



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tebessi-Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie appliquée  
Domaine : Science de la Nature et de la Vie (SNV)



N° d'ordre..... N° de série.....

## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Filière : Sciences biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

## Thème :

# Néphrotoxicité induite par la déltamethrine et l'effet correcteur de l'extrait de *Citrullus colocynthis* chez les rats Wistar

Présenté et soutenu le 25/06/2020 par :

M<sup>elle</sup>. Litim Loubna et M<sup>elle</sup>. Nacibe Hanene

Devant les membres de jury :

Djabri Belgacem	Professeur	Université de Tébessa	Président
Gasmi Salim	M.C.B	Université de Tébessa	Rapporteur
Djermane Nadia	M.A.A	Université de Tébessa	Co-Rapporteur
Soltani Nadjmeddine	M.A.A	Université de Tébessa	Examineur

Année Universitaire 2019/2020

# ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة و تقييم الفعالية المضادة للاكسدة للمستخلص الميثانولي الذي تم الحصول عليه من فاكهة نبات طبي و هو الحنظل ضد السمية الكلوية التي تسببها الدلتامثرين في الجرذان من سلالة ويستار . لهذا ، تم إجراء التجارب في الجسم الحي لمدة 17 يومًا على 16 جرذان من الذكور. تم تقسيم الفئران إلى 4 مجموعات من 4 فئران لكل منها. المجموعة الأولى لا تعالج و تستخدم كضاد ، والثانية تعالج بمستخلص نباتي بجرعة 10 ملغ / كغ / يوم عن طريق الفم ، والثالثة تعالج ب الدلتامثرين بجرعة 0.32 ملغم / كغم / يوم ، والرابع يعالج بمزيج مستخلص الحنظل بجرعة 10 ملغم / كغم و الدلتامثرين بجرعة 0.32 ملغم / كغم / يوم. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن الدلتامثرين يسبب اضطرابًا في التمثيل الغذائي مما يؤدي إلى تغيير في المعايير البيوكيميائية في الدم المؤكدة بزيادة تركيز اليوريا والكرياتينين ، وفي معايير الأنسجة (الأنسجة الكلوية) التي تؤكد زيادة في محتوى الجلوتاثيون المختزل (GSH) ومؤشر الاكسدة الليبيدية (MDA) ، وانخفاض في النشاط الإنزيمي للجلوتاثيون 1 لمؤكسد (GPx) وزيادة في النشاط الإنزيمي بالنسبة للجلوتاثيون الناقل (GST). تكشف نتائجنا أن علاج الفئران بالمستخلص الميثانولي لثمار الحنظل أدى إلى تحسين المعايير الوظيفية الكلوية كما أدى أيضا إلى تحسين إنزيمات الدفاع المضاد للأكسدة. تلهم هذه النتائج أن مستخلص هذه النبتة له تأثير وقائي مضاد للأكسدة ضد السمية الكلوية التي يسببها الدلتامثرين

**الكلمات الرئيسية:** الحنظل ، الدلتامثرين ، سمية الكلية ، الإجهاد التأكسدي.

# Résumé

---

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet correcteur de l'extrait méthanolique obtenu à partir des fruits la plante médicinale *C. colocynthis* contre la néphrotoxicité provoquée par la déltamethrine chez des rats de la souche Wistar Albinos. Pour cela, des expérimentations in vivo ont été effectués pendant 17 jours sur 16 rats males. Les rats ont été séparés en 4 groupes de 4 rats chacun. Le premier groupe servant comme un témoin ne subissent aucun traitement, le deuxième est traité par l'extrait de la plante avec une dose de 10 mg/Kg/jour, le troisième est traité par la deltamethrine avec une dose de 0.32 mg/Kg/jours, et le quatrième est traité par la combinaison de l'extrait de *C.colocynthis* à une dose de 10 mg/Kg et la deltamethrine à une dose de 0.32 mg/Kg/jour. Les résultats obtenus montrent que la deltamethrine provoque une perturbation du métabolisme qui se traduit par une modification des paramètres biochimiques sanguins confirmée par une augmentation de la concentration de l'urée et la créatinine, et des paramètres tissulaires (tissu rénal) confirmée par une augmentation de la teneur en glutathion réduit (GSH) et en malondialdéhyde (MDA), une diminution de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) et une augmentation de l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase (GST). Cependant, nos résultats révèlent que, le traitement des rats par l'extrait méthanolique des fruits de *C.colocynthis* a amélioré les paramètres de la fonction rénale, ainsi que les paramètres de la défense anti oxydante. Ces résultats inspirent que l'extrait méthanolique de *C.colocynthis* ayant un effet protecteur antioxydant vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la deltamethrine.

---

**Mots clés:** *Citrullus colocynthis*, deltamethrine, néphrotoxicité, stress oxydant.

# *Abstract*

---

The objective of this work is to evaluate the corrective effect of the extract methanolic obtained from the fruits of the medicinal plant *C. colocynthis* against deltamethrin-induced nephrotoxicity in rats of the Wistar Albino strain. For this purpose, in vivo experiments were carried out for 17 days on 16 male rats. The rats were separated into 4 groups of 4 rats each. The first group do not undergo any treatment the second was treated with plant extract at a dose of 10 mg/Kg/day, the third was treated with deltamethrin at a dose of 0.32 mg/Kg/day, and the fourth was treated with the combination of *C.colocynthis* extract at a dose of 10 mg/Kg and deltamethrin at a dose of 0.32 mg/Kg/day. The results obtained show that deltamethrin causes a metabolic disturbance resulting in a change in blood biochemical parameters confirmed by an increase in the concentration of urea and creatinine, and tissue parameters (renal tissue) confirmed by an increase in the content of reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA), a decrease in the enzyme activity of glutathione peroxidase (GPx) and an increase in the enzyme activity of glutathione S-transferase (GST). These results inspire that the extract methanolic of *C.colocynthis* has an antioxidant protective effect against deltamethrin-induced nephrotoxicity.

---

**Key words:** *Citrullus colocynthis* , deltamethrin , nephrotoxicity , oxidative stress.

# Remerciements

*Après Cinq ans d'études et de travail continu, le moment attendu et arrivé.  
Pour cette heureuse occasion, nos sincères remerciements s'adressent à priori à  
**Allah** qui nous protège à tout moment de notre vie et qui nous a donné la force  
et la patience pour réussir à nos études.*

*Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont  
participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à  
nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur  
Monsieur le **Dr. Gasmi Salim** qui a proposé le thème de ce mémoire et pour avoir  
dirigé ce travail, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa  
patience tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, nous tenons  
à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.*

*Je tiens à remercier infiniment mon encadreur, **M<sup>elle</sup>. Djarmane Nadia**,  
pour son aide, sans réserve, sa patience et ses conseils précieux qui m'ont été très  
utiles.*

*Nous tenons également à remercier à **Pr. Djabri Belgacem** qui nous a fait un  
grand honneur en acceptant de présider ce jury.*

*Nos remerciements s'orientent ensuite vers **Dr. Soltani. Nadjemeddine** qui  
nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

*Nos plus vifs remerciements vont également à :*

*Toute la promotion*

*Nous remercions également l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre  
formation universitaire*

*Enfin, nous tenons à remercier mes ami(e)s pour leurs soutiens et encouragement*

# Dédicace

*Je remercie Dieu de m'avoir aidé et illuminé ma voie vers le savoir et l'éducation,  
et qui a permis que ce modeste travail voit le jour.*

*Puis Nous dédions ce travail*

*Aux deux personnes les plus chères :*

*Nos chères mères, sources de tendresse et de douceur pour leurs soutiens tout au  
long de notre vie scolaire.*

*Nos chers pères, qui nous ont toujours soutenus et qui ont fait tous leurs  
possibles pour nous pousser vers un futur lumineux,*

*Nos chères frères et nos chères sœurs, que nous encourageons beaucoup.*

*Nos fiancés*

*Notre grande famille, grand-mère, oncles, tantes, cousins, cousines,*

*Nos cher(e) s ami(e) s, et enseignants.*

*À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la préparation de ce  
travail.*



