



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessa –Tébessa-

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

Département : Biologie appliquée.

Présent en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Science de la Nature et Vie (SNV).

Filière : Sciences biologiques.

Spécialité : Toxicologie.

Thème :

Effets Protecteurs de la Quercétine sur la Neurotoxicité induite par la Cyperméthrine chez le Rat Wistar.



Présenté et soutenu :

✚ M^{elle} Lemouchi Roumaïssa.

✚ M^{elle} Saker Leïla.

✚ M^{elle} Laouar Manel.

Devant le jury

M. Rouabhi. R	Prof	Université de Tébessa	Président
M. Goudjil. T	M.C.A	Université de Tébessa	Examineur
M. Menaceur. F	M.C.B	Université de Tébessa	Rapporteur

Date de Soutenance :

05/06/2023

ملخص

كان الهدف من هذا العمل هو تقييم السمية العصبية لمبيدات الآفات السيبرميثرين و التآثير العلاجي للكرسيتين على النموذج البيولوجي للفيران من النوع ويستار

بعد 72 يوما من التكيف، تم إعطاء العلاج باستخدام السيبرميثرين و الكرسيتين عن طريق الفم للفئران لمدة 30 يوما بعد الذبح و ازالة الادمغة، تم دراسة الاعدادات الايضية (البروتينات) و اعدادات الاجهاد التأكسدي ، و GST و تظهر هذه الدراسة أن المبيد تسبب في تأثير سمية على الادمغة كشفت عنه زيادة كبيرة في البروتين، و انخفاض في MDA و انخفاض في مستوى الكاتالاز و زيادة في مستوى GPx سجلنا زيادة نشاط الانزيم

تظهر نتائجنا أيضا أن مكملات الكيرسيتين قد حسنت توازن إزالة السموم وقللت من الآثار الضارة للسيبرميثرين

Abstract

The objective of this work was the evaluation of pesticide neurotoxicity (cypermethrin) and the therapeutic effect of quercetin on a biological model the rat wistar.

After 72 days of adaptation, treatment with cypermethrin (1 ml/kg/d) and quercetin (1 ml/kg/d) was administered orally to rats for 30 days.

After sacrificing and removing the brains, the assay of metabolic parameters (proteins) and oxidizing stress parameters (GST, GPx, Catalase and MDA) was performed. This study shows that the pesticide caused a toxicity effect on brains revealed by a significant increase in protein, and a decrease in GST rates we recorded an increase in enzyme activity of GPx and a decrease in catalase level and an increase in MDA level.

Our results also show that quercetin supplementation has improved the balance of detoxification and reduced the harmful effects of cypermethrin.

Résumé

L'objectif de ce travail était l'évaluation de la neurotoxicité de pesticide (cyperméthrine) et l'effet thérapeutique de la quercétine sur un modèle biologique le rat wistar.

Après 72 jours de période d'adaptation, le traitement au cyperméthrine (1 ml/kg/j), et à la quercétine (1 ml/kg/j) a été effectué sur les rats par voie orale pendant 30 jours.

Après sacrifice et prélèvement des cerveaux, le dosage des paramètres métaboliques (protéines) et les paramètres de stress oxydant (GST, GPx, Catalase et MDA) a été effectué. Cette étude montre que le pesticide provoqué un effet toxicité sur les cerveaux révélés par une augmentation significative du taux de protéine, et une diminution de taux de GST nous avons enregistré une augmentation de l'activité enzymatique de GPx et une diminution au niveau de catalase et une augmentation au niveau de MDA.

Nos résultats montrent aussi, que la supplémentation du quercétine a amélioré l'équilibre de détoxification et a diminué les effets néfastes de cyperméthrine.

REMERCIEMENTS

Nous voulons d'abord remercier ALLAH, le Tout-Puissant, de nous avoir fourni la volonté, la santé et la patience et le courage durant toutes les années d'études.

Nous exprimons notre gratitude et notre appréciation à notre encadreur **Dr. MENACEUR F** pour avoir accepté d'être notre guide, ainsi que pour son aide, ses conseils judicieux, ses orientations et son attention indivise pendant la réalisation de notre mémoire.

Nous remercions du profond du cœur Mr. **GASMI SALIM** pour son aide et les précieux conseils nous a apportés.

Nous adressons nos sincères remerciements à Monsieur **ROUABHIL.R** pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury de mémoire.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à monsieur **Goudjil.T** Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de mémoire.

Nous rémérons également chef de départements et les enseignants de biologie appliquée, Et tous les techniciens des laboratoires de nous accueillir.

Et enfin nous remercions nos amis et nos collègues de toxicologie de cette promotion **2022/2023**

Dédicaces

Je tiens, c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

- À l'être le plus cher de ma vie, mon père **Faouzi**.
- À la femme la plus forte et courageuse au monde pour moi, ma mère **Naima**
- À mes frères : **Abdel_Mouine, Mohamed Ilyes, Taha Yacine** et ma sœur **Israa**, vous êtes mon cœur.
- À un ami qui était plus qu'un frère pour moi, **Boughanem.Salah Eddine**, merci d'être toujours à ma coté.
- À mes grands-mères **ARBIA** et **ADRA**, que dieu vous protège.
- À "my safe space, my therapy, my all **Fetni.M**, merci pour les encouragements.
- À tous le nombre de ma famille paternelle et maternelle, je vous aime.
- À mes amies : **Rania, Houyem (Samsoum), Rayen, Salsabil, Chema, Salsabil Boughdiri, Ikram, Nachwa**, qui n'ont jamais cessée de me soutien avec ses encouragements.
- À **Manel Laouar**, T'as un cœur en or.
- À mon binôme depuis 5 ans **Lemouchi Roumaissa**.
- À toute personne qui occupe une place dans mon cœur

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.

SAKER LEILA.

Dédicaces

A la mémoire de mon père

J'aurais tant aimé que vous soyez présent, C'était dur sans toi, mais j'aimerais que tu sois fier de moi. Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

- **A ma chère mère**

L'amour de ma vie et la lumière de mes yeux ma très chère mère **Ladmiya** aucun mots ne saurait exprimer mon amour, mon respect et ma considération pour les sacrifices que tu as accepté de faire pour mon éducation et mon bien-être, je vous remercie pour tout votre soutien et votre amour Même si je ne pourrai jamais vous rembourser assez pour vos efforts, j'espère que ce petit travail sera l'accomplissement de vos souhaits planifiés. Que dieu vous protège

Que dieu vous accorde bonne santé, bonheur et longue vie.

- **A ma grande mère Mama** ma deuxième mère que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

- **A ma petite sœur**

Ma petite sœur **Salsabil**, ma seule et ma chère

Merci d'être là quand ça ne va pas, merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin merci d'être là pour me donner le petit coup de pied au derrière quand j'ai besoin pour continuer d'avancer

- **A mes frères**

Mon grand frère **Ramzi**

Mon cher frère **Chafik** qui vit loin de nous mais il est toujours présent entre nous

Nassredine merci d'être le meilleur frère et mon bras droit, merci d'être toujours là pour moi quand j'ai besoin

- **A ma belle sœur**

Sabrina que j'aime vraiment

- A mon neveu, mon petit cœur **Zakariya Taleb** tu m'as manqué mon bébé
- A ma tante d'amour **Nawel** et son mari **Walid**
- A mes oncles **Kamel et Mouhamed el Taher**
- A mes petits **Wahid, koussai, lamar et beyajanat el Rahman**

- A **Rais Mouhamed El- Akram** les mots ne saurait exprimer tous mes respects a vous, c'était un plaisir de te rencontre cette année merci de créer des souvenirs, des fous rire, des moments précieux avec nous dans se travail. Merci d'être avec nous
- A quelqu'un qui fait son possible pour m'encourage, mon amie depuis des années **KaddourBoudjaja**
- A toutes mes amies adorables : **Hana, Dhikra, Douaa, Anfel, Souha, Khaoula, Salsabil, Abla**Et toutes mes amies de TOXICOLOGIE Appliqué.
- A **Louly t'es** une masse de bonheur merci d'être ma partenaire dans ce travail
- A **roumi ma** binôme et ma chère amie
- A **Wiam** ma chère amie depuis des années je t'aime
- A **Nacha et Kermch** mes amours que dieu vous protège
- A toutes les membres de ma famille, petite et grande.
- A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.

LAOUAR MANEL

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

Mon papa chéri Abdelouahed merci pour tout ce que tu fais pour moi, merci pour tes conseils qui travaillent ma vie, je sais que vos responsabilités envers moi ont été difficiles, mais je l'apprecie et j'espère que ce travail sera le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Je veux que tu saches que je t'aime et je suis plus que fier d'être ta fille.

A ma chère maman Hadia aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous remercie pour tout le soutien, les conseils précieux et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours, j'espère que ce petit travail sera l'accomplissement de vos prières pour moi et le résultat de vos Douas et que Dieu vous accorde une bonne santé et une longue vie. Je t'aime énormément hodhod.

Mon cher frère Abderrahmane, mon partenaire dans chaque parcours que nous traversons ensemble, merci pour ta présence qui me donne la force d'achever le chemin, et aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que j'ai pour toi, puisse Dieu vous garder, éclairer ta route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A mon partenaire Rais Mohamed El-Akram, merci pour vos efforts et pour m'avoir aidé cette année. Je l'apprecie vraiment et je vous souhaite tout le meilleur.

A mes binômes manel, leila

A mes amis, Ikram Nachwa Douaa et mes binômes à qui nous souhaitons le succès pour l'amitié qui nous a toujours unis.

LEMOUCHI ROUMAÏSSA

Liste des figures

- Figure 01** : Exemples des insecticides appartenant aux types I et II des pyréthrinoïdes.
- Figure 02** : Mécanisme d'action de Cyperméthrine.
- Figure 03** : structures et formes des cellules gliales.
- Figure 04** : structure cellulaire d'un nerone.
- Figure 05** : subdivisions Principales de l'encéphale.
- Figure 06** : anatomie et grandes fonctions du cerveau
- Figure 07** : Effet de (PON1) sur l'hydrolyse des pesticides.
- Figure 08** : Réactivité de l'anion superoxyde.
- Figure 09** : Structure de vitamine E.
- Figure 10** : structure de vitamine C.
- Figure 11** : Effets des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sur les principaux constituants cellulaires.
- Figure 12** : structure de quercétine.
- Figure 13** : La quercétine.
- Figure 14** : cyperméthrine.
- Figure 15** : photo personnelle
- Figure 16** : Schéma récapitulatif du protocole expérimental.
- Figure 17** : Cerveau de rat.
- Figure 18** : Pigment Rose.
- Figure 19** : incubation au bain marie.
- Figure 20** : l'incubation au Glace.
- Figure 21** : La réaction de $\text{d'H}_2\text{O}_2$
- Figure 22** : Dosage de protéines.
- Figure 23** : Evolution du poids corporel chez les rats traités.
- Figure 24** : Evaluation de taux des protéines chez les rats traités.
- Figure 27** : Evaluation d'activité de MDA chez les rats traités.
- Figure 28** : Evaluation d'activité de GST chez les rats traités.
- Figure 29** : Evaluation d'activité de GPx chez les rats traités.
- Figure 30** : Evaluation d'activité de catalase chez les rats traités.

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre de tableau	Page N°
01	Classification des pesticides	02
02	Classification pyréthrinoïdes de type I	05
03	Classification pyréthrinoïdes de type II	05
04	Propriétés physico-chimiques de cyperméthrine	07
05	Principales caractéristiques de la quercétine	24
06	Répartitions et traitement des animaux	31

LISTE DES ABREVIATIONS

8OHDG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGPI	Acides gras polyinsaturés
AOPP	Produits de protéines d'oxydation avancées
BBC	Bleu Brillant de Coomassie
BHA	Hydroxyanisolebutylé
BHT	Hydroxytoluène butyle
C	Atome de Carbone
CAT	Catalase
Co	Cobalt
Cr	Chrome
Cu	Cuivre
Cdk₂	kinases dépendantes des cycline-2
CDNB	1-chloro, 2,4-dinitrobenzène
CMPA	Compagnie Méditerranéenne de Produits pour l'Agriculture
Cu	Cuivre
DPPH	2,2-DiPhenyl-1-PicrylHydrazyl
DTNB	Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque) ou réactif d'Ellman
EC	Concentré émulsionnable
EDTA	Acide Ethylène-Diamine-Tétraacétique
ERK1	Extracellular singal-regulated kinase 1
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
Fe	Fer
g	gramme
GPX	Glutathion peroxydase
GSSG	Glutathion oxydée
GSH	Glutathion réduit
GST	Glutathion-S-transférase
H	Hydrogène

H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
H₂O	Molécule D'eau
HCL	Chlorure d'hydrogène
HDL	Hightdensitylipoproteins (lipoprotéines de haute densité)
KD	Knock Down
LD50	La dose létale médiane
LPO	Lipides Peroxydés
MDA	Acide Malon-dialdéhyde
Mg	Milligramme
Mmol	Milimole
Nacl	Chlorure de sodium
NaOH	hydroxyde de sodium
Na₂HPO₄	Hydrogéno-phosphate de sodium
O²	Oxygène
O₂^{•-}	Radical superoxyde (anion superoxyde)
OH	Fonction hydroxyle
P53	Gardiennne du génome
PH	Unité de mesure d'acidité
PON1	Paraoxonase 1
PON2	Paraoxonase 2
Q	Quercétine
RH	Radical libre oxygéné
RL	Radical libre
ROH	Alcool
ROOH	Hydroperoxyde organique
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SN	Système Nerveux
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SOD	Super oxyde-dusmitase
TBA	L'acide thiobarbiturique
TCA	Trichloracétique

Tris	Trishydroxyméthylaminométhane
μl	Micromoles
UV	Ultra Viole
Zn	Zinc
Ti	Titane

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : Neurotoxicité des pesticides

1. pesticide.....	01
1.1 Généralités sur les pesticides.....	01
1.2 Classification des pesticides.....	01
1.2.1 Par cible.....	01
1.2.2 Par groupe chimique.....	01
1.2.3 Selon leur mode d'action.....	02
1.2.4 Selon leur toxicité pour l'humain.....	02
1.3 Les utilisations des pesticides.....	03
1.3.1 En agriculture.....	03
1.3.2 En domestique.....	03
1.3.3 En médecine.....	03
1.4 Types de toxicité des pesticides.....	03
1.4.1 Toxicité aiguë ou subaiguë.....	03
1.4.2 Toxicité sub-chronique.....	04
1.4.3 Toxicité chronique.....	04
1.5 Toxicité des pesticides.....	04
1.5.1 Sur la santé.....	04
1.5.2 Sur l'environnement.....	04
1.6 pyréthrinoïdes.....	05
1.6.1 Classification.....	05
1.6.2 Mode d'action.....	06
1.6.3 Exemple sur les pyréthrinoïdes cyperméthrine.....	06
1.6.4 Caractéristiques physico- chimiques.....	07
1.6.5 Mécanisme d'action.....	07
2.Neurotoxicité.....	08
2.1 Généralité sur le système nerveux des mammifères.....	08
2.2 Définition.....	08
2.3 Anatomie du cerveau.....	09
2.3.1 Histologie.....	09

2.3.2	L'anatomie de l'encéphale.....	11
2.3.3	Anatomie du cerveau.....	12
2.4	Physiologie du cerveau.....	13
2.4.1	La synapse.....	13
2.4.1.1	La synapse chimique.....	13
2.4.1.2	La synapse électrique.....	14
2.5	La neurotoxicité des pesticides.....	14
3.	stress oxydant.....	15
3.1	Généralité sur le stress oxydant.....	15
3.2	Radicaux libres.....	16
3.3	Origine et destinée des espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	16
3.4	Mécanismes de formation des espèces réactives d'oxygène (ERO).....	16
3.4.1	L'oxygène singulet.....	16
3.4.2	Onion superoxyde $\bullet\text{O}^2$ -.....	17
3.4.3	Péroxyde d'hydrogène H_2O_2	17
3.4.4	Radical hydroxyle OH°	17
3.5	Maladies liées au stress oxydant.....	18
3.6	Défenses antioxydantes : Comment pouvez-vous combattre le stress oxydatif.....	19
3.6.1	Antioxydants endogènes.....	19
3.6.1.1	Systèmes antioxydants endogènes enzymatiques.....	19
3.6.1.2	Systèmes antioxydants endogènes non enzymatiques.....	20
3.6.2	Antioxydants exogènes non enzymatiques.....	21
3.6.3	Antioxydants synthétiques.....	22
3.7	Biomarqueurs du stress oxydant.....	22
3.7.1	Produits de la peroxydation des lipides.....	22
3.7.1.1	Le malondialdéhyde (MDA).....	22
3.7.1.2	Les isoprostanes (IsoP).....	22
3.7.2	Produits de la modification des protéines.....	23
3.7.2.1	Produits avancés à partir de protéines oxydées (AOPP).....	23
3.7.2.2	Nitration des protéines.....	23
3.8	Produits des dommages de l'ADN.....	23

Chapitre II : Quercétine

1. Généralité.....	24
2. Propriétés chimiques et physiques de la quercétine.....	24
3. Classification et structure de la quercétine.....	24
4. Pharmacocinétique et la biodisponibilité.....	25
5. Pharmacodynamique de quercétine.....	25
5.1 L'activité antioxydante.....	25
5.2 L'activité anti-cancéreuse.....	26
5.3 L'activité anti-apoptotique.....	26
6. Toxicité de quercétine.....	26
Partie pratique	
1. Matériels et Méthode	
1.1 Matériels.....	29
1.1.1 Matériels chimiques.....	29
1.1.2 Matériel Animal.....	30
1.2 Méthodologie.....	30
1.2.1 Elevage et mesure du poids.....	30
1.2.2 Choix des doses.....	30
1.2.3 Traitement des animaux.....	31
1.3 Etude de l'intégrité cellulaire de cerveau.....	31
1.3.1 Sacrifice des animaux et récupération de cerveau.....	33
1.4 Préparation des échantillons cytosoliques.....	33
1.5 Evaluation des paramètres de stress oxydatif.....	33
1.5.1 Méthode de mesure de l'activité de Glutathion S-Transférase (GST).....	33
1.5.2 Méthode de mesure de l'activité de du MDA.....	34
1.5.3 Méthode de mesure de l'activité de GPx.....	35
1.5.4 Méthode de mesure de l'activité de Catalase (CAT).....	36
1.6 Evaluation des paramètres biochimiques.....	37
1.6.1 Dosage des protéines.....	37
2 Résultats et discussion	
2.1 Résultat.....	40
2.1.1 Effet de cyperméthrine et la quercétine sur poids corporel.....	40
2.1.2 Effet de cyperméthrine et la quercétine sur les paramètres biochimiques.....	40

2.1.2.1 Effet sur le taux des protéines.....	40
2.1.3 Effet de cyperméthrine et quercétine sur les paramètres de stress oxydant.....	41
2.1.3.2 MDA.....	41
2.1.3.2 GST.....	42
2.1.3.3 GPx.....	43
2.3.1.4 Catalase.....	44
2.2 Discussion	46
2.2.1 effets de cyperméthrine et la quercétine sur le poids corporel (PC).....	46
2.2.2 effets de cyperméthrine et la quercétine sur les paramètres biochimique.....	46
2.2.3 effets de cyperméthrine et la quercétine sur paramètres stress oxydant.....	47
Conclusion et perspective	49
Liste bibliographique	50

Introduction

Introduction

Le terme « pesticide » est un terme général englobant toutes les substances ou tous les biens utilisés en agriculture et dans d'autres domaines pour lutter contre les prédateurs des cultures, les produits agricoles ou même pour protéger les espaces publics contre les insectes, la vermine, les animaux ou les micro-organismes nuisibles. (Stachowski-Haberkorn, 2008 ; ACTA, 2005). En raison de l'exposition continue des organismes vivants à des risques dangereux susceptibles de causer diverses maladies, ces composés chimiques se propagent dans l'environnement par la contamination des aliments, des boissons, de l'air et des produits du sol. (Toumi, 2013 ; Pandey & Mohanty, 2015).

