).

#### 4.4.3. Dommages d'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène (Favier, 2003).

L'hydroxylation des bases puriques et pyrimidiques représentent les altérations les plus communes de l'ADN nucléaire et mitochondrial attaqués par les ROS (Raedschelders *et al.* 2012 ; Kardeh *et al.* 2014). Une des altérations fréquentes de l'ADN est l'oxydation de la guanine par le radical hydroxyle formant la 8- hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG) qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, se liera avec l'Adénine. Entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Haleng *et al.* 2007).

#### 4.5. Antioxydants

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques. Un antioxydant (AOX) est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient (Berger, 2006).

##### 4.5.1. Types et sources des antioxydants

##### 4.5.1.1. Antioxydants endogènes enzymatiques

Tableau 02 : Système antioxydant enzymatique.

Enzyme	Mode d'action
<b>SOD</b>	La Superoxyde dismutases : assure l'élimination de l' $O_2^{\cdot-}$ par une réaction de dismutation en le transformant en $H_2O_2$ et en $O_2$ (Fukai et Ushio-Fukai, 2011). $2 O_2^{\cdot-} + 2 H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
<b>GPx</b>	La Glutathion peroxydase : catalyse la réduction du $H_2O_2$ ou de l'hydroperoxyde organique (ROOH) en eau et l'alcool (ROH) respectivement, en utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'électrons (Powers et Jackson, 2008). $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$ $2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$
<b>CAT</b>	La Catalase : catalyse la dismutation d' $H_2O_2$ en $H_2O$ et $O_2$ (Powers et Jackson, 2008). $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
<b>TrxR</b>	La thiorédoxineréductase : intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (Haleng <i>et al.</i> , 2007).

#### 4.5.1.2. Antioxydants endogènes non enzymatiques

Cette classe regroupe des composés endogènes de faible poids moléculaire qui peuvent être soit des produits de synthèse comme le (glutathion) ou issus du métabolisme cellulaire (acide urique) (Martinez-Cayuela, 1995).

**a. Acide urique :** un piègeur puissant de radicaux (hydroxyles  $\text{OH}^\bullet$  et peroxydes  $\text{ROO}^\bullet$ ) (Haleng *et al.*, 2007).

**b. Coenzyme Q :** inhibe la peroxydation lipidique en empêchant la production des radicaux lipidiques peroxydes (LOO). Son effet antioxydant s'exerce aussi au niveau de l'ADN et des protéines, étant donné que le coenzyme Q est le seul antioxydant liposoluble endogène (Bentinge *et al.*, 2010).

**c. Glutathion :** Est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine) c'est le thiol (-sh) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique). Le glutathion présent sous forme réduite GSH dans les conditions physiologiques mais lors d'un stress oxydant, le GSH est oxydé en GSSG (Haleng *et al.*, 2007).

#### 4.5.1.3. Antioxydants exogènes

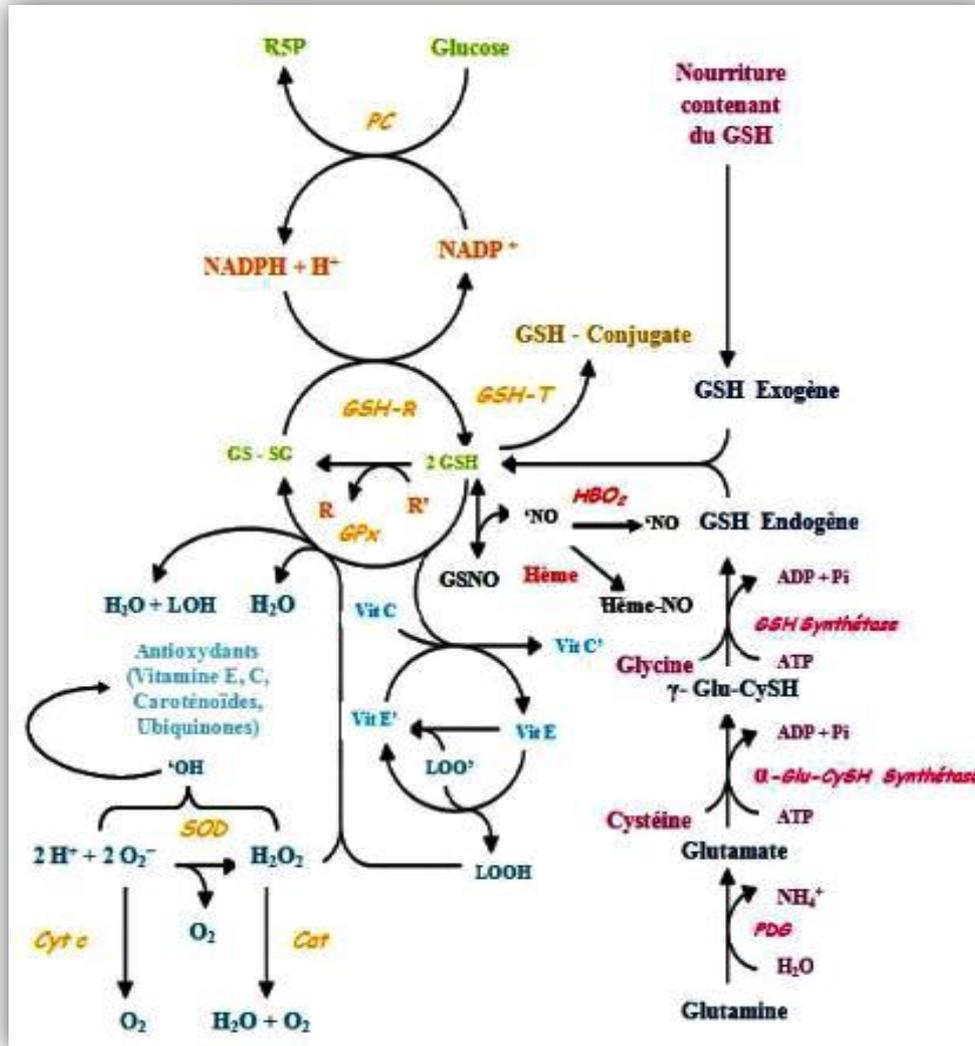
**a. Vitamine C :** l'acide L-ascorbique est considérée comme le plus important antioxydant. Elle agit directement sur les ROS (elle peut neutraliser les radicaux superoxydes, hydroxyle, pyroxinitrite et peroxyde) (Esposito *et al.*, 2002) et indirectement par son action de régénération de la vitamine E et du GSH (Sayre *et al.* 2005).

**b. Vitamine E :** deux isomères sont particulièrement intéressants, l' $\alpha$ - et le  $\gamma$ -tocophérol. Leur caractère liposoluble leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes ( $\text{ROO}^\bullet$ ) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (Haleng *et al.*, 2007). La vitamine E peut aussi activer les SOD et les catalases (Margaritis *et al.*, 2003 ; Lyn Patrick, 2006).

**c. Caroténoïdes :** sont capables d'inactiver l' $\text{O}_2^{\bullet-}$  en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules ou ions stables (Tanumihardjo, 2013).

**d. Oligoéléments :** Toutes les enzymes antioxydantes ont besoin d'un cofacteur pour maintenir leurs activités catalytiques. Ainsi, la SOD a besoin de zinc (Zn) et de cuivre (Cu), la

cytochrome C oxydase, la dopamine β-hydroxylase ont besoin de cuivre(Cu) alors que le sélénium est le cofacteur de la GPx (**Haleng et al.,2007**).



**Figure 13.** Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants Régulateurs de leurs productions (**Berger, 2006**).



# *Matériel & Méthodes*



## 5. Matériel et Méthodes

### 5.1. Matériel chimique : le pesticide

#### 5.1.1. Définition et utilisations

Le propylène-bis-dithiocarbamate de zinc polymérique est une substance active appartenant au groupe des dithiocarbamates. Ce fongicide est utilisé en Algérie dans les cultures de fruits et légumes seul ou en association pour lutter contre le mildiou de la pomme de terre et du tabac, les tavelures, le botrytis de l'ail et de l'oignon, etc. (Guesmi et Ghanaia , 2021).



Figure 14. Emballage de propinèbe sur marché (photo personnelle)

#### 5.1.2. Cinétiques dans l'organisme : chez le rat (Guesmi et Ghanaia, 2021).

**Absorption** : Orale, 50 - 66 % absorption rapide mais incomplète.

**Accumulation** : temporaire, probablement sous forme de métabolites et particulièrement dans la thyroïde.

**Distribution** : Principalement dans la thyroïde.

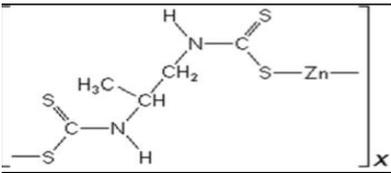
**Élimination** : rapidement et totalement éliminé en 48 heures, principalement par l'urine (53%) et les fèces (46%).

**Métabolisme** : Le propinèbe est dégradé principalement en propylèthiourée (PTU) ainsi qu'en propylène diamine (PDA).

le PDA semble être un produit final dans l'urine et les fèces et le PTU est retransformé. Les produits finaux majoritaires sont le propylène-urée (PU) et le N-formylPDA

### 5.1.3. Propriétés physico-chimiques

**Tableau 03 :** Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques du Propinèbe (Meziane et Rezaiguia, 2021).

Apparence	Solide de couleur claire
Ph	5,0 - 6,5
Structure	
Formule brute	$(C_5H_8N_2S_4Zn)_x$
Masse molaire $g.mol^{-1}$	289,79942
T° fusion °C	> 150 décomposition
Solubilité	Peu soluble dans l'eau
Masse volumique à 20°C $g.cm^{-3}$	1.81
DL $mg.kg^{-1}$ chez le rat par voie oral	8500
Précautions	

### 5.1.4. Préparation de la solution propinèbe

Nous avons utilisé du propinèbe 70% WP provenant de la firme Agripropi. Il a été solubilisé dans l'eau minérale à une concentration de 200 mg/kg et administré aux rates par gavage oral (*per os*).



**Figure 15.** Préparation de la solution de propinèbe (photo personnelle)

## 5.2. Matériel végétale : La plante

Le matériel végétal utilisé dans cette étude expérimentale est une espèce végétale appartenant à la famille des Lamiacées *Rosmarinus officinalis*. Nous avons choisis la partie aérienne puisque c'est à ce niveau que se trouve la majorité des principales substances actives.

- les critères de sélection sont les suivants :
  - Abondance de la plante en Algérie
  - Utilisation traditionnelle dans le traitement de plusieurs maladies.
  - La non toxicité de la plante, vu qu'elle est utilisée dans les préparations culinaires ou sous forme de tisanes.
  - Richesses en substances aromatique (huiles essentielles).



**Figure 16.** Vue générale de la plante prise à partir du site d'étude (photo personnelle)

D'après (Andrade *et al.* 2018) taxonomie de la plante est comme suite :

Sous-règne	Trachéobionte
Embranchement	Spermatophytes
Division	Magnoliophytes
Classe	Magnolipsides
Sous-classe	Astérides
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Rosmarinus L</i>
Espèce	<i>Rosmarinus officinalis L</i>

### 5.2.1. Récolte et identification

Les échantillons de notre plante d'étude ont été récoltés manuellement au mois de janvier 2022 dans la région de (djbal l'anba) dans la wilaya de Tébessa.

L'identification botanique de l'espèce a été réalisée au niveau du département des êtres vivants, Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Larbi Tébessi-Tébessa-



**Figure 17.** Récolte de la plante (photo personnelle)

### 5.2.2. Préparation de la décoction de romarin et conservation

Le matériel végétal est séché à température ambiante à l'air libre et à l'abri du soleil pendant une semaine. Afin de préserver au maximum l'intégrité de ses molécules, les tiges sont conservées dans des flacons fermés hermétiquement en vue de préparer la décoction et l'huile essentielle.

**Pour la décoction:** 10g du matériel végétale est mise à infuser dans 100ml d'eau bouillante (T 100 °C). Une fois refroidi, le mélange est filtré et conservé dans un flacon stérile à l'abri de la lumière.



**Figure 18.** Galerie des photos résumant les étapes de préparation de la décoction (Photo personnelle)

### 5.2.3. Extraction de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis*

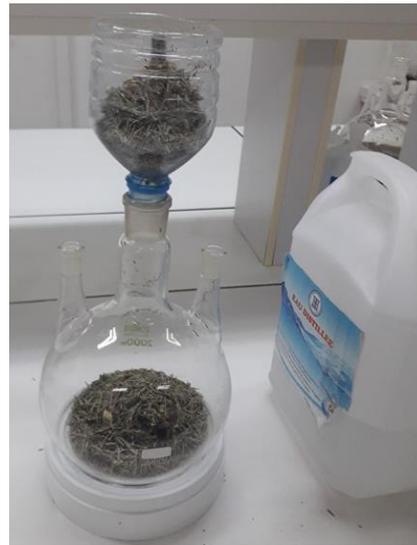
#### 5.2.3.1. Principe

L'huile essentielle du (*Rosmarinus officinalis*) est extraite par le procédé d'hydrodistillation, grâce à un appareil de type Clevenger qui est constitué d'un chauffe ballon permettant la distribution homogène de la chaleur, un ballon en verre pyrex où l'on place la matière végétale séchée et l'eau distillée et une colonne de condensation de la vapeur (réfrigérant).

Cette technique est basée sur l'immersion d'un échantillon solide dans l'eau portée à ébullition. La vapeur saturée en huiles essentielles traverse un serpentin où elle se condense pour donner deux produits : l'eau florale et l'huile essentielle (**Tongnuanchan et Benjaku, 2014**).

#### 5.2.3.2. Mode opératoire

- 100 g de la partie aérienne de la plante séchée est émiétée puis introduite dans un ballon monocol de 1 L.
- Une quantité suffisante d'eau distillée est ajoutée dans le ballon sans pour autant le remplir, pour éviter tous débordements lors de l'ébullition.
- À l'aide d'un chauffe ballon, le mélange est porté à ébullition pendant 2 h.
- Les vapeurs chargées d'huile essentielle passent à travers le tube vertical puis dans le serpentin de refroidissement où aura lieu la condensation.
- Les gouttelettes ainsi produites s'accumulent dans un collecteur. L'huile essentielle de faible densité par rapport à l'eau, surnage à la surface de cette dernière.
- L'huile ainsi obtenue est récupérée par décantation puis traitée par un déshydratant, le sulfate de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), pour éliminer le peu d'eau susceptible d'avoir été retenue dans l'huile.



**Figure 19.** Galerie des photos résumant les étapes de l'hydro-distillation (photo personnelle)

### 5.2.3.3. Calcul du rendement

Le rendement en huile essentielle est défini comme étant le rapport entre la masse d'huile essentielle obtenue après l'extraction et la masse de la matière végétale utilisée (AFNOR, 2000). Le rendement (R) est exprimé en pourcentage, et il est donné par la formule suivante :

$P_h$  : Poids de l'huile essentielle en g

$$R = \frac{P_h}{P_p} \times 100$$

$P_p$  : Poids de la plante en g

### 5.2.3.4. Conservation des huiles essentielles

L'instabilité relative des molécules constitutives des huiles essentielles rend leur conservation délicate et indispensable. Trois facteurs interviennent dans l'altération des huiles essentielles :

1. La température : obligation de stockage à basse température (entre 4 °C et 8 °C).
2. La lumière : stocker dans l'obscurité et dans des flacons opaques, brun de préférence.
3. L'oxygène : les flacons doivent être hermétiquement fermés. Dans ces conditions la durée de conservation admise est de 2 à 5 ans.