# SOMMAIRE

ملخص

Résumé

Abstract

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 2

## REMIÈRE PARTIE

### SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

**CHAPITRE I: Les Pesticides ..... 6**

I-1-Définition ..... 6

I-2-Classification ..... 6

I-2-1-Un classement par cible ..... 6

I-2-2-Un classement par groupe chimique ..... 6

I-3-Dynamique environnementale des pesticides ..... 7

I-4-Modes d'expositions aux pesticides ..... 7

I-5-Les Pyréthrinoïdes ..... 8

I-5-1-Généralités ..... 8

I-5-2-Classification ..... 8

I-5-2-1-Les pyréthrinoïdes naturels ..... 8

I-5-2-2-Les pyréthrinoïdes synthétiques ..... 8

I-5-3-La Deltaméthrine ..... 9

I-5-3-1-Propriétés ..... 9

I-5-3-2-Toxicocinétique de deltaméthrine ..... 10

I-5-3-3-Toxicité de la deltaméthrine ..... 12

**CHAPITRE II: Néphrotoxicité ..... 14**

II-1-Anatomie et physiologie du rein ..... 14

II-1-1-Anatomie rénale ..... 14

II-1-1-1-Structure macroscopique ..... 14

II-1-1-1-1-Structure externe ..... 14

II-1-1-1-2-Structure interne ..... 15

II-1-1-2-Structure microscopique .....	16
II-1-1-2-1-Le néphron .....	16
II-1-1-2-2-Corpuscule de Malpighi (Corpuscule rénale) .....	16
II-1-1-2-3-Le système tubulaire .....	16
II-1-2-Physiologie des reins .....	<b>17</b>
II-1-2-1-Formation de l'urine et excrétion des déchets .....	17
II-1-2-2-Filtration glomérulaire .....	18
II-1-2-3-Réabsorption tubulaire .....	18
<b>CHAPITRE III: Stress oxydatif et antioxydants .....</b>	<b>20</b>
III-1-Le stress oxydant .....	<b>20</b>
III-2-Les radicaux libres.....	<b>20</b>
III-2-1-Définition .....	20
II-1-2-2-Effet des radicaux libres sur le stress oxydatif.....	20
III-2-2-1-Peroxydation lipidique .....	21
III-2-2-2-Oxydation des protéines.....	21
III-2-2-3-Oxydation de l'ADN.....	21
III-3-Antioxydants.....	<b>21</b>
III-3-1-Système antioxydant enzymatique.....	21
III-3-1-1-Superoxyde dismutase (SOD).....	21
III-3-1-2-Glutathion peroxydase (GPx) .....	22
III-3-1-3-Catalase (CAT) .....	22
III-3-2-Système antioxydant non enzymatique.....	22
III-3-2-1-Glutathion (GSH).....	22
III-3-2-2-La vitamine C.....	23
III-3-2-3-Les oligo-éléments .....	23
<b>CHAPITRE IV : Monographie de la plante <i>Citrullus colocynthis</i> .....</b>	<b>24</b>
IV-1-Description botanique.....	<b>24</b>
IV-2-Classification.....	<b>24</b>
IV-3-Habitat et répartition géographique .....	<b>25</b>
IV-4-Utilisations traditionnelles.....	<b>25</b>
IV-5-Composition chimique .....	<b>25</b>
IV-6-Toxicité de <i>Citrullus colocynthis</i> .....	<b>26</b>

**DEUXIÈME PARTIE**  
**PARTIE EXPERIMENTALE**



<b>CHAPITRE I :Matériel et Méthodes .....</b>	<b>29</b>
I-Matériel et Méthodes .....	29
I-1-Matériel .....	29
I-1-1-Matériel végétal .....	29
I-2-Méthodes .....	30
I-2-1-Traitement des rats .....	30
I-2-2-Sacrifices des rats et récupération du sang et des reins .....	30
I-2-2-Estimation du poids relatif du rein .....	31
I-2-3-Détermination des paramètres métaboliques et enzymatiques .....	31
I-2-3-1-Paramètres métaboliques .....	31
I-2-3-1-1-Dosage de l'urée sanguine.....	31
I-2-3-1-2-Dosage de la créatinine .....	32
I-2-3-1-3-Dosage des protéines .....	32
I-2-3-2-Paramètres enzymatiques .....	33
I-2-3-2-1-Préparation de l'homogénat .....	33
I-2-3-2-2-Dosage des paramètres de stress oxydatif .....	34
I-2-3-2-2-1-Dosage du glutathion GSH .....	34
I-2-4-2-2-2-Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)...	35
I-2-4-2-2-3-Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion S-Transférase (GST).....	35
I-2-5-Analyse statistique .....	37
<b>CHAPITRE II : Résultats et discussions.....</b>	<b>39</b>
II-1-Résultats .....	39
II-1-1- Effets du pesticide et de l'extrait sur les paramètres de la croissance globale des rats .....	<b>39</b>
II-1-1-1-Poids corporel .....	39
II-1-1-2-Gain du poids .....	40
II-1-1-3-Poids relatif des reins .....	40
II-2-Etude des paramètres biochimiques.....	41
II-2-1-Urée .....	41
II-2-2-Créatinine sanguine .....	41
II-3-4-protéines.....	42
II-3-Etude des paramètres du stress oxydant.....	43
II-3-1-Glutathion réduit (GSH) .....	43

II-3-2-Glutathion peroxydase (GPx) .....	43
II-3-3-Glutathion- S- transférase (GST).....	44
II-3-5-Malondialdéhyde (MDA) .....	44
II.2- Discussion .....	45
II-2-1-Effets de pesticide (DM) et l'extrait <i>C.colocynthis</i> sur les paramètres de la croissance globale.....	45
II-2-2- Effets de pesticide (DM) et l'extrait (CCT) sur les paramètres biochimique .....	46
II-2-3-Effet de pesticide (DM) et l'extrait (CCT) sur les paramètres du stress oxydatif	47
<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
<b>Références .....</b>	<b>50</b>

# *Liste des abréviations*

<b>%</b>	Pourcentage
<b>µg</b>	Microgramme
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AJG</b>	Appareil juxta glomérulaire
<b><i>C.colocynthis</i></b>	<i>Citrillus colocynthis</i>
<b>CL<sub>50</sub></b>	Concentration inhibitrice à 50%
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de carbone
<b>Cu</b>	Cuivre
<b>DL<sub>50</sub></b>	Dose Létale50
<b>DTNB</b>	Acide 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoïque) (Réactif d'Ellman)
<b>DM</b>	Deltaméthrine
<b>DSET</b>	Dose sans effet toxique
<b>EDTA</b>	Éthylènediaminetétraacétique
<b>ERO</b>	Espèces Réactives d'oxygène
<b>GPx</b>	Glutathion peroxydase
<b>GSH</b>	Glutathion réduit
<b>GSSG</b>	Disulfure de glutathion (Glutathion oxydé)
<b>GST</b>	Glutathion S-transférase
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>P</b>	Phosphore
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Anion superoxyde
<b>OC</b>	Organochlorés
<b>·OH</b>	Radical hydroxyle
<b>OP</b>	Organophosphorés
<b>SOD</b>	Superoxydedismutase
<b>TCA</b>	Trichloroacétique.
<b>TCD</b>	Tubule distal
<b>VES</b>	Voie excrétrice supérieure

# Liste des figures

N°	Titre de figure	Page
<b>01</b>	Devenir des pesticides dans l'environnement	<b>07</b>
<b>02</b>	Modes d'exposition des organismes vivant aux pesticides	<b>08</b>
<b>03</b>	Exemples des insecticides appartenant aux types I et II des pyréthriinoïdes	<b>09</b>
<b>04</b>	Les voies de métabolisation de la Deltaméthrine chez les mammifères	<b>11</b>
<b>05</b>	Anatomie générale du système urinaire	<b>14</b>
<b>06</b>	Structure d'un néphron	<b>16</b>
<b>07</b>	Sources exogènes et endogènes de radicaux libres	<b>20</b>
<b>08</b>	Classification systématique de <i>Citrullus colocynthis</i>	<b>26</b>
<b>09</b>	Les conditions d'élevage des souches des rats wistar	<b>29</b>
<b>10</b>	Le sacrifice des rats	<b>30</b>
<b>11</b>	Prélèvement des reins.	<b>31</b>
<b>12</b>	courbe d'étalonnage des protéines utilisant le sérum albumine bovine (BSA)	<b>33</b>
<b>13</b>	Evolution du poids corporel chez les différents groupes traités durant 17 jours par le pesticide et l'extrait	<b>40</b>
<b>14</b>	Evaluation du gain de poids corporel après 15 jours de traitement par le pesticide et l'extrait.	<b>40</b>
<b>15</b>	Evolution du poids relatif des reins chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>41</b>
<b>16</b>	Variation de la concentration sérique de l'urée chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>41</b>
<b>17</b>	Variation de la concentration sérique de créatinine chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>42</b>
<b>18</b>	Variation de l'activité de protéines chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>42</b>
<b>19</b>	Variation de l'activité de Glutathion réduit (GSH) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>43</b>
<b>20</b>	Variation de l'activité de Glutathion peroxydase (GPx) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>43</b>

<b>21</b>	Variation de l'activité de (GST) rénal chez les rats témoins et et les rats traités après 17 jours.	<b>44</b>
<b>22</b>	Variation de l'activité de (MDA) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.	<b>44</b>

# Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	Page
01	Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de deltaméthrine	09
02	Les principales espèces réactives dérivées d'oxygène	20
03	Classification systématique de <i>Citrullus colocynthis</i>	24
04	la composition en métabolite secondaire des différentes parties de la coloquinte ( <i>C.colocynthis</i> )	25
05	Réalisation de la courbe d'étalonnage pour dosage des protéines	33

# Introduction

Les pesticides, encore appelés produits phytosanitaires, sont des substances chimiques utilisées pour la croissance, la protection et la conservation des végétaux. Avant l'utilisation des produits phytosanitaires, les systèmes de culture étaient conçus pour assurer le meilleur compromis entre le risque phytosanitaire et le potentiel de production de la culture. Cependant, les pertes en rendement des productions agricoles dues aux maladies, aux ravageurs et aux adventices (ou mauvaises herbes) pouvaient atteindre des proportions importantes (**Fest et Schmidt, 1973**).