Le cerveau est une composante essentielle du corps qui fonctionne comme un système de coordination et de régulation des nombreuses parties du corps. Tout ce qui était mauvais était causé par un stress physique, physiologique et chimique. (Pirrekamina 2013).

Au potentiel d'affecter sérieusement l'organisme entier. On pense également que le cerveau est beaucoup plus sensible au stress oxydatif que les autres organes du corps parce qu'il consomme beaucoup d'oxygène, a beaucoup d'acides gras polyinsaturés (AGPI), et a de faibles niveaux d'enzymes antioxydants. (Aurélie. G, 2015).

Le terme « stress oxydatif » désigne un déséquilibre entre les systèmes antioxydants et oxydants et les capacités d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire : soit en augmentant la génération de ROS (Reactive Oxygen Species) ou de RNS (Reactive Nitrogen Species), soit en diminuant les mécanismes de défense, soit par la combinaison des deux situations, (Kebieche et al., 2009 ; Agarwal et al., 2012 ; Ramriez et al., 2016).

Pendant longtemps, les remèdes naturels, en particulier les plantes médicinales, ont constitué le pilier. (OMS, 2002). En raison de leur abondance dans les processus métaboliques secondaires, les plantes médicinales ont été utilisées comme remèdes pour diverses maladies depuis longtemps. Ils sont considérés comme la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique de 150 maladies de différents types. (Mozouloua, 2004).

Quercétine : Le composé le plus représentatif de la famille des flavonoïdes, la quercétine, a été associé à un certain nombre d'avantages potentiels pour la santé, y compris les propriétés antioxydantes, la prévention du cancer, anti-inflammatoires et cardioprotectrices. (Boots et al., 2008).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet toxique de cyperméthrine et de valider l'effet antidote de quercétine chez les rats.

Ce travail est divisé en deux parties. La première partie est consacrée à la synthèse bibliographique qui comporte deux chapitres. Le premier chapitre concernant la neurotoxicité des pesticides et le deuxième chapitre concernant la quercétine et leur effet antioxydant. La deuxième partie est consacrée à la partie expérimentale qui contient la partie des matériels et méthodes utilisées durant ce travail et la partie des résultats et discussion qui contient la présentation des résultats et leur interprétation en se basant sur ce qui était dit dans la partie bibliographique.

A la lumière de ces données, l'idée de notre travail, dans le cadre de cette étude est de répondre à ces questions :

- Quel est l'effet toxique de cyperméthrine sur le système nerveux chez les rats ?
- Y'a-t-il un effet protecteur de quercétine contre cette toxicité chez les rats ?

Partie théorique

***Chapitre 01 : Neurotoxicité des
pesticides cyperméthrine***

1.pesticide

1.1. Généralités sur les pesticides

Le terme « pesticide », dérivé du mot « ravageurs » en anglais, fait référence aux produits chimiques actifs. Le terme « pesticide » est fréquemment utilisé pour décrire les produits agricoles utilisés pour lutter contre les ravageurs. Ce sont des substances qui sont chimiques ou biologiquement conçues pour attaquer et éradiquer les parasites et les espèces animales nuisibles, ou les créatures qui nuisent à l'approvisionnement alimentaire, les produits agricoles, les produits du bois, ou les organismes pathogènes (comme les champignons) (**Christoph, 2017**).

1.2. Classification de pesticides

Les pesticides peuvent être classés selon leur cible, leur structure ou leur mode d'action. Ils peuvent également être classés en fonction de leur toxicité humaine.

1.2.1 Par cible

Les principales classes de pesticides utilisés dans la culture des fruits et légumes sont les fongicides, qui sont utilisés pour traiter les maladies cryptogamiques et fournir une excellente protection contre la croissance des parasites de champignon et la croissance saine des plantes, et les insecticides, qui sont des biocides destinés à éradiquer les insectes. Ils agissent en provoquant un dysfonctionnement physiologique au niveau moléculaire ou cellulaire pour inhiber ou entraver la reproduction. Après les insecticides, les herbicides sont les plus utilisés. Ils sont conçus pour empêcher les intrus de concurrencer les plantes que vous essayez de protéger en ralentissant leur croissance(**Periquet et al, 2004**).

1.2.2 Par groupe chimique

Selon leur composition chimique et la composition chimique de la matière active, les pesticides peuvent appartenir aux familles organochlorés, organophosphorés, organotaxies, carbamates, benzimidazoles, triazoles et/ou autres. Plus d'un million d'ingrédients actifs de pesticides sont homologués à l'échelle mondiale et appartiennent à plus d'une centaine de familles chimiques différentes (**Bettiche, 2016**).

1-2-3 selon leur mode d'action

- ✓ Pesticides agissant sur le système nerveux : il y'a trois action, Action sur la synapse agissante et les neuromédiateurs, Action sur la transmission axonale, Action inhibitrice sur la prise de nourriture Pyridine-azométhrine (**Calvet et al.2005**)
- ✓ Pesticides agissant sur la respiration : Inhibition du transport des électrons dans la mitochondrie Roténone, phénoxy-pyrazoles, pyrazol-carboxamides, pyridazinone, quinazolines (**Calvet et al. 2005**)
- ✓ Pesticides interférant sur la mise en place de la cuticule : Inhibition de la chitine Benzoyl-urées Agoniste de l'ecdysone Benzhydrazides Blocage d'hydroxylation de l'ecdysone Thiadiazines Analogue de l'hormone juvénile Méthoprène Mimétique de l'hormone juvénile Fénoxy-carbe Dérivés des pyridines (**Calvet et al. 2005**)

1.2.4 Selon leur toxicité pour l'humain

L'Organisation Mondiale de la Santé classe 5 pesticides selon leur risque pour les humains (**Calvet et al., 2005**)

Tableau 01 : classification des pesticides

<i>Classe de pesticide</i>	<i>Leur risque</i>
- <i>Extrêmement dangereux</i>	La DL50 pour le rat (mg / kg de poids corporel)est<5 mg pour l'ingestion orale est<50 mg pour la voie cutanée
- <i>Très dangereux</i>	DL50 pour le rat est comprise entre 5 à 50 mg pour l'ingestion orale et 50-200 mg par voie cutanée
- <i>Modérément dangereux</i>	DL50 est comprise entre 50- 2000 mg pour l'intoxication par voie orale et de 200 à 20.000 mg pour l'intoxication par voie cutanée.
- <i>Légèrement dangereux</i>	DL50 plus de 2000 mg pour l'intoxication par voie orale et cutanée.
- <i>Susceptibles</i>	Présenter un risque aigu, la DL50 est supérieure à 5000mg.

1.3 Les utilisations des pesticides

1.3.1 En agriculture

Les pesticides protègent les cultures contre les maladies (comme les champignons), les insectes et les plantes défavorables. Ces agressions, qui peuvent se produire à n'importe quel stade de la culture, nuisent à la fois à la quantité et à la qualité des récoltes. Leur utilisation a permis une plus grande régularité des récoltes. Aujourd'hui, ne pas utiliser de pesticides entraînera inévitablement une forte baisse des rendements, avec la possibilité que la production mondiale soit insuffisante pour répondre à la demande et les répercussions économiques qui pourraient en découler (fortes hausses de prix pour les consommateurs). Même "l'agriculture biologique" fait une utilisation extensive de certains produits à cette fin, et ces produits sont tout aussi nocifs pour la santé humaine que ceux utilisés dans l'agriculture conventionnelle (**christophe.2018**).

1.3.2 En domestique

Les pesticides sont utilisés dans les maisons pour lutter contre une vaste gamme de ravageurs, y compris les parasites comme les tiques, les mauvaises herbes, les « nuisibles » comme les insectes volants et rampants et les insectes perceurs de bois (**INERIS. 2016**).

1.3.3 En médecine

Des études épidémiologiques récentes suggèrent que les pesticides pourraient jouer un rôle dans le développement de maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Dans la famille des pesticides, les insecticides sont souvent les plus blâmés pour leur nature neurotoxique. Cependant, leurs mécanismes neurotoxiques et leurs effets sur la santé publique sont encore peu étudiés (**Steeve. H et al.,2013**).

1.4. Types de toxicité des pesticides

Il y'a trois types de toxicité des pesticides

1.4.1 toxicité aigüe ou subaiguë

La toxicité immédiate est la suivante. Elle est le résultat final de l'absorption du produit après une ou plusieurs doses sont prises en même temps ou sur une période de temps. La toxicité aiguë ou subaiguë entraîne des changements dans l'état morphologique et physiologique de la personne qui peuvent entraîner la mort. Dans ce type d'intoxication, les réactions peuvent inclure des difficultés respiratoires, des maux de tête, un inconfort oculaire, des problèmes d'estomac ou même des problèmes de peau (**LAIFA Adel**).

1.4.2 Toxicité sub-chronique

Ce type, aussi appelé toxicité à court terme, résulte de l'absorption des doses au fil du temps et comporte un risque d'intoxication (**LAIFA Adel**).

1.4.3 Toxicité chronique

La toxicité chronique ou à long terme est causée par l'absorption du pesticide et/ou de son produit métabolique souvent négligée (effet cumulatif). Cette toxicité entraîne des difficultés respiratoires, des maux de tête, un inconfort oculaire et des problèmes gastro-intestinaux parfois irréversibles. La toxicité chronique est souvent le résultat de l'ingestion répétée par l'organisme de résidus de pesticides dangereux ou de leurs sous-produits toxiques au fil du temps. L'intoxication à long terme peut causer des maladies graves comme la paralysie, le cancer, la perturbation des fonctions reproductrices et des lésions du foie et du système nerveux (**LAIFA Adel, 2007**).

1.5 Toxicité des pesticides

1.5.1 Sur la santé

Certains effets des composés phytopharmaceutiques sur la santé humaine ont été mis en évidence par des effets immédiats (aigus). Ensuite, des études épidémiologiques ont examiné les liens entre l'exposition aux pesticides, en particulier dans un contexte professionnel, et la possibilité de développer des troubles cancéreux, neurologiques, voire reproductifs. Il en est résulté un resserrement des exigences nationales et européennes en matière d'autorisation des pesticides et d'interdiction des produits chimiques les plus dangereux. Bien que les sources professionnelles d'exposition aux pesticides soient directement liées au travail pour lequel elles sont utilisées (production, manipulation de cultures ou d'animaux, etc.), le grand public est principalement exposé à la contamination de l'environnement et des aliments (**baldi et al, 2013**)

1.5.2 Sur l'environnement

L'utilisation des pesticides a une incidence sur diverses composantes environnementales. Ces produits chimiques causent une pollution quasi universelle des eaux de surface et des eaux souterraines continentales. L'information sur la contamination du sol et de l'air est encore fragmentaire. Cependant, les données recueillies démontrent que les pesticides sont présents dans toutes les matrices atmosphériques et que des exemples précis de contamination du sol (comme le cuivre et le chlordécone) sont bien connus et documentés (**Van Der et Hayo,1997**)

1.6 pyréthriinoïdes

Les insecticides ayant le meilleur rapport efficacité/toxicité sont les produits d'une synthèse chimique complexe qui imite la structure et la fonction biologique des molécules naturellement présentes dans une variété de chrysanthème. Ce Sont des analogues synthétiques d'alcaloïdes naturels largement utilisés en agriculture (bouchala.2020).

1.6.1 Classification

Deux groupes de pyréthriinoïdes selon la teneur en éthanol Les pyréthrines de type I et de type II sont présentes.

Tableau 02 : Classificationpyréthriinoïdes de type I(Bouchala.2020)

Pyréthriinoïdes de type I	Groupement
Pyréthriinoïdes de 1ère génération	✓ Alléthrine ✓ Bioalléthrine ✓ Tétraméthrin
Pyréthriinoïdes de 2ème génération	✓ Perméthrine ✓ Phénanthrène

Tableau 03 : Classification pyrèthrioides de type II(Bouchala.2020)

Pyréthriinoïdes de type II	Groupement
Noyau cyanophénoxybenzyle	✓ Cyperméthrine ✓ Cyfluthrine ✓ Cyhalothrine ✓ Deltaméthrine

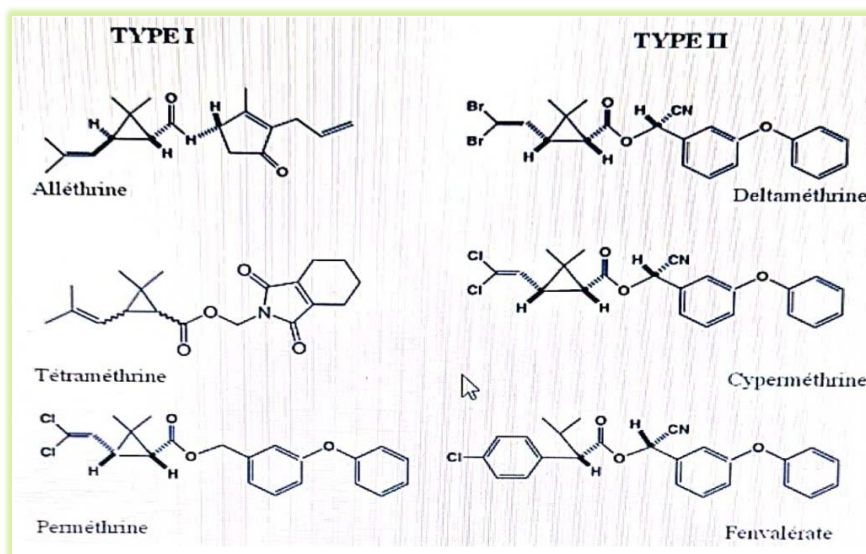


Figure 01 : Exemples des insecticides appartenant aux types I et II des pyréthrinoïdes (pyabalo.2021).

1.6.2. Mode d'action

Les pyréthrinoïdes sont des molécules lipophiles qui réagissent au toucher après avoir pénétré la cuticule des arthropodes. Ces substances modifient la perméabilité des toiles sodiques en adhérant aux récepteurs voisins. Le potentiel de dépolarisation de l'action est allongé par l'ouverture de ces canaux. Ce mécanisme apparaît lorsque les motoneurones périphériques sont endommagés et se caractérise par une phase intense d'excitation de l'insecte et une incoordination motile. L'effet Knock Down (KD) paralyse l'insecte et ne se manifeste que lorsque le premier ganglion du système nerveux central est attaqué. Cette paralysie est rare puisque les insectes paralysés ont encore d'importantes fonctions respiratoires. Après un certain temps, les insectes paralysés peuvent retrouver leurs fonctions motrices. La quantité d'insecticide reçue par l'insecte déterminera si la paralysie est réversible ou non ; un effet sur le foie se produit sur une quantité particulière d'insecticide. La principale voie de pénétration des pesticides pour les stomoxes qui entrent en contact avec les supports traités correspond au tarsi. Pendant la prise de sang, les morceaux buccaux des stomoxes entrent également en contact avec la peau (Nicolas, E. 2016).

1.6.3. Exemple sur les pyréthrinoïdes cyperméthrine

Une substance chimique synthétique appelée cyperméthrine, utilisée comme insecticide, fait partie de la famille des pyréthrinoïdes. Cet insecticide, avec la formule chimique $C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$, existe sous

forme de liquide visqueux jaune-brun qui n'est que faiblement soluble dans l'eau (0,009 mg.L⁻¹ à 20°C) et est généralement soluble dans les solvants organiques. Le composé actif cyperméthrine a un large éventail d'applications et est efficace contre les insectes volants et rampants. Il fonctionne à la fois par contact et par ingestion (INERIS, 2016).

1.6.4 caractéristiques physico- chimiques

Tableau 04 : propriétés physico_chimiques de cyperméthrine

Dangers physiques	Formule : C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃
On ne le sait pas.	Masse moléculaire : 416.3
Dangers chimiques	Décomposition à 220°C
se décompose au-dessus de 220 degrés.	Point de fusion: 60-80°C
Il émet des vapeurs toxiques, y compris des vapeurs de cyanure d'hydrogène.	Densité relative (eau = 1): 1.1
	Solubilité dans l'eau: insoluble
	Pression de vapeur, Pa à 20°C: <10
	Coefficient de partage octanol/eau

Il y a 8 isomères dans la cyclométrie, dont 4 sont cis et 4 sont trans. Les mélanges suivants de cyperméthrine sont disponibles sur le marché : alpha-cyperméthrine, bêta-cyperméthrine, thétacyperméthrine et zêta-cyperméthrine. Ces mélanges ont des rapports cis/trans variables (INERIS, 2016).

1.6.5 Mécanisme d'action

Le mode d'action de la cyperméthrine est comparable à celui des organochlorés. Ils agissent sur la membrane des cellules nerveuses en empêchant les portes ioniques du canal sodique de se fermer pendant la dépolarisation, ce qui entrave considérablement la transmission des impulsions nerveuses, conduisant à des membranes qui dépolarisent spontanément ou se déchargent à plusieurs reprises. En faibles quantités, les insectes et autres arthropodes connaissent une hyperactivité. De fortes concentrations les paralysent et meurent. Les cellules nerveuses et sensorielles sensibles sont particulièrement répandues. La cyperméthrine produit des cyanhydrines, qui sont ensuite décomposées en cyanures (surbhi et payal,2021).