## 5.3. Entretien et traitement des animaux

Pour cette étude nous avons réceptionné 42 rats femelles (Albinowistar), de l'Institut Pasteur d'Alger (I.P.A.), âgés de 12 semaines. L'élevage des rates a été effectué au niveau de l'animalerie de l'Université Larbi Tebessi -Tébessa. Les animaux étaient hébergés dans des cages en polyéthylène munies d'étiquettes où sont mentionnés le nom du lot, le traitement subit et les dates des expérimentations, les cages sont tapissées d'une litière en copeaux de bois nettoyées quotidiennement.

Ces rates ont été soumises à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de l'animalerie; à une température de (22 ± 2°C) et une photopériode naturelle (12/12H). Elles ont été nourries avec un concentré énergétiquement équilibré sous forme de croquette et l'eau *ad libitum*. Le poids vif moyen des rates au début de l'expérimentation est d'environ 160 g ± 20g.

**Composition d'aliment** : Mais, Soja, Phosphate, Calcaire, Minéraux, Vitamines.



**Figure 20.** Compositions d'aliment (photo personnelle)

Après une période d'accoutumance, les animaux ont été répartis au hasard en six groupes de 7 rates chacun. Elles ont subies quotidiennement différents traitements pendant 30 jours. On note que le suivie a nécessité une pesée du poids corporel afin de déterminer la dose de traitement adéquate.

**Tableau 04 :** Composition des lots utilisé dans l'expérience

<b>Lot T</b>	Groupe témoin, les rates reçoivent une eau potable et une nourriture simple + gavage d'eau.
<b>Lot D</b>	les rates reçoivent par gavage 1ml de la décoction du Romarin.
<b>Lot Pr</b>	les animaux reçoivent par gavage 200 mg/kg de propinèbe
<b>Lot Pr+D (Combinaison 1)</b>	les rates reçoivent par gavage 200 mg/kg de propinèbe et 1 ml de la décoction du Romarin.
<b>Lot HEL</b>	Les rates reçoivent l'huile essentielle 0.5 ml/kg par gavage.
<b>Lot Pr+HEL (Combinaison 2)</b>	les rates reçoivent par gavage 200 mg/kg de propinèbe et l'huile essentielle 0,5 ml/kg par gavage.



**Figure 21.** Galerie photos résumant les différentes étapes d'adaptation et traitement des rats  
(Photos personnelles)

### 5.3.1. Prélèvement sanguin

Après une période de 30 jours, les animaux sont sacrifiés par décapitation ; le sang est immédiatement recueilli dans des tubes sec étiquetés qui sont centrifugés à 3000 tours/minute pendant 15 minutes, les sérums récupérés ont permis la détermination des paramètres biochimiques (urée, créatinine, cholestérol, triglycéride et transaminase ASAT/ALAT).



**Figure 22.**Prélèvement sanguin (photos personnelles)

### 5.3.2. Prélèvement des organes

Une ouverture abdominale longitudinale est occasionnée pour le prélèvement du foie et des reins. Une fois débarrassé de leurs tissus adipeux, les organes sont pesés et conservés au congélateur à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour le dosage des paramètres du stress oxydant (MDA et GST). La figure (21) résume les différentes étapes du protocole expérimental.



**Figure 23.**Prélèvement des organes (photos personnelles)

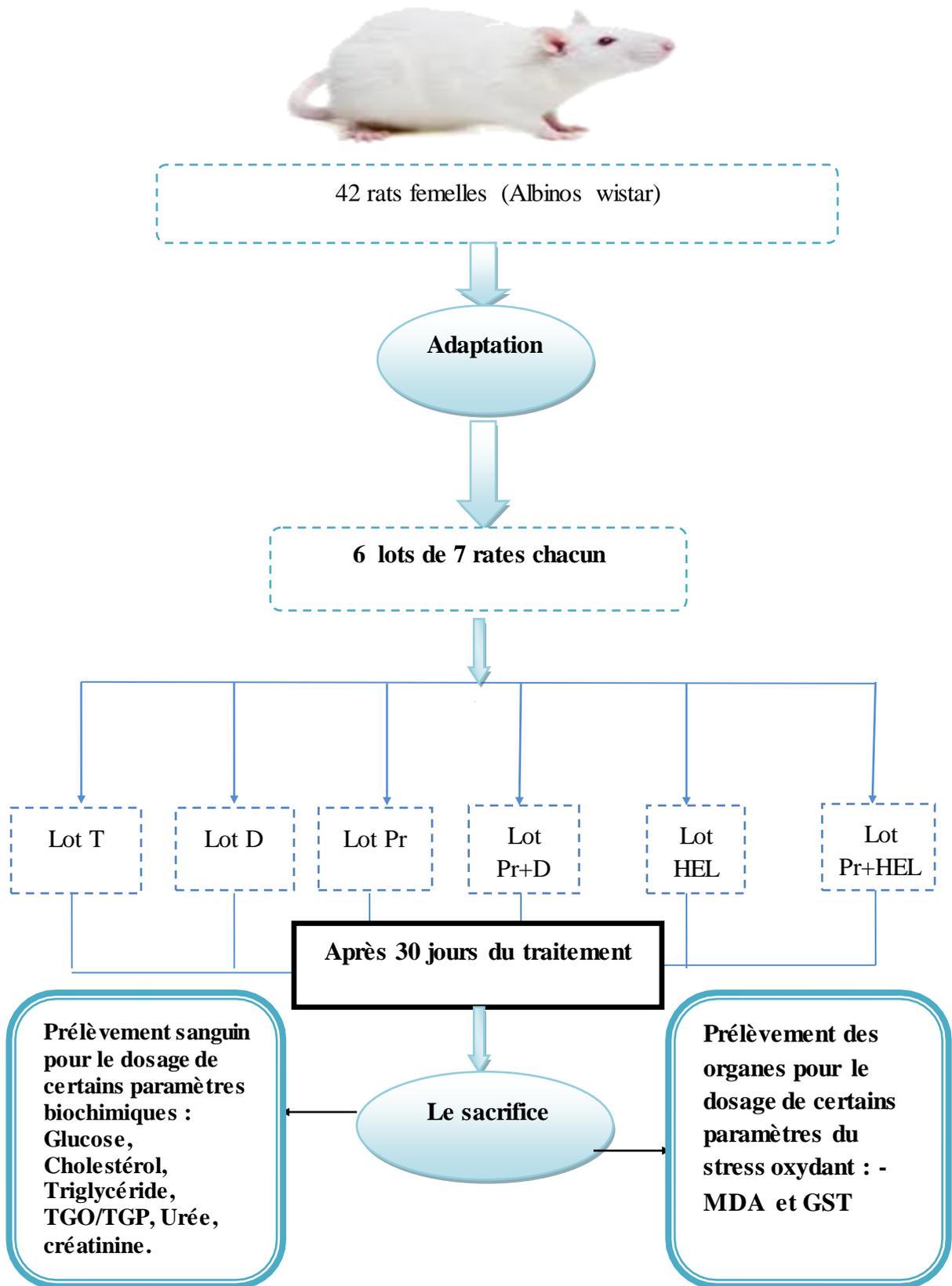


Figure 24. Diagramme récapitulant le protocole expérimental

### 5.3.3. 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 diagnostique 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 On call Extra (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 de la bandelette. Le résultat s'affiche en 5 secondes. La glycémie est donnée en g/dl.



Figure 25. Mesure de la glycémie (photos personnelles)

### 5.3.4. Dosage des paramètres biochimiques

Après centrifugation, le sérum est rapidement récupéré et aliquoté dans des tubes eppendorfs, transporté dans une glacière le jour même au laboratoire d'analyse médicale privé pour la détermination des paramètres biochimiques.



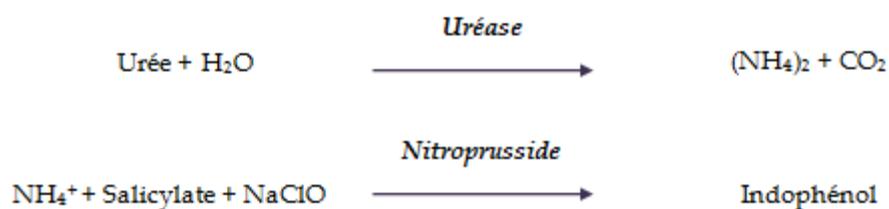
**Figure 26.** Récupération du sérum pour le dosage de paramètres biochimiques

(Photos personnelles)

#### 5.3.4.1. Dosage de l'urée

##### Principe

La technique utilisée pour la détermination du taux de l'urée est la méthode enzymatique utilisant l'uréase selon la réaction suivante :



L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase en produisant des ions ammonium et carbonate. En présence de nitroprussiate, les ions ammonium formes réagissent avec la salicylate et hypochlorite en milieu basique, ce qui donne lieu a un dérive indophénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle a la concentration d'urée dans l'échantillon.

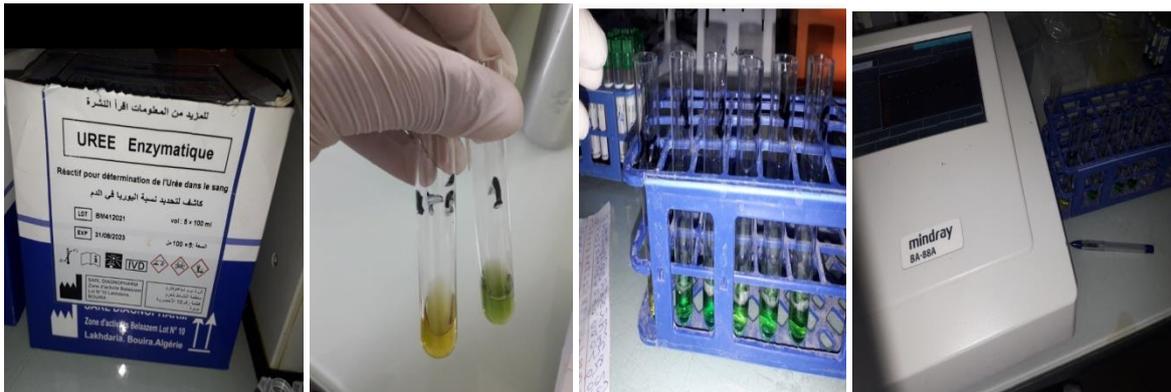


Figure 27. Dosage de l'urée (photos personnelles)

### 5.3.4.2. Dosage de la créatinine

**Principe :** la créatinine réagit avec le picrate alcalin pour donner un complexe coloré, mesuré dans un intervalle de temps défini et proportionnel à la concentration en créatinine de l'échantillon (Murray, 1984<sup>a</sup>).

### 5.3.4.3. Dosage du cholestérol

#### Principe

Le cholestérol présent dans le sérum ou le plasma, à travers les chaînes de réaction indiquées, forme un complexe coloré qui peut être quantifié spectrophotométriquement.

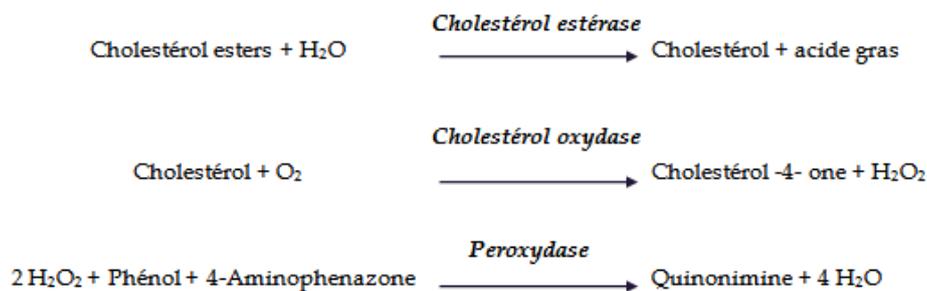


Figure 28. Dosage du cholestérol (photos personnelles)

#### 5.3.4.4. Dosage des triglycérides

##### Principe

Les triglycérides présents dans l'échantillon forment un complexe coloré, l'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.

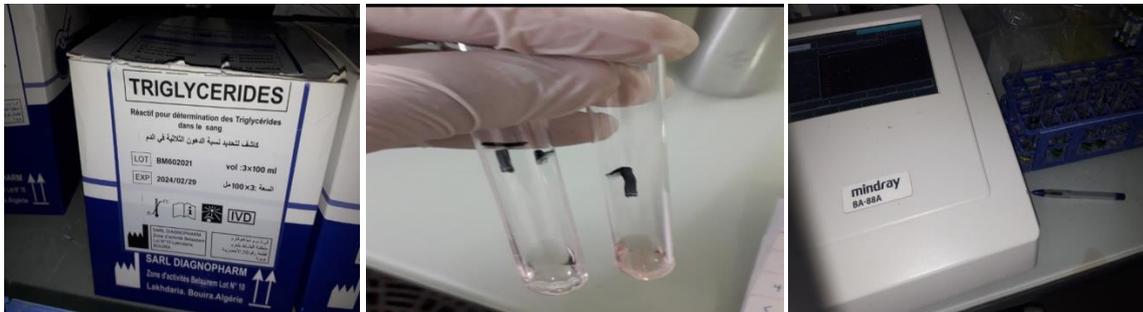
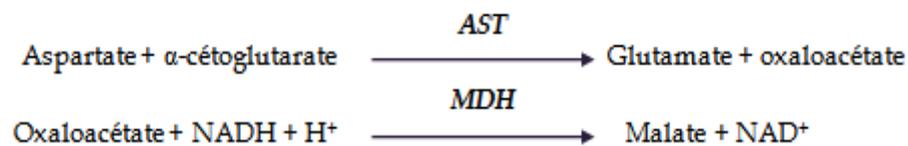


Figure 29. Dosage des triglycérides (photos personnelles)

#### 5.3.4.5. Dosage de l'aspartate amino-transférase (ASAT/TGO)

##### Principe

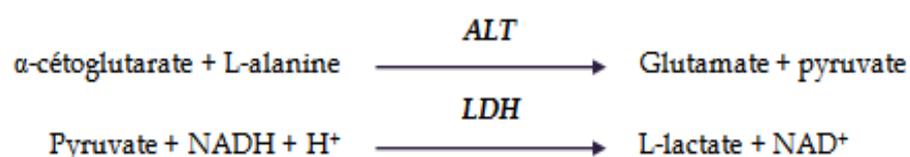
l'aspartate amino-transférase (ASAT) appelée aussi oxaloacétate de glutamate (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au  $\alpha$ -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H<sup>+</sup>.



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité de l'aspartate amino-transférase dans l'échantillon.

#### 5.3.4.6. Dosage de l'alanine amino-transférase (ALAT/TGP)

**Principe** : le principe est présenté selon le schéma réactionnel suivant :



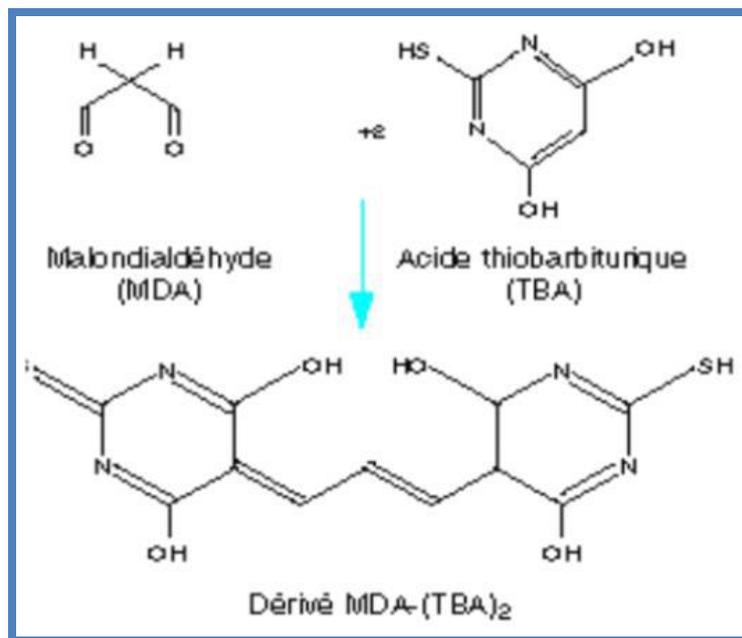
La diminution de la concentration en NADH est directement proportionnelle à l'activité enzymatique d'alanine amino-transférase dans l'échantillon.