Après la seconde guerre mondiale, les pesticides ont permis le développement de l'agriculture et ont contribué à l'augmentation des rendements et à la régulation de la production agricole (**International Workshop on Crop Protection Chemistry, 2005**). L'utilisation des produits phytosanitaires a également limitée ou éradiquée un certain nombre de maladies parasitaires très meurtrières. Cependant, aujourd'hui, les pesticides sont soupçonnés de présenter un risque pour la santé de l'homme et pour son environnement. Ils sont en effet fréquemment mis en cause dans la dégradation de la qualité des eaux douces souterraines et des eaux côtières, dans la réduction de la biodiversité terrestre constatée dans les zones agricoles et dans les milieux "naturels"

Parmi les pesticides usuels, les insecticides sont largement utilisés en agriculture (**Nathalie et Frédéric, 2004**). La deltaméthrine est un Pyréthriinoïde de synthèse de type II, considérée comme faisant partie de la classe d'insecticides disponibles la plus sûre avec une toxicité relativement faible chez les mammifères en raison de la présence d'un groupe ester dans la molécule (**Aldridge 1990, Vijverberg et van den Bercken, 1990**).

Le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de toxicité associés à l'envahissement des pesticides de l'environnement. Il est devenu un phénomène d'actualité, en effet, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce concept qui est, de nos jours, jugé, comme une situation physiologique impliquée dans la plupart des maladies humaines. Le stress oxydant correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire. Il se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre du rapport entre les radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants dont dispose la cellule, avec comme conséquence l'apparition des dégâts souvent irréversible pour la cellule (**Pincemail et al., 2002**).

## Introduction

Plusieurs recherches s'orientent vers les plantes médicinales considérées comme source énorme de multiples substances phytothérapeutiques douées d'activités à la fois antioxydants et qui peuvent être l'arme permettant de faire face au stress oxydant et ses dégâts au niveau des organes de l'être vivant. Ainsi, Le présent travail s'intéresse à l'étude de l'effet correcteur d'une plante médicinale algérienne (*Citrullus colocynthis*), vis-à-vis la néphrotoxicité induite par la deltaméthrine chez les rats de la souche Wistar.

Ce travail est subdivisé en deux parties, la première partie est la synthèse bibliographique, articulée en quatre chapitres, Le premier chapitre est consacré à une présentation ethno pharmacologique de la plante sélectionnée, le deuxième expose des généralités sur le stress oxydatif et les antioxydants. Dans le troisième chapitre, on a présenté des connaissances concernant les pesticides et en particulier la deltaméthrine et son mécanisme de la néphrotoxicité, enfin, le quatrième chapitre est consacré à l'étude de l'anatomie et la physiologie du rein. La deuxième partie de ce travail est expérimentale, structurée en deux chapitres, le premier expose le matériel et les méthodes en expliquant les protocoles utilisés lors de ce travail, et le deuxième présente les résultats obtenus et discussions suivis par une conclusion générale.



**PREMIÈRE PARTIE**  
**SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I:**  
**Le Pesticides**

## CHAPITRE I: Les Pesticides

**I-1-Définition**

Le terme pesticide regroupe toute substance destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, les vecteurs des maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant nuisible durant la production, le stockage, le transport des produits agricoles, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et d'autres parasites dans ou sur leur corps. **(Ait Hamlet, 2013; Inserm, 2013; OMS, 1991; Dorothée, 2011; Calvet, 2005).**

**I-2-Classification**

Les pesticides peuvent être classés en fonction de leur cible et de leur groupe chimique. **(Gasmi, 2018).**

**I-2-1-Un classement par cible**

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

**I-2-2-Un classement par groupe chimique**

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides organophosphorés, de carbamates, de pyréthrinoides ou encore de triazines, les phthalimides, les chlorantraniliproles, les flubendiamides et les cyantraniliproles **(Garcia et al., 2012).**

Les trois principales familles sont :

Les organochlorés (OC) : sont les premiers insecticides synthétisés et utilisés à une plus grande échelle **(Lanoixet Roy, 1976)**. Ils sont composés de carbone, d'hydrogène et de chlore **(Periquet et al., 2004)**.

Les carbamates: sont des esters dérivés de l'acide carbamique, utilisés autant qu'insecticides, fongicides, herbicides et nématicides **(Periquet et al., 2004 ; Garcia et al., 2012)**.

Les organophosphorés (OP) : sont des composés possédant au moins un atome de phosphore (P), ils constituent le plus grand groupe d'insecticides vendus dans le monde **(Hatcheret al, 2017)**.

### I-3-Dynamique environnementale des pesticides

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des pesticides, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement, principalement dans l'air par dérive sous forme de gouttelettes ou sur le sol. (Wolfe, 1990).

Ils peuvent alors être soumis à différents processus :

- La photo-dégradation.
- La dégradation par le phénomène d'hydrolyse aqueuse ou de biodégradation grâce aux micro-organismes présents dans le sol.
- La rétention dans le sol jusqu'à la formation de résidus liés (adsorption)
- Le transport vers d'autres compartiments environnementaux par des processus physicochimiques (volatilisation) ou via un vecteur, l'eau par lixiviation ou ruissellement ou les particules de sol (désorption) (Van Der Werf, 1996)

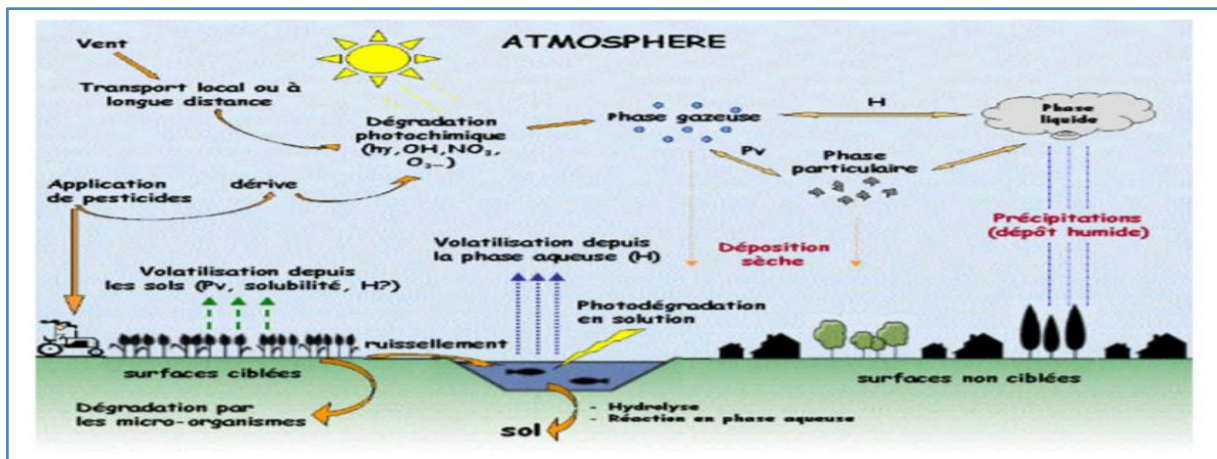
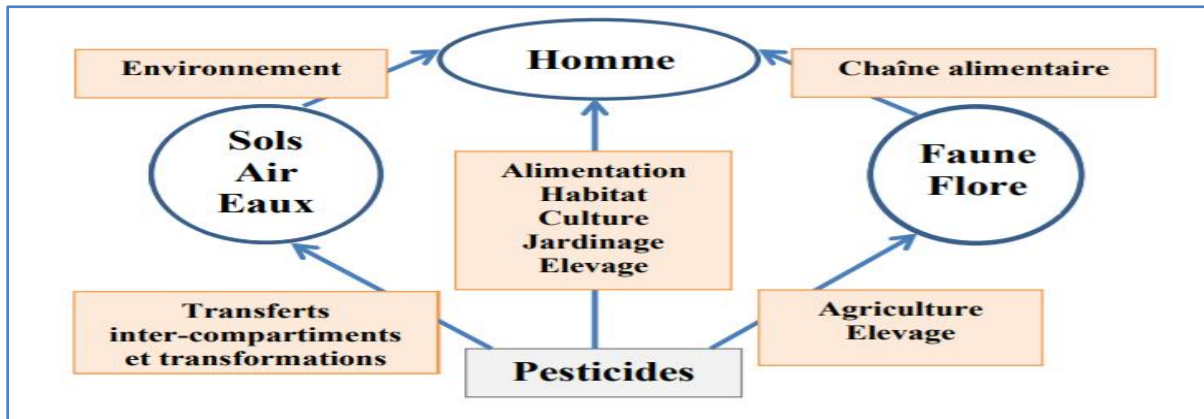


Figure 1: Le devenir des pesticides dans l'environnement (Philogène et al., 2002).