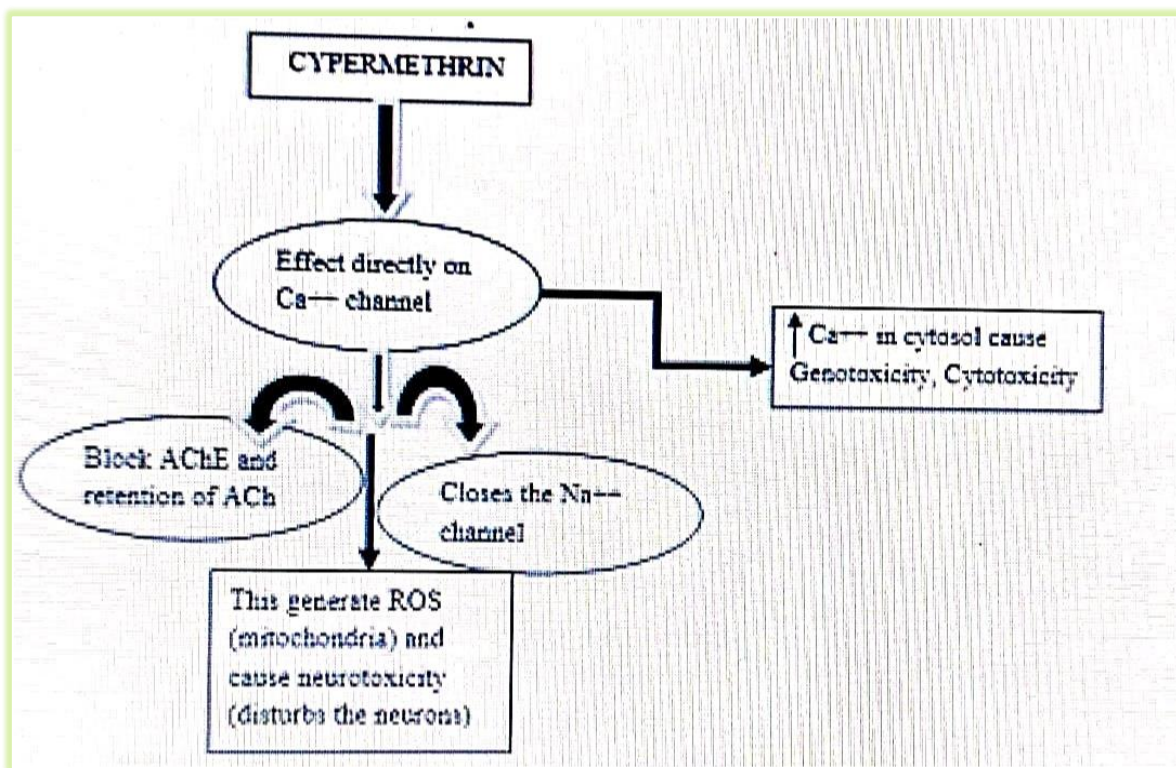


Figure (02) : Mécanisme d’action de Cyperméthrine (surbhi et payal,2021)

2. Neurotoxicité

2.1 Généralité sur le système nerveux des mammifères

Le système nerveux est divisé en deux parties principales qui sont étroitement liées entre elles. Les centres supérieurs qui contrôlent l’ensemble du système nerveux sont rassemblés dans une masse axiale qui est logée dans les cavités osseuses du crâne et du rachis. Ils Fortifier le système nerveux central, composé de l’encéphale volumineux et du moelle éponyme. Les méninges crâniennes et raciales qui entourent le système nerveux central définissent une zone remplie de liquide céphalo-rachidien.

De nombreuses extensions du système nerveux central, connues sous le nom de nerfs crâniens ou raciaux, qui sont réparties dans tout le corps et composent le système nerveux périphérique, sont causées par cela. (Collin B, 2003 ; Dyce K.M et al, 1969).

2.2 Définition

Le système nerveux (S.N) est un système organique qui assure la transmission de l'information entre le cerveau, la moelle épinière et le reste du corps à travers les nerfs

Description du système nerveux

Le S.N comprend :

- **L'Encéphale** : Il est formé du Cerveau, du Cervelet et du Bulbe Rachidien.

Il se trouve dans le crâne.

- **La Moelle Epinière** : C'est une extension de l'encéphalon qui se loge dans la colonne vertébrale.
- **Les Nerfs** : Tous les organes du corps sont reliés à l'encéphale et à la moelle épinière par des filaments.

Il y a deux sortes de nerfs : les nerfs crâniens qui partent de l'Encéphale et les nerfs rachidiens qui partent de la Moelle Épinière (Adolf faller, pierre sprumont et all.. 2007)

2.3 Anatomie du cerveau

2.3.1 Histologie

Le groupe de systèmes qui maintient l'équilibre dans le corps est connu comme le système nerveux (SN). Il est divisé en deux systèmes : centrale (SNC) et périphérique (SNP), Il se compose principalement de tissu nerveux, qui est extrêmement complexe et composé de deux types de cellules : les gliocytes, dont la fonction est de protéger les neurones, et les neurones, qui produisent, conduisent et transmettent des signaux. (Vibert et al. 2005).

- **Le SNC** : Le centre de régulation et de communication de cet organe est constitué de l'encéphale et de la moelle épinière.
- **Le SNP** : c'est la ligne de communication entre le SNC et l'organisme, et est situé à l'extrémité de SNC. Il est formé principalement des nerfs (crâniens et spinaux) issus de l'encéphale et de la moelle épinière qui comprend deux types de voies (Marieb, 2005).

Malgré sa complexité, le système nerveux n'est composé que de deux principaux types de cellules : les neurones et les cellules gliales (Marcos et al. 2007).

- **Cellules gliales**

Représentent 50% du volume cérébral. Contrairement à la grande majorité des neurones, les cellules gliales peuvent se diviser par mitose. Ils exercent diverses fonctions : guide de migration,

développement neuronal, myélinisation, compartimentalisation, soutien, homéostasie ionique, régulation du pH, recyclage des neurotransmetteurs, défense immunitaire, et plasticité synaptique... (MARCOS et al.2007).

Il existe deux classes de cellules gliales identifiées. Les cellules microgliales ainsi que les cellules microgliales. De plus, les cellules gliales peuvent être distinguées selon qu'elles sont situées dans le système nerveux central ou à la périphérie du système nerveux (Marcos et al.,2007).

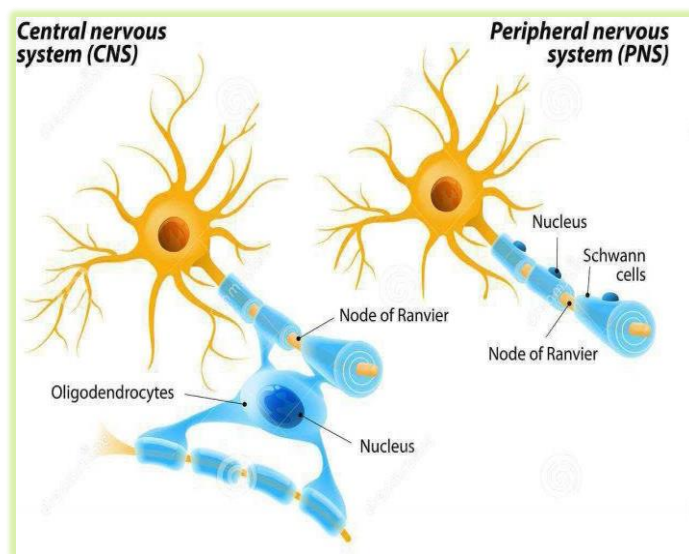


Figure 03 : Structures et formes des cellules gliales

(Jean-François et al., 2005)

- **Neurone** Le neurone est un type distinct de cellule qui constitue une partie du tissu nerveux avec des cellules gliales. L'unité fonctionnelle du système nerveux est le neurone. Les cellules gliales soutiennent et nourrissent les neurones, et elles jouent également un rôle en facilitant la formation de nouvelles connexions. Le nombre de cellules gliales dans le cerveau est environ neuf fois plus.

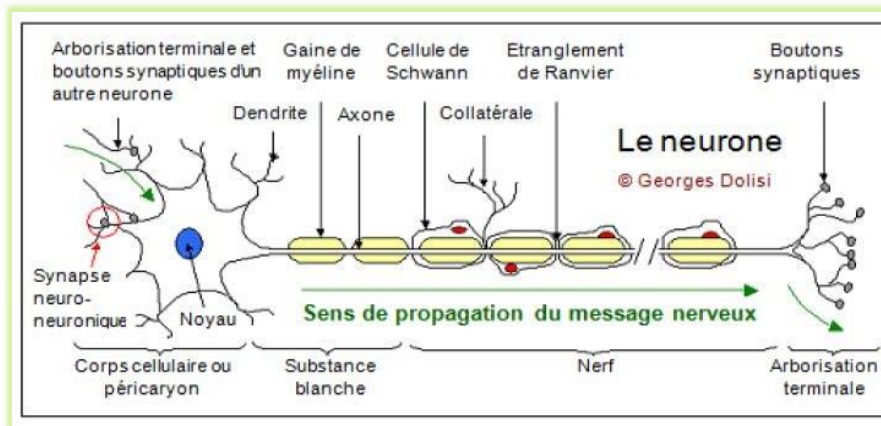


Figure 04 : structure cellulaire d'un neurone (Jean-François *et al.*, 2005).

Le nombre de cellules gliales dans le cerveau est environ neuf fois plus grand que le nombre de neurones. Le nombre de neurones dans le système nerveux humain est estimé à 100 milliards. La transmission d'un signal appelé "signal influx nerveux" est assurée par les neurones. (CAILLOCE, 2009).

Nous n'intéresserons qu'au système nerveux central intracrânien dans cette étude, en particulier le cerveau et l'encéphale.

2.3.2 L'anatomie de l'encéphale

L'encéphale se compose de trois parties principales : l'isthme encéphalique, ou tronc cérébral, qui étend la couche épidermique, le cervelet, qui occupe l'espace derrière le crânium, et le cerveau, qui est divisé en deux hémisphères. L'encéphale peut également être divisé en cinq domaines : le télencéphale, diencéphale, mésencéphale, metencéphale, et myélocéphale. (Fuhrer.L *et al.*, 2007)

Il est divisé en deux hémisphères. L'encéphale peut également être divisé en cinq domaines : le télencéphale, diencéphale, mésencéphale, metencéphale, et myélocéphale. (Fuhrer.L *et al.*, 2007)

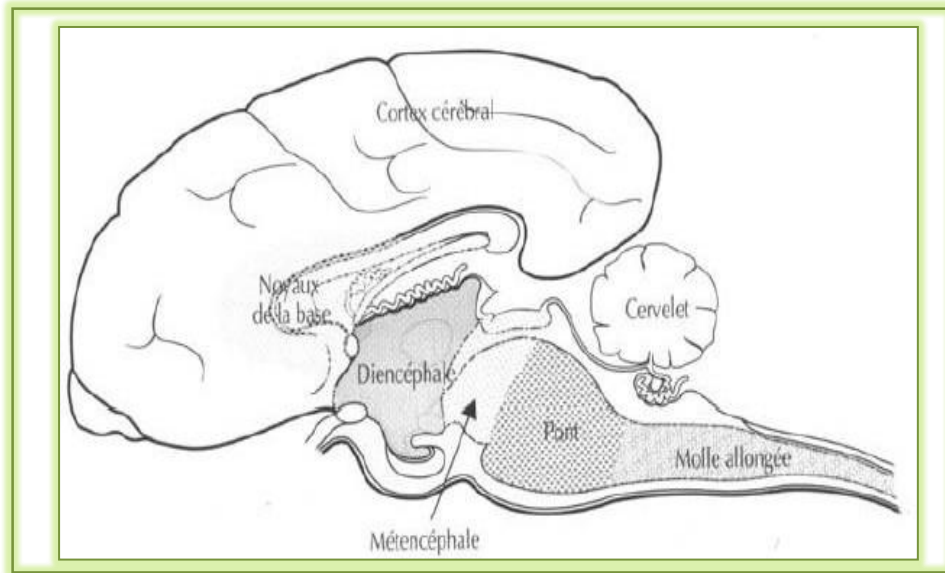


Figure 05 : Sub divisions Principales de l'encéphale.

2.3.3 Anatomie du cerveau

Partie la plus importante de l'encéphale, le cerveau est composé de deux hémisphères qui ne sont reliés que par leur corps central, qui est constitué d'une substance blanche composée de faisceaux de fibres nerveuses. Chaque corps hémisphérique est composé de plusieurs lobes qui sont ensuite divisés en différentes aires, dont chacun joue une fonction particulière. Le cortex, une substance composée des corps cellulaires des neurones et entourant la matière blanche, est la couche externe du cerveau. (Auréli.G, 2015).

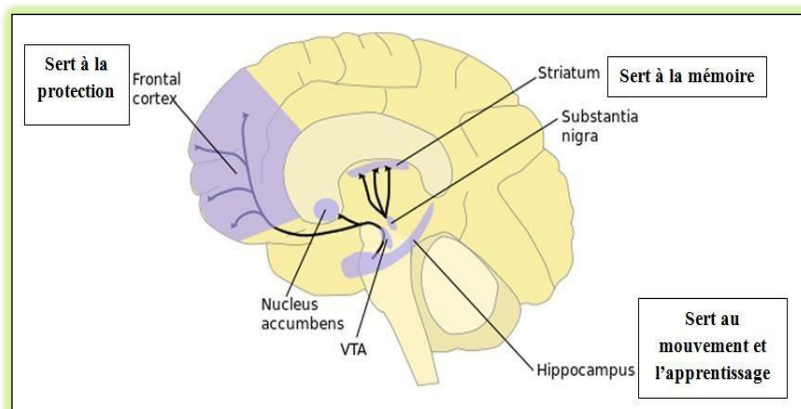


Figure 06 Anatomie et grandes fonctions du cerveau, (Fein et Cardenas, 2015 ; Clarke et Adermark, 2015 ; Kubik et Philbert, 2015).

2.4 Physiologie du cerveau

Le SN détecte de nombreuses stimulations externes et internes et répond rapidement avec une coordination extrêmement élevée ; les signaux électriques sont constitués de potentiels d'action qui se propagent rapidement d'un neurone à l'autre ou d'un neurone à une cellule effectrice, respectivement. **(Dong et al. 2015).**

2.4.1 La synapse

La synapse (du grec. syn = ensemble; haptain = toucher, saisir; c'est-à-dire connexion) Le terme "synapse" désigne une zone de contact fonctionnellement établie entre deux neurones ou entre un neurone individuel et un autre type de cellule (par exemple, cellules musculaires squelettiques, récepteurs sensoriels). Elle s'assure qu'un potentiel d'action qui est déclenché dans le neurone pré-synaptique est converti en un signal dans la cellule post-synaptique. Pour certains types de cellules, comme les cellules pyramidales, on estime que près de 40 % de la surface de la membrane est recouverte de synapses. **(MARCOS et al. 2007).**

2.4.1.1 La synapse chimique

L'information est transmise par neurotransmetteurs dans les synapses chimiques. C'est pourquoi on parle de chimie ; le message serait transmis par des neurotransmetteurs. En outre, ces synapses sont asymétriques plutôt que symétriques. Cela signifie qu'elles ne sont pas produites par tous les neurones exactement de la même manière. Ils sont également unidirectionnels, ce qui signifie que le neurone qui reçoit la transmission synaptique ne peut pas transmettre l'information au neurone qui l'envoie. Il y a des caractéristiques uniques des synapses chimiques. Par exemple, elle a une plasticité considérable. Les synapses plus actives transmettront l'information plus efficacement, en d'autres termes. Par conséquent, cette plasticité permet de s'adapter aux changements environnementaux. Notre système nerveux est intelligent, et la communication via les canaux que nous utilisons fréquemment prédomine. **(Article et réflexions sur le bonheur, la peur et autres aspects de la psychologie -2012-2022)**

2.4.1.2 La synapse électrique

Les courants locaux transmettent l'information dans les synapses électriques. En outre, il n'y a pas de délai synaptique (le temps nécessaire pour que la connexion synaptique se forme). Les caractéristiques de ces synapses diffèrent de celles des synapses chimiques. Par conséquent, elles

sont symétriques, biréfringentes et ont peu de plasticité. Cette dernière implique que l'information est toujours transmise de la même manière. Par conséquent, chaque fois qu'un potentiel d'action est généré dans un neurone, il est répliqué dans la cellule suivante (**Article et réflexions sur le bonheur, la peur et autres aspects de la psychologie -2012-2022**).

2.5 La neurotoxicité des pesticides

Après absorption, la majorité des insecticides sont activés en fonction de leur toxicité ou détoxifiés par des oxydations, des hydrolases ou des transferts hépatiques, dont l'activité peut être augmentée ou diminuée en fonction de l'expression de polymorphismes génétiques. Des recherches récentes ont établi un lien entre la famille de gènes paraoxonase (PON) et la sensibilité génétique d'une personne. La paraoxonase 1 (PON1) est une sérique estérase/lactonase qui n'apparaît qu'à la surface des lipoprotéines de haute densité (HDL). Cette protéine est bien connue pour sa capacité à hydrolyser les composés organophosphorés. De nombreuses études indiquent que le PON1 peut jouer un rôle critique dans la prédisposition génétique au développement de maladies neurodégénératives provoquées par l'exposition aux pesticides. En effet, en inhibant l'estérase acétylcholinique, les insecticides organophosphorés provoquent une exocytose significative de l'acétylcholine, qui provoque une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques et peut entraîner la mort de la cellule par excitotoxicité. En milieu physiologique, le PON1 décompose les composés organiques du phosphore et protège l'organisme contre la synthèse excessive d'acétylcholine. Des données in vitro récentes ont cependant montré que le système cholinergique n'est pas le seul à avoir été affecté, car d'autres organophosphorés, comme le chlorpyrifos et le diazinon, peuvent être toxiques à de faibles concentrations sans affecter la sécrétion cholinergique. La détoxification des produits organophosphorés chimiquement produits, tels que le parathion et le chlorpyrifos, implique le PON1. Il existe un polymorphisme génétique important de PON1 chez l'homme. Plusieurs variantes, dont L55M et Q192R, sont imposées comme les allèles les plus intrigants. Le PON1-L55M entraînerait une baisse de la concentration enzymatique, tandis que le PON1-Q192R aurait un impact sur l'activité hydrolytique de l'enzyme. La mutation PON1-L55M provoque un défaut de détoxification qui peut augmenter la sensibilité aux composés organophosphorés. En outre, il y a trois paralogues du gène PON qui sont situés sur le chromosome 7 et dont les protéines ont une activité hydrolytique contre de nombreux xénobiotiques. Certaines études suggèrent que les polymorphismes

PON1, PON2 et PON3 peuvent être liés à la maladie d'Alzheimer et à la sclérose latérale amyotrophique, malgré les données contradictoires qui ont été publiées(**médecine / sciences2013**).