### 5.3.5. Mesure des paramètres du stress oxydant

#### 5.3.5.1. Dosage de malondialdéhyde MDA selon la méthode de (Esterbauer *et al.*, 1992)

##### Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm.



**Figure 30.** Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide thiobarbiturique

### Préparation de l'homogénat

250mg tissu + 2.5 ml tampon TBS →→→→ broyage →→→→ homogénat

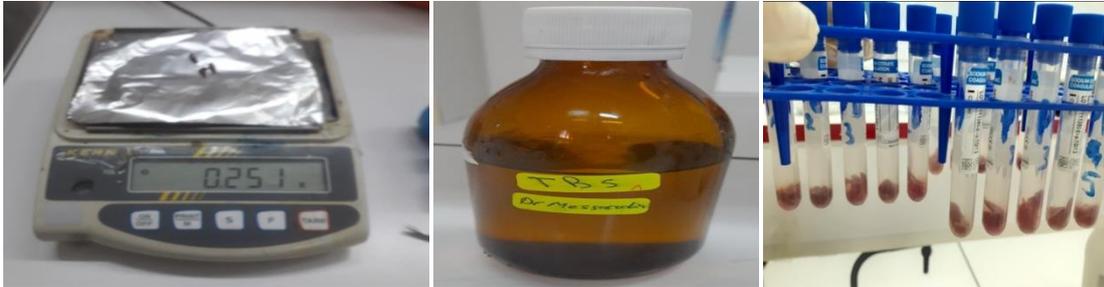


Figure31.Préparation de l'homogénat(photos personnelles)

### Préparation des solutions

**Tampon tris salin, Tris Buffered Saline TBS (tris 50mM, NaCl 150 mM / pH 7.4)**

- Dissoudre 8,775 g NaCl dans 1L d'eau distillée
- Déposer 6,057 g Tris et compléter le volume à 1L par la solution NaCl (150mM)
- Ajuster le pH à 7,4.



Figure32.Préparation du TBS (photos personnelles)

**Solution Tri Chloroacetic Acid-Butylated Hydroxy Toluene TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)**

- Dissoudre 20 g TCA dans 100 ml d'eau distillée
- Poser 1 g de BHT

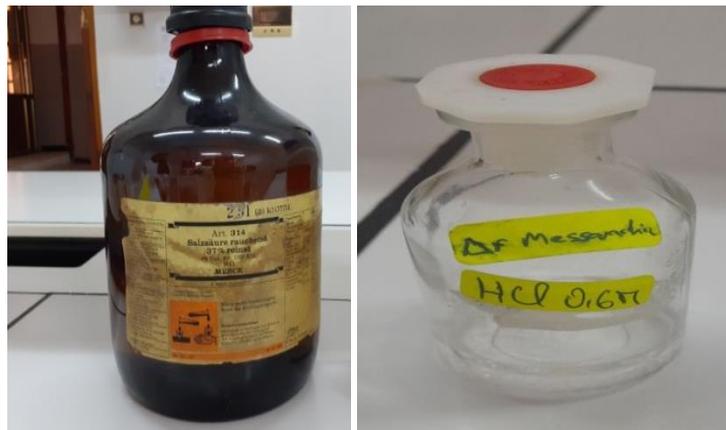
- Compléter le volume à 100 ml par la solution TCA
- Agiter à chaud



**Figure 33.**Préparation duTCA-BHT(photos personnelles)

**Solution HCl (0,6 M)**

- Prélever 51,56 ml HCl
- Compléter le volume à 1L par l'eau distillée



**Figure 34.**Préparation d'HCL (photos personnelles)

**Solution tris-TBA (tris 26mM, TBA 120mM)**

- Dissoudre 3,149 g tris dans 1L d'eau distillée
- Poser 17,299 g TBA
- Compléter le volume à 1L par la solution tris (26mM)



**Figure 35.**Préparation dutris-TBA (photos personnelles)

**Mode opératoire**

- Prélever 375 µl de l'homogénat
- Additionner 375 µl de solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Agiter (vortex)
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min →→→→ formation de culot et surnageant
- Prélever 400µl de **surnageant**
- Ajouter 80 µl HCl (0.6M)
- Ajouter 320 µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA 120mM)
- Agitation, puis incubation au bain marie à une température de 80°C pendant 10 min

Lecture de la densité optique à 530 nm contre le blanc. L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration de MDA est calculée selon la formule suivante :

C : Concentration MDA en nmoles/mg de protéines.

DO : Densité optique lue à 530 nm.

E : Coefficient d'extinction molaire du MDA = 1.56 10<sup>5</sup> M

L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm.

X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml).

Fd : Facteur de dilution : Fd = 0.2083.

$$C(\text{nmol/mg protéine}) = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot \chi \cdot Fd}$$

### 5.3.5. 2. Dosage de l'activité enzymatique de la Glutathion S-Transferase GST selon (Habiget *al.*, 1974).

**Principe**

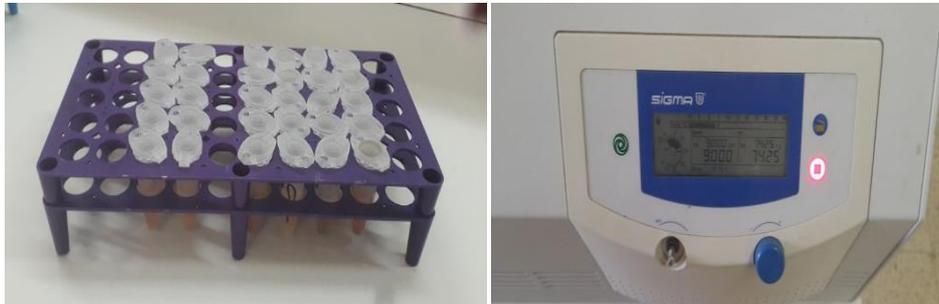
La mesure de l'activité des GST, consiste à fournir à l'enzyme un substrat en général le 1-chloro,2,4-dinitrobenzène (CDNB), qui réagit facilement aux nombreuses formes de GST et du glutathion. La réaction de conjugaison de ces deux produits entraîne la formation d'une nouvelle molécule qui absorbe la lumière à 340 nm.

**Préparation de l'homogénat**

100 mg de tissu + 1ml tampon TBS →→→→→ broyage à froid →→→→→ homogénat

Rq : garder à froid les homogénats jusqu'à la fin de l'homogénéisation.

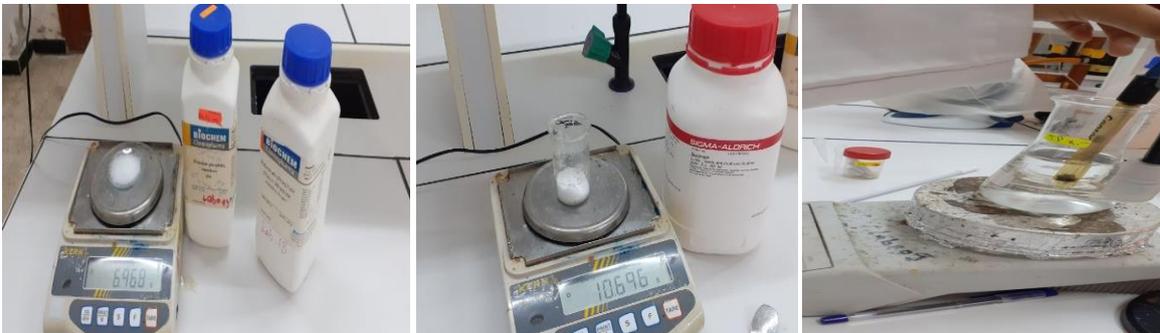
Centrifugation de l'homogénat à 9000 tr/min pendant 15min →→→→→ récupération du surnageant pour le dosage de GST et mg de protéines



**Figure 36.**Préparation du surnageant(photos personnelles)

#### Préparation de tampon phosphate (0.1M pH 6.5)

- Solution (A) : dissoudre 35,8 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  dans 1 l d'eau distillée
- Solution (B) : dissoudre 13,8 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  dans 1 l d'eau distillée
- Mélanger 61,5 ml de la solution (A) + 438,5 ml de la solution (B), et ajouter 21,39 g de saccharose.



**Figure 37.**Préparation de tampon phosphate(photos personnelles)

#### Préparation de la solution CDNB (0.02M)

- Dissoudre 202,55 mg CDNB dans 50 ml d'éthanol absolu.



**Figure 38.**Préparation de la solution CDNB(photos personnelles)

**Préparation de la solution GSH (0.1M)**

- Dissoudre 153,65 mg GSH dans 50 ml d'eau distillée.

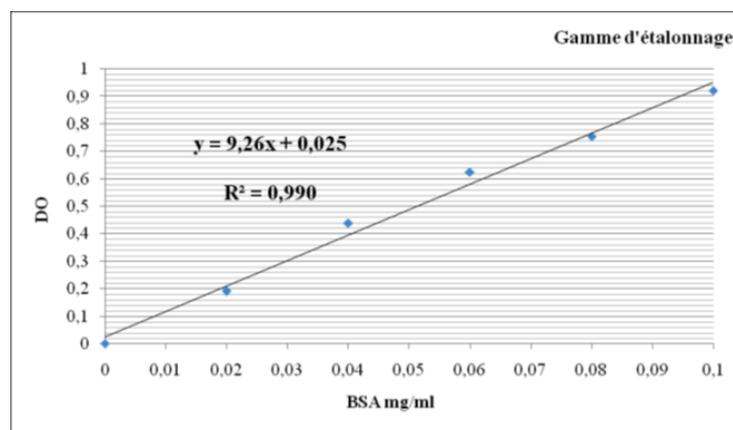
**Mode opératoire**

Les réactifs utilisés	Blanc (µl)	Echantillon (µl)
Tampon phosphate (0.1M, pH 6.5)	850	830
CDNB (0.0 2M)	50	50
GSH (0.1M)	100	100
Surnageant	-	20

La densité optique, due à l'apparition du complexe GSH-CDNB, est mesurée pendant 1 minute durant 5 minutes à une longueur d'onde de 340 nm.

**5.3.5.3. Dosage de mg de protéines dans l'échantillon tissulaire méthode de Bradford****Mode opératoire**

- Prélever 0,1 ml (100 µl) de l'**homogénat**.
- Ajouter 5 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min pour la stabilisation de la couleur.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc (5ml de BBC + 0.1 ml eau distillée).
- La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée. La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA) (1 mg/ml) réalisée dans les mêmes conditions.



**Figure 39.** Courbe d'étalonnage du sérum albumine bovin



**Figure 40.** Galerie photos résumant les différentes étapes du dosage des protéines (photos personnelles)

## 6. Analyse statistique des résultats

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen (Moy  $\pm$  SEM), la comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de la variance (ANOVA), les moyennes sont comparées par un test t de Student. L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel MINITAB (Version 13.31). Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ( $P \leq 0,05$ ) ;
- Hautement significative ( $P \leq 0,01$ ) ;
- Très hautement significative ( $P \leq 0,001$ ) En comparaison au témoin



# *Résultats & Discussion*



## 7. Résultats et discussion

### 7.1. Rendement en huile essentielle

L'extraction par hydro-distillation réalisée sur un échantillon de 100 g de Romarin nous a fournis une huile essentielle liquide limpide à température ambiante, très aromatique avec une odeur caractéristique champêtre et de couleur jaune claire.



**Figure41.**Huiles essentielles du romarin (photos personnelles)

**Tableau 05 :** Caractéristiques organoleptiques et propriétés physico-chimique de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis*

Propriétés		Valeurs obtenues	Norme (Leplat, 2017)
<b>Rendement</b>	(%)	1,47%	0.5-2
<b>pH</b>		acide	5-6
<b>Densité</b>	(g/cm <sup>3</sup> )	0.87	0.895-0.920
<b>Indice de réfraction</b>		1.48	1.464 – 1.473

Les caractéristiques organoleptiques (aspect, couleur, odeur) étaient autre fois les seules indicateurs permettant d'évaluer la qualité d'une huile essentielle, mais comme ces propriétés ne donnent que des informations très limitées sur ces essences, il est nécessaire de faire appel à d'autres techniques de caractérisation plus précises. La densité relative et l'indice de réfraction sont des paramètres d'identification qualitative très important permettant d'évaluer la pureté des huiles essentielles (Hellal, 2011). Les résultats obtenus indiquent que les caractéristiques organoleptiques et les propriétés physicochimiques de l'échantillon analysé oscillent dans des intervalles comparables aux normes,témoignant ainsi la bonne qualité de notre huile essentielle

Le rendement moyen en huile essentielle, calculé en fonction de la matière végétale sèche recueilli de **montElanba-Tebessa**, a fourni un taux d'environ 1,47%. Cette valeur est conforme avec les normes AFNOR comprise entre 0.5 à 2%, est proche de celle obtenu au Maroc par **Elyemiet al. (2022)** et à Tlemcen-Algérie par **Makhloufi, 2013** dont les rendements sont égal à (1,35%) et (1.8%) respectivement. Notre rendement reste relativement supérieur à celui obtenu par **Atik Bekkara et al. (2007)** qui ont mentionné des rendements en HE des feuilles et fleurs du romarin cultivé et sauvage allant de 0.6% et 0.8 %. **Ben Abada et al. (2020)** ont également révélé une variation des rendements en huile essentielle de romarin tunisien collectés sur huit sites différents allant de 1,13 % (Cap Zbib) à 1,69 % (Thala). Cette différence est peut être attribuée à plusieurs facteurs citons parmi lesquels les conditions climatiques et environnementales, la situation géographique, la période de la cueillette, la durée de séchage et le procédé d'extraction (**Moretti et al., 1998 ; Ben Je-mia et al., 2015 ; Tawfeeq, 2017 ; Yeddes et al., 2018**). D'après (**Lagunez Rivera, 2006**) l'hydrolat contient toujours des gouttelettes que nous n'avons pas pu les récupérer ce qui peut fausserait le rendement.

### 7.2. Influence du traitement sur la croissance corporelle

Le suivi de la masse corporelle des animaux durant la période de traitement indique une augmentation du poids corporel chez les lots témoins (+21,29g) et traités par le *Rosmarinus* décoction (+31,28g) ou sous forme d'huile essentielle (+23g) ainsi que les rates traitées par la 2<sup>e</sup> combinaison (Pr+HEL) (+28,14). La ration alimentaire n'a pas changé et les animaux ont gardé un appétit normal ce qui a conservé leurs poids.

Cependant, on note une diminution hautement significative sur la croissance physiologique des rates traitées avec le propinèbe à raison de 200mg/kg/j et chez le lot traité par la 1<sup>e</sup> combinaison (Pr+D) par rapport au groupe témoin

### 7.3. Influence du traitement sur le poids relatif (PR) de certains

**organes** L'étude statistique de la variation des poids des organes (foie et reins) par rapport à 100 g du poids corporel montre une augmentation hautement significative du rapport hépatocorporel et réno-corporel chez le lot traité avec du propinèbe par rapport au lot témoin.

**Tableau 06** : Variation du poids corporel et des rapports organo-corporels chez les rates témoins et traités par le propinèbe et/ou le *Rosmarinus officinalis* en décoction ou sous forme d'huile essentielle pendant 30 jours.