### I-4-Modes d'expositions aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc. sont aussi mis en évidence. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale. La figure 2 résume les possibles modes

d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides..( **BOURBIA-AIT HAMLET 2013** )



**Figure 2** : Modes d'exposition des organismes vivant aux pesticides (CPP, 2002).

## I-5-Les Pyréthriinoïdes

### I-5-1-Généralités

Les pyréthriinoïdes sont des dérivés synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturellement présentes dans certaines espèces de chrysanthèmes. Ils ont été introduits sur le marché au milieu des années 1970, en remplaçant les pesticides organophosphorés. Les pyréthriinoïdes constituent aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisées, tant en usage agricole que domestique (**Fréry et al., 2013**).

Les Pyréthriinoïdes sont des insecticides utilisés pour lutter contre les parasites des grandes cultures (arachide, betterave, canne à sucre, céréales, pomme de terre, coton, mil) et contre les parasites des arbres fruitiers et les légumes (**Gasmi, 2018** ).

### I-5-2-Classification

#### I-5-2-1-Les pyréthriinoïdes naturels

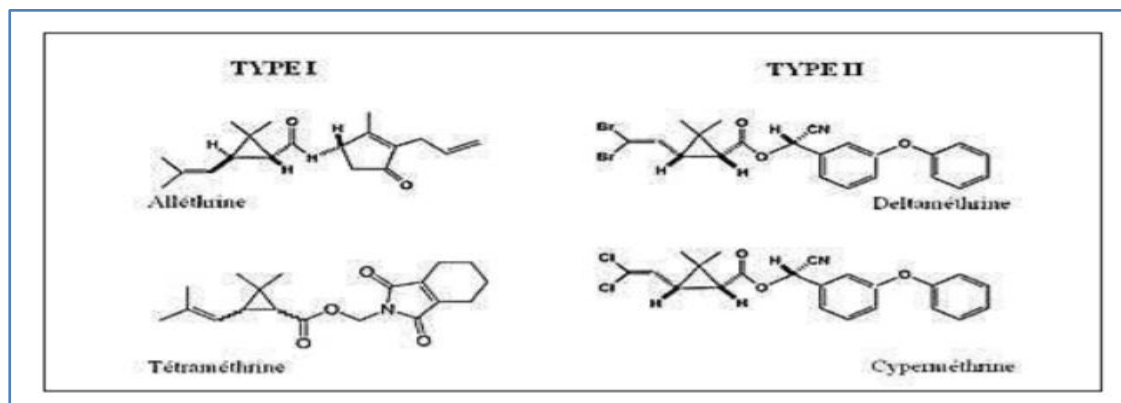
Sont des insecticides d'origine végétale, extraits du pyrèthre produit par *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Cette dernière est une plante herbacée, vivace, cultivée pour ses fleurs utilisées pour l'extraction d'une poudre insecticide contenant le pyrèthre, d'où l'appellation pyréthriinoïdes. Ces composés sont instables, se dégradent rapidement et perdent leur pouvoir toxique à la suite d'un contact avec la lumière, l'air ou encore la chaleur (**Toumi, 2013**).

#### I-5-2-2-Les pyréthriinoïdes synthétiques

Sont une partie de la deltaméthrine, se caractérisent par des propriétés insecticides sur un large spectre d'espèces (**Toumi 2013**) Ils sont divisés en deux groupes :

Les pyréthrinoïdes de type I : sont dépourvus du radical cyanide (Alléthrine, Tétraméthrine).

Les pyréthrinoïdes de type II : portent le radical cyanide (Deltaméthrine, Cyperméthrine).



**Figure 3** : Exemples des insecticides appartenant aux types I et II des pyréthrinoïdes (PyabaloAklessoKadala, 2015).

### I-5-3-La Deltaméthrine

La deltaméthrine est un insecticide pyréthroïdien synthétique de type II, développé en 1974. Son nom chimique est le cyano (3-phénoxyphényl) méthyle 3- (2,2-Dibrométhéthyl) 2,2diméthylcyclopropanecarboxylate de dibrométhylène (Masters et Masters, 1992).

#### I-5-3-1-Propriétés

La deltaméthrine se caractérise par des propriétés physiques et chimiques comme il illustre le tableau suivant :

**Tableau 1** : Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de deltaméthrine (INRS, 2007 ; Toumi, 2013 ; Shivanoor et David, 2014)

Structure chimique	
Nom chimique	(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2- diméthyl- cyclopropane carboxylate de (S)-α-cyano-3- phénoxybenzyle
Formule chimique	$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$
Masse molaire (g/mole)	505,20*
Point de fusion (°C)	90°C*
Solubilité dans l'eau (mg L-1)	<0,002 à 25°C*
Point d'ébullition (°C)	se décompose à partir de 270 °C (avant le point

	d'ébullition)
<b>Etat physique</b>	Cristaux blancs*

### **I-5-3-2-Toxicocinétique de deltaméthrine**

#### **I-5-3-2-1-Absorption**

La deltaméthrine est une molécule lipophile, peu soluble dans l'eau, pouvant être absorbée principalement par voie orale, et secondairement par voie cutanée ou encore par inhalation (**Utip et al., 2013**). Le taux d'absorption de la deltaméthrine par voie orale n'est pas précisément connu ; on peut cependant considérer qu'il est important, de l'ordre de 90 %. Le taux d'absorption par inhalation est probablement faible et même par voie cutanée qui est de l'ordre de 3,6 % chez le rat (**Gasmi, 2018**).

#### **I-5-3-2-2-Distribution**

Des études chez les animaux de laboratoires montrent qu'après ingestion, la deltaméthrine se distribue dans les différents tissus de l'organisme, avec une concentration légèrement plus importante dans les graisses (demi-vie de 7 à 9 jours). Le pic plasmatique apparaît 1 à 2 heures après l'administration de la deltaméthrine par voie orale et reste détectable jusqu'à 48 heures. Elle passe dans le lait en faibles proportions (demi-vie estimée à 1 jour) (**IPCS, 1990 ; Testud et Grillet, 2007 ; INRS, 2007**).

#### **I-5-3-2-3-Métabolisme**

La deltaméthrine est métabolisée en composés non toxiques par oxydation, par hydrolyse de la fonction ester et par conversion du groupement cyano en thiocyanate. Chez l'homme, elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique avec formation d'acide 3-phénoxybenzoïque, d'acide décamétrique (ou acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane-1-carboxylique ou *cis*-Br<sub>2</sub>CA). Les métabolites oxydés sont ensuite sulfo- ou gluco-conjugués, facilitant ainsi leur élimination dans les urines (**Ruzo et al., 1979 ; IPCS, 1990**).