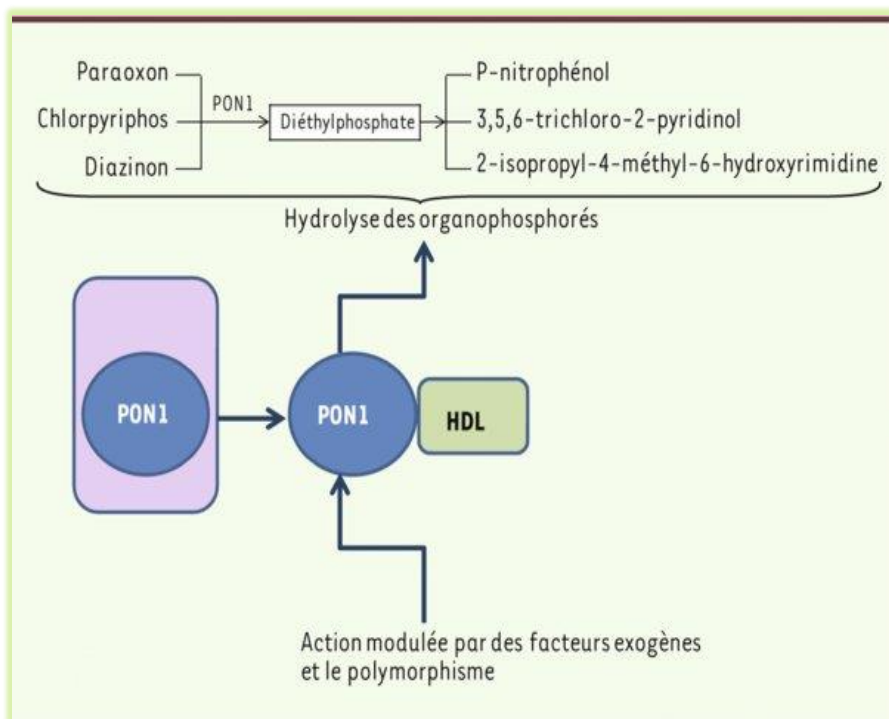


Figure 07 : Effet de (PON1) sur l'hydrolyse des pesticides.(médecine / science 2013)

3. stress oxydant

3.1. Généralité sur le stress oxydant

Le syndrome de stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la génération de radicaux libres (Lü et al,2010 ; Uno et al, 2010). Le corps a des enzymes antioxydantes qui sont génétiquement programmées pour s'adapter à un dosage raisonnable de radicaux d'oxygène. Selon la situation, le stress oxydatif peut être la cause profonde ou l'une des causes des maladies. Mais il pourrait aussi être le résultat de certains problèmes métaboliques. Par conséquent, il est crucial pour un biologiste d'être en mesure de reconnaître et de suivre ce phénomène, notamment pour pouvoir évaluer comment fonctionnent les traitements anti-oxydants. (A.Favier, 1997).

3.2 Radicaux libres

Les composés connus sous le nom de "radicaux libres" ont une structure électronique qui est déséquilibrée (Li et al, 2016 ; Dasgupta et Klein, 2014), leur donnant un niveau élevé de réactivité envers leurs constituants organiques et les structures cellulaires (Berger, 2006 ; Fontaine, 2007). Ils se développent inévitablement avec le métabolisme de l'énergie et par une variété d'autres voies. Ils soutiennent généralement la santé des mammifères et leur bon fonctionnement, mais leur excès peut être nocif (Valko et al, 2007).

3.3 Origine et destinée des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Notre compréhension des mécanismes biologiques a été complètement modifiée par la découverte d'espèces chimiques radicales qui sont naturellement présentes dans le corps. Ces radicaux libres sont produits par une variété de mécanismes physiologiques parce qu'ils sont bénéfiques pour le corps dans une quantité raisonnable. Cependant, la production peut devenir excessive ou résulter de toxines exogènes, et le corps doit se protéger en utilisant divers systèmes antioxydants. **(Ozougwu, 2016).**

Dans les circonstances normales de la vie quotidienne, les radicaux libres sont produits en petites quantités, comme les guérisseurs de tissus ou les sous-produits de réactions enzymatiques ou défensives. Cette génération physiologique est précisément contrôlée par des mécanismes de défense qui sont également adaptés au niveau des radicaux présents. **(A. Favier, novembre-décembre 2003).**

En réalité, le dioxygène est une molécule bi-radicalaire. Elle a en fait deux électrons célibataires dans deux orbitales différentes. Malgré la capacité de capturer quatre électrons, les capacités oxydantes du dioxygène sont fortement limitées par une barrière chimique importante.

Il est capable de capturer un électron pour produire le superoxyde de radical modérément réactif O_2^- en présence de rayonnement, de métaux ou d'enzymes **(Roussel AMNéve J, Hininger I, 2005).**

3.4 Mécanismes de formation des espèces réactives d'oxygène (ERO)

3.4.1 L'oxygène singulet :

Il représente l'état excité de l'oxygène moléculaire en utilisant des électrons périphériques avec des spins antiparallèles. En présence de molécules riches en électrons, il est extrêmement instable et réactif. L'énergie est transférée d'un photosensibilisateur dans un triple état excitonique à l'oxygène pour produire l'oxygène seul. Il se forme principalement au cours de processus physico-chimiques, tels que ceux impliquant des réactions de rayonnement UVA.

3.4.2 Anion superoxyde $\bullet\text{O}_2^-$:

Lorsque l' O_2 est réduit en mono électrons pendant la respiration mitochondriale, l' $\text{O}_2^{\bullet-}$ est le résultat final. Il réagit très lentement avec les molécules biologiques et est relativement stable.

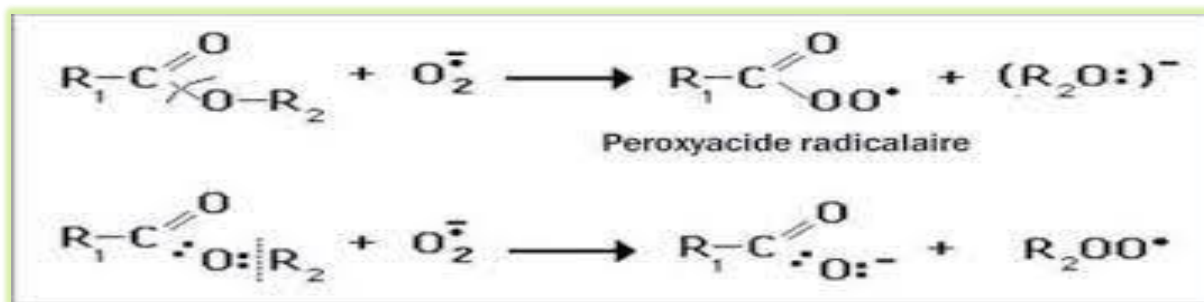
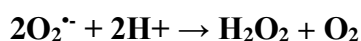


Figure 08 : Réactivité de l'anion superoxyde.

Il a une personnalité nucléaire, mais en raison de la concurrence entre les réactions de réduction et de démontage, il a une courte durée de vie dans les environnements humides.

3.4.3 Péroxyde d'hydrogène H_2O_2 :

Il a à la fois des propriétés oxydantes et réductrices, et n'est pas très réactif en l'absence de métaux de transition. La principale production de H_2O_2 résulte de la dismutation de l' $\text{O}_2^{\bullet-}$ par le superoxyde dismutase selon cette réaction :



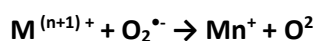
Le peroxyde d'hydrogène se propage rapidement dans les membranes cellulaires. Il est probable qu'il sera converti en O_2 et H_2O par l'activité de la catalase, soit directement après interaction avec certaines biomolécules, soit indirectement en servant de précurseur aux radicaux hydroxyles OH^\bullet (Bensakhria, A, 2018).

3.4.4 Radical hydroxyle OH^\bullet

Elle est l'espèce la plus réactive. Elle peut être produite de plusieurs façons

- La réaction de Fenton :

Décomposition de H_2O_2 en présence de métaux M^{n+} tels que Fe II, Cu I, Co II, Ti III ou Cr V selon la réaction suivante :



- **La réaction d'Haber-Weiss :**

En fonction de la réaction suivante, H_2O_2 et $\text{O}_2^{\bullet-}$ entrent en interaction :



3.5 Maladies liées au stress oxydant

Le stress oxydatif est impliqué dans un grand nombre de maladies comme un facteur qui initie ou est lié aux difficultés du développement. La variété des effets médicaux de ce stress n'est pas surprenante car, en fonction de la maladie, ils seront localisés à un type particulier de tissu et de cellule, comprendra différentes espèces radicales, et sera lié à d'autres facteurs variables ainsi qu'aux aberrations génétiques uniques d'une personne. La majorité des maladies provoquées par le stress oxydatif se manifestent avec l'âge parce que le vieillissement affaiblit les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres (**Sohal R.S., Mockett R.J, 2002**).

Grâce à la découverte de molécules biologiques anormales, le stress oxydant sera la principale cause de nombreuses maladies, y compris le cancer, les cataractes, la sclérose amyotrophique latérale, le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'œdème pulmonaire et le vieillissement accéléré. Par conséquent, les liens entre le stress oxydatif et le cancer semblent très étroits, les radicaux libres jouant un rôle dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, le développement de lésions ADN, l'amplification de signaux prolifératifs et l'inhibition des tumeurs-gènes suppresseurs comme p53.

Le stress oxydant est un autre élément qui peut contribuer au développement de multiples maladies, dont le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (**Montagnier L., Olivier R., Pasquier C, 1998**).

L'apparition d'autres facteurs athérogènes, comme une résistance accrue à l'insuline et une prolifération accrue des fibres lisses, est également influencée par le stress oxydatif. L'impact de l'homocystine, un facteur de risque récemment identifié, s'explique en partie par la production de radicaux libres au cours de son processus métabolique.

Les principaux facteurs contributifs à ce stress oxydatif sont soit nutritionnels dans la nature, comme dans le cas de carences en vitamines et oligo-éléments, soit accidentels dans la nature, comme dans le cas de l'inflammation ou de l'exposition aux xénobiotiques prooxydants, ou génétiques dans la nature. Le plus souvent, la combinaison de ces nombreux facteurs mènera à un mécanisme pathogène.

La plus grande responsabilité reste celle des radicaux libres évidences dans les maladies directement induites par des anomalies d'un gène antioxydant. On a observé plusieurs mutations du superoxyde dismutase Cu Zn sous forme familiale d'une maladie neurologique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (**Alain Favier, 2003**).

3.6 Défenses antioxydantes : Comment pouvez-vous combattre le stress oxydatif

Les organismes vivants ont des mécanismes de défense qui les protègent contre les effets de l'ERO afin de contrôler la synthèse continue de l'ERO.

Il est difficile de classer les antioxydants car ils peuvent réagir à différents stades du processus d'oxydation et ont plus d'un mécanisme d'action, mais en général, trois catégories principales (**Silva et Coutinho, 2010**), peuvent être établies :

3.6.1 Antioxydants endogènes

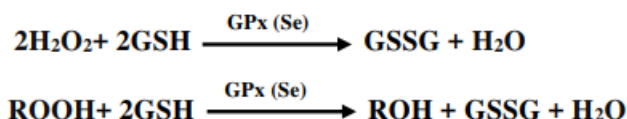
Notre corps élaboré des enzymes ou des protéines antioxydantes à l'aide de minéraux spécifiques. Ils sont toujours présents dans le corps, mais à mesure que nous vieillissons, nous en produisons moins. Ils peuvent être enzymatique et non enzymatique.

3.6.1.1 Systèmes antioxydants endogènes enzymatiques

Les enzymes antioxydantes les plus connues sont la glutathion peroxydase (GPx), la catalase, le superoxyde dismutase (SOD). La fonction de ces enzymes est de convertir les radicaux libres en composés inactifs. Ces enzymes sont liées à des substances comme le zinc, le sélénium, le cuivre ou le manganèse, ce qui leur permet d'exercer leur activité. (**Agrawal et al., 2012**); **Ishihara et al., 2015**).

- **Glutathion peroxydase (GPx)**

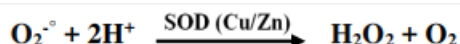
La sélénoprotéine connue sous le nom de GPx réduit les peroxydes en présence de son substrat particulier, le glutathion réduit (GSH) (**Favier, 2003 ; Fontaine, 2007**).



Sa fonction principale est d'éliminer les peroxydes lipidiques produits par le stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx est efficace en cas de déficit majeur en sélénium, ce qui en fait un bon indicateur de cette négligence. (**A, Jacobs D, Steffes M, et al., 2007**).

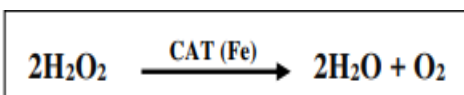
▪ **Superoxyde dismutase (SOD)**

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloenzymes, ce qui signifie qu'ils ont besoin de métaux comme cofacteurs dans leur réaction (**Badary et al., 2003**). Voici une des premières lignes de défense contre l'ERO. (**Johnson, F.Andgiulivi,C**)



▪ **Catalase**

La principale cible des catalases, que l'on trouve dans les peroxysomes, est le H2O2. Leur activité est coordonnée avec leur concentration de H2O2. (**Lehucher-Michel M. P, Legards J.F, Delubac O, Stocker P, Durand P, Prost M ,2001**)



Ces enzymes antioxydantes permettent l'élimination des radicaux libres primaires(Casetta et al, 2005).; par conséquent, elles empêchent la génération de radicaux libres secondaires, en particulier des lipides membranaires, et ainsi aident à protéger les membranes de la peroxydation lipidique. (**Dacosta, 2003**).

3.6.1.2 Systèmes antioxydants endogènes non enzymatiques

Votre capacité antioxydante endogène est également dérivée de molécules d'origine sanguine. Elle concerne les antioxydants non enzymatiques. Ces derniers désactiver les radicaux libres. Parmi ces antioxydants, glutathion, coenzyme Q10, albumine, acide urique et acide ascorbique sont trouvés. Ils représentent plus des trois quarts de notre capacité antioxydante. (**Agarwal et al., 2012**)

▪ **Glutathion**

Les enzymes de glutathion peroxydase permettent la réduction simultanée de H2O2 à l'eau et l'oxydation de glutathion. (**Théron.P , 2003**)



▪ **Coenzyme Q10**

En plus de sa fonction dans le métabolisme énergétique, le coenzyme Q10 peut fonctionner comme un antioxydant liposoluble (**Gao L,Mao Q,Cao J, et al, 2012**). Au lieu d'affecter directement le R, son rôle serait d'encourager une recyclage efficace de la vitamine E. (**Limón-Pacheco, J., 2009**)

▪ Acide urique

La production d'acide urique implique l'oxydation de la xanthine et de l'hypoxanthine par les enzymes xanthine oxydase et xanthine deshydrogénase. L'urée oxydase la convertit ensuite en allantone avant de la convertir en urée et en acide allantoïque (**Mehmet Kanbay, Thomas Jensen, Yalcin Solak, Myphuong Le, 2016**).

3.6.2 Antioxydants exogènes non enzymatiques

Nos défenses antioxydantes peuvent être renforcées par des antioxydants exogènes, qui proviennent de l'extérieur du corps. En fait, nos aliments contiennent beaucoup d'antioxydants. On y trouve des vitamines C, E et A6 et les cofacteurs des enzymes impliquées dans les systèmes de défense antioxydants endogènes, comme le sélénium, le zinc et le manganèse. En outre, d'excellents antioxydants sont les molécules trouvées dans les plantes appelées caroténoïdes et polyphénols, en particulier les flavonoïdes. (**Zhou et al.2014**)

Par conséquent, certains aliments devraient être prioritaires. En particulier les superfruits, qui sont riches en micronutriments, comme la grenade. (**Wu, J.Q., et al, 2013**)

▪ Vitamine E

Les lipophiles antioxydants de la vitamine E seraient des ennemis de l'ERO et des précurseurs des radicaux lipidiques (**Hollander et al., 2005 ; Miller et al., 2010**).

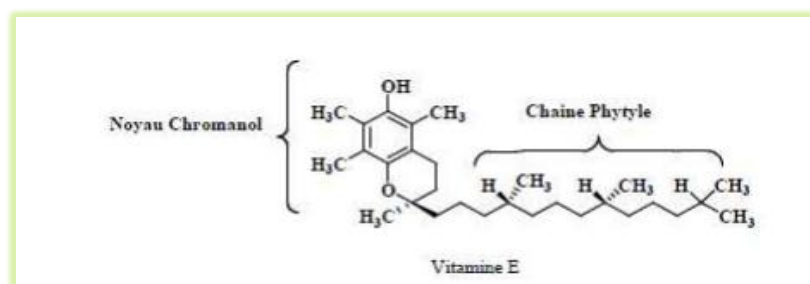


Figure 09 : structure de vitamine E (**Hollander et al., 2005**)

▪ Vitamine C

C'est un composé très abondant trouvé dans tous les tissus végétaux. Sa concentration est souvent plus élevée dans les cellules photosynthétiques et métaboliques (et dans les cellules de certains fruits). De plus, elle est plus élevée dans les feuilles matures avec des chloroplastes entièrement développés et un pourcentage élevé de chlorophylle (**Smirnoff, 2000**).

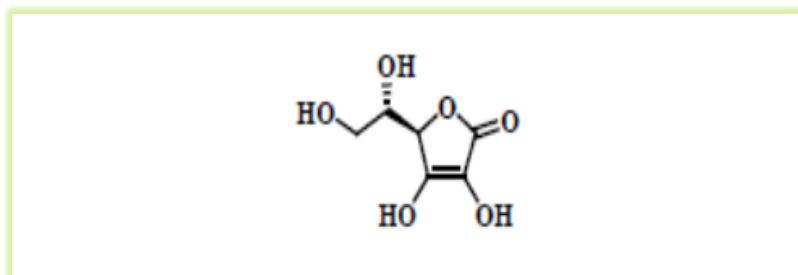


Figure 10 : structure de la vitamine C (A. Bensakhria, 2008).

3.6.3 Antioxydants synthétiques

Les antioxydants synthétiques les plus couramment utilisés dans l'industrie agroalimentaire sont le butylhydroxyanisole (BHA) (E 320) et le butylhydroxytoluène (BHT) (E 321). Ces deux additifs ont une bonne solubilité dans les milieux lipidiques, mais sont insolubles dans l'eau. (Bakkay.H.M, 2009)

3.7 Biomarqueurs du stress oxydant

3.7.1 Produits de la peroxydation des lipides

Les lipides sont particulièrement sensibles à la dégradation oxydative (Martinez.C, 1995).