Paramètres	T	D	Pr	Pr+D	HEL	Pr+HEL
<b>Poids initial (g)</b>	174,28±18	174±30,8	175,28±35,4	172,71±31,3	174±18,4	172,57±17,5
<b>Poids final (g)</b>	195,57±5,38	205,28±16,8	160,14±18,6**	169,14±16,4**	197±13,5	200,71±16
<b>Gain de poids(g)</b>	<b>21,29</b>	<b>31,28</b>	<b>-15,14</b>	<b>-3,57</b>	<b>23</b>	<b>28,14</b>
<b>PR foie (%)</b>	3,192±0,235	3,592±0,36*	4,952±0,986**	3,761±0,532*	3,597±0,288*	3,658±0,254*
<b>PR reins (%)</b>	0,6017±0,079	0,595±0,06	0,89±0,055*	0,741±0,124*	0,613±0,035	0,654±0,058

**\*(P < 0,05)** : Différence significative par rapport au témoin.

**\*\* (p < 0.01)** : Différence hautement significative par rapport au témoin.

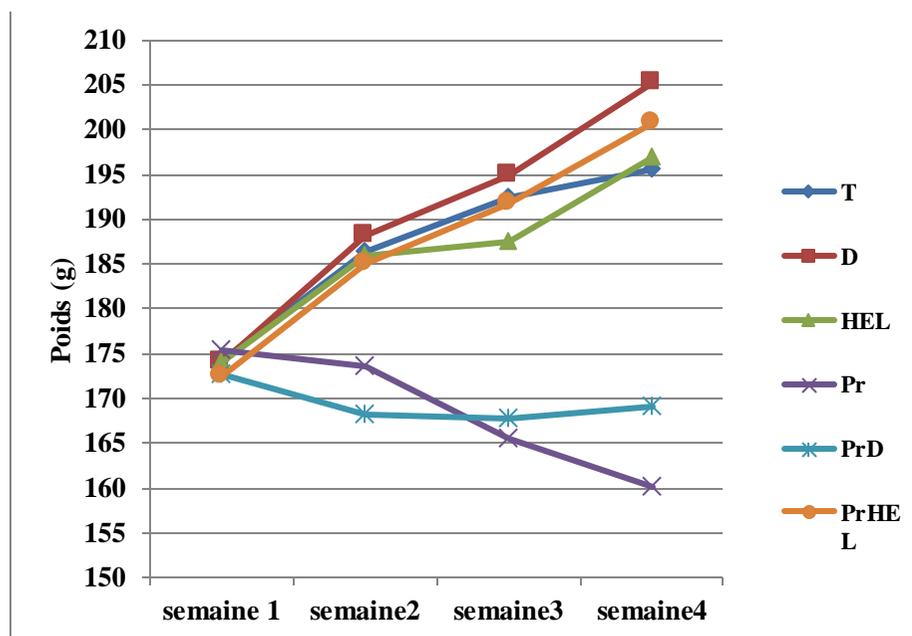


Figure 42. Variation du poids corporel (g) des rates témoins et traitées après 4 semaines du traitement

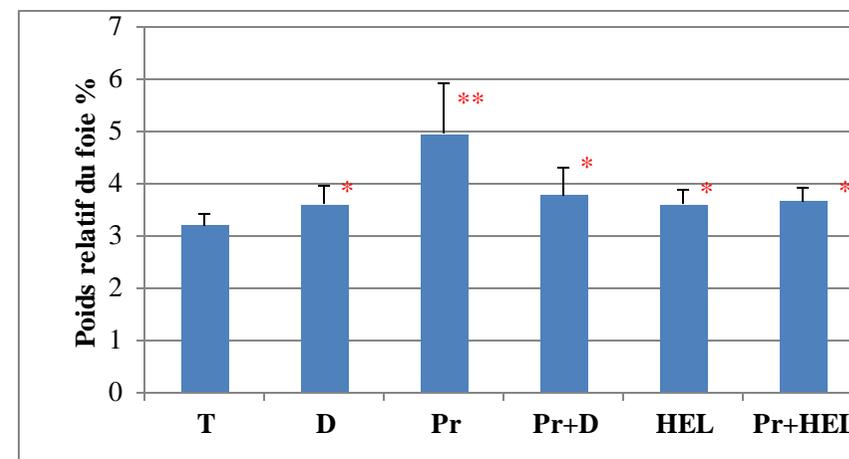


Figure 43. Variation du rapport hépato-corporelle chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou le *Rosmarinus officinalis* pendant 30 jours

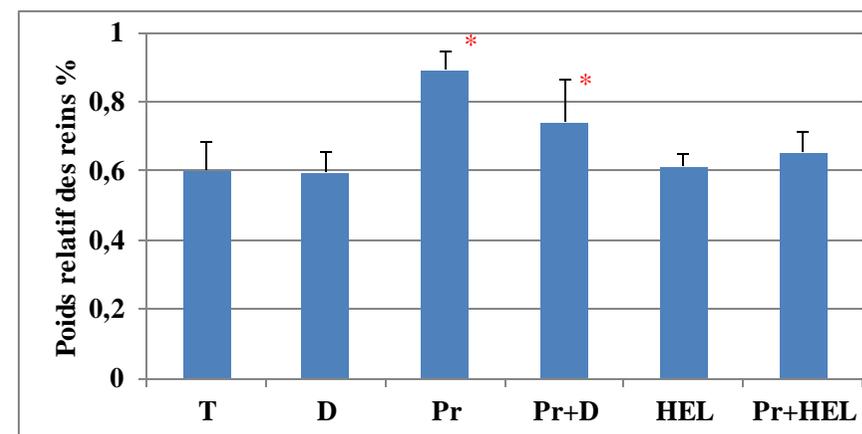


Figure 44. Variation du rapport réno-corporelle chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou le romarin pendant 30 jours

Nos résultats révèlent une diminution importante du gain de poids chez le lot Pr traité par 200mg/Kg de propinèbe quotidiennement pendant 30 jours. Ce résultat concorde avec celui obtenu par **Guyen et al. (1998)** qui ont constaté que le poids corporel de femelles gestantes soumises à 200 et 400 ppm de propinèbe et 250 ppm de manèbe est inférieur à celui des témoins. Le Propinèbe est montré responsable de diarrhée chez la rate enceinte suite à une surcharge aiguë en Zn (**Goyer, 1986 article propinèbe**), et cela peut bien être une des raisons de la perte de poids. Dans le même contexte, **Djeffal et al. (2012)**, ont constaté une diminution du poids corporel et du gain de poids des rats soumis à une dose de 8 mg/kg de méthomyl pendant 03 semaines. A savoir, le méthomyl est un insecticide appartenant à la famille des carbamates est dont l'utilisation a été restreinte depuis 2009 à cause de sa toxicité élevée pour l'homme. Ceci a été expliqué par la diminution des prises quotidiennes en aliment. Des études antérieures réalisées sur des rats adultes traités avec des pesticides appartenant à la famille des carbamates ont également montré une diminution significative de leurs poids corporels (**El-Demerdash et al., 2004 ; Saudi et al., 2011 ; Mossa et al., 2014**). Néanmoins, **Yahia (2016)**, a montré une augmentation de la croissance corporelle chez les rats traités avec le propinèbe. Cela est probablement dû à l'effet de ce fongicide sur le fonctionnement de la glande thyroïde, provoquant ainsi une augmentation de la consommation quotidienne de l'aliment.

Nos résultats exposent aussi une légère augmentation significative du rapport hépato-corporel et réno-corporel des rates traitées par le propinèbe. Cette hypertrophie tissulaire est éventuellement due à l'accumulation du propinèbe et ses métabolites dans les organes responsable de la détoxification. **Simons et al. (1995)** ont signalé que l'augmentation du poids relatifs des organes représente un indicateur de la cytotoxicité des fongicides. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par **Mossa et Abbassy (2012)** qui ont observé une augmentation du poids relatif du foie et des reins après une exposition de 90 jours aux différentes doses de chlorpyrifos (9.60 et 300 mg/kg) et de méthomyl (1.70 mg/kg), ces résultats sont conformes aussi aux travaux sur les dithiocarbamates de **Mallem et al. (2007)**, **Yahia et al. (2016)** et **Aiche (2017)**.

Une diminution significative du poids corporel accompagnée d'une augmentation du poids des reins est observée chez les rats traités au CrVI par rapport au groupe témoin. ces modifications modifications pourraient bien être dues à une faible consommation alimentaire,

un déséquilibre hormonal et une réduction des taux de protéines **Vihol et al. (2012), Matos et al. (2009)**

En revanche, l'administration de romarin au groupe traité par le propinèbe a entraîné une amélioration des poids corporels et relatif des organes (foie et reins) sous les deux formes huile essentielle ou décoction, bien que pour cette dernière le poids corporel est toujours inférieur à celui des rats témoins.

La feuille de romarin, par sa teneur en HE, est utilisée comme stomachique et carminatif dans les ballonnements, les troubles digestifs, les flatulences ainsi que pour la stimulation des sécrétions gastriques et l'appétit. L'utilisation des feuilles de romarin comme cholérique et cholagogue est principalement due à son goût amer (**Leplat2017**)

Selon **Theodulozet al. (2011)** l'acide carnosique, substance antioxydante présente dans le romarin, s'est montré gastroprotectrice dans un modèle de lésions gastriques induites chez la souris.

### 7.4. Influence du traitement sur la variation de quelques paramètres biochimiques

Le gavage des rates par le propinèbe à raison de 200 mg/kg a entraîné un déséquilibre du métabolisme biochimique caractérisé par une augmentation significative ( $P < 0,05$ ) de l'ASAT et l'ALAT; une augmentation hautement significative ( $P < 0,01$ ) du bilan lipidique évalué par l'élévation du taux de cholestérol et des triglycérides. Les niveaux de créatinine ont augmenté considérablement chez les rats du même groupe, les valeurs enregistrées sont très hautement significative ( $P < 0,001$ ) par rapport au témoin. La glycémie et le taux de l'urée ont augmenté par rapport au groupe témoin, mais ces variations restent statistiquement non significatives en comparaison avec le groupe témoin.

L'addition de *Rosmarinus officinalis L* en décoction ou sous forme d'huile essentielle a rétabli l'ensemble des paramètres biochimiques mesurés dans notre étude. Aucune différence significative n'a été enregistrée en comparaison avec le groupe témoin. Néanmoins, une légère augmentation significative demeure existée dans le taux de créatinine et ASAT chez le groupe de la 1<sup>er</sup> combinaison (Pr+D) en comparaison avec le groupe témoin.

**Tableau 07 :** Variation de quelques paramètres biochimiques chez les rates témoins et traitées par le propinèbe et/ou *Rosmarinus officinalis* pendant 30 jours

Paramètres	Unité	T	D	Pr	Pr+D	HEL	Pr+HEL
glycémie	g/l	1,165±0,209	1,111 ±0,24	1,393±0,26	1,209±0,163	1,050± 0,2881,	174± 0,206
TGO (ALAT)	UI/l	199,5±22,4	202,900±32,70	245,6±37*	234,3±28,6*	198,600±26,2	230,1±35,1
TGP (ASAT)	UI/l	56,4±10,5	50,330±8,94	69,09±7,37*	54,29±6,02	61,700±11,6	62,5±11,8
Urée	g/l	0,363±0,106	0,381±0,11	0,451±0,1	0,384±0,08	0,337±0,08	0,348±0,05
Créatinine	mg/dl	7,09±1,04	7,080±1,17	11,38±1,8***	10,06±1,5**	7, 200±0,7	9,02±1,8*
Cholestérol	g/l	0,688±0,09	0,654±0,10	1,23±0,301**	0,763±0,171	0,724±0,15	0,807±0,157
Triglycérides	g/l	0, 687±0, 218	0, 806±0,16	1,111±0,222**	0,853±0,22	0,654±0,252	0,81±0,224

\* (P< 0,05) : différence significative comparant au témoin.

\*\* (P< 0,01): différence hautement significative comparant au témoin.

\*\*\* (P< 0,001): différence très hautement significative comparant au témoin.

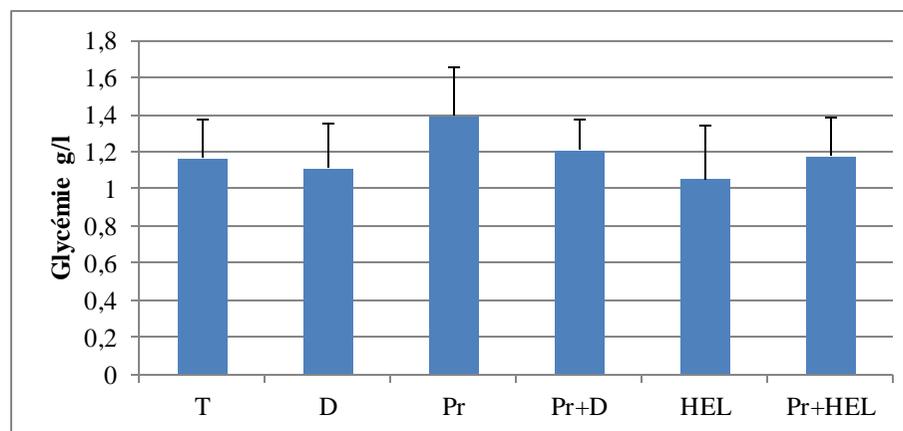


Figure 45. variation de la glycémie chez les rates témoin et traitées

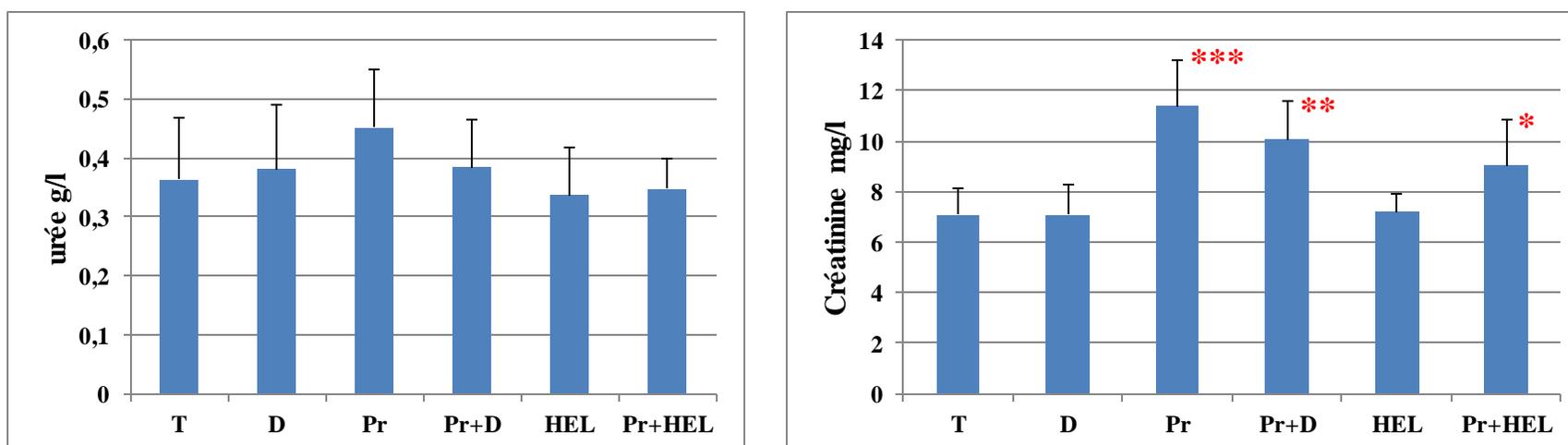


Figure 46. Variation du bilan rénal (urée et créatinine) chez les rates témoin et traitées