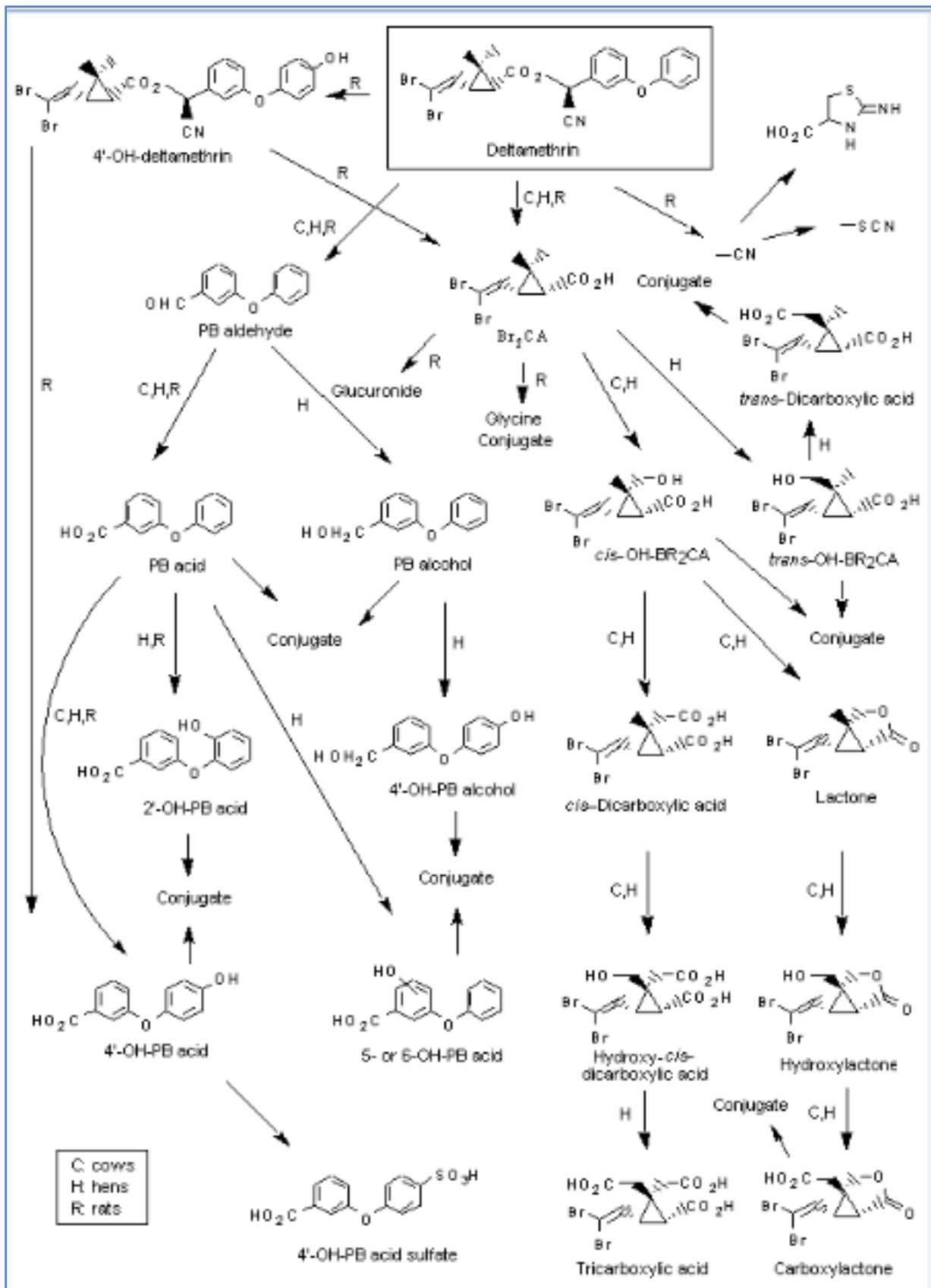


Figure 4 : Voies de métabolisation de la deltaméthrine chez les mammifères (Gasmi, 2018).



### **I-5-3-2-4-Elimination**

La deltaméthrine est éliminée de façon sensiblement équivalente, par les urines et les fèces chez le rat et la souris. Chez l'homme, l'élimination urinaire représente entre 51 et 59 % de la dose absorbée ; l'élimination fécale de 10 à 26 %. La deltaméthrine peut être éliminée soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br2CA, soit sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 13,5 heures (**Gasmi, 2018**).

### **I-5-3-3-Toxicité de la deltaméthrine**

#### **I-5-3-3-1-Toxicité aiguë**

La deltaméthrine est toxique par ingestion et par inhalation. Sa toxicité par voie cutanée est faible ; la DL50 correspondante est supérieure à 800 mg/kg chez le rat et supérieure à 2000 mg/kg chez le lapin. La deltaméthrine est classée toxique par inhalation en raison de propriétés liées à la substance administrée sous forme de poudre. La CL50 est de 600 mg/m chez le rat pour une exposition de 6 heures (**INRS, 2007**)

L'intoxication aiguë se manifeste chez le rat et la souris par les signes suivants : hypersalivation, diarrhée, dyspnée, faiblesse, défaut de coordination motrice, hypotonie, tremblements, mouvements choréiformes, tachycardie, difficultés respiratoires et convulsions cloniques. Les paralysies des muscles respiratoires sont susceptibles de conduire à la mort (**IPCS, 1990**)

#### **I-5-3-3-2-Toxicité subchronique, chronique**

L'exposition par voie orale chez différentes espèces animales pendant plusieurs semaines à plusieurs mois met en évidence une diminution de poids des animaux ainsi que des effets toxiques de type hypersalivation, diarrhée, vomissements, tremblements et mouvements incontrôlés. La DSET (dose sans effet toxique) due aux signes systémiques est de 1 mg/kg/j chez le rat et chez le chien, exposés pendant 13 semaines par voie orale, ou pendant 24 mois chez la souris. (**IPCS, 1990**)

**CHAPITRE II:**  
**Néphrotoxicité**

## II-1-Anatomie et physiologie du rein

Les reins sont des organes jumelés de couleur rougeâtre, ils sont pairs en forme d'haricot situés à la partie postérieures de la cavité abdominales, de chaque côté de la colonne vertébrales, en partie cachés par les dernières côtes (Hoarau, 2011), environ 12 cm de long, 6cm de large et 5 cm d'épaisseur (Johan et al., 2013 ; Esther, 2015). Le rein droit est situé en arrière du foie, le rein gauche en arrière du pancréas et du pôle inférieur de la rate, il y a de chaque côté une artère et une veine rénales dont l'entrée dans le rein et la sortie hors de celui-ci se font par la dépression médiane à laquelle est due la forme de haricot de l'organe (Hoarau, 2011 ; Sherwood, 2012).

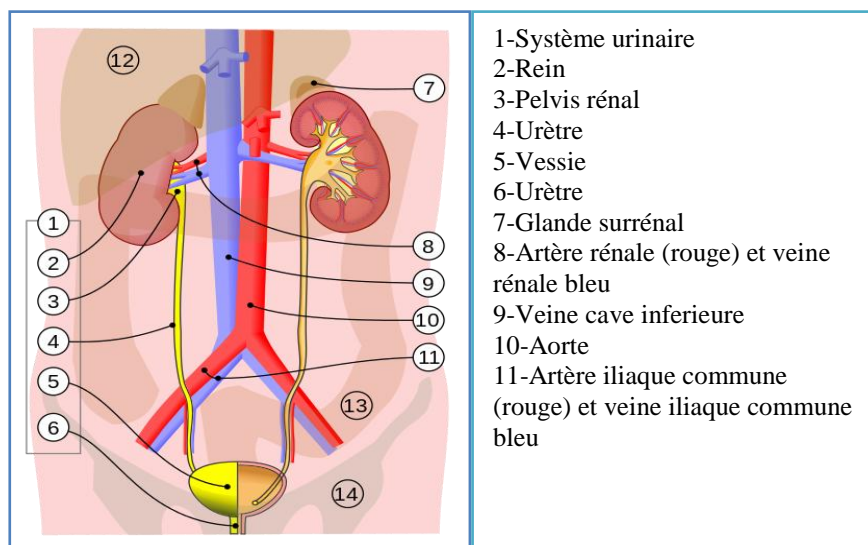


Figure 5: Anatomie générale du système urinaire (Prudhomme et al.2010).

### II-1-1-Anatomie rénale

Le rein c'est un organe composé de structure qui assure le bon fonctionnement de la chimie interne de l'organisme, il joue divers rôles d'excrétion, de régulation et de sécrétion (Suzanne et al .2011).

#### II-1-1-1-Structure macroscopique

##### II-1-1-1-1-Structure externe

Le rein est protégé par 3 couches tissulaires de l'extérieur vers l'intérieur

##### A- Le fascia rénal

Membrane fibreuse qui enveloppe la structure rénale. C'est un tissu conjonctif dense, et très riche en fibres de collagène qui constitue une sorte de gaine. Le fascia rénal permet de fixer les reins aux organes adjacents de la cavité abdominale (Clémentine, 2013)

### **B- La capsule adipeuse**

C'est une couche moyenne qui constitue de graisse de réserve qui entoure le rein et la glande surrénale. Elle forme ce qui est appelée la loge rénale. Elle maintient le rein en place (**Bommas-Ebert et al., 2008**).

### **C-La capsule rénale**

Considérée comme la limite externe du rein. C'est une condensation de tissu conjonctif qui entoure le parenchyme rénal. (**Clémentine, 2013**)

## **II-1-1-1-2-Structure interne**

### **A- Le cortex**

Le cortex rénal est la zone de filtration glomérulaire, Il est de couleur rougeâtre et de consistance friable. Il mesure 1 cm d'épaisseur entre la base des pyramides rénales et la capsule. Il s'insinue entre les pyramides, et chaque segment de cortex rénal inter pyramidal est appelé colonne rénale (ou colonne de Bertin). Le cortex rénal est constitué d'une portion contournée et d'une portion radiée. Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal ; raison pour laquelle il existe une lobulation des reins chez l'enfant, qui disparaît chez l'adulte (**JROUNDI, 2015**)

### **B- Médulla rénale**

La médulla rénale est constituée de zones triangulaires appelées pyramides rénales (ou pyramides de Malpighi). Les pyramides rénales contiennent des tubules rénaux droits et les tubules collecteurs. Elles sont de couleur rouge foncé et sont striées parallèlement au grand axe du triangle. Elles sont au nombre de huit à dix par rein. Leur sommet fait saillie dans le sinus rénal et forme les papilles rénales (**Henry et Sèbe, 2008** ).