3.7.1.1 Le malondialdéhyde (MDA)

L'un des produits finaux de la peroxydation lipidique est le malondialdéhyde (MDA). L'oxydation radicale des acides gras polyinsaturés par des espèces réactives d'oxygène entraîne la MDA (ERO). La substance très toxique MDA endommage l'ADN, les antioxydants contenant du sulfhydryle, et provoque la polymérisation des protéines tout en modifiant la bilayer lipidique des membranes cellulaires. En conséquence, la production de composés riches en énergie par les mitochondries, spécifiquement l'adénosine triphosphate, qui est nécessaire au fonctionnement des cellules vivantes, au taux de croissance et au développement de l'organisme entier, est inhibée. (Sokolova et al., 2020).

3.7.1.2 Les isoprostanes (IsoP)

Les isoprostanes sont des indicateurs biologiques du stress oxydatif (Tsimikas S., 2006). Ces eicosanoïdes cycliques sont produits in vivo par la peroxydation lipidique non enzymatique des acides gras polyinsaturés libres (AGPI) ou leur estérification dans les phospholipides membranaires. (Gross M, Steffes M, Jacobs D, et al, 2005)

3.7.2 Produits de la modification des protéines :

3.7.2.1 Produits avancés à partir de protéines oxydées (AOPP)

Les produits avancés d’oxydation des protéines (AOPP) sont les biomarqueurs de ce processus puisqu’ils présentent quelques homologues avec des protéines de glycation avancées (AGE- produits finaux de glycation avancés).

3.7.2.2 Nitration des protéines

Les agents oxydants modifient également la façon dont les acides aminés aromatiques, comme la tyrosine, sont produits de façon irréversible, ce qui entraîne la création d’acide peroxonitrique ou de 3-nitrotyrosine. (Collins et al, 1997).

3.8 Produits des dommages de l’ADN

Il est recommandé d’utiliser le 8-OHDG (8-Oxoguanosine) comme marqueur. Sa présence dans l’ADN peut conduire à des transversions GC à TA qui provoquent des mutations ou des cancérogènes. Ce marqueur est recherché dans les deux cellules circulatoires ainsi que dans l’urine en utilisant HPLC-SM et ELISA (A. Bensakhria, 2008).

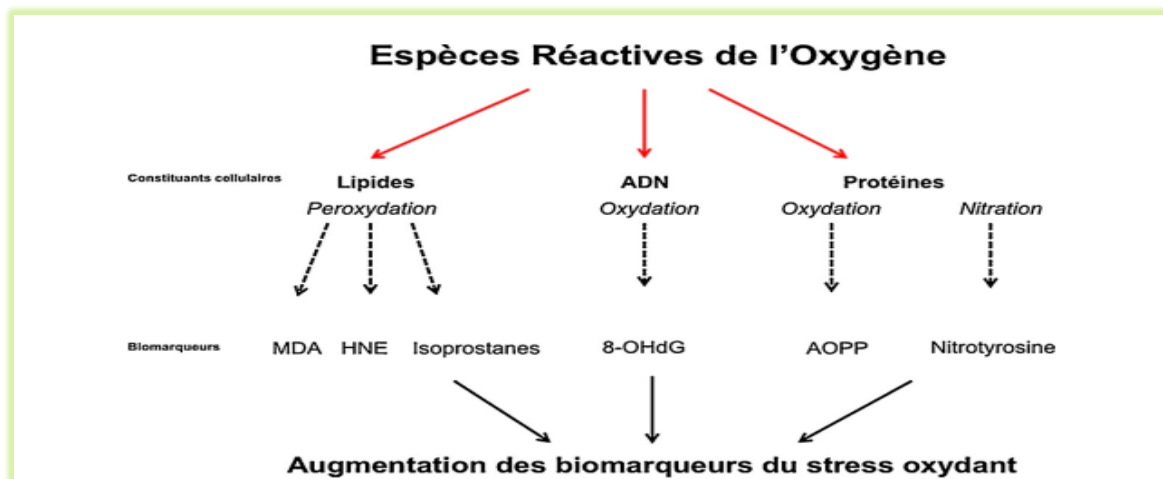


Figure 11 : Effets des espèces réactives de l’oxygène (ERO) sur les principaux constituants cellulaires.

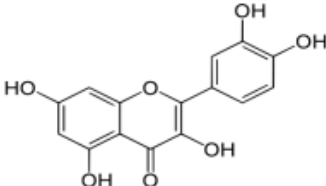
***Chapitre 02 : Prévention par la
quercétine.***

1. Généralité

La quercétine est un pigment végétal de la famille des flavonoïdes, des molécules appartenant au groupe des polyphénols (Gregory,2011).100% naturelle, on le retrouve en quantité raisonnable dans notre alimentation quotidienne comme les oignons et les pommes de terre (Das ,2008). Habituellement, la quercétine est un glycoside présent dans les aliments, principalement lié au glucose et à la rutinose (a 6- O-rhamnosyl-glucose) (Alrawaiq ,2014).la quercétine souligne la valeur de son utilisation comme antioxydant, anticancéreux et neuroprotecteur (Singh ,2013).

2. Propriétés chimiques et physiques de la quercétine

Tableau 05 : Principales caractéristiques de la quercétine (Leclerc, 2012)

Nom et Formule chimique	3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phénylchromén-4-one (C ₁₅ H ₁₀ O ₇)
Structure	
Propriétés Physicochimiques	Poudre blanche peu hydrosoluble (3 à 4 g/L selon pH) et non volatile (tension de vapeur < 1 µPa à 25°C)
Classement réglementaire	T : Directive 67/548/EEC
Persistance d'action	Demi-vie sur le sol comprise entre 4 a 6 jours. Délai d'emploi avant récolte selon le type de culture
Teneurs max en résidus dans et sur les denrées	0,03 (Thé noir) à 1800 (Câpre) mg/kg selon le type de culture
DL₅₀	161 mg/kg/j (oral chez les rats)
Organes cibles	SNC : ataxie et trémulations. Foie : hypertrophie lobulaire.
Génotoxicité	Résultats équivoques sur tests in vitro, négatifs sur tests in vivo
Reprotoxicité	Pas d'effet tératogène ni fœtotoxique (rat, lapin)

3. Classification et structure de la quercétine

Une molécule de quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone), a 3 anneaux et 5 groupes hydroxyles, dont la présence détermine l'activité biologique du composé et le nombre de dérivés potentiels (Parul ,2007). Les deux principaux groupes de dérivés de la quercétine sont les glycosides et les éthers, avec des formes moins courantes, y compris les sulfates et les substitués prényliques. (Singh ,2013). On les trouve généralement ensemble dans les plantes sous forme de glycone (principalement lié au glucose et à la rutinose) ou combinés sous forme duhydrates de carbone (Materska ,2008).

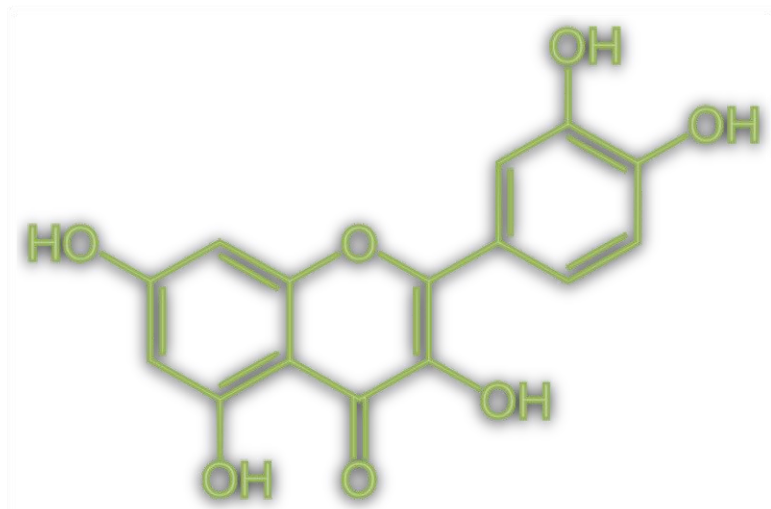


Figure 12 : structure de quercétine(materska,2008)

4. Pharmacocinétique et la biodisponibilité

Plusieurs propriétés pharmacologiques de la quercétine comprennent des effets antioxydants, neurologiques, antiviraux, anticancéreux, cardiovasculaires, antimicrobiens, anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs et anti-obésité (Heo and Lee, 2004)

5. Pharmacodynamique de quercétine

Quercétine a des effets métaboliques très intéressants qui seront abordés dans les paragraphes suivants.

5.1 L'activité antioxydante : Les régimes riches en fruits et légumes ont une action protectrice sur plusieurs types de maladies (Smith and Luo, 2003). La quercétine est bien connue pour son activité antioxydante. L'activité antioxydante de la quercétine et de divers composés de ce polyphénol a été mesurée dans l'étude de ses propriétés antioxydantes par la méthode du DPPH. Ceci est démontré par la capacité de l'antioxydant à neutraliser (donner un hydrogène) un ion donné ou par sa capacité à chélater RL en utilisant la spectroscopie UV-visible. Pour évaluer la capacité antioxydante de la quercétine, on mesure l'absorbance à 515 nm dans le temps. La diminution de l'absorbance est corrélée avec les propriétés antioxydantes de la molécule. Selon l'étude, la quercétine est l'un des polyphénols aux propriétés antioxydantes les plus fortes (Bukhari et al., 2008).

Quercétine possède également la propriété de chélater certains métaux de transition, tels que le fer(Guo et al., 2007). La réaction de Fenton entre le peroxyde d'hydrogène et le RL implique le fer, ce qui entraîne le RL. Ainsi, la forte capacité de la quercétine à capturer le fer permet une réduction

du développement de RL. Il semble que le groupe cathocol quercétine aurait participé à l'oxydation des métaux pour donner à la substance ses propriétés antioxydantes. De plus, la quercétine réduit considérablement la peroxydation lipidique (**Zhao et al., 2004**).

5.2 L'activité anti-cancéreuse : En raison de sa capacité à inhiber la transformation cellulaire et la prolifération, la quercétine a des propriétés antiprolifératives. Les protéines "kinases" sont impliquées dans l'activité anti proliférante de la quercétine. Plus précisément, la quercétine inhibe certaines kinases comme la protéine kinase C. Il inhibe aussi plusieurs kinases sérine/thréonine, ce qui a pour effet de moduler les voies de signalisation PI-3K/Akt et ERK1/2 ainsi que la voie Cdk2 pour les cyclins impliqués en division de cellules. (**Casagrande and Darbon, 2001**).

5.3 L'activité anti-apoptotique : Les auteurs **Ishakawa** et **Kitamura** ont démontré l'effet anti-apoptotique de la quercétine suite à l'induction de l'apoptose par un traitement au peroxyde d'hydrogène, Les recherches des auteurs ont porté sur la façon dont la quercétine affecte la famille MAP kinase, en particulier c-JUN, ERKs et MAP kinase p38. L'activité antiapoptotique de la quercétine est causée par la réduction de l'activation de c-JUN et ERK-c-FOS (le long de la voie de signalisation AP-1) (**Ishikawa and Kitamura, 2000**).

6. Toxicité de quercétine

La quercétine a un effet antioxydant en encourageant la production de radicaux libres à des concentrations plus élevées (>40 uM) (**Sakao et al., 2009**). Les dommages irréversibles à l'ADN causés par ce stress oxydatif provoqueraient l'apoptose de commencer (**Manouchehri et al., 2016**). Par conséquent, l'utilisation de la quercétine à de telles quantités aurait des effets thérapeutiques et préventifs (**Turner et coll., 2016**). Étonnamment, l'effet pro-apoptotique de la quercétine cible spécifiquement les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines dans le processus. L'origine de cette spécificité est encore incertaine (**Guillaume Jacquemin, 2010**).

Partie Pratique

Matériels et méthodes

1. Matériels et méthodes

1.1 Matériels

1.1.1matériels chimiques

Dans ce travail, nous avons utilisés la quercétine phytotome complexe d'extrait de sophora japonica/ Lécithine, acheté de Kalaat El Andalous Ariana-Tunisie. La cyperméthrine Sherpa 25EC (pyréthrinoides), fabriqué par CMPA de la France. Nous avons utilisé des produits et des réactifs pour évaluer les paramètres biologiques. Principalement de Sigma, en Allemagne, et de Biochimie, en France.



Figure 13 : La quercétine (photo personnelle)



Figure 14 : Cyperméthrine (photo personnelle)

1.1.2 Matériel Animal

Notre étude a été réalisée sur 36 rats males de types Wi star, blancs, âgés de 2 à 4 mois et dont le poids varie de 60 à 80g. Ces animaux sont amenés à l'institut "Pasteur" d'Alger et élevés ai sein de l'animalerie de la faculté de sciences de la nature et de la vie, département de la biologie appliquée à l'université de Cheikh Larbi Tebessi.

Les animaux sont logés dans des cages avec accès libres de nourriture (maïs, pain, croquettes) et d'eau et dans des conditions environnementales standard : température 25C°, et l'humidité 64,5% et un cycle de lumière 12h sur 24h.



Figure 15 :(photo personnelle)

1.2 méthodologie

1.2.1 Elevage et mesure du poids

Les rats sont logés dans des cages en plastiques, chaque cage regroupe six (06) rats, ces cages sont nettoyées une fois chaque deux jours jusqu'à le jour de sacrifice. Le poids a été mesuré de façon régulière une fois chaque 2 jours, donc un jour pour le nettoyage et le mesure de poids dans le jour suivant. En utilisant une balance électronique (10-3) de type KERN EMB 2200-O.

1.2.2 Choix des doses

Dans notre étude, nous avons utilisés un pesticide (Cyperméthrine)avec deux concentrations différents (D=111.3µl, B= Dx2 222,6µl) ou la quercétine seuls ou mixture de quercétine avec une dose (D) de cyperméthrine ou avec B de pesticide (B=D1x2). Et une autre administrée par voie orale pendant 30 jours. Le choix de ces doses est basé sur le poids de rats.

1.2.3 Traitement des animaux

Premièrement, les rats ont été soumis à une période d'adaptation pendant 72 jours, ils ont été divisés en six groupes gardés dans les mêmes conditions.

Tableau 06 : Répartition et traitement des animaux.

N° de lot	Traitement des rats
01	06 rats témoins (T) saines recevant un régime standard pendant 30 jours.
02	06 rats recevant chaque jour 100 µl/g de quercétine (Q) pendant 30 jours.
03	06 rats recevant chaque jour 100 µl/g de D pendant 30 jours.
04	06 rats recevant chaque jour 100 µl/g de B pendant 30 jours.
05	06 rats recevant chaque jour 100 µl/g de mélange DQ.
06	06 rats recevant chaque jour 100 µl/g de mélange BQ.

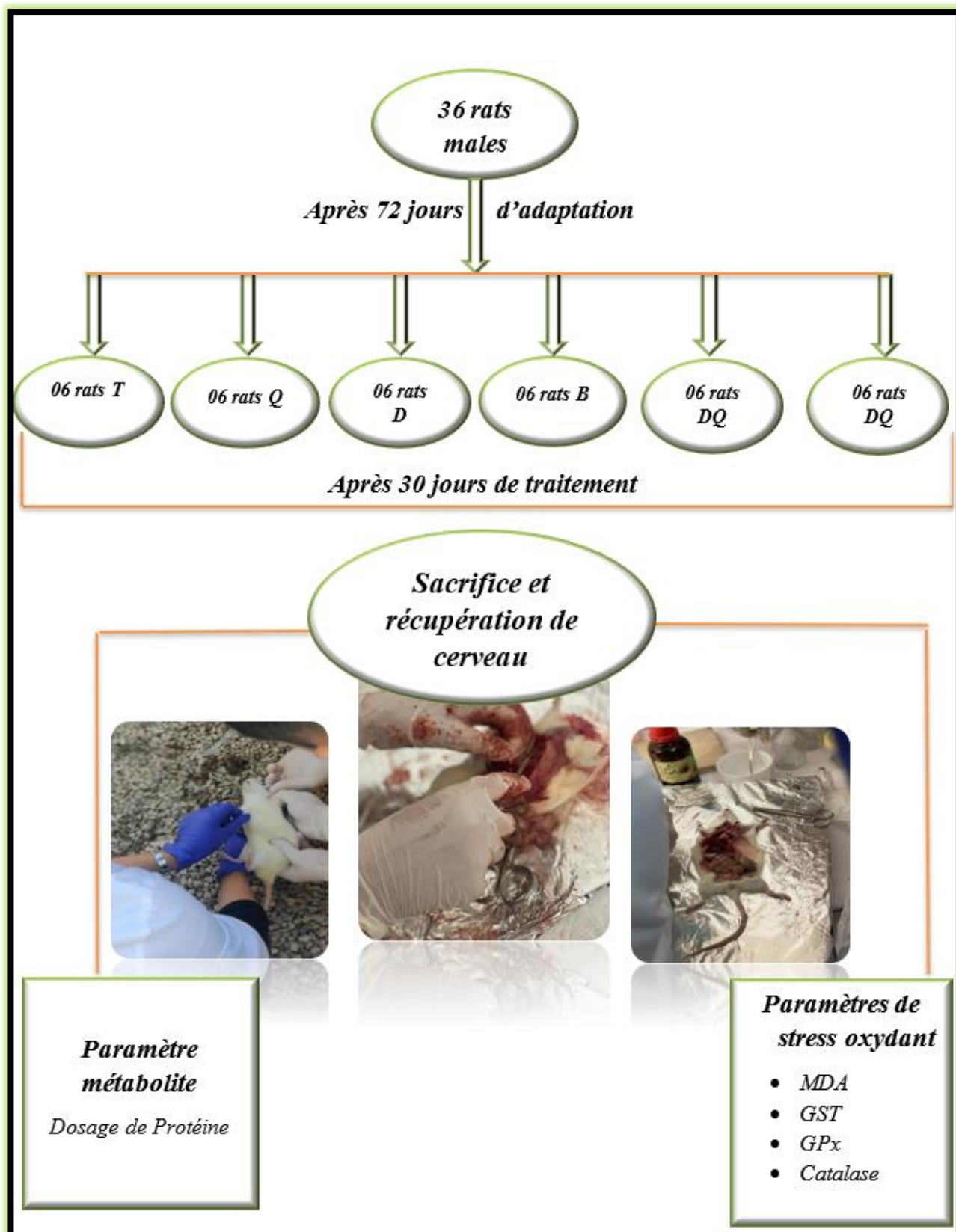


Figure16 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

1.3 Etude de l'intégrité cellulaire de cerveau

1.3.1 Sacrifice des animaux et récupération de cerveau

Au 30^{ème} jour après la période de traitement, les rats ont été sacrifiés, le cerveau a été stockés au congélateur pour le dosage des paramètres du stress oxydant (GST, MDA, CAT, GPx) et le dosage des protéines.



Figure 17 : cerveau de rat (photo personnelle).