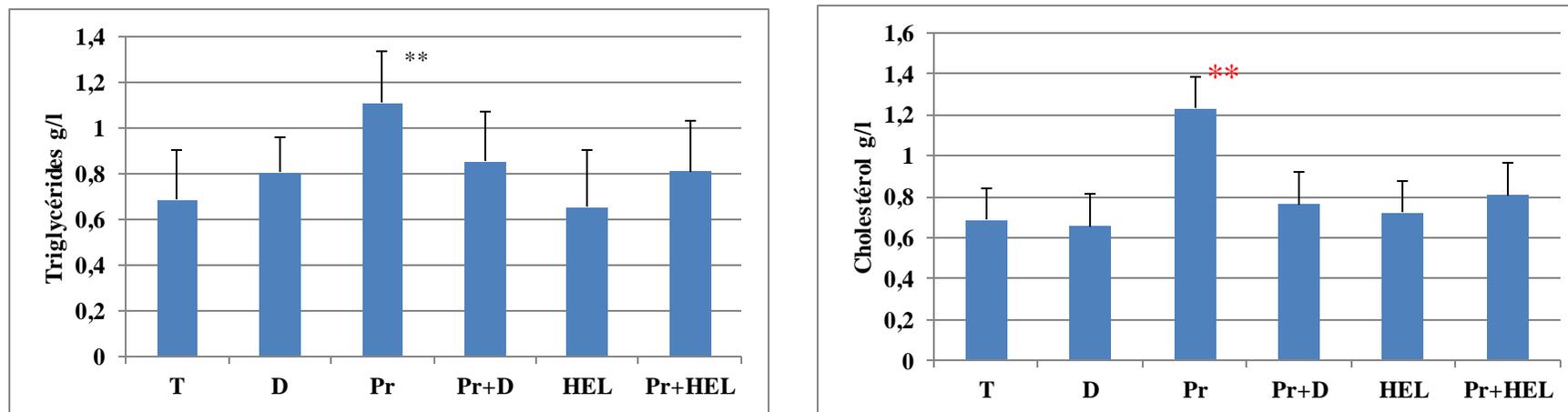


Figure 47. Variation du taux de triglycérides et du cholestérol chez les rates témoin et traitées

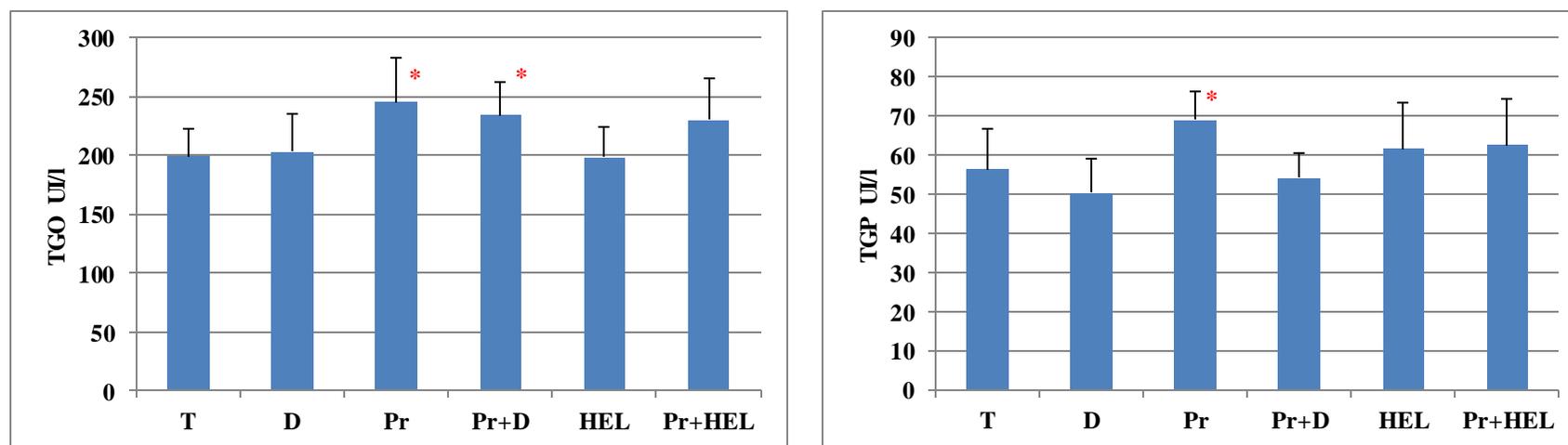


Figure 48. Variation de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT et ATAL) chez les rates témoin et traitées

Notre étude a révélée que la consommation d'une eau contaminée par le propinèbe à raison de 200mg/kg provoque un trouble biochimique marqué essentiellement par une augmentation significative du bilan hépatique et rénal accompagnée par une hyperlipidémie et une hyperglycémie fruste.

Des études faites sur la toxicité des pesticides ont prouvé que les fongicides, même à des concentrations très basses, interfèrent avec le métabolisme basal et peuvent altérer les paramètres biochimiques chez les animaux d'expérience (**Al-Shinnawy, 2008 ; Garg et al., 2009 ; Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**).

Le pancréas, qui joue un rôle essentiel dans la sécrétion d'insuline, de glucagon et d'enzymes digestives, est un organe cible de la toxicité des pesticides (**Goebell et al., 1974 ; Kandalaft, 1991**).

. L'effet des pesticides sur cet organe peut modifier le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

L'hyperglycémie causée par la toxicité du propinèbe même faible mais reste inquiétante. Il faut rappeler que durant les expériences effectuées par (**Guesmi et Ghanaia., 2021**) une dose de 400 mg/kg de propinèbe est responsable d'une hyperglycémie chez les rats. Cela est peut être expliquée par l'inhibition de la production de l'insuline au niveau des îlots de Langerhans, ou bien un défaut de l'utilisation du glucose par les cellules cibles (**Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**). Des études ont montré une augmentation de glucose après exposition à des fongicides de la famille des carbamates comme le thiodicarbe (**Al-Shinnawy, 2008**) et le carbamate 8-hydroxy quinaldine *N-N'*-diméthyle-carbamate diméthyle sulfate (**Zaahkouk et al., 2000**).

Bien que les mécanismes liant le diabète à l'exposition aux pesticides ne soient pas entièrement élucidés, il a été montré qu'au fil du temps, les pesticides organochlorés, à faibles doses, agissent comme perturbateurs endocriniens (**Azendjem, 2012**). Ces pesticides et leurs métabolites s'accumulent dans les tissus adipeux et sont progressivement libérés dans le sang où ils réduisent la sensibilité à l'insuline en imitant les récepteurs d'œstrogène présents dans les tissus sensibles à l'insuline (**Azendjem, 2012**). Ils altèrent la différenciation des adipocytes et le fonctionnement mitochondrial des cellules  $\beta$  de Langerhans renforçant ainsi l'insulino-résistance (**Azendjem, 2012**). En outre, la plupart des individus sont généralement exposés simultanément à divers pesticides. Ces expositions multiples peuvent

augmenter le risque de développer le diabète parce que les effets de ces pesticides peuvent être additifs ou synergique, et parfois antagonistes.

En revanche, l'administration de *R. officinalis* en décoction ou sous forme d'huile essentielle seule ou en combinaison avec le propinèbe a entraîné une amélioration de la glycémie. Cette amélioration est probablement due à sa propriété antioxydante intracellulaire qui assure le bon fonctionnement de la machinerie enzymatique intracellulaire responsable du captage du glucose extracellulaire et son stockage sous forme de glycogène ou son conversion en acides gras au niveau hépatique. Selon **Sarkhail et al. (2007)**, les flavonoïdes influencent les cellules pancréatiques et stimulent la sécrétion de l'insuline, alors que **Shimizu et al.,(2000)** ont noté que les flavonoïdes exercent leur effet hypoglycémiant à travers le foie en influençant la glycogénogénèse.

**Selmi et al. (2017)** ont évalué l'effet protecteur de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* sur le diabète induit par l'alloxane chez les rats. L'efficacité de l'essence est peut être due à la présence de composants volatils tels que le 1,8 cinéole, le  $\alpha$ -pinène qui ont un effet anti-hyperglycémiant car ils réduisent le taux de glucose plasmatique, augmentent les taux d'insuline et aident à l'utilisation du glucose par les cellules **Deepa, et al.(2007)**

Il existe de plus en plus de preuves que les métabolites secondaires des plantes, en particulier les polyphénols, peuvent moduler l'augmentation postprandiale de la glycémie. Des études récentes ont montré les propriétés anti-hyperglycémiantes de plusieurs aliments polyphénoliques d'origine végétale qui peuvent être liées en plus de l'activité inhibitrice de la  $\alpha$ -glucosidase et de la  $\alpha$ -amylase **Fujita, et al. (2015)** à une inhibition de l'absorption intestinale du glucose **Baldea, et al. (2015)**

Le rein est un organe cible pour les substances xénobiotiques, il exerce deux fonctions d'importance majeure, d'abord, il excrète la plupart des déchets organiques issus du métabolisme, et deuxièmement, il contrôle les concentrations des fluides corporels (**Andersson, 1977**). La créatinine et l'urée, sont des déchets produits par le métabolisme protéique. Ils sont éliminés par les reins, et utilisés généralement comme indicateur d'une fonction rénale correcte (**Wolf et al., 1972 ; Zuo et al., 2008**).Lorsqu'une insuffisance rénale s'installe, les taux de ces paramètres augmentent(**Liju et al., 2013**), c'est ce que nous avons observé chez les rates du 3ème lot exposés au propinèbe en comparaison avec le témoin. Ces résultats sont corrélés avec les travaux de (**Khan et al., 2008 ; Djefal et al., 2012**).

En revanche, La diminution de la concentration plasmatique d'urée et de créatinine après la supplémentation de l'HE de romarin peut être expliquée par l'amélioration du fonctionnement rénale. Une réduction de ces paramètres conduit à penser soit à l'amélioration des changements rénaux, soit à la diminution du catabolisme des paramètres rénaux par le biais des flavonoïdes.

L'étude effectuée par **El-Demerdash et al.(2021)** a révélé que l'huile essentielle de romarin soulageait la toxicité rénale du CrVI. Cela s'est manifesté par l'apparence presque normale des tissus rénaux et une diminution des taux de créatinine, d'urée et d'acide urique. Ces propriétés bénéfiques sont principalement attribuées à leur forte concentration en constituants phénoliques reconnus comme antioxydants naturels **Mulinacciet al.(2011)**

En outre, **Aleksandar raskovic et al.(2014)** à mesurer la concentration sérique d'urée, de créatinine et d'acide urique, comme bio-marqueurs de la fonction rénale, après traitement avec CCl<sub>4</sub>. Ces paramètres biochimiques ont augmentés considérablement, indiquant sa néphrotoxicité. Après l'administration de l'huile essentielle de romarin tous est restaurés aux normes.

Le foie, principal organe de détoxification, est capable de neutraliser toutes les substances toxiques, pour cela nous nous sommes intéressés aux transaminases (ASAT et ALAT) plasmatique pour refléter l'activité fonctionnelle du foie. Les xénobiotiques environnementaux sont reconnus d'être responsables de dysfonctionnement hépatiques (**Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**). L'ALAT est essentiellement localisée dans le foie et dans le cytoplasme des hépatocytes alors que l'ASAT se trouve dans quelques tissus à savoir muscles, myocarde, reins et foie où 80 % de ses activités sont localisées dans les mitochondries (**Mansour et Mossa, 2010**).

Nos résultats ont prouvé que l'administration du propinèbe a causé une perturbation hépatique chez les rats, démontrée par l'augmentation significative des niveaux plasmatiques des transaminases, accompagné aussi par une augmentation significative du rapport hépato-corporel, suggérant ainsi que l'usage excessive de ce fongicide pourrait causer des atteintes hépatiques. Nos résultats corroborent avec des recherches précédentes sur l'exposition aux carbamates (**Makrides et al., 2005 ; Patil et al., 2008 ; Garg et al., 2009a ; El-Fakharany et al., 2011 ; El-Demerdash et al., 2012**) mais aussi à d'autres pesticides (**Choudhary et al., 2003 ; Ksheerasagar & Kaliwal, 2006 ; Al-Shinnawy, 2008 ; Brkia et al., 2008 ; Fetoui et al., 2009 ; Saoudi et al., 2011**). Ceci pourrait être dû à l'hépto-toxicité qui mène à

l'altération de la perméabilité de la membrane plasmique donc la fuite des enzymes du tissu vers le plasma (Navarro *et al.*, 1993 ; El-Demerdash *et al.*, 2012).

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risque pour prévoir les maladies cardiovasculaires. En effet, les triglycérides sont les principales constituants des membranes cellulaires, l'augmentation de leur concentration est probablement le résultat de l'apoptose (Al-Shinnaawy, 2008).

Nos résultats montrent une augmentation significative du taux de cholestérol et des triglycérides au niveau de plasma des rates dans les groupes traités par (Pr) comparativement au groupe témoin, Cette augmentation peut être attribuée à l'effet des pesticides sur la perméabilité de la membrane cellulaire du foie et/ou le dysfonctionnement hépatique prouvé par les perturbations de l'activité des transaminases Yousef *et al.*, (2003). Nos résultats sont en accord avec des études faites par (Aiche, 2017) .

Cependant, Nos résultats ont montré que l'administration quotidienne de la décoction de *Rosmarinus officinalis* ou son huile essentielle pourrait partiellement normaliser les paramètres biochimiques altérés dans le modèle expérimental.

Selon Aleksandar raskovic *et al.*(2014) Il est bien connu que le CCl<sub>4</sub>, est un agent hautement toxique et pro-oxydant, produit des dommages importants au niveau des hépatocytes, accompagnés souvent par de fortes augmentations de l'activité ALAT, ASAT et une élévation de la teneur en bilirubine dans le sérum. L'huile essentielle de romarin s'est avérée exercer des effets hépato-protecteurs en diminuant l'activité AST et ALT dans le sérum par rapport au groupe traité par CCl<sub>4</sub>.

En plus des effets hépatoprotecteurs, le potentiel néphroprotecteur de REO a également été observé dans cette étude. La prise de REO à une dose de 10 mg/kg produit des diminutions des taux d'urée et de créatinine par rapport au groupe mis sous CCl<sub>4</sub>. Ces résultats suggèrent la capacité de REO à restaurer la fonction excrétrice rénale altérée. Ceci est conforme aux résultats de l'étude de (Sakr et Lamfon, 2012)

L'acide carnosique est connu pour posséder des activités antioxydantes et anti-adipogènes. Il améliorerait l'obésité induite par l'intolérance au glucose et l'accumulation de la graisse hépatique. Selon l'étude faite par Park *et al.*(2014) un régime alimentaire à 0,02% (p/p) (poids/poids) d'acide carnosique diminue efficacement le poids corporel des rats obèses, le poids du foie, les TG sanguins et les taux de cholestérol total par rapport au régime de

contrôle. L'acide carnosique à 0,02% améliore significativement la tolérance au glucose et l'accumulation hépatique de TG a été réduite de manière dose-dépendante. La teneur en acide gras à longue chaîne a diminué dans le tissu adipeux des animaux nourris avec l'alimentation enrichie en acide carnosique 0,02%.

Bien qu'il ait été montré que les substances naturelles influencent le métabolisme des graisses, l'effet sur les mécanismes cellulaires et moléculaires chez les humains est peu connu. Dans l'étude de 2015 effectuée par **Stefanon et al.(2014)** in vitro l'activité d'un extrait standardisé de *R. officinalis* dans la modulation de la différenciation des pré-adipocytes viscéraux primaires humains, la lipolyse et l'apoptose a été étudiée. Des pré-adipocytes traités par l'extrait de Romarin réduisent significativement l'incorporation de TG au cours de la maturation d'une manière dose-dépendante sans affecter la viabilité cellulaire. De plus, l'extrait de Romarin a stimulé l'activité lipolytique dans la différenciation des pré-adipocytes et les adipocytes matures dans des cellules traitées par rapport aux témoins. L'extrait de Romarin module la différenciation des adipocytes humains et interfère de manière significative avec l'adipogenèse et le métabolisme des lipides, soutenant son intérêt comme complément alimentaire.