### **C- Le sinus rénal**

Le sinus rénal est une cavité qui contient les ramifications du pédicule rénal et la VES intrarénale. Ses parois sont constituées de parenchyme rénal. Elles sont irrégulières et faites de saillies coniques, les papilles rénales. Entre les papilles, le parenchyme forme des bourrelets appelés colonnes rénales recouvertes par la capsule. Il existe des papilles régulièrement coniques, les papilles simples, et d'autres résultants de la réunion de plusieurs papilles simples (de deux à quatre) : les papilles composées. Dans chaque sinus, le nombre des papilles varie de 4 à 20 et il en existe en moyenne de 8 à 10 (autant que de pyramides). Le sommet des papilles est perforé de petits trous formant l'aire criblée de la papille rénale, à travers laquelle l'urine sécrétée est déversée dans la VES (**Jroundi, 2015**).

### II-1-1-2-Structure microscopique

Le rein est une structure complexe organisée en plusieurs milliers d'unités fonctionnelles appelées néphrons. Un néphron est constitué d'une unité de filtration, le glomérule, suivi par un tubule dans lequel s'effectuent les remaniements de l'urine en cours de formation.

#### II-1-1-2-1-Le néphron

L'étude histologique du cortex et de la médulla révèle l'existence d'un tissu fonctionnel appelé parenchyme rénal. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques portant le nom de néphrons, qui sont entourés par du tissu conjonctif, au sein desquels les urines sont élaborées (Sherwood, 2006).

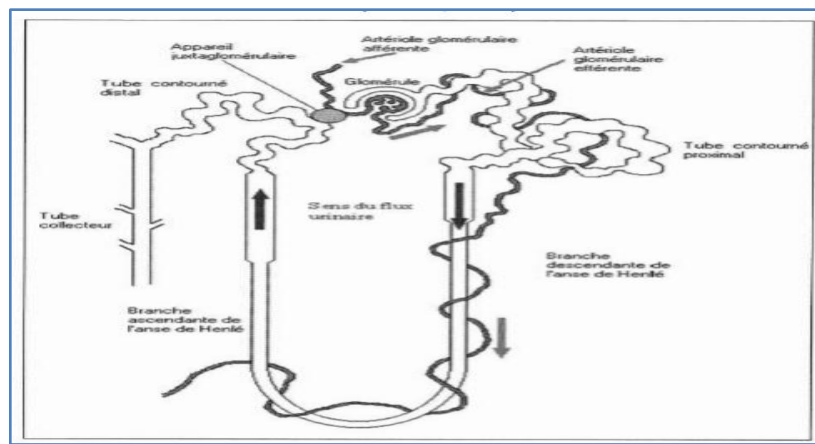


Figure 6 : Structure d'un néphron (Hébert, 2004)

#### II-1-1-2-2-Corpuscule de Malpighi (Corpuscule rénale)

Le Corpuscule de Malpighi est composé de « capsule de Bowman », contenant un bouquet capillaires qui est en fait un glomérule rénal, la paroi de la capsule renferme le glomérule dans des feuillets d'épithélium viscérale et les cellules sont particulières, ce sont des podocytes car elles émettent des prolongements cytoplasmiques vers l'endothélium fenêtré de glomérule (Samuel, 2009).

#### II-1-1-2-3-Le système tubulaire

Le système tubulaire est une succession de tubes qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Ce passage au sein des différentes parties s'accompagne de phénomènes de réabsorption et de sécrétion. Ce système est divisé en plusieurs parties constituées sur la base de différences histologiques et fonctionnelles (Hébert, 2004 ; Newman, 2012).

##### A-Tubule proximal

Tubule proximal C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et mesure 12 à 14 mm. Avec 50 à 60  $\mu\text{m}$  de diamètre. Il comprend le tube contourné proximal situé dans le cortex, et une portion droite située dans la médulla, La

membrane apicale des cellules du tubule proximal se caractérise par l'abondance des microvillosités qui lui donnent son aspect de bordure en brosse et ont pour effet d'augmenter la surface d'échange entre la lumière et les cellules (**Bonsib, 2007**)

### **B-L'Anse de Henlé**

Responsable du processus fondamental de concentration des urines. Le segment descendant est perméable à l'eau mais sa perméabilité à l'urée et au chlore étant moindre, une urine hyper osmotique est présente au niveau de l'anse de Henlé. Le segment ascendant est imperméable à l'eau mais les ions sodium et chlorure sont réabsorbés vers le milieu interstitiel, créant ainsi une urine hypo osmotique à la sortie de cette partie du néphron. (**Chalamet, 2015**)

### **C-Tubule distal**

Est rassemble au TCP, il possède moins des microvillosités et des bicouches sur le tube collecteur, ayant un rôle de sécrétion et réabsorption. (**Bahmed et al., 2016**).

### **D-Tube collecteur**

Reçoit l'urine des néphrons qui lui proches. Les tubules contournés distaux de plusieurs néphrons déversent leur contenu dans un tube collecteur. Les tubules collecteurs convergent et s'unissent pour former quelques centaines de gros tubules rénaux droits qui se jettent dans les calices mineurs (**Tortora et Grabowski, 2001**).

### **E.-Appareil juxta glomérulaire (AJG)**

Structure responsable de libération de rénine située à la zone de contact du segment initial du tube contourné distal avec l'artériole afférente du glomérule du même néphron. Il comprend : La macula densa est formée par un épaissement localisé d'une vingtaine de cellules de la paroi du tube contourné distal. Le média de l'artériole afférente présente en regard de la macula densa quelques cellules spécialisées, les juxta-glomérulocytes. Au contact de ces cellules et de la macula densa, on trouve des cellules mésangiales situés entre l'artériole afférente et l'artériole efférente (**Faller et al., 2004**).

## **II-1-2-Physiologie des reins**

Le rein est un organe complexe essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il est doué de plusieurs fonctions : il est responsable de la formation de l'urine et de l'excrétion des déchets, on parle de fonction exocrine, mais il agit également comme une glande endocrine (**Mombazet, 2010**).

### **II-1-2-1-Formation de l'urine et excrétion des déchets**

Le rein filtre environ 180 litres de sang par jour au niveau du glomérule, il en résulte la formation de l'urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule en

réabsorbant certaines substances et en excréant d'autres, aboutissant à la formation de l'urine définitive.

### **II-1-2-2-Filtration glomérulaire**

La formation de l'urine commence par la filtration glomérulaire. Il s'agit d'un processus passif et non sélectif au cours duquel les liquides et les solutés traversent une membrane par la pression hydrostatique. La membrane de filtration du glomérule laisse librement le passage au plasma sanguin vers la chambre glomérulaire. Les molécules de faible poids moléculaire, comme l'eau, le glucose, les acides aminés et les déchets azotés. Les molécules de haut poids moléculaire ( $> 80\ 000$  Da) comme les protéines plasmatiques (albumine ...) n'ont aucun accès à la chambre glomérulaire (**Mombazet, 2010 ; Cam Uyen, 2010**).

### **II-1-2-3-Réabsorption tubulaire**

L'urine primitive, constituée d'eau, de glucose, d'électrolytes tels que le sodium, et le potassium, d'acides aminés et de déchets tels que l'acide urique, l'urée et la créatinine, chemine à travers les tubules. Lors de ce trajet, des substances essentielles comme le sodium, le glucose ou encore l'eau sont réabsorbées et d'autres sont sécrétées, notamment les substances en excès, dangereuses ou inutiles telles que les drogues, la créatinine ou le potassium selon les besoins physiologiques de l'organisme (**Gueutin et coll., 2011; Marieb, 2009**).

**CHAPITRE III:**  
**Stress oxydatif et antioxydants**



CHAPITRE III: Stress oxydatif et antioxydants

III-1-Le stress oxydant

Le stress oxydant correspond à l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERA), résultant d'un déséquilibre entre la production excessive de ces espèces et la capacité des systèmes de défense antioxydants. (Kœchlin-Ramonatxo, 2006 ; Halliwell, 2001).

III-2-Les radicaux libres

III-2-1-Définition

Un radical libre est un composé possédant un électron célibataire. Dans une molécule les doublets électroniques sont localisés dans des orbitales liantes, non liantes ou anti-liantes. L'orbitale d'un électron célibataire peut, de même, être liante, non liante ou anti liante, et ceci a des conséquences sur les propriétés chimiques et structurales du radical libre. Un radical libre est le plus souvent instable, donc réactif et sa durée de vie est très courte. (Bouguerne,2012)



Figure 7 : Sources exogènes et endogènes de radicaux libres

Il existe deux grands groupes d'espèces réactives dérivées d'oxygène, utilisés dans le stress oxydant: les espèces radicalaires et les espèces non-radicalaires.

Tableau 2 :Les principales espèces réactives dérivées d'oxygène (Mercan, 2010).