1.4 Préparation des échantillons cytosoliques

Un gramme (1g) de tissu cérébral a été homogénéisé dans 2 ml de solution saline de phosphate tampon (PBS ; Ph=7,4). Les homogénats ont ensuite été centrifugés à une vitesse de 3000 t/min pendant 15 minutes à 6 °C, et le surnageant obtenu a été utilisé pour calculer l'activité enzymatique de GST, GPx, MDA, et CAT et ainsi le dosage de protéine.

1.5 Evaluation des paramètres de stress oxydatif

1.5.1 Méthode de mesure de l'activité de Glutathion S-Transférase (GSTs)

✓ Principe

La méthode de **Habig et al. (1974)** a été utilisée pour évaluer l'activité de la GST. Cette méthode consiste à donner à l'enzyme un substrat, souvent du (CDNB), qui réagit facilement avec de nombreuses formes de GST et de glutathion.

✓ Procédure

-L'homogénéisation des échantillons dans 1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6).

-L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min

- Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)].
- La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

1.5.2 Méthode de mesure de l'activité dedu MDA

✓ Principe

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode d'**Esterbauer et al (1992)**. Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment rose.

✓ Procédure

- Une quantité de 375µ de surnageant est prélevée dans un tube sec.
- Ajouter un volume de 150µ de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; ph7.4) et 375µ de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%).
- L'homogénat est centrifugé à 1000t/min pendant 10min.
- Volume de 400µl est prélevé du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution Tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM).
- Le mélange vortex et incubé au bain marie à 80° C pendant 10min.
- La lecture de la densité optique des échantillons est mesurée par spectrophotométrie à 530 nm.



Figure 18 : Pigment Rose (photo personnelle)

1.5.3 Méthode de mesure de l'activité de GPx

✓ Principe

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de **Flohe et Gunzler (1984)**, en utilisant le H₂O₂ comme substrat.

✓ Procédure

- Un volume 0.4ml de surnageant est réparer dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1Mm et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, PH 7,8.
- Le mélange est incubé au bain marie à 25°C pendant 5min, 0.2ml d'H₂O₂ pour initier la réaction.
- après 10min 1ml de TCA (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min.
- L'homogénat est centrifugé à 3000t/min pendant 10min.
- volume de 0.48ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na₂HPO₄ 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1Mm.
- mélange formé un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm chaque 30sec pendant 05min.

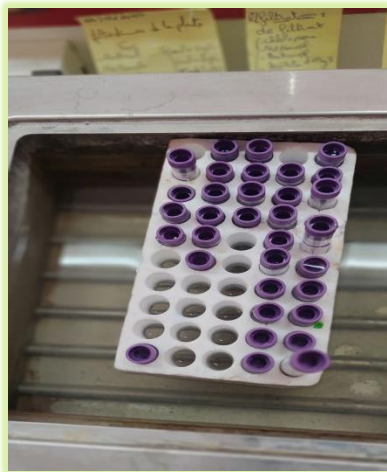


Figure 19 : incubation au bain marie



Figure 20 : incubation au Glace



Figure 22 : La réaction de d'H₂O₂

1.5.4 Méthode de mesure de l'activité de Catalase (CAT)

✓ **Principe**

Un mélange est composé de 1 ml de phosphate tampon (NH₂PO₄, 0,1M, pH 7,2), 0,975 ml de H₂O₂ fraîchement préparé (0,091 M), et 0,025 ml de la source enzymatique (homogénat). Pendant deux minutes, l'absorbance est augmentée de 560 nm chaque minute.

✓ **Procédure**

- Le dosage spectrophotométrique de l'activité catalase (CAT) est réalisé suivant la méthode de **Cakmak et Horst (1991)**.
- La décroissance de l'absorbance est enregistrée pendant trois minutes par un spectrophotomètre pour une longueur d'onde de 240nm
- Un coefficient d'extinction linéique molaire $\epsilon=39400 \mu\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{L}$ pour un volume final de 3ml
- Le mélange réactionnel contient : 100 μl de l'extrait enzymatique brut, 50 μl de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ à 0,3% et 2850 μl de tampon phosphate (50mM, pH 7,2).
- L'étalonnage de l'appareil se fait en l'absence de l'extrait enzymatique.
- La réaction est déclenchée par l'addition d'eau oxygénée.

1.6 Evaluation des paramètres biochimiques

1.6.1 Dosage des protéines

✓ Principe

Selon **Bradford (1976)** la méthode mesure la concentration protéique en utilisant le principe de la réaction entre les protéines et le bleu brillant de Coomassie (BBC) qui se lie avec les acides aminés aromatique et les résidus hydrophobes des acides aminés présent dans ces protéines. Une colorimétrie est susceptible de suivre le changement de l'absorbance proportionnellement à la quantité du colorant lié aux acides aminés indiquant ainsi la concentration en protéines dans l'échantillon.

✓ Procédure

- On récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N)
- On agite énergétiquement pour la dissolution des protéines.
- On prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100 μ l auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée).
- La lecture à une longueur d'onde 595nm.



Figure 23 : dosage des protéines

Résultats et discussions

2.1 Résultats

2.1.1 Effet de cyperméthrine et la quercétine sur le poids corporel (PC)

Les résultats de l'évaluation du poids corporel (**Figure 25**) montrent que les lots qui traité par la quercétine (Q) ou le mixture (QB) et (QD) est augmentés par rapport au témoin. Par contre on observe une diminution de poids au niveau de (B) et (D) comparé par le groupe de témoin (T).

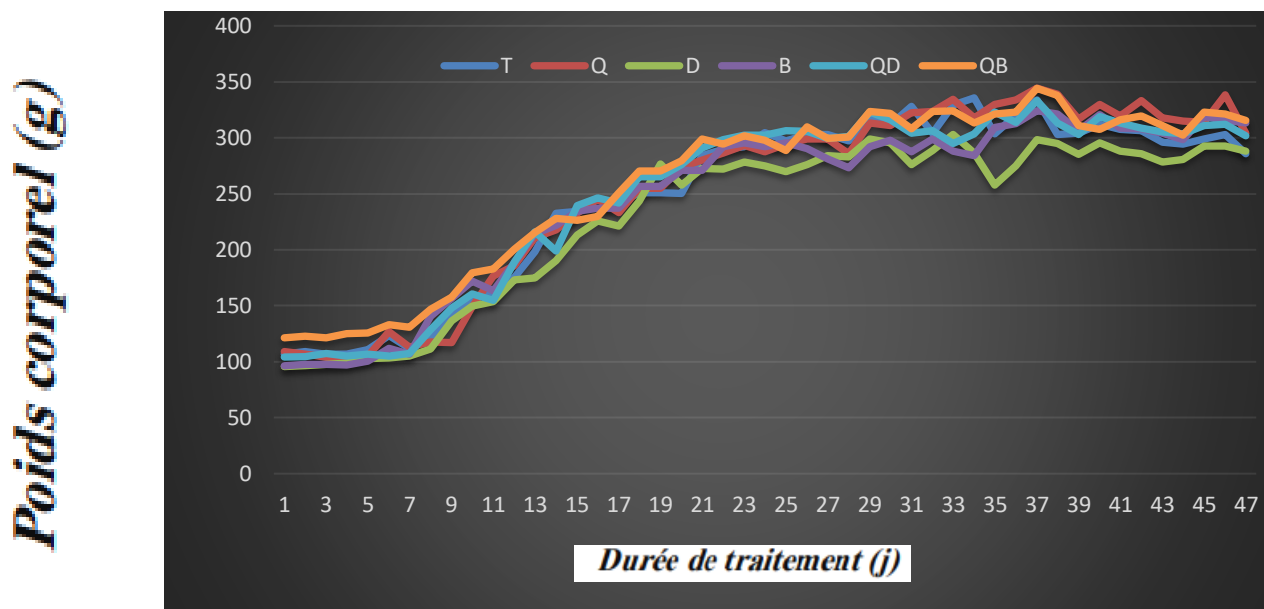


Figure 25 : Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités durant 3mois par cyperméthrine et à la quercétine. *T* : Témoin ; *Q* : Quercétine ; *D* : Dose 01 cyperméthrine ; *QD* : Mixture Dose 1 et Quercétine, *B* : Dose 02 cyperméthrine, *QB* : Mixture Quercétine et Dose 02.

2.1.2 Effet de cyperméthrine et la quercétine sur les paramètres biochimiques

2.1.2.1 Effet sur le taux des protéines

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du taux des protéines totales du cerveau chez le lot qui traité par (D) par rapport au lot de témoin, on observe une augmentation hautement significative ($p \leq 0.01$) chez le lot qui traité par (B). Le reste des lots n'ont montré aucune variation significative du taux de protéines.

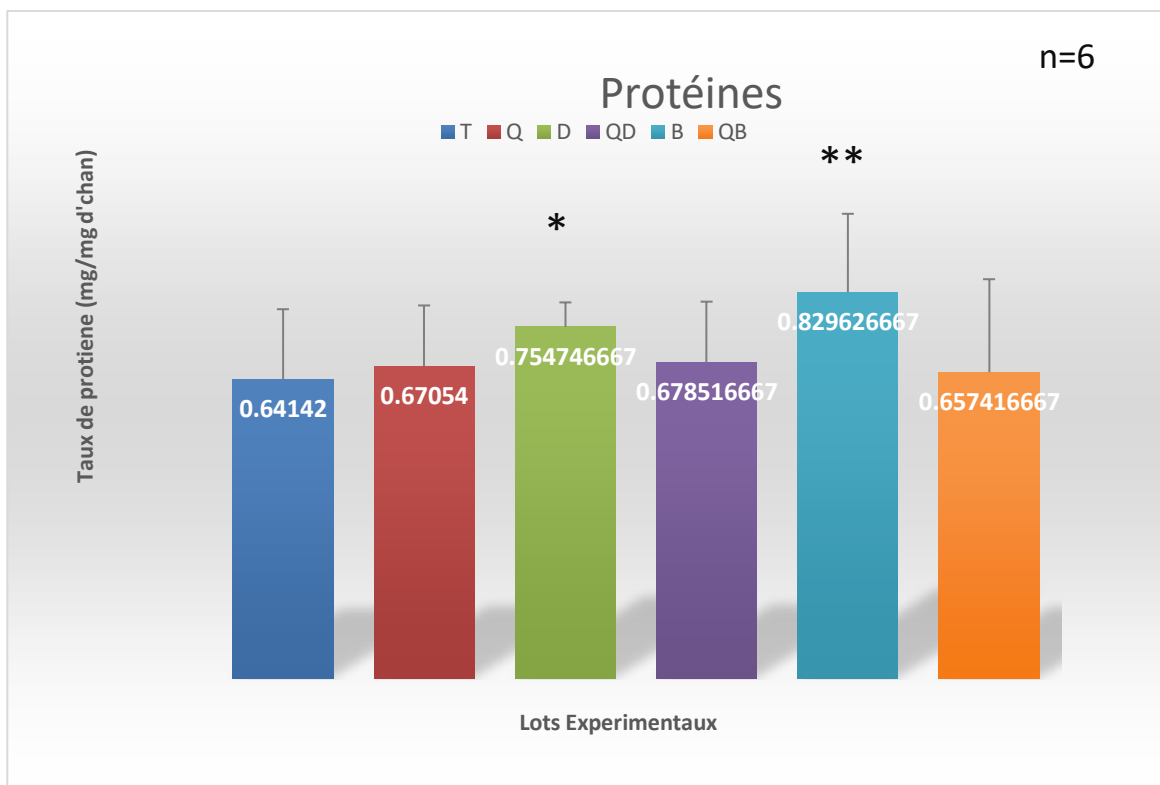


Figure 26: Evaluation de taux des protéines. *T* : Témoin ; *Q* : Quercétine ; *D* : Dose 01 cyperméthrine ; *QD* : Mixture Dose 1 et Quercétine, *B* : Dose 02 cyperméthrine, *QB* : Mixture Quercétine et Dose 02. *P* : Niveau de signification ; * Différence significative : $p \leq 0.05$; ** Différence hautement significative : $p \leq 0.01$; *** Différence très hautement significative : $p \leq 0.001$.

2.1.3 Effet de cyperméthrine et quercétine sur les paramètres de stress oxydant

2.1.3.2 Effet sur MDA

On constate une augmentation significative ($p \leq 0.05$) chez le lot qui traité par (B) comparé par le groupe de témoin (T), et une augmentation hautement significative ($p \leq 0.01$) au niveau de lot (D) par rapport au groupe de témoin, et une augmentation très significative ($p \leq 0.001$) au niveau de lot (QD) et (QB) comparé par (T). Par contre on n'observe aucune variation significative chez le lot (Q).

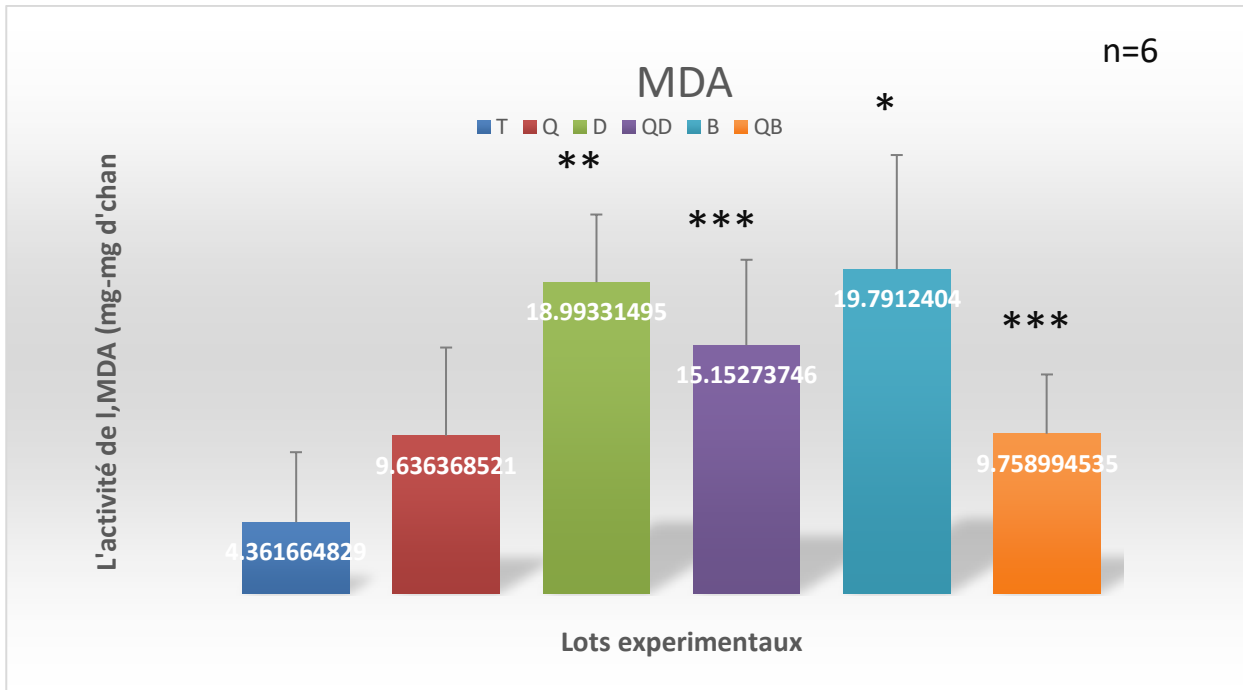


Figure 27 : Evaluation d'activité de MDA chez les rats traités. *T* : Témoin ; *Q* : Quercétine ; *D* : Dose 01 cyperméthrine ; *QD* : Mixture Dose 1 et Quercétine, *B* : Dose 02 cyperméthrine, *QB* : Mixture Quercétine et Dose 02. *P* : Niveau de signification ; * Différence significative : $p \leq 0.05$; ** Différence hautement significative : $p \leq 0.01$; *** Différence très hautement significative : $p \leq 0.001$

2.1.3.2 Effet sur GST

Une diminution significative ($p \leq 0.05$) de l'activité de GST a été enregistrée dans le cytosol des cellules cérébrales chez le lot traité par (B) par rapport au groupe de témoin. Une diminution hautement significative ($p \leq 0.01$) est enregistrée chez le lot (D) comparé par notre lot témoin. Tandis que ces résultats n'ont montré aucune variation statistiquement significative chez les autres lots par rapport aux témoins.

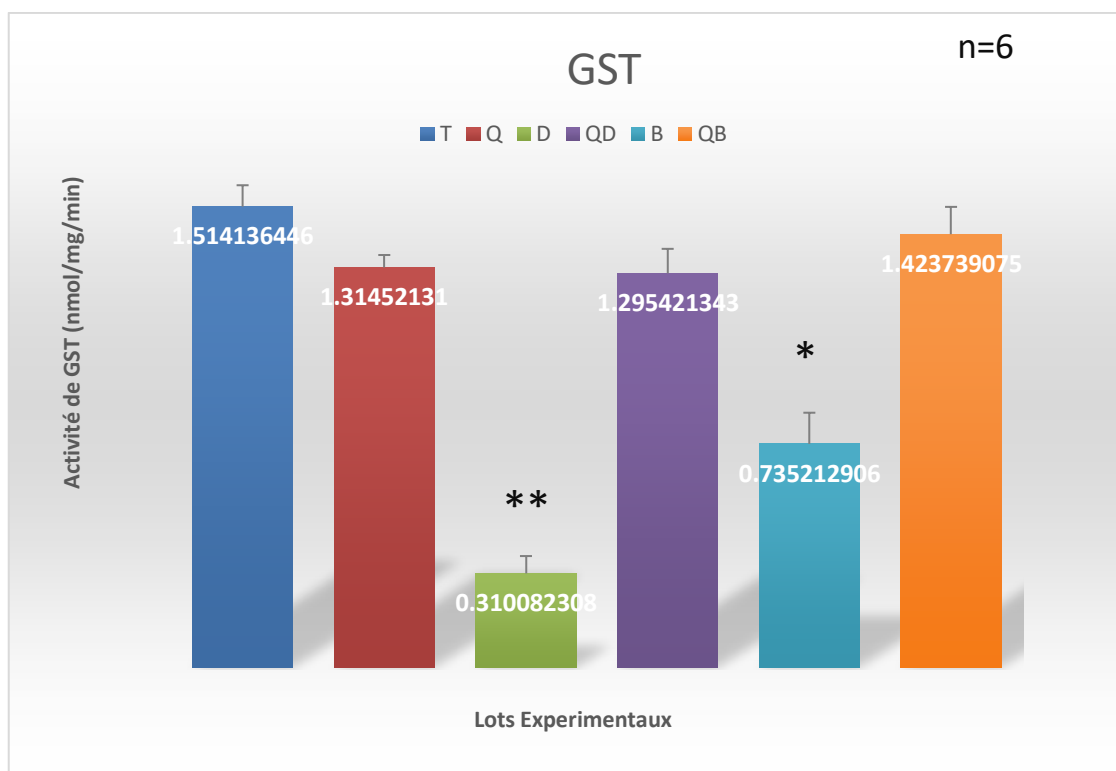


Figure 28 : évaluation d'activité de GST *T* : Témoin ; *Q* : Quercétine ; *D* : Dose 01 cyperméthrine ; *QD* : Mixture Dose 1 et Quercétine, *B* : Dose 02 cyperméthrine, *QB* : Mixture Quercétine et Dose 02. *P* : Niveau de signification ; * Différence significative : $p \leq 0.05$; ** Différence hautement significative : $p \leq 0.01$; *** Différence très hautement significative : $p \leq 0.001$.