### 7.5. Influence des traitements sur les paramètres du stress oxydant

#### 7.5.1. Le malondialdéhyde (MDA)

□ *Dans le foie* : Les résultats obtenus montrent une augmentation très hautement significative ( $p < 0,001$ ) du taux de MDA dans le foie après gavage avec le propinèbe à raison de 200mg/kg/j pendant 30 jours. Toutefois, une est observée après l'addition de *Rosmarinus officinalis* en décoction ou sous forme d'huile essentielle mais qui restent toujours significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au témoin.

□ *Dans les reins* : le propinèbe provoque aussi une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux de MDA en comparaison avec le lot témoin. En revanche et en présence de *Rosmarinus* aucune variation significative n'a été mentionnée comparativement au groupe témoin.

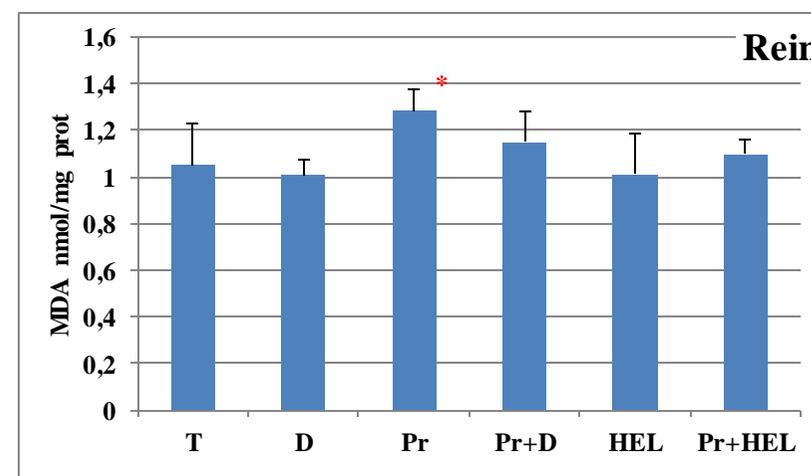
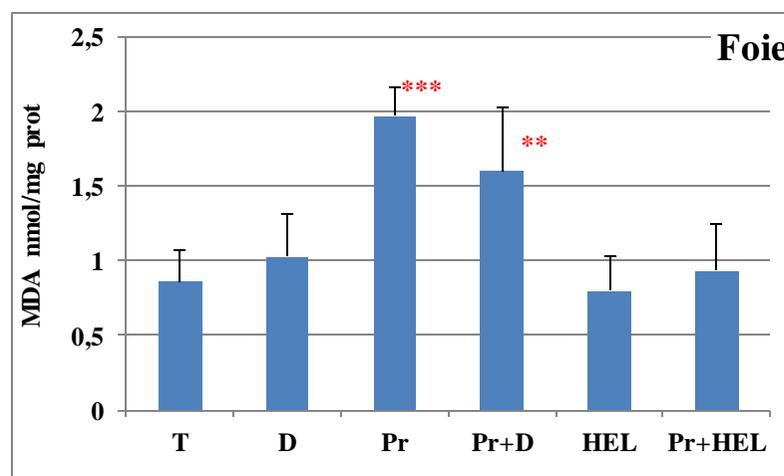
**Tableau 08:** Variation de malondialdéhyde (nmol/mg protéine), au niveau de foie et des reins chez les rats témoinsettraités pendant 30 jours.

	T	D	Pr	Pr+D	HEL	Pr+HEL
<b>Foie</b>	0,857± 0,22	1,030± 0,29	1,973± 0,19 ***	1,601± 0,42 **	0,800± 0,23	0,931± 0,32*
<b>Reins</b>	1,051± 0,181	1,005± 0,07	1,283± 0,09*	1,148± 0,134	1,010± 0,175	1,096± 0,067

\* (P< 0,05) : différence significative comparant au témoin.

\*\* (P< 0,01): différence hautement significative comparant au témoin.

\*\*\* (P< 0,001): différence très hautement significative comparant au témoin.



**Figure49.** Variation de malondialdéhyde (nmol/mg protéine), au niveau de foie et des reins chez les rats témoinsettraités pendant 30 jours.

### 7.5. 2.L'activité enzymatique S-transférase GST

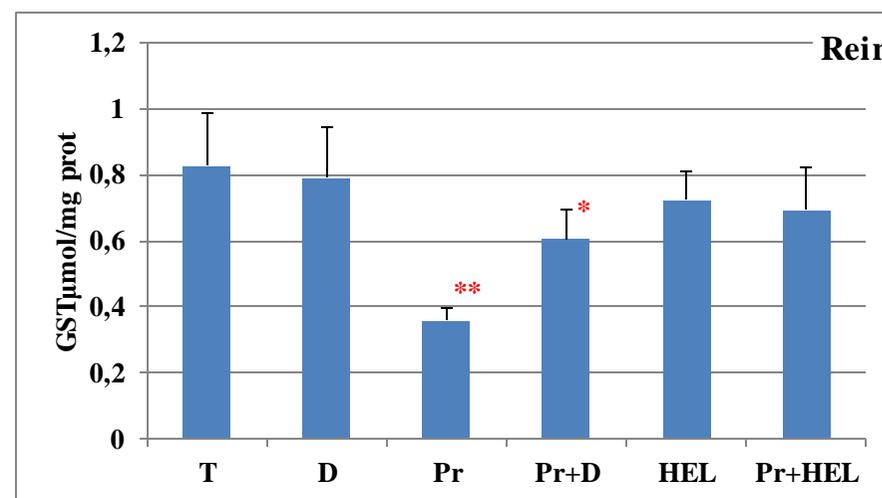
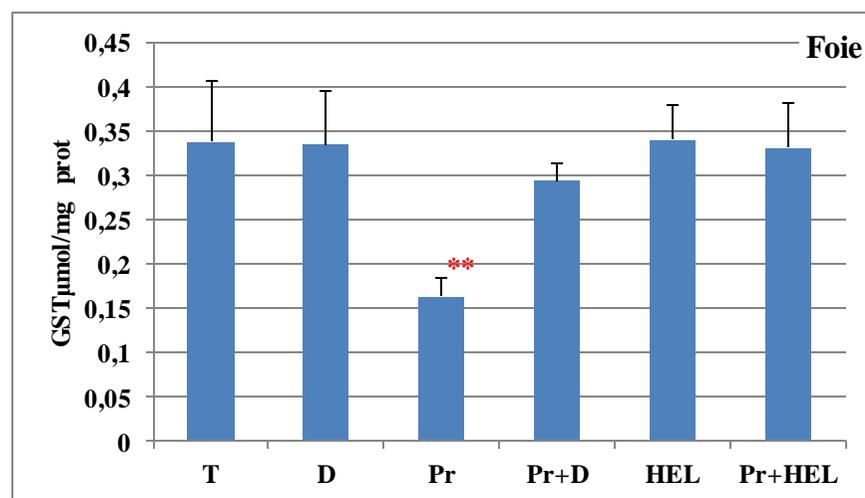
Les résultats mentionnés au tableau(09) et la figure(49) permettent de montrer sur le plan hépatique et rénal une diminution hautement significative de l'activité enzymatique de GST chez les rates exposées au propinèbe en comparaison au témoin.

On note une amélioration considérable de l'activité GST suite à l'addition de *Rosmarinus officinalis* en décoction ou sous forme d'huile essentielle, aucune modification significative n'est reportée en comparaison avec le groupe témoin.

**Tableau 09 :** Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  prot) au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.

	T	D	Pr	Pr+D	HEL	Pr+HEL
<b>Foie</b>	0,338± 0,07	0,335± 0,06	0,164 ± 0,02 **	0,294 ± 0,02	0,340± 0,04	0,332 ± 0,05
<b>Reins</b>	0,827 ± 0,163	0,790 ± 0,153	0,359 ± 0,040 **	0,606 ± 0,090*	0,725 ± 0,086	0,693± 0,130

\*\* (P< 0,01): différence hautement significative comparant au témoin.



**Figure 50.** Variation de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  prot) au niveau de foie et des reins chez les rats témoins et traités pendant 30 jours.

Le stress oxydant est une circonstance anormale dans laquelle sont placés les tissus de notre organisme lorsqu'ils sont face à un flux accru de radicaux libres qu'ils n'arrivent plus à piéger ou à détruire (**Agrawal et Sharma, 2010**). Les xénobiotiques, y compris les pesticides, sont connus pour leur implication dans la production des radicaux libres qui à leur tour génèrent le stress oxydatif dans les différents tissus (**Mehta et al., 2008**)

Les enzymes antioxydantes sont considérées comme la première ligne de la défense cellulaire contre les dommages oxydatifs. La famille enzymatique de glutathion S-Transférase (GST) est impliquée dans les processus de la détoxification, en assurant la conjuguer de GSH avec les produits de la peroxydation lipidique (**Manawadi et Kaliwal, 2010**). Les niveaux de cet antioxydant peut fournir une idée claire sur l'ampleur des dégâts qui se produisent dans les tissus (**Sies, 1993**).

Nos résultats ont enregistré un effondrement de l'activité enzymatique de glutathion S-Transférase au niveau du foie et des reins chez les rats traités par le propinèbe. Cela pourraient bien être le résultat de sa participation en tant qu'antioxydant dans la neutralisation des radicaux libres produits par ce pesticide (**Li et al., 2010; Chiali et al., 2013**). Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs sur différents pesticides (**Sankar et al., 2012; Aboul-Soud et al., 2011**). Également, **Djeffal et al. (2012)** ont montré que le méthomyl provoque une diminution significative des niveaux du GST dans le foie et les reins ; cet épuisement confirme le potentiel des carbamates d'induire un stress oxydant dans les différents tissus.

Dans notre étude, le traitement par le propinèbe a entraîné une augmentation significative du taux de MDA dans le foie et les reins, expliquant ainsi que la peroxydation lipidique a eu lieu au niveau de ces tissus (**Ogur, 2005**). L'augmentation du taux des espèces réactives oxydantes à l'intérieur des cellules est probablement liée à la diminution des taux de GST. Ces résultats sont en accord avec les études faites par **Heikal et al. (2012)** qui ont constaté une augmentation du MDA chez des rats soumis au pesticide à une dose de 13,5 mg/kg pendant 28 jours. En effet, l'implication du stress oxydatif a été rapportée par plusieurs recherches suite à l'exposition aux différents pesticides (**Sivapriya et al., 2006; Heikal et al., 2011; Saafi et al., 2011**).

En revanche, l'administration de *R.officinalis* a montré un effet protecteur et antioxydant dans les différents organes étudiés en comparaison avec le groupe Pr. Les niveaux de MDA sont réduits et l'activité GST est améliorée considérablement. L'effet inhibiteur de la peroxydation lipidique par la plante permet de confirmer sa richesse en polyphénols qui joue un rôle très important dans la neutralisation des radicaux libres formés lors de la peroxydation lipidique.

Nos résultats semblent confirmés ceux obtenus par **Abdel-Gawad et al., 2020** qui ont rapporté que les enzymes antioxydantes GST, CAT et GPx ont augmentées par l'administration de *Rosmarinus officinalis* chez des animaux diabétiques. **Alia et al., 2003** et **Miladi et al., 2013** ont établi que les polyphénols peuvent activer des enzymes antioxydantes et réduire les taux de radicaux libres dans les tissus biologiques.

Selon **V'alenzuela et al., 2004** ; Le romarin est utilisé comme agent thérapeutique et préventif dans les maladies inflammatoires, y compris l'hépatotoxicité, la néphrosité, et les maladies cardiaques.

De nombreuses études ont rapporté que les effets protecteurs du romarin sont liés aux différents constituants phénoliques à pouvoir antioxydant **Hassan et al., 2020 ; Sakret et al., 2012**).

Par contre ; selon **(Leplat 2017)** Les effets de l'acide rosmarinique sur les enzymes antioxydantes hépatiques et rénales et l'ultra-structure des tissus chez des souris vieillissantes. Il produit une augmentation significative de l'activité d'enzymes antioxydantes avec une diminution de la MDA (malondialdéhyde) (indicateur de la peroxydation lipidique) à 200 mg/kg par rapport au contrôle. L'étude histopathologique a montré que l'acide rosmarinique peut induire des changements structurels importants dans les tissus du foie et des reins (augmentation des activités enzymatiques antioxydantes)



# *Conclusion et perspectives*



En conclusion, le traitement au propinèbe un fongicide largement utilisé en Algérie dans le domaine agroalimentaire a entraîné un dysfonctionnement rénal par lésion oxydative et des altérations du système de défense antioxydant. D'autre part, est pour atténuer l'impact du fongicide sur la santé nous nous sommes orienté vers les plantes médicinales, source importante de flavonoïdes et polyphénols qui regorgent de vertus thérapeutiques. On a essayé de démontrer l'effet protecteur du *Rosmarinus officinalis* contre le stress oxydant induit par le propinèbe.

Nos résultats montrent dans un premier temps que l'administration de propinèbe à raison de 200mg/kg/j pendant 30 jours a occasionné :

- Une diminution hautement significative sur la croissance physiologique.
- Une perturbation du métabolisme biochimique essentiellement marqué par une hyperglycémie, hyperlipidémie, une augmentation significative du bilan hépatique et rénal sanguin.
- Sur le plan oxydative, on note une augmentation du taux de MDA et une diminution de l'activité enzymatique GST au niveau hépatique et rénal, accompagné par une augmentation du poids relatif du foie et des reins.

Dans un second temps, l'addition de *Rosmarinus officinalis* en décoction ou sous forme d'huile essentielle (0.5ml/kg/j) permet de restaurer l'ensemble des paramètres mesurés dans cette étude. Aucune différence significative n'est enregistrée par rapport au témoin. Cette amélioration témoigne de l'effet antioxydant et protecteur de cette plante médicinale contre l'effet oxydatif du propinèbe.

Il serait judicieux de compléter cette recherche par une étude approfondie s'intéressant à :

- Etudier la composition de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* par une CPG-MS afin d'étudier sa composition et identifier son chémotype.
- Compléter le dosage des marqueurs de la défense antioxydante (GSH, catalase, glutathion peroxydase et superoxydedismutase, Vit C et Vit E).
- Approfondir nos résultats par une étude in vitro pour révéler le mode d'action de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis*.
- Prolonger la durée d'exposition des animaux afin de savoir si ces perturbations pourraient aboutir à l'apparition des pathologies chroniques.
- Réaliser une étude de la génotoxicité pour la recherche d'une atteinte de l'ADN occasionnée par le propinèbe.
- Une analyse par screening phytochimique de la plante pour identifier qualitativement et quantitativement les grandes familles de métabolites tels que les flavonoïdes, les tanins, les saponines, les quinones, les polyphénols et les terpénoïdes.
- Une étude histologique pour permettre la recherche d'éventuelles lésions tissulaires pathologiques liées notamment à une inflammation, une dégénérescence et nécrose.



# *Références bibliographiques*



*A*

**Abdelkader B.** plantes médicinales d'Algérie. OFFICE DES PUBLICATIONS UNIVERSITAIRE :09-2005.

**Abdel-Gawad H., Taha H., Aly Sayed M A.** Ameliorative Effect of Rosemary Extract (*Rosmarinus Officinalis L.*) Against Ethion Bound Residues Induced Alterations in Experimental Animals. Adv Agri Tech Plant Sciences 2020 ; 3 (1) : 180045.