Radicals		Non-radicals	
Hydroxyl	$\bullet\text{OH}$	Peroxynitrite	$\text{ONOO}^-$
Alkoxyl	$\text{L(R)O}\bullet$	Hypochlorite	$^- \text{OCl}$
Hydroperoxyl <sup>a</sup>	$\text{HOO}\bullet$	Hydroperoxide <sup>b</sup>	$\text{L(R)OOH}$
Peroxyl	$\text{L(R)OO}\bullet$	Singlet oxygen	$^1\Delta\text{O}_2$
Nitric oxide <sup>c</sup>	$\text{NO}\bullet$	Hydrogen peroxide <sup>d</sup>	$\text{H}_2\text{O}_2$
Superoxide <sup>d</sup>	$\text{O}_2^{\bullet-}$		

Les radicaux libres et autres groupes d'espèces réactives dérivées d'oxygène provoquent une oxydation des protéines, des acides aminés, des lipides insaturés et de l'ADN, ce qui entraîne à des altérations cellulaires et donc le développement de plusieurs maladies graves par exemple (le cancer, le diabète, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson...).(Favier,2003-2006).

### **III-2-2-1-Peroxydation lipidique**

Les acides gras polyinsaturés sont les cibles privilégiées des ERO radicalaires en raison de leurs hydrogènes bis-allylique facilement oxydable. Plus l'acide gras est insaturé et plus il est susceptible d'être peroxydé, c'est-à-dire dégradé par un processus oxydant non enzymatique (Halliwell,1989).

### **III-2-2-2-Oxydation des protéines**

Les radicaux libres oxygénés induits des modifications dans les structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines par la formation des dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (Gasmi, 2018).

### **III-2-2-3-Oxydation de l'ADN**

L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA. La guanine, par exemple, peut réagir avec  $\text{OH}\cdot$  pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Arnot, 2006).

## **III-3-Antioxydants**

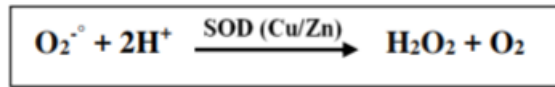
Afin de contrôler les niveaux d'oxydants cellulaires, divers antioxydants enzymatiques et non enzymatiques existent. Ceux-ci aident à neutraliser les radicaux libres et les divers peroxydes, modulant ainsi les effets de ces oxydants sur les fonctions cellulaires et la peroxydation des macromolécules.(Vincent et Taylor, 2006).

### **III-3-1-Système antioxydant enzymatique**

#### **III-3-1-1-Superoxyde dismutase (SOD)**

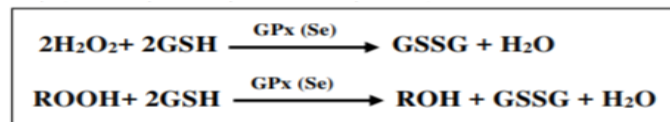
La Superoxyde dismutase C'est une enzyme métalloprotéine classée en trois catégories, la SOD cytosolique (Cu-et Zn-dépendante), la SOD mitochondriale (Mn-dépendante), et la SOD extracellulaire. La SOD est une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydant. C'est l'enzyme antioxydant "anti- $\text{O}_2^{\cdot-}$ " la plus importante dans toutes

les cellules vasculaires car elle permet par une réaction de dismutation de catalyser l'anion super-oxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) en oxygène et en eau oxygénée. (Bouguerne, 2012)



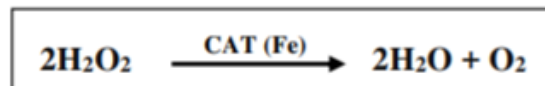
### III-3-1-2-Glutathion peroxydase (GPx)

La Glutathion peroxydase c'est une enzyme localisée dans la mitochondrie et dans le cytosol. Elle permet de réduire les hydro peroxydes organiques et le peroxyde d'hydrogène. L'enzyme possède une grande spécificité pour le glutathion réduit (GSH) qui est utilisé comme donneur d'hydrogène au cours des réactions de décomposition, il s'en suit la formation du glutathion oxydé (GSSG), La GPx est donc en compétition avec la catalase pour le substrat  $H_2O_2$ . (Favier., 2003 ; Valko et al., 2006-2007).



### III-3-1-3-Catalase (CAT)

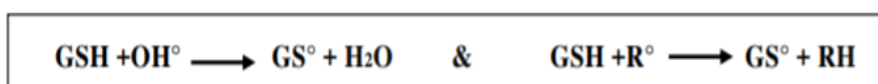
La catalase est une enzyme intracellulaire, synthétisée au niveau des globules rouges et du foie, localisée principalement dans les peroxysomes. Elle catalyse la réaction de détoxification du  $H_2O_2$  qui est généralement produit par la SOD .



### III-3-2-Système antioxydant non enzymatique

#### III-3-2-1-Glutathion (GSH)

Le glutathion est le thiol le plus abondant dans les organismes et les systèmes vivants. (Bouguerne, 2012) .Le glutathion réduit est un tri peptide caractérisé par la présence d'un groupement sulfidyle, ce dernier est responsable de la réduction des radicaux libres selon la réaction suivante :



Le glutathion peut également réagir avec les ions  $Fe^{3+}$  et  $Cu^{2+}$  et ainsi limiter leur participation à la génération des radicaux libres par la réaction de Fenton (Valko et al., 2007)



### III-3-2-2-La vitamine C

La vitamine C est, avant tout, un excellent piègeur des ERO (HO• ou O2• -). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. Ses fonctions sont nombreuses : contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer (Haleng et al., 2007).

### III-3-2-3-Les oligo-éléments

Les oligoéléments apparaissent à des taux faibles dans notre organisme et certains d'entre eux, intervenant dans de multiples processus physiologiques, Toutes les enzymes antioxydants requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. (Rich., 1996).

CHAPITRE IV : Monographie de la plante *Citrullus colocynthis*

## IV-1-Description botanique

*Citrullus colocynthis* est une plante annuelle ou vivace, herbacée, à tiges angulaires, rampantes ou migrantes, munir de leurs jaune verdâtre à sexes séparés, pédonculées, solidaires aux axilles des feuilles. Les feuilles sont larges de 5 à 10 cm de longueur, rugueuses et découpées en 3 à 7 lobes. Chaque plante produit 15-30 fruits appelés gourdes, de 8 à 12 cm de diamètre, dont la couleur varie du jaune clair au roux, garnis de pulpe intérieure, spongieuse dans la quelle se fixent les graines.(Chiali,1973).



Figure 8: *Citrulluscolocynthis L* .(soufane,2018).

## IV-2-Classification

La plante *Citrullus colocynthis* est classée comme suit (soufane,2018).

Tableau 3 : Classification systématique de *Citrulluscolocynthis*

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Division</b>	Angiospermes
<b>Classe</b>	Dicotylédones
<b>Sous-classe</b>	Dialypétales
<b>Ordre</b>	Violales
<b>Famille</b>	Cucurbitacées
<b>Genre</b>	<i>Citrullus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Citrulluscolocynthis L</i> .
<b>Nom vernaculaire</b>	<b>Arabe:</b> الحدجة, الحنظل, الحنظل, الحدج <b>Berber :</b> Taberka, Tefersite, Tadjellet

### IV-3-Habitat et répartition géographique

La coloquinte, originaire des sols arides, est très fréquente dans les régions tropicales humides ou modérément sèches, elle est peu présente dans les zones tempérées (**Bruneton, 1996**). Elle occupe une région très vaste qui s'étend du Nord Africain, du Sahara, Egypte, Arabie Saoudite jusqu'au Inde, ainsi que la région méditerranéenne (**Batanouny coll., 1999 ; John et Cincinnati, 1898**).

### IV-4-Utilisations traditionnelles

Dans la médecine populaire traditionnelle, l'espèce *Citrullus colocynthis* est utilisée pour traiter les hémorroïdes, soit seul ou avec les fleurs du tabac, elle est utilisée aussi sous forme de décoction comme insecticide contre les puces, et en dermatologie pour traiter la chute de cheveux (**Abu Najm, 1992**). Ses feuilles ont été utilisées pour le traitement de l'hémorragie, et pour soulager les douleurs dans les membres inférieurs et les articulations (**Yanive, 1999**). Les racines ont été également employées en médecine populaire comme purgative et pour traiter les maladies urinaires et le rhumatisme. (**Ducke, 1978**). De plus, une étude menée par (**Nmila, 2000**) a démontrée que les différents extraits de graines de cette plante ont un effet insulinothrombotique.

### IV-5-Composition chimique

D'après la littérature, nombreuses études phytochimiques ont été effectuées sur les différentes parties de la plante *C.colocynthis*, les principales familles de composés chimiques ont été isolés et identifiés dans cette plante, quelques ces composés sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4:** Exemples de métabolites secondaires isolés de différentes parties de *C.colocynthis* (**Bourek,2013**)

Métabolites secondaires	Partie	Composés	Références
Flavonoïdes	Fruits	Isovitexine, Iso-orientine-3'-O-methyl ether Isosaponarine	Maatooq et al., 1997
	Partie aérienne	8-C-p-hydroxybenzoyl- iso-vitexine 6-C-p-hydroxylvitexine 8-C-p-hydroxybenzoyl- iso-vitexine 4' -O-glucoside	Maatooq et al., 1997 ; Delazar et al., 2006
Saponines	Fruits	2-O-B-D glucopyranosylcucurbitacine I, J, K et L	Seger et al., 2005

<b>Terpènes</b>	Fruits	Glycosides triterpéniques: 2-0-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I 2-0-fi-Dglucopyranosyl-cucurbitacine L Cucurbitacinescolocynthosides A et B	<b>Delazar et al ., 2006 ;Yoshikawa et al ., 2006</b>
<b>Alcaloïdes</b>	Fruits	Choline Dérivés de la pyridine : C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N O <sub>3</sub> et C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> NO Dérivé de la pyridine ou de la quinoline: C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>7</sub>	<b>Darwish-Sayed et al., 1973</b>

### III-6-Toxicité de *Citrullus colocynthis*

Selon la bibliographie, la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) est citée comme une plante médicinale ayant des effets indésirables et toxiques. Depuis les périodes bibliques, les fruits de la coloquinte sont considérés comme poison mortel (**Yaniv et al, 1999**).