2.1.3.3 Effet sur GPx

L'analyse statistique de ces résultats a montré une augmentation significative ($p \leq 0.05$)(fig.29) chez le lot (D) et une augmentation hautement significative ($p \leq 0.01$)chez le lot (B) quand ils sont comparés aux témoins. Aucun changement significatif de l'activité de GPx dans ce cerveau n'a été constaté chez le reste des groupes de rats comparés au lot témoin.

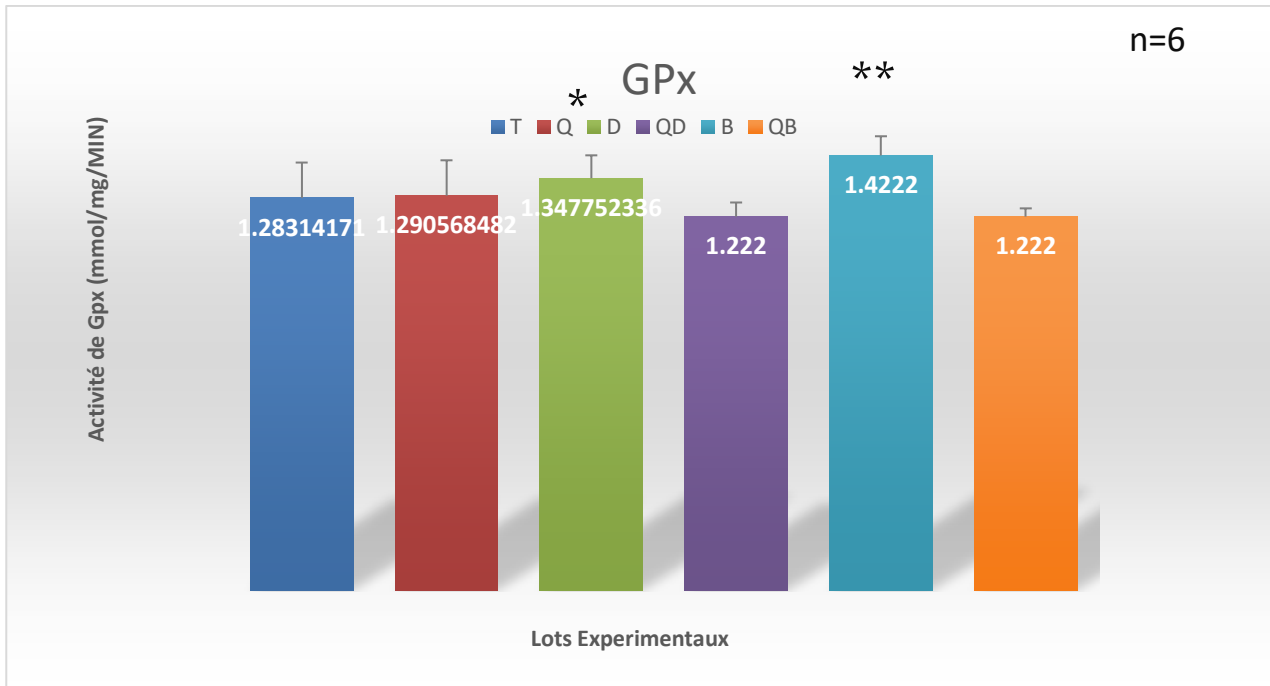


Figure29 : Evaluation d'activité de GPx. **T** : Témoin ; **Q** : Quercétine ; **D** : Dose 01 cyperméthrine ; **QD** : Mixture Dose 1 et Quercétine, **B** : Dose 02 cyperméthrine, **QB** : Mixture Quercétine et Dose 02. **P** : Niveau de signification ; * Différence significative : $p \leq 0.05$; ** Différence hautement significative : $p \leq 0.01$; *** Différence très hautement significative : $p \leq 0.001$.

2.3.1.4 Catalase

Les résultats marquent une signification hautement diminuée ($p \leq 0.01$) chez le groupe (D) par rapport au groupe (T), et une signification diminuée de façon très hautement ($p \leq 0.001$) chez le lot (B) comparé par le groupe de témoin.

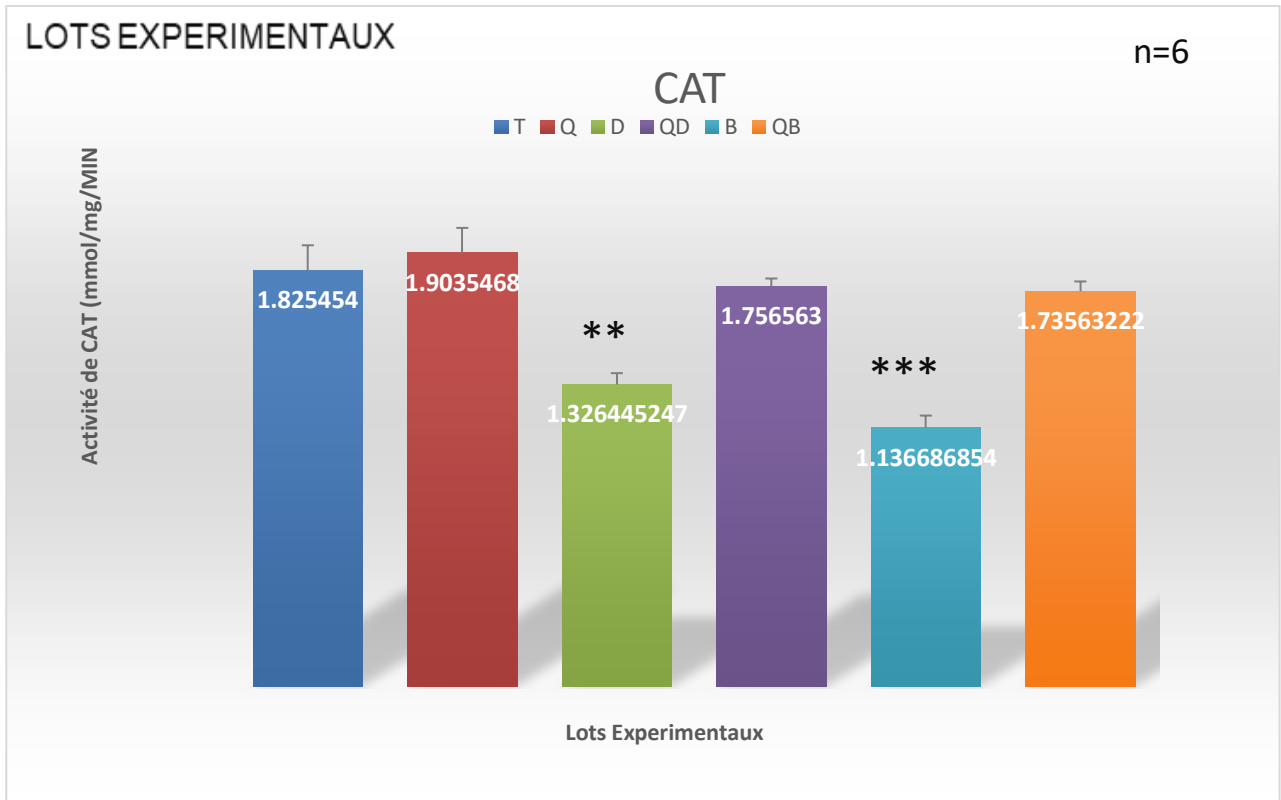


Figure30: Evaluation d'activité de catalase. *T* : Témoin ; *Q* : Quercétine ; *D* : Dose 01 cyperméthrine ; *QD* : Mixture Dose 1 et Quercétine, *B* : Dose 02 cyperméthrine, *QB* : Mixture Quercétine et Dose 02. *P* : Niveau de signification ; * Différence significative : $p \leq 0.05$; ** Différence hautement significative : $p \leq 0.01$; *** Différence très hautement significative : $p \leq 0.001$.

2.2 Discussions

L'exposition aux pesticides peut provoquer un état de stress oxydatif en produisant une quantité excessive de radicaux libres qui s'accumulent dans les cellules, modifiant les mécanismes de défense antioxydants tels que la détoxification et les enzymes de balayage, ou augmentation de la peroxydation lipidique due aux interactions entre l'ERO et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (Abdollahi et al., 2004).

2.2.1 Effets de cyperméthrine et la quercétine sur le poids corporel (PC)

Les résultats obtenus d'après notre étude de l'effet du traitement par le cyperméthrine et la quercétine sur le poids corporels des rats montrent qu'il y a une augmentation de croissance globale dans les lots traités par la quercétine (Q) ou le mixture (QB) et (QD) due à la présence de Quercétine qui a augmenté.

La consommation alimentaire au cours de l'expérimentation, L'utilisation de la quercétine a permis d'améliorer certains paramètres physiologiques animaux. Cela pourrait être le résultat de ses propriétés antioxydantes normalisant l'homéostasie redox intracellulaire et rétablissant les états psychologiques des animaux. (Cliona et al., 2011 ; Toumi et al., 2013). Ces résultats sont en contre avec les travaux d'Anadn et al. (1991) et Bourbia (2013), qui ont indiqué une diminution de la consommation d'aliments par les épingle de selle mâles en raison de toxicités subchroniques. Par ailleurs l'utilisation de cyperméthrine a montré une diminution de ces paramètres pondéraux des animaux à cause de stress comme le stress oxydatif, Cette diminution est également représentée par d'autres produits chimiques thérapeutiques, comme les cytokines pro-inflammatoires que l'organisme peut libérer à la suite des effets toxiques des pesticides. (Carole et Harve, 2011 ; Viviana, 2015).

2.2.2 Effets de cyperméthrine et la quercétine sur les paramètres biochimiques

Dans la présence étude, nous avons signalé une augmentation au niveau du taux des protéines cérébrale chez le groupe (B), (D) par rapport au groupe de témoin. Ce résultat montre que notre pesticide augmente la synthèse des enzymes et peptides pour la défense contre le syndrome de stress oxydant (Anadn et al., 1991 ; Benbouzib, 2012 ; Rouabhi et al., 2015). Donc on peut dire que le pesticide induit une augmentation de synthèse des enzymes antioxydants (Birben, 2012). Nous voulons essayer de valoriser notre étude par les recherches de (Gasmi. S,2018).

2.2.3 Effets de cyperméthrine et la quercétine sur les paramètres de stress oxydant

Le taux de MDA considère comme l'un des indicateurs renseignant sur les dommages cellulaires causés par les ROS. L'augmentation de la peroxydation lipidique après le traitement aux pesticides et médicament. Cette augmentation liée aux dommages à la membrane cellulaire causés par ROS. Dans nos résultats on a enregistré une augmentation chez les rats traités par (cyperméthrine), la production de radicaux superoxydes et de peroxyde d'hydrogène dans le cerveau est améliorée par l'inhibition de l'activité enzymatique antioxydante, ces dernières parties peuvent cibler les relations saturées des lipides dans les membranes plasmiques par une peroxydation lipidique qui entraîne une dégradation oxydative des acides gras polyinsaturés qui composent les lipides dans ces membranes. Sachant que l'inhibition et la modification de plusieurs enzymes causent de graves dommages aux membranes cellulaires et alertent la voie mitochondriale conduisant finalement à la mort cellulaire. (Liu *et al.*, 2002 ; Gadoth et Gobel, 2011 ; Amin et Hashem, 2012 ; Ahmad *et al.*, 2013 ; Dubey *et al.*, 2013).

L'utilisation de la quercétine comme molécule protectrice contre les effets délétères des pesticides ont amélioré de façon significative le statut redox dans le cytosol du cerveau, la propriété de la quercétine peut être due à son pouvoir de chélation des métaux, piège les ROS et leur activité antioxydante, aide à soulager le stress oxydatif, la survie cellulaire et augmente le niveau de protéines totales. Ces résultats sont en accord avec le travail de (Gasmi.S, 2018).

Afin de réduire les dommages oxydatifs, l'enzyme GPx joue un rôle crucial (primordial). Dans cette étude l'exposition aux pesticides a réduit le niveau de GPX dans le cerveau des rats, cette réduction peut être provoquée par le déclin de GSH. Les mêmes résultats d'autres études sur les effets des pesticides et sur le cerveau d'un animal (Gasmi.S, 2018). En outre, il joue un rôle important dans la défense et la détoxification contre les substances dangereuses et ERO en agissant comme cosubstrat pour les enzymes antioxydantes comme. Il semble que la réduction des réserves de glutathion qui peut contrôler LPO. Soit un autre facteur contribuant à l'augmentation de la peroxydation lipidique. Les GPX sont des sélénozymes qui inhibent l'oxydation réduisant H₂O₂ ou ROOH à base de lipides et phospholipides (eau, alcool) (Tapiero *et al.*, 2003). Cette fonction aide à maintenir l'intégrité de la membrane en limitant la propagation des dommages oxydatifs à certains biomolécules notables (lipoprotéines, et ADN), le cycle catalytique GPX a été bien étudié et implique l'acide sélénique (PSEOH) la protéine (Mugesh *et al.*, 2001). Les mêmes résultats sont apportés par d'autres travaux sur l'impact des pesticides et sur le cerveau de l'organisme animal (Gasmi.S, 2018).

L'activité catalase (cat) est spécialement inhibée par la conversion du peroxyde d'hydrogène en oxygène et eau (**Federico et al., 2012**). Elle est principalement trouvée dans le peroxydosome. Donc les dommages oxydatifs dans le peroxydosome et l'empêche de diffuser au reste de la cellule. (**Fleming et al. 1999**).

Généralement la cyperméthrine seuls ou mixture ont provoqué la diminution de l'activité catalasique, ces résultats montre que ses pesticides provoquent directement une augmentation de H₂O₂ dans le cytosol, en fait une diminution de l'activité catalase augmente les niveaux de H₂O₂ et entraîne la production d'une quantité significative de OH radical peu réaction de fenton (**Cory et al., 2005; Banerjee, 2001**). Cela s'explique par une élévation cervicale de cette enzyme après l'exposition des animaux des pesticides (**Bidlack, 1996 ; Icenogle, 2004**).

La phase II de la détoxification est catalysée par la GST, une enzyme antioxydante qui joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre le stress oxydatif et ses sous-produits en convertissant le GSH en une variété de composés oxydatifs. En outre, cette enzyme assure le rôle de la détoxification et du métabolisme de plusieurs composés xénobiotiques (**Dar et al., 2013**). Les résultats de la présente étude montrent que (B) et (D) réduisent l'activité de GST dans les groupes traités par rapport aux témoins. Ces constatations concordent avec celles d'autres études qui démontrent la réduction de l'activité de GST causée par (B) et (D). Ces résultats sont en accord avec les résultats d'autres études qui montrent la réduction de l'activité de GST induite par (B) et la (D) (**Ashar et Muthu, 2013 ; Dar et al., 2013**).

Conclusion Perspective

Le but de cette étude était d'évaluer la neurotoxicité chez Rats Wistar de la pesticides (Cyperméthrine), et l'effet protecteur ou Préventif du quercétine sur cette toxicité, à travers le travail que nous avons fait il est possible de concluer que :

- Le gavage de cyperméthrine respectivement à dose 111.3µl/j et 222.6µl/j du poids corporel chez les rats mâles adultes pendant 30 jours.
- Alerter le métabolisme protéique, procès accompagne par un déficit pondérale remarquable (poids corporel).
- Elles provoquent également le des changements dans l'équilibre cellulaire de stress oxydatif et de l'apoptose ce qui entraine une perturbation des niveaux cytosolique de MDA, GPX, GST, CAT dans le cerveau.
- Gavage de quercétine a dose de 20mg/kg/j pendant 30 jours aux rats traités par la cyperméthrine a rétabli toutes les valeurs à la normal, ce qui traduit l'effet protecteur de la quercétine ont aidé à protéger le tissu cérébrale des effets neurodégénératifs des pesticides (cyperméthrine).

Ces résultats démontrent que le traitement à la quercétine a un niveau de 20mg/kg/j protègent l'organisme des effets neurotoxique des pesticides.

L'étant donnée de l'utilisation massive de ce pesticide dans notre pays, il est important de bien comprendre les détails de ces molécules, pour prévenir toutes les formes d'intoxications ou de problèmes de santé liés à ce pesticide, En conséquence, ce travail de notre mémoire peut-être compléter par études plus mécanistes tels que des perspectives sur :

- La détermination Des réactions de l'organisme aux produits finaux de cyperméthrine après l'expositions dans des contextes excrémenteux identiques
- Créé des dosages de quercétine plus efficace qui peuvent être utilisés comme antidotes spécialisées aux diverses intoxications de pesticide qu'ils peuvent causer.

Liste bibliographique

A

- Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaiee A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit.* 10: RA141-RA147.
- ACTA (2005) Index Phytosanitaire. 41ème éd. Paris. France. 820p.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar J.B., Shaman A. and Gupta S. 2012. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: A Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10:49.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar J.B., Shaman A. and Gupta S. 2012. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: A Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10:49.
- Agrawal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, Hughes CL Jr. Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food Chem Toxicol* 1996 ;34:49- 53.
- Alrawaiq, N. S., Abdullah, A. (2014). A review of flavonoid quercetin: metabolism, bioactivity and antioxidant properties. (USA) *IJPRIF* :932-941P.
- Anadn A, Martinez L, Diaz M, Bringas P, Fernandez M (1991) Effect of deltamethrin on antipyrine pharmacokinetics and metabolism in rat. *Arch Toxicol* 65: 156-159
- Anadn A, Martinez L, Diaz M, Bringas P, Fernandez M (1991) Effect of deltamethrin on antipyrine pharmacokinetics and metabolism in rat. *Arch Toxicol* 65: 156-159
- Anadn et al. (1991) et Bourbia (2013)
- Article et réflexions sur le bonheur, la peur et autres aspects de la psychologie -2012-2022).
- Ashar W.P.M. and Muthu S.H. 2012. Fenvalerate induced hepatotoxicity and its amelioration by quercetin. *International Journal of PharmTech Research*, 4 :(4) 1391-1400.
- Aurélie. G, 2015). Dynamiques neuro-gliales locales et réseaux complexes pour l'étude de la relation entre structure et fonction cérébrales. Optimisation et contrôle. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. p : 144.
- Aurélie.G, 2015. Dynamiques neuro-gliales locales et réseaux complexes pour l'étude de la relation entre structure et fonction cérébrales. Optimisation et contrôle. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. pp : 144.
- A. Favier, janvier_ février 1997, le stress oxydant :intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur, Vol 55, numéro 01, page 9_16

B

- Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastra, L., Lebailly, P., ... & van Maele-Fabry, G. (2013). Pesticides: effets sur la santé (Doctoral dissertation, Inst Van Der

Werf, H. M. (1997). Evaluer l'impact des pesticides sur l'environnement. *Le Courrier de l'environnement de l'INRA*, 31(31), 5-22. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).