**Aboul-Soud MA., Al-Othman AM., El-Desoky GE., Al-Othman ZA., Yusuf K., Ahmad J., Al- Khedhairy AA.** Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathioninduced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats. J Toxicol Sci 2011; 36: 285-296p.

**Adjimi N .** études physicochimiques de l'huile extraite du *Rosmarinus officinalis L.* Mémoire de Master 2014, univesité Ziane Achour RDjelfa.

**Agrawal A., Sharma B.** Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. Int J Biol. Med Res 2010;1(3): 90-104p.

**Aiche Yahia E.** Effet de certains perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat Wistar . Thèse De doctorat 2017, univ. d'Annaba . 63p

**Aleksandar R ., Isidora M., Nebojša P., Tatjana Ć., Saša V., Momir M.** Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis L.*) essential oil and its hepatoprotective potential . BMC Complementary and Alternative Medicine .2014 ; 14:225.

**Alía M., Horcajo C., Bravo L., Goya L.** Effect of grape antioxidant dietary fiber on the total antioxidant capacity and the activity of liver antioxidant enzymes in rats, NUTR RES 2003 ; 23 : 1251–1267p.

**Al-Sereiti M R., Abu-Amerb K M., Sena P.** Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus oificalis* Linn) and its therapeutic potentials . Indian Journal of Experimental Biology. 1999 ; 37 : 124-130p.

**Al-Shinnawy M S.** Assessment of the changes in some diagnostic parameters in male albino rats (*Rattus norvegicus*) toxicated with thiodicarb insecticide. Egypt Acad J Biol Sci 2008;1(2): 157-166p

**Andersson B.** Regulation of body fluids. *Ann Rev Physiol* 1977; 39: 185-200p.

**Andrade J M., Faustino C., Garcia C., Ladeiras D., Reis C P., Rijo P** .*Rosmarinus officinalis* L an update reviewof its phytochemistry and biological activity .*Future Sci. OA* 2018 ; 4(4).

**Andrade, J, M., Faustino, C., Garcia, C., Ladeiras, D., Reis, C, P., Rijo, P.***Rosmarinus officinalis* L: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future science OA* 2018 ; 4(4): 2056-5623p.

**Arias-Estévez M., López-Periago E., Martínez-Carballo E., Simal-Gándara J., Mejuto JC., & García-Río L.** The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of ground water resources. *Agriculture Ecosystems &Environment* 2008 ; 123(4): 247-260p.

**Arvy M. P. et Gallouin F.** *Epices, aromates et condiments*. Belin, Paris 2003 ;412p.

**Atik bekkara F., Bousmaha L., Taleb Bendiab SA., Boti JB., Casanova J.** Composition chimique de L'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L poussant à l'état spontané et cultivé de la région de Tlemcen. *Biologie & santé* 2007 ; 7 :6-11P.

**Atsumi T., Tonosaki K.** Smelling lavender and rosemary increases freer radicals scavenging activity and decreases cortisol level in saliva .*Psychiatry Res* 2007 ; 150 :89–96p.



**Badouard, C.** Les lésions des acides nucléiques : détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. *Biochimie [q-bio.BM]*. Université Joseph-Fourier - Grenoble I 2006. Français.

**Baldea L.A.N., et al.** Inhibition of intestinal glucose absorption by anti-diabetic medicinal plants derived from the James Bay Cree traditional pharmacopeia . *J.Ethnopharmacol* 2010 ; 132 : 473–482p.

**Bartosz G.** Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology* 2003 ;9 :5-21p.

**Beaudeau, J.L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., Legrand, A.** Stress oxydant. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Implication dans la transcription et la régulation des gènes 2006. Elsevier Masson SAS. Ann Pharm Fr 2006 ; 64 : 373-381p.

**Bekhechi et Abdelouahid.** les huiles essentielles 2010 :5145p.

**Belhaouchet N.** Evaluation de la toxicité du Spinosad « insecticide nouvellement introduit en Algérie » sur un modèle expérimental bioindicateur de la pollution « *Helix aspersa* ». These Doctorat LMD. Université Badji Mokhtar-Annaba 2014:17-82p.

**Ben Abada M., Haouel Hamdi S., Masseoud C., Jroud H., Boussih E., Mediouni Ben Jemâa J .** Variations in chemotypes patterns of Tunisian *Rosmarinus officinalis* essential oils and applications for controlling the date moth *Ectomyelois ceratoniae* (Pyralidae). South African Journal of Botany 2020 ; 128 : 18–27p.

**Ben Jemia M., Tundis R., Pugliese A., Menichini F., Senatore F., Bruno M., Kchouk M.E., Loizzo M.R.** Effect of bioclimatic area on the composition and bioactivity of Tunisian *Rosmarinus officinalis* essential oils. Nat Prod Res 2015 ; 29(3) :213–222p.

**Beninca J.P ., Dalmarco J.B ., Pizzolatti M.G ., Frode T.S .** Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis L* in mice. Food Chem 2011 ; 124 :468–475p.

**Benjlali B .**Extraction des plante aromatiques et m édicinales ;cas particulier de l'entrainement a la vapeur d'eau et sec équipements. Institut agronomique et vétérinaire, Maroc 2004.

**Bentinger, M., Tekle, M., & Dallner, G.** Coenzyme Q – Biosynthesis and functions. Biochemical and Biophysical Research Communications 2010 ;396(1) :74–79p.

**Berger M.M.** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. Nut Clin Metabol 2006 ; 20 :48-53p.

**Berkane A.** La détermination des propriétés thermodynamiques d'huile essentielle de *Rosmarinus Officinalis L*. mémoire master 2014. Université Djilali Bounaama R Khemis Miliana.

**Besombes, C.** Contribution à l'étude des phénomènes extraction hydro thermomécanique d'herbes aromatiques: application généralisées. Doctorat D'Etat en Génies des procédés industriels. Université de la Rochelle 2009 : 93P.

**Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S. & Kalayci O .** Oxidative stress and antioxidant defense. WAO J 2012 ;5 : 9-19p.

**Boisvert C. et Aucante P.** 100 plantes et remèdes naturels : des chemins au jardin. La Martinière, Paris 2011 ; 223p.

**Bordt E. A., Polster B. M.** NADPH oxydase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in proinflammatory microglial activation: a bipartisan affair? Free Radical Biology and Médecine 2014 ;76 :34–46p.

**Brkić V.D., Vitorović S.L., Gašić S.M., Nešković N.K.** Carbofuran in water: Subchronic toxicity to rats. Environmental Toxicology and Pharmacology 2008; 25: 334-341p.

### *C*

**Chiali FZ, Merzouk H, Merzouk SA, Medjdoub A, Narce M.** Chronic low level metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats. Pesticide Biochemistry and Physiology 2013; 106: 38–44p.

**Choudhary N., Joshi SC.** Reproductive toxicity of Endosulfan in Male Albino Rats. Bull Environ Contami Toxicol 2003; (70): 285-289p.

**Christo H., Sfeir R., Jawish D., Aitour S.** Huiles essentielles de certaines plantes médicinales libanaises de la famille des *lamiaceae*. Lebanese Science Journal 2006 ;7 :2p .

**Collectif .** Le grand livre des plantes aromatiques médicinales. Sélection du Reader's Digest. 2010 : 398p.

### *D*

**Deepa B. et al.,** Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, Rescues kidney from diabetes induced Nephropathic changes via blood glucose reduction, Diabetol. Croat 2011 ;40 : 121–137p.

**Del Río L.A. & López-Huertas E.** ROS generation in peroxisomes and its role in cell signaling. *Plant Cell Physiol* 2016 ;57 :1364-1376p.

**Dias P C .,Foglio M A ., Possenti A .,Carvalho J E a.** Antiulcerogenic activity of crude hydroalcoholic extract of *Rosmarinus officinalis* L. *Journal of Ethnopharmacology* 2000 ;69 : 57–62p.

**Djeffal A., Messarah M., Boumendjel A., Kadeche L., El Feki A.** Protective effects of vitamin C and selenium supplementation on methomyl-induced tissue oxidative stress in adult rats. *Toxicology and Industrial Health* 2012 ; 3(1): 31-43p.

**Dorothee Batsch.** L'impact des pesticides sur la santé humaine. *Sciences pharmaceutiques* 2011.

**Droge, W.**Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews* 2002 ; 82 : (1) 47-95p.

**Dubois, B.**implication du stress oxydant dans plusieurs affections du cheval athlète : revue bibliographique. (2015). L'université claudes-bernard - lyon i (médecine - pharmacie).vetagro sup.General Subjects, 1850(8), 1607–1621.

Effet sur *Penicillium digitatum*. Mémoire master 2013.

## ε

**El-Demerdash F M. , Abbady E A. , Baghdadi H H. .**Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in creosote –induced hepatotoxicity, *Environ Toxicol* 2016 ; 31 : 85–92p.

**El-Demerdash F.M., Abbady E.A., Baghdadi H.H.** Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in creosote-induced hepatotoxicity. *Environmental Toxicology* 2016 ; 31(1) ; 85-92p.

**El-Demerdash F.M., Attia A.A., Elmazoudy R.H.** Biochemical and histopathological changes induced by different time intervals of methomyl treatment in mice liver. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering* 2012; 47(12): 1948-1954p

**El-Demerdash FM., Yousef MI., Kedwany FS., Baghdadi HH.** Role of alfa-tocopherol and betacarotene in ameliorating the fenvalerate-induced changes in oxidative stress, hemato- biochemical parameters and semen quality of male rats. J Environ Sci Health B 2004; 39: 443-459p

**El-Demerdasha F M ., El-Sayeda R A ., Abdel-Daimb M M .**Rosmarinus officinalis essential oil modulates renal toxicity and oxidative stress induced by potassium dichromate in rats 2021.

**El-Fakharany I I., Massoud A H., Derbalah A S., Saad Allah M S.** Toxicological effects of methomyl and remediation technologies of its residues in an aquatic system. Journal of Environmental Chemistry and Ecotoxicology 2011; 3(13): 332-339p.

**Elyemmi M., El Ouadrhiri F., Lahkimi A., Elkamli T., Bouia A, Eloutassi N.** Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Wild and Cultivated Rosmarinus Officinalis from Two Moroccan Localities . urnal of Ecological Engineering 2022 ;23(3) : 214–222p.

**Escuder, O .**Plantes médicinales mode d'emploi. Ulmer; eugen ulmer Edition Paris. 2007 ;ISBN: 978-2841382569. 255p.

**Esposito, E., Rotilio, D., Dimatteo, V., Digiulio, C., Cacchio, M., Algeri, S.** A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. Neurobiology of Aging,2002 ; 23(5) : 719–735p.



**Fadil M.,Farah A., Ihssane B., Haloui T.,Rachiq S .** Optimisation des paramètres influençant l'hydrodistillation de *Rosmarinus officinalis* L. par la méthodologie de surface de réponseOptimization of parameters influencing the hydrodistillation of *Rosmarinus officinalis* L. by response surface methodology . J. Mater. Environ. Sci. 6 (8) (2015) 2346-2357p.

**Faucon M.** Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : fondements et aide à la prescription : monographies : huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques, Sang de la Terre. Paris 2012 :880p.

**Favier A.** Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension 2003.

**Favier A.** Stress oxydant et pathologies humaines. Elsevier Masson SAS. Ann Pharm. Fr 2006 ; 64 : 390-396p.

**Fujita A ., et al.** Evaluation of phenolic-linked bioactives of camu–camu(*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) for antihyperglycemia antihypertension, antimicrobial properties and cellular rejuvenation. Food Res. Int 2015 ;77 :194–203p.



**Gaouar.** bromathomogie. Evaluation des teneurs des reseduss de pesticides dans l'aliment et la nappe phreatique, thèse de doctorat en science médicale hydrologie 2017.

**Gardès-Albert., M.** Stress oxydant Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. Elsevier Masson SAS. Ann Pharm Fr 2006 ; 64 : 365-372p.

**Garg D P., Bansal A K., Malhotra A., Kiran R., Dhawan D K.** Methomyl induced hematological and biochemical alterations protection by vitamin E. Pesticide Biochemistry and Physiology 2009; 93(3): 127-132p.

**Garg D P., Bhalla P., Kiran R., Bansal A K., Dhawan D K.** Vitamin E-mediated protection in methomyl induced alterations in rat liver. Toxicological and Environmental Chemistry 2009 ; 91(4): 685-698p.

**Goebell H.** The effect of ethionine on the energyproducing metabolism in the rat pancreas. II. Alterations of tissue levels of adenine nucleotides, pyridine nucleotides, and glycolytic metabolites. Horm Metab Res 1974; 6: 44–49p.

**Goto, S., Radak, Z.** Implications of oxidative damage to proteins and DNA in aging and its intervention by caloric restriction and exercise. Journal of Sport and Health Science 2013 ;2(2) : 75–80p.

**Goudable, J., Favier, A.** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutrition Clinique et Métabolisme 1997 ; 11(2) : 115–120p.

**Guesmi et Ghanaia.** Effet protecteur de *Laurus nobilis* contre le stress oxydant induit par un fongicide synthétique 2021.

**Guven K., Deveci E., Akba O., Onen A., David de Pomerai d.** The accumulation and histological effects of organometallic fungicides Propineb and Maneb in the kidneys of fetus and female rats during pregnancy. *Toxicology Letters* 1998 ; 99 : 91–98p.

#

**Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C ., Chapelle J.P.** Le stress oxydant *Rev Med Liege* 2007 ; 62 : 628-638p.

**Hallard, F.** Phytothérapie. Ed. Masson. Paris 1998 :221p.

**Hassanen N.H.M., Fahmi A., ShamsEldin E., Abdur-Rahman M.** Protective Effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) Against Diethylnitrosamine-Induced Renal Injury in Rats .*Biomarkers* (2020).

**Hegaza M ., Abdel-AzeemA S ., ZeidanH M., IbrahimK S ., El-Sayed E M.** Hypolipidemic and hepatoprotective activities of rosemary and thyme in gentamicin-treated rats .*Hum Exp Toxicol* 2018 ; 37 (4) : 420–430p.

**Heikal TM., El-Sherbiny M., Hassan SA., Arafa A., Ghanem HZ.** Antioxidant Effect Of Selenium On Hepatotoxicity Induced By Chlorpyrifos In Male Rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4: 603-609p.

9

**Iberra A., Cases J., Roller M., Chiralt-Boix A., Coussaert A., Ripoll C.** Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet. *British Journal of Nutrition* 2011 : 8(106), 1182-1189p.

κ

**Kandalaft K., Liu S., Anivel C., Borner JW., Dressel TD., Sutherland DE., et al.** Organophosphate increases the sensitivity of human exocrine pancreas to acetylcholine. *Pancreas* 1991; 6: 398–403p.

**Karami-Mohajeri S., Abdollahi M.** Toxic influence of organophosphate, carbamate and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Human and Experimental Toxicology* 2011 ; 30(9): 1119-1140p .

**Kardeh S., Ashkani-Esfahani S., Alizadeh, A M.** Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. *European Journal of Pharmacology* 2014 ;735 :150–168p.

**Khan D A., Bhatti M M., Khan F A., Naqvi S T., Karam A.** Adverse effects of pesticides residues on biochemical markers in Pakistani tobacco farmers. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2008; 1: 274-282p.

**Kloy A., Ahmad J., Yusuf U., Muhammad M.**Antibacterial Properties of Rosemary (*Rosmarinus Officinalis*). *South Asian Res J Pharm Sci* 2 \_2020.

**Koren, H. S .** Associations between criteria air pollutants and asthma. *Environmental Health Perspectives* 1995 ; 103 :235–242p.