Une étude réalisée sur *C.colocynthis* a décrit sa toxicité sur des moutons, seulement une dose de 0,25 à 10g/kg de fruit et des feuilles provoque une hémorragie pulmonaire, une inflammation des intestins, un chute des poils, une diarrhée, et la mort des moutons après 4 à 25 jours (**Elaward, 1984**).

Une autre étude menée par (**Hammouda et al, 2005**) a montrée que cette plante est irritante, elle agit même à des doses modérées, produisant abondamment des évacuations aqueuses, des inflammations de la membrane muqueuse des intestins, des vomissements et des selles sanglantes. Elle provoque également après un usage de longue durée une hypocalcémie, une oligurie, un œdème et à une néphrite aigue.

**DEUXIÈME PARTIE**  
**PARTIE EXPERIMENTALE**



**CHAPITRE I :**  
**Matériel et Méthodes**

## CHAPITRE I :Matériel et Méthodes

### I-Matériel et Méthodes

La partie expérimentale de notre étude a été réalisée au niveau de laboratoire de recherche de toxicologie à l'université l'Arbi Tébessi-Tébessa. Et au cours de cette étude, nous sommes intéressés à évaluer l'effet correcteur d'extrait des fruits de la plante *Citrullus colocynthis* sur la toxicité rénale induite par la déltamethrine.

#### I-1-Matériel

##### I-1-1-Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans la présente étude est représenté par les fruits de la plante médicinale *Citrullus colocynthis* cultivés dans la région de Tébessa, Nord-est algérien. Les fruits fraîchement récoltés, ont été coupés en petits morceaux, séchés puis broyés en poudre fine et conservés jusqu'à l'utilisation. .

##### I-1-2-Matériel biologique

Il s'agit des souches de rats wistar de sexe mâle, et dont le poids se situe entre 150 à 200 g, ils ont été fournis de l'institut Pasteur(centre d'élevage d'El-Kouba, Alger) .Les rats obtenus ont été répartis en quatre rats par lot. Ils ont été soumis à une période d'adaptation de 10 jours dans notre animalerie, dont les conditions d'élevage sont les suivants :les cages utilisés sont spéciaux en polyéthylène tapissés de litière constituée par des copeaux du bois renouvelés chaque jour jusqu'à la fin de l'expérimentation, équipés par des biberons d'eau et un accès libre à la nourriture, la température de l'animalerie voisine de 23°C, une photopériode naturelle de 12/12H et une hygrométrie de 60 %.



**Figure 9** :Les conditions d'élevage des souches des rats wistar

## I-2-Méthodes

### I-2-1-Traitement des rats

16 rats ont été répartis en 4 lots de quatre rats pour chacun, comme suit :

**Lots 1:** Contient 4 rats comme témoin ne subissent aucun traitement .

**Lots 2:** Contient 4 rats traités par la deltaméthrine à une dose 0.32 mg/Kg par voie orale pendant 17 jours.

**Lots 3:** Contient 5 rats traités par *C.colocynthis* une dose 10ml/Kg par voie orale pendant 17 jours.

**Lots 4 :**Contient 5 rats combinée(traités par la deltaméthrine et *C.colocynthis* ) à une dose (0.32 mg/Kg et 10 ml/Kg) par voie orale pendant 17 jours.

### I-2-2-Sacrifices des rats et récupération du sang et des reins

Après 17ème jours de traitement, les rats des 4 groupes ont été sacrifiés par décapitation, avec une récupération immédiatement du sang dans des tubes secs étiquetés, qui ont été ensuite placés dans une centrifugeuse pendant 10 minutes à une vitesse de 3000 tours/min, puis conservés au congélateur à une température de (-20°C) jusqu'à l'analyse.



**Figure 10:** Le sacrifice de rats

Après une dissection abdominale longitudinale des rats sacrifiés, les reins sont prélevés, rincés avec une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0.9%, pesés puis conservés au congélateur à (-80°C) pour le dosage des paramètres du stress oxydant (GST, GSH, GPx CAT, MDA).



Figure 11 : Prélèvement des reins

### I-2-2-Estimation du poids relatif du rein

Le poids relatif des reins extraits des rats (PRR [g/100g de poids corporel]) est calculé par rapport au poids total du rat selon la formule suivant :

$$\text{PRR (g/100g de PT)} = \text{PR/PT} \times 100$$

**PR** : poids du rein (g).

**PT** : poids total de rat (g).

**PRC** : poids relatif des reins (g)

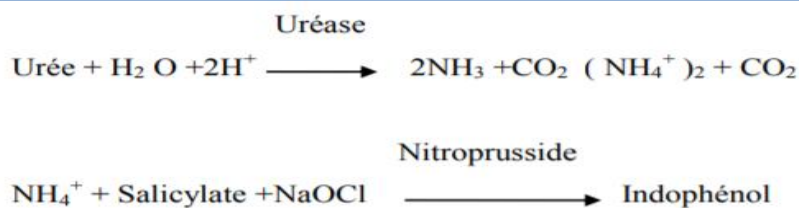
### I-2-3-Détermination des paramètres métaboliques et enzymatiques

#### I-2-3-1-Paramètres métaboliques

##### I-2-3-1-1-Dosage de l'urée sanguine

- **Principe**

Le dosage de l'urée a été réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique à l'uréase selon la fiche technique (Spinréact). L'urée est hydrolysée enzymatiquement en ammoniacque ( $\text{NH}_4^+$ ) et dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Les ions ammoniacques ainsi formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite ( $\text{NaOCl}$ ), en présence d'un catalyseur nitroprusside, pour former un complexe coloréen vert (Indophénol). L'intensité de couleur de la réaction est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon (**Kaplan., 1984**).



- **Protocole d'expérience**

-Ajouter 10µl d'échantillon à 1ml de réactif 1 [urease 30000 U/L dissoute dans un tampon phosphate pH6.7: 50mmol/l contenant (EDTA: 2mmol/l, salicylate de sodium : 400mmol/l, nitroprusside de sodium : 10mmol/l)]

-Agiter et incuber à 37°C pendant 5 minutes.

-Ajouter 1ml de réactif 2 (hypochlorite de sodium: 140mmol/l, hydroxyde de sodium : 150 mmol/l) au mélange.

-Mesurer l'absorbance de l'échantillon contre le blanc réactif à 580 nm dans un spectrophotomètre.

**Calcul:**

$$[\text{Urée}] (\text{mg/dl}) = \frac{(\text{A}) \text{ Echantillon}}{(\text{A}) \text{ Etalon}} \times 50 (\text{concentration de l'étalon})$$

### I-2-3-1-2-Dosage de la créatinine

- **Principe**

Le dosage de la créatinine a été réalisé selon la réaction de JAFFE. La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin pour former un complexe coloré en rouge, mesuré dans un intervalle de temps défini. L'intensité de couleur de la réaction est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon (**Murray et al., 1984**).

- **Protocole d'expérience**

- Ajouter 100µl d'échantillon (sérum) a 1ml de réactif de travail [V/V : R1 : 17.5 mmol/l d'acide picrique + R2 : 0.29 mmol/l d'hydroxyde de sodium].

- Mélanger

-Lire l'absorbance (A1) après 30 secondes et après 90 secondes (A2) pour l'échantillon à une longueur d'onde de 492nm.

**Calcul:**

$$[\text{créatinine}] (\text{mg/dl}) = \frac{\Delta A \text{ échantillon}}{\Delta A \text{ Etalon}} \times 2 (\text{concentration de l'étalon})$$

### I-2-3-1-3-Dosage des protéines

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de (**Bradford 1976**) qui utilise la BSA comme standard et le BBC comme réactif. Les protéines présentes dans l'échantillon réagissent par ses groupement amine (-NH<sub>2</sub>) avec le BBC pour donner un complexe coloré en bleue. Le

développement de la couleur de réaction reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité établit la concentration des protéines dans l'échantillon.

- Protocole d'expérience

-Ajouter 100 µl d'échantillon à 4 ml du réactif de bleu brillant de coumassie (BBC) (50 mg BBC + 50 ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500 ml avec l'eau distillée).

-Agiter et laisser le