- Banerjee BD, Seth V, Ahmed RS (2001) Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 16: 1-40
- BETTICHE F., (2016). Usage des produits phytosanitaires dans les cultures sous
- Bidlack WR (1996) Interrelationships of food nutrition and health: the National Association of State Universities and Land Grant Colleges White Paper. *Journal Amerc Coll Nutr* 15: 422-33
- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5.doi: 10. 1097 /WOX.0b013e3182439613, 9-19P
- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5.doi: 10. 1097 /WOX.0b013e3182439613, 9-19P
- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5: 9–19P
- Boots et al., 2008. Boots, A.W., Haenen, M.M., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.*, 585, 325-337.doi:10.1016/j.ejphar.2008.03.008.
- Bourbia S (2013) Évaluation de la toxicité de mélanges de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*, Thèse Doctorat. Univ Annaba. 177pp
- Bradford M (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochemistry* 72: 248-254
- Bukhari SB, Memon S, Mahroof-Tahir M, Bhangar MI (2008) Synthesis, characterization and antioxidant activity copper-quercetin complex. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*

C

- CAILLOCE, 2009). Cailloce, D.(2009). Anatomie physiologie du système nerveux, Pôle Anesthésie- Réanimation-SAMU:17- 30P.
- CALVET R., BARRIUSO E., BEDOS C., BENOIT P., CAHARNAY M.P. et
- Carole et Harve, 2011 ; Viviana, 2015 Carole I and Harvé Q (2011) Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. Berlin Heidelberg. New York. ISBN: 978-2-287-99026-7. 522pp
- Casagrande F, Darbon JM (2001) Effects of structurally related flavonoids on cell cycle progression of human melanoma cells: regulation of cyclin-dependent kinases CDK2 and CDK1. *Biochem Pharmacol* 61 :1205-1215.
- Cesarini, J.P.(2004). Le sélénium: actualités. Ed. John LibbeyEurotext. Paris, 145P
- chief editor EISSN : 1958-5381, médecine / sciences 2013).

- Cliona et al., 2011; Toumi et al., 2013) Cliona.M et al (2011) Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. *Pharmacol Biochem Behav* 97: 690-699
- Collin B, 2003 ; Dyce K.M et al, 1969). Collin B., 2003. Neurologie In : Anatomie du chien, Editions Derouaux Ordina, Liege.pp : 391-502
- Comalada, M., Camuesco, D., Saleta ,S., Isabel, B.,Jordi, X., Julio, G.,Antonio Z. (2005).In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the nf-jb pathway.*Eur. J. Immunol*:584-592P.
- COQUET Y. (2005). Les pesticides dans le sol, conséquences agronomiques et
- Cory-Slechta Da, Thiruchelvam M, Richfield Ek, Barlow Bk, Brooks Ai (2005) Developmental pesticide exposures and the Parkinson's disease phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73: 136-139

D

- Dar A.M., Khan M.A., Raina R., Verma K.P. and Sultana M. 2013. Effect of Repeated Oral Administration of Bifenthrin on Lipid Peroxidation and Anti-oxidant Parameters in Wistar Rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 91 :125–128.
- Defraigne, J.O., Pincemail, J. (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Revue médicale de Liège*, 63(1), 10-19
- Docteur Christophe de JAEGER Institut de médecine et physiologie de la longévité – IDJ-PARIS.20décembre2017
- Dong et al. 2015). Dong K., Du Y., Rinkevich F., Nomura Y., Xu P., Wang L., Silver K., and Zhorov S.B. 2015. Molecular Biology of Insect Sodium Channels and Pyrethroid Resistance. *Insect Biochem Mol Biol*, 50: 1–17.
- Dr.BOUCHALA.F .2020 ,https://fmedecine.univsetif.dz/ProgrammeCours/LES_PYRETHRINOIDES_2020.pdf
- Dyce K.M., Sack W.O.et Wensing C.J.G., 1996. The Nervous System In : Textbook of veterinary anatomy, 2nd edition, W.B. Saunders, Philadelphia .pp: 259-32

E

- Ebenezer, T. O., Ayokanmi ,O., Oluwatobi, A.,Olaniyi, S., Olaoluwa, O. ,Roseline ,C. E.(2015).Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, Ameliorated Procarbazine-Induced Oxidative Damage to Murine Tissues. ISSN:304-321p
- environnementales. Edition France Agricole. 636p.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jungens G (1992) The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 13: 341

F

- Favier, A. (2003) Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique, 108-115.
- Federico A et al (2012) Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal Neurol Sci* 05: 30
- Fein et Cardenas, 2015 ; Clarke et Adermark, 2015; Kubik et Philbert, 2015). Fein G. and Cardenas A.V. 2015. Neuroplasticity in Human Alcoholism. *Alcohol Research*, 37(1) : 125–141.
- Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR (1999) Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 4(36):100-103
- Flohe., Gunzler., 1984 . « Analysis of glutathione peroxidase, *Methods Enzymol*». *Basic life sciences*. 105: 114-121.
- Fuhrer.L et al, (2007) Fuhrer L., Fanuel-Barret D., Moissonnier P .2007 . *Neurologie du chien et du chat*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. Ed. Elsevier Masson. 326 p.
- Fuhrer.L et al, (2007) Fuhrer L., Fanuel-Barret D., Moissonnier P .2007 . *Neurologie du chien et du chat*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. Ed. Elsevier Masson. 326 p.

G

- Gao L, Mao Q, Cao J: Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 221(2):311-316, 2012. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.027
- Gasmi.S ,thèse doctorat Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, 2018
- Gella A. and Durany N. 2009. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion & Migration*, 3:1, 88-93.
- Gregory, S., Kelly, N .D.(2011).Quercetin. *Alternative Medicine Review*, LLC. All Rights Reserved: 172-194P
- Gross M, Steffes M, Jacobs D, et al.— Plasma F2-isoprostanes and coronary artery calcification : The CARDIA Study. *Clin Chem*, 2005, 51, 125-131.
- Guillaume J, Sarah S, Olivier Mh (2010) Combining naturally occurring polyphenols with TNF-related apoptosis-inducing ligand: a promising approach to kill resistant cancer cells? *Cellular and Molecular Life Sciences* Doi: 10.1007/s00018-010-0407-6
- Guo M, Perez C, Wei Y, Rapoza E, Su G, Bou-Abdallah F, Chasteen ND (2007) Iron-binding properties of plant phenolics and cranberry's bio-effects. *Dalton Trans* : 4951-4961 .

H

- Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB (1974) Glutathione-S-transferase the first step in mercapturic acid formation. *Journal of Biology and Chemistry* 249: 7130-7139
- Heo HJ, Lee CY (2004) Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration. *J Agric Food Chem* 52:7514-7517.
- Hozawa A, Jacobs D, Steffes M, et al.— Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/ Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. 53, P:1-9. *Clin Chem*, 2007.
- Hozawa A, Jacobs D, Steffes M, et al.— Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/ Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. *Clin Chem*, 2007, 53, 1-9.
- <https://www.prescrire.org/fr/3/31/60482/0/NewsDetails.aspx> Pesticides : usage domestique massif, avec trop peu de précautions" *Rev Prescrire* 2020 ; 40 (446) : 942-943. Réservé aux abonnés.

I

- Icenogle Lm et al (2004) Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation. *Neurotoxicol Teratol* 26: 95-101
- Ichai, C., Quintard, H., Orban, J.C.(2011). *Désordres métaboliques et réanimation: De la physiopathologie au traitement*. Ed. Springer Science & Business Media, France, 520P
- INERIS, 2016. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Cyperméthrine, DRC-18-157877-10983A, p.48 (<http://www.ineris.fr/substances/fr/>)
- Ishikawa Y, Kitamura M (2000) Anti-apoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways. *Kidney Int* 58: 1078- 1087

J

- Jean-François et *al.*, 2005 Jean-françois V, Alain S, Marie-Claude LR, François B (2005) *Neurophysiologie de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. *Neuro* 1(1): 03-25

K

- Kebieche et al., 2009 ; Agarwal et al., 2012 ; Ramriez et al., 2016). Kebieche, M. (2009). *Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la*
- Kebieche M., Lakroun Z., Lahouel M., Bouayed J., Meraihi Z. and Soulimani R. 2009. Evaluation of epirubicin-induced acute oxidative stress toxicity in rat liver cells and mitochondria, and the prevention of toxicity through quercetin administration. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61:161–167

- Kebieche M., Lakroun Z., Lahouel M., Bouayed J., Meraihi Z. and Soulimani R. 2009. Evaluation of epirubicin-induced acute oxidative stress toxicity in rat liver cells and mitochondria, and the prevention of toxicity through quercetin administration. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61:161–167.

L

- Laifa Adel , Fardjallah. R.I, (2018). Pesticides et pratiques phytosanitaires dans l’agriculture des Ziban (Cas de la serriculture). Thème de Master. Univ-Biskra. 03- 62pp.
- Laifa Adel , Demnati.F., (2017). Cour d’écotoxicologie. 2017. 20p. Recensement et classification des pesticides dans le ziban d’est.univ de biskra.Thème de master
- Laifa Adel , Hileman.B., (1994). Environmental estrogens linked to reproductive abnormalities and cancer.Thème de master.univ de biskra Ed: Chem. Eng.News,72. 19-23pp.
- Leclerc PL (2012) Elaboration de nanoparticules de protéines de lactosérum comme système d'administration de quercétine en système gastro-intestinal. Thèse doctorat en Sciences et technologie des aliments (Ph.D.) Université Laval Québec. 12-44, 57-110
- Li S., Tan Y. H., Wang N., Zhang J.Z., Lao L., Wong W.C. and Feng Y. 2015. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16:26087–26124.
- Limón-Pacheco, J., 2009. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation research*, 674(1-2), 137–147. Disponible sur internet : <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.01>
- Limón-Pacheco, J., 2009. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation research*, 674(1-2), 137–147. Disponible sur internet : <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.01>
- Liu Y., Fiskum G., Schubert D., 2002. «Generation of reactive oxygen species

M

- Manel Hamza Karray ,Memoire Online - Bioconversion enzymatique des composés phénoliques des effluents issus de l'extraction d'huile d'olive: une voie prometteuse de valorisation par la production de l'hydroxytyrosol naturel - Manel HAMZA KARRAY
- Manouchehri MJ, Kalafatis M and Lindner D (2016) Evaluation of the efficacy of TRAIL plus quercetin as a potential breast carcinoma therapeutic. Doi : 10.1158/1538-7445
- Mari M., Colell A., Morales A., Montfort V.C., Garcia-Ruiz C. and Fernandez-Checa C.J. 2010. Redox Control of Liver Function in Health and Disease. *Antioxidants & redox signalin*, 12:11.

- Marieb, 2005). Marieb N.E. 2005. Anatomie et physiologie humaine (chapitre 11). Parson Education, 6 eme édition américaine, P: 366.
- Materska ,M.(2008).Quercetin and its derivatives: chemical structure and bioactivity – a review. Pol. J. Food Nutr. Sci:407-413P.
- Medart, J.(2009). Manuel pratique de nutrition: L'alimentation préventive et curative.Ed: 2. De Boeck Supérieur, Bruxelles, 314p.
- Médecine / sciences 2013. (chief editor EISSN : 1958-5381, médecine / sciences 2013).
- Mehmet Kanbay, Thomas Jensen, Yalcin Solak, Myphuong Le, Carlos Roncal-Jimenez, Chris Rivard, Miguel A. Lanaspá, Takahiko Nakagawa et Richard J.son, « Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player », *European journal of internal medicine* (en), vol. 29, avril 2016, p. 3–8
- Mitochondrial electron transport chain». *Journal Neurochem* .80: 780-787.
- Montagnier L., Olivier R., Pasquier C, Oxidative stress in cancer, Marcel Dekkar, New York 1998.
- Mozouloua ,2004). Mozouloua, D. (2004). Traitement traditionnels de 150 maladies a base des plantes. experience de lokondo. Unité de Recherche en Sciences Appliquées au Développement (URSAD, (13), 111-116P.
- Muges G., Panda A., Singh H. B., Punekar N. S., Butcher R. J. (2001). Glutathione peroxidase-like antioxidant activity of diaryl diselenides: A mechanistic study. *Journal of the American Chemical Society*. 123: 839-850.

N

- Nathan C. and Cunningham-Bussel A. 2013. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. Macmillan Publishers Limited. All rights reserved, 13:349.
- Nicolas E., 2006. Etude de l'activité d'une formulation 1 à 50 de deltaméthrine.

P

- Pandey SP and Mohanty B (2015) The neonicotinoid pesticide IMD and the DTC fungicide mancozeb disrupt the pituitary-thyroid axis of a wildlife bird *Chemosphere*. MAR 122(2): 27-34
- Parul, L., Deepak, R. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2). doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851, 22-37P
- Pelletier, E., Campbell,P.G., Denizeau, F.(2004).ÉcotoxicologieMoléculaire: Principes Fondamentaux et Perspectives de Développement. Ed. PUQ, Canada,502P.
- PERIQUET A., BOISSET M., CASSE F., LECERF J.M., LEGUILLE C., (2004). Pesticides, risque et sécurité alimentaire. Ed : Aprifel Paris. 216p

- Photo test : JUL 23, 2020 Lani Tieu¹,McKenzie Pavlich¹,Brent Boomhower¹,Molly Brennan¹,Giordano De Guglielmo¹,Marsida Kallupi¹,Olivier George¹¹University of California, San Diego plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat.01-124P.
- Pirre kamina 2013).
- Pyabalo Aklesso. "Action des pyréthriinoïdes sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique *Apis mellifera*." (2011).

R

- Ramirez A., Vázquez-Sánchez Y.A., Carrión-Robalino N. and Camacho J. 2016. Ion Channels and Oxidative Stress as a Potential Link for the Diagnosis or Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 16:17
- Ramirez A., Vázquez-Sánchez Y.A., Carrión-Robalino N. and Camacho J. 2016. Ion Channels and Oxidative Stress as a Potential Link for the Diagnosis or Treatment of Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 16:17.
- Ré, D.B., Nafia, I., Nieoullon, A., Kerkerian, L., Had-Aissouni, L. (2005). Cerebraloxidative stress: are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations.Consequences for neuronal viability. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24.doi: 10.1016/j.annfar.03.004: 502–509P
- Rouabhi R, Gasmi S, Boussekine S, Kebieche M (2015) Hepatic oxidative stress induced by zinc and opposite effect of selenium in *oryctolagus cuniculus*. *Journal Environ Anal Toxicol* 5: 289-298
- Russo-Marie, F.(1998).L'inflammation. Ed. John LibbeyEurotext, Paris, 565P

S

- Sakao K, Fujii M, Hou DX (2009) Clarification of the role of quercetin hydroxyl groups in superoxide generation and cell apoptosis by chemical modification. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 2048-2053
- serres des Ziban (Algérie) et évaluation des conséquence environnementales possibles. Thèse Doctoral,2017, 110p
- Singh, B., Mohan, Pal.,Anupam , S. (2013).Estimation of quercetin, an anxiolytic constituent, in *elaecarpusganitrus*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* : 117-121P.
- Singh, B., Mohan, Pal.,Anupam , S. (2013).Estimation of quercetin, an anxiolytic constituent, in *elaecarpusganitrus*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* : 117-121P.

- Smith JV, Luo Y (2003) Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761 . J Alzheimers Dis 5:287-300
- Sohal.R.S, Mockett.R.J et all, Mécanismes of aging: An appraisal of the oxidative stress hypothesis,33(5), P:575,2002.
- Stachowski-Haberkorn, 2008 ; ACTA, 2005) Stachowski-Haberkorn S (2008) Méthodes d'évaluation de l'impact de pesticides sur le phytoplancton marin et le naissain d'huître creuse Université de Bretagne Occidentale. 187pp
- Steeve H. Thany, Pascal Reynier et Guy Lenaers Neurotoxicity of pesticides: its relationship with neurodegenerative diseases Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 273–278
- Stomoxys calcitrans à la Réunion : résistance et rémanence. Thèse Doctorat vétérinaire de l'université Paul-Sabatier de TOULOUSE. p : 68
- Surbhi Chourasiya and Payal Mahobiya.2021 Department of Zoology, Dr.H. S. Gour University, Sagar, (M.P.), India. Toxicology and mode of Action of cypermethrine P.155

T

- Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D. (2003). The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 57: 134-144.
- Thiebault, C. M., Sprumont, P. (2005). Le sport après 50 ans. Ed: 1. De Boeck Supérieur, Bruxelles, 432P
- Toumi H (2013) Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. These doctrtat. 208p .
- Toumi, 2013 ; Pandey & Mohanty, 2015). Toumi H (2013) Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. These doctrtat. 208p
- Tsimikas S.— Measures of oxidative stress. Clin Lab Med, 2006, 26, 571-590.
- Turner K, Lindner D and Kalafatis M (2016) Sensitization of malignant melanomas to TRAIL-induced apoptosis by quercetin. Doi: 10.1158/1538-7445

V

- Vergnes, M., Mack, G., & Kempf, E. (1973). Lésions du raphéet réaction d'agression interspécifique rat-souris. Effets comportementaux et biochimiques. *Brain Research*, 57(1), 67-74
- Vibert et al. 2005) Vibert J., Sabille A., Lavallard–RousseauM. and Boureau F. 2005. Neurophysiologie (chapitre : l'organisation générale du système nerveux). ELSEVIER SAS, p 2-3.
- Viviana VL, Angélica TB, Lina GM, Alejandro M, Marisol RL (2015) Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. Behav Brain Res 291: 60-66

W

- Wassmann, S., Wassmann, K. Nickenig, G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *American Heart Association*, 44(4). doi: 10.1161/01.HYP.0000142232.29764, 381-386P.

Z

- Zhao Y, Gao Z, Li H, Xu H (2004) Hemin/nitrite/H₂O₂ induces brain homogenate oxidation and nitration: effects of some flavonoids. *Biochim Biophys Acta* 1675:105-112.
- Zhou J., Sun Q., Yang Z. and Zhang J. The Hepatotoxicity and testicular toxicity induced by irecoline in Mice and Protective effects of vitamins C and E. *Korean J Physiol Pharmacol*, 18: 143 – 148