**Ksheerasagar L R., Kaliwal B B.** Histological and biochemical changes in the liver of albino mice on exposure to insecticide. carbosulfan. *Caspian J Env Sci* 2006; 4: 67-70p.



**Lagunez Rivera L.** Etude de l'extraction de métabolites secondaires de différentes matières végétales en réacteur chauffé par induction thermomagnétique directe. Thèse de doctorat N 2360. Institut National polytechnique de Toulouse 2006 :64p.

**Lanciano, P., Khalfaoui-Hassani, B., Selamoglu, N., Ghelli, A., Rugolo, M., Daldal, F.** Molecular mechanisms of superoxide production by complex III: A bacterial versus human mitochondrial comparative case study. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*.2013 ; 1827(11-12), 1332–1339p.

**Leplat Marion.** Le Romarin, *Rosmarinus officinalis* L. une Lamiacée médicinale de la garrigue provençale thèse de doctorat en pharmacie2017 .Université d'Aix-Marseille Faculté de Pharmacie.

**Li Z.H., Zlabek V., Velisek J., Grabic R., Machova J., Randak T.** Modulation of antioxidant defence system in brain of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after chronic carbamazepine treatment. *Comp. Biochem. Physiol. C* 2010; 151: 137-141p.

**Liju V B., Jeena K., Kuttan R.** Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food. Chem. Toxicol* 2013; 53: 52–61p.

**Lismont C., Nordgren M., Van Veldhoven P.P., Fransen M.** Redox interplay between mitochondria and peroxisomes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2015 ; 3 : 1-19p.

**Lucchesi M.E.** Extraction sans solvant assistée par micro-ondes : conception et application à l'extraction des huiles essentielles. Thèse de Doctorat en Sciences (option : Chimie), Faculté des Sciences et Technologies, Université de la Réunion, France 2005.

**Lyn Patrick N.D** .Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Altern Med Rev* 2006 ; 11 : (2) 114-127p.



**Makhloufi A.** Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar (*Matricaria pubescens* (Desf.) et *Rosmarinus officinalis* L) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre cru. Thèse de doctorat en Microbiologie et sécurité sanitaire des aliments. Université Aboubaker Belkaid 2013 ,166p.

**Makrides C., Koukouvas M., Achillews G., Tsikkos S., Vounou E., Symeonides M., Christodoulides P., Ioannides M** . Methomyl-induced severe acute pancreatitis: possible etiological association. *Journal of Pancreas* 2005; 6(2): 166-171p.

**Mallem I., keck G., franck M., boulakoud M S.** Effets du Manèbe sur la thyroïde et la fertilité du lapin. *Revue Méd Vét* 2007; 158: 452-457p.

**Manawadi S I., Kaliwal B B.** Methomyl-induced alteration in mice hepatic-oxidative status. *Inter. J. Biotech. App* 2010; 2(2): 11-19p.

**Mansour SA., Mossa AH.** Oxidative damage, biochemical and histopathological alteration in rat exposed to chlorpyrifos and the role of zinc as antioxidant. *Pest Biochem Physiol* 2010; 96 (1): 14–23p. *Status. Inter. J. Biotech. App.* 2(2): 11-19p.

**Martinez-Cayuela M .** Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*1995 ; 77 : 147-161p.

**Martini M C.** Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Tec & Doc 3<sup>ème</sup> éd Lavoisier 2011 : 500p.

**Mehta A., Verma RS., Srivastava N.** Chlorpyrifos-induced DNA damage in rat liver and brain. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 426-433p.

**Meziane A ., Rezaiguia A .** Contribution à l'étude de l'effet biologique de *Laurus nobilis* contre la toxicité induite par un fongicide synthétique. 2021 mémoire master université Larbi Tebessi –Tébessa-.

**Meziane M.** Statut oxydant / antioxydant chez les agriculteurs consommateurs de pesticides dans la région de Tlemcen. 2011 Thèse de doctorat. Université Tlemcen,

**Migdal, C., Serres, M.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* (2011) ; 27 : 405-12p.

**Miladi H., Slama R., Mili D., Zouari S., Bakhrouf A., Ammar E.** Essential oil of *Thymus vulgaris* L. and *Rosmarinus officinalis* L.: Gas chromatography-mass spectrometry analysis, cytotoxicity and antioxidant properties and antibacterial activities against foodborne pathogens. *Natural Sci* 2013 ;3 :729–739p.

**Moniczewski A., Gawlik M., Smaga, I., Niedzielska, E., Krzek, J., Przegaliński, E., Filip M.** Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain. *Pharmacological Reports* 2015 ; 67(3) : 560–568p.

**Moretti L., Peana A., Passino G., Solinas V.** Effects of Soil Properties on Yield and Composition of *Rosmarinus officinalis* Essential Oil. *Journal of Essential Oil Research - J Essent Oil Res* 1998 10, 261–267p.

**Moreno S., Scheyer T., Romano C., Vojnov A.** Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Rad Res* 2006 ; 40 (2) :223–231p.

**Mossa A H, Abbassy M A.** Adverse Hematological and Biochemical of certain formulated insecticides in male rats. *Research Journal of Environmental Toxicology* 2012;6(4):160-168p.

**Mossa ATH, Heikal TM, Omara EAZ.** Liver damage associated with exposure to aspirin and diazinon in male rats and the ameliorative effect of selenium. *Biomed Aging Pathol* 2014; 4(2): 137-145p.

**Mouas Y., Benrebaha F Z, Chaouia, C.**Évaluation de l'activité antibacterienne de l'huile essentielle et de l'extrait méthanolique du romarin *rosmarinus officinalis* L. *Revue Agrobiologia* 2017 ; 7 : 363-370p.

*n*

**Naimi M., Vlatcheski F., Shamshoum H., Tsiani E.** Rosemary Extract as a Potential Anti-Hyperglycemic Agent : Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients* 2017 ; 9 968p.

**Ngo S N., Williams D B., Head R J.**Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* 2011 ; 51 : 946–954p.

**N. Mulinacci., M. Innocenti., M. Bellumori., C. Giaccherini., V. Martini., M. Michelozzi,** Storage method, drying processes and extraction procedures strongly affect the phenolic fraction of rosemary leaves: An HPLC/DAD/MS study. *Talanta* 2011 ;85: 167–176p.

**Navarro C.M., Montilla P.M. Martin A., Jimenez J., Utrilla P.M.** Free radicals scavenger and antihepatotoxic activity of rosmarinus. *Plant. Med* 1993 ; 59: 312-314p.

**Nieto G ., RosG ., Castillo J .** Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.). A Review. *Medicines* 2018 : 5, 98 p.

*o*

**Olthof M. R., Hollman P. C. H., Katan M. B.** Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition* 2001 : 1(131), 66-71p.

**Ouraini, D., Agoumi, A., Ismaili, M., Alaoui, K., Cherrah, Y., Amrani, M., Belabbas, M,A.** Étude de l'activité des huiles essentielles de plantes aromatiques à

propriétés antifongiques sur les différentes étapes du développement des dermatophytes. *Phytothérapie* 2005 ;4: 147-157p.

**P**

**P.D. Vihol., J. Patel., R.D. Varia., J.M. Patel., D.J. Ghodasara., B.P. Joshi., K. S. Prajapati,** Effects of sodium dichromate on haemato-biochemical parameters in wistar rats, *J.Pharm Toxicol* 2012 ;7 : 58–63p.

**Park M.Y., Sung M.K.** Carnosic acid attenuates obesity-induced glucose intolerance and hepatic fat accumulation by modulating genes of lipid metabolism in C57BL/6J-ob/ob mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2015 ; 95 ; 828-35p.

**Patil JAA., Patil AJV., Sontakke AV., Govindwar SP.** Effect of methomyl on hepatic mixed function oxidases in rats. *Indian J Pharmacol* 2008;40: 158-163p.

**Petiwala, S, M., Johnson, J, J.** Diterpenes from rosemary (*Rosmarinus officinalis*): Defining their potential for anti-cancer activity. *Cancer Letters* 2015 ;36: 93-102.

**Pimentel D .** Amounts of pesticides reaching target pest: environmental impacts and ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 1995 ; 8: 17-29p.

**Pisoschi, A. M., & Pop, A.** The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015 ;97 :55–74p.

**R**

**R.C. Matos., C. Vieira., S. Morais., M. Pereira., J. Pedrosa.** Nephrotoxicity effects of the wood preservative chromium copper arsenate on mice: Histopathological and quantitative approaches, *J. Trace Elem. Med. Biol* 2009 ;23 :224–230p.

**Raedschelders, K., Ansley, D. M., Chen, D. D. Y.** The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacology & Therapeutics* 2012 ;133(2) : 230–255p.

**Rajgopal A., Roloff S J., Burns C R., FastD J.** The cytoprotective benefits of turmeric, quercetin, and rosemary blend through activation of the oxidative stress pathway 2019 :449–454p.

**Rašković A., Milanović I., Pavlović N. et al.** Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014 ; 14 ; 225-33p.

**Regnault-Roger C., Fabres G., Philogène Bernard J. R., Vincent C** .Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement. Tec & Doc Lavoisier. Paris 2005 :1013p.

**Rojht, H., Košir, I, J., Trdan, S.** Chemical analysis of three herbal extracts and observation of their activity against adults of *Acanthoscelides obtectus* and *Leptinotarsa decemlineata* using a video tracking system. *Journal of Plant Diseases and Protection* 2012 ; 119: 59-67p.

## S

**Saafi EB., Louedi M., Elfeki A., Zakhama A., Najjar MF., Hammamia M., Achour L.** Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced oxidative stress in rat liver. *Exp Toxicol Pathol* 2011; 63: 433–441p.

**Saaied et Moussa.** Etude des perturbations biologiques et comportementales chez un modèle animale exposé au Fenthion 2021.

**Sakr S.A., Lamfon H.A.** Protective Effect of Rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) Leaves Extract on Carbon Tetrachloride - Induced Nephrotoxicity in Albino Rats. *Life Sci J* 9 (1) (2012).

**Sankar P., Telang AG., Manimaran A.** Protective effect of curcumin on cypermethrin induced oxidative stress in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 487-493p

**Saoudi M., Messarah M., Boumendjel A., Jamoussi K., El Feki A.** Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2011; 74: 1765-1769p

**Sarkhail P., Rahmanipour S., Fadyevatan S., Mohammadirad A., Dehghan G., Amin G., Shafiee A., Abdollahi M.** Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacol Res* 2007 ; 56, 261 – 266p.

**Sayre L.M., Moreira P.I., Smith M.A., Perry G .** Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità* 2005 ;**41** (2) : 143- 164p.

**Selmi S ., Rtibi K., Grami D ., Sebai H., Marzouki L.** Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) essential oil components exhibit anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and antioxidant effects in experimental diabetes. *Pathophysiology* (2017).

**Shimizu M., Kobayashi Y., Suzuki M., Satsu H., Miyamoto Y.** Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins. *Biofactors* 2000 ; 13, 61 – 65p.

**Shin, H., Choi, M., Ryu, B., Lee, N., Kim, H., Choi, H., Chang, J., Lee, K., Jang, D, S., Inn, K.** Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus. *Virology* 2013 ;10(303) : 1-11p.

**Sies H. Ebselen.** a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. *Free Radic Biol Med.* 14(3): 313-323p

**Sies H.** Oxidative stress: Oxidants and antioxidants *ExpPhysiol* 1997 ; 82(2):291-295p.

**Simons JE., Yang RSH and Berman E.** Evaluation of the nephrotoxicity of complex mixtures containing organic metals: advantages and disadvantages of the use of real-world complex mixtures. *Environ Health prespect* 1995; 103, 67-71p.

**Sivapiriya V., Jayanthisakthisekaran J., Venkatraman S.** Effects of dimethoate (O,O-dimethyl S-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice. *Pest Biochem Physiol* 2006; 85: 115-121p.

**Stanner S . A ., Hughes J., Kelly C . N. B uttriss J.** A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr* 2004 ; 7 ( 3):22- 407p.

**Stefanon B., Pomari E. Colitti M.** Effects of *Rosmarinus officinalis* extract on human primary omental preadipocytes and adipocytes. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, NJ) 2015 ; 240 ; 884-95p.

7

**Tai J., Cheung S.** Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*, *Oncol Rep* 2007 ; 17 : 1525–1531p.

**Tanumihardjo S.A.** Carotenoids and Human Health. *Humana Press, Springer. USA*, 2013.

**Tawfeeq A.** Factors affecting essential oil production in rosemary (*Rosmarinus officinalis* L. 2017.

**Tebti, M. C., Zahraoui, A.** effet des extraits de *Marrubium vulgare* sur la croissance de *Candida Albicans* responsable des infections nosocomiales. 2019. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.

**Testud, F ., Grillet JP** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle 2007 ;16- 059-C-1.

**Theoduloz C., Pertino M.W., Rodríguez J.A. et al.** Gastroprotective effect and cytotoxicity of carnosic acid derivatives. *Planta Medica*, 2011 ; 77 ; 882-7p .

**Timbrell, JA., Draper, R & Waterfield CJ .** Biomarkers in toxicology: new uses for some old molecules? *Toxicology and Ecotoxicology News* 1994 ;1(1): 4-14p.

**Toumi , H .** Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. Thèse de Doctorat en cotutelle entre l'université de Lorraine et l'université de Carthage 2013 : 208p.

**Tsimikas S., Brilakis E.S. & Miller ER.** Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 ;353 : 46-57p.

U

**V'alenzuela., J. Sanhueza., P. Alonso., A. Corbari., S. Nieto.** Inhibitory action of conventional food-grade natural antioxidants of new development on the thermal induced oxidation of cholesterol *Int J Food Sci Nutr* 2004 ; 55 :155–162p.

W

**Wichtl M., Anton R.** Plantes thérapeutiques, Traditions, pratique officinale, science et thérapeutique Tec & Doc 2ème édition. éditions médicales internationales 2003 ; 692p.

**Wikimedia commons.** [en ligne] Disponible sur :  
<[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chrysolina\\_americana\\_larve\\_jeune.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chrysolina_americana_larve_jeune.jpg)>  
(consulté le 15/05/2022)

**Wolfe N., Mingelgrin U., Miller G.** Abiotic transformations in water, sediments and soils. Soil Science Society of America. Madison Wisconsin USA 1990.



**Y. Fu., Y. Zu., L. Chen., X. Shi, Z. Wang., S. Sun .** Antimicrobial activity of clove and rosemary essential oils alone and in combination, *Phytother Res* 2007 ;21 :989–994p.

**Yahia E.** Effet de certains perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat Wistar. Thèse de doctorat 2016, Université d'Annaba.

**Yahia E.** Effet de certains perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat Wistar. Thèse de doctorat 2016, Université d'Annaba.

**Yeddes W., Aidi Wannas W., Majdi H., Smida M., Chebbi A., Marzouk B., Tounsi M.** 2018. Effect of Environmental Conditions on the Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils from *Rosmarinus officinalis* L. Growing Wild in Tunisia. *Journal of essential oil-bearing plants JEOP*, 21, 972–986p.



**Z.-W., Zhang, J., Townsend, D. M., & Tew, K. D.** Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2015.

**Zaahkoug S.A.M., Helal E.G.E., Abd-Rabo T.E.I, Rashed S.Z.A.** Carbamate Toxicity and Protective effect of vitamin A and Vitamin E on some biochemical aspects of male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2000 ; 1: 60-77p.

**Zuo Y., Wang C., Zhou J., Sachdeva A., Ruelos V C.** Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high performance liquid chromatography. *Anal Sci* 2008 ;24:1589-1592p.

Les expérimentations sont réalisées à l'Université Larbi Tébessi au sein de l'animalerie et le laboratoire de biochimie sur une période de 05 mois allant de janvier au mois de mai 2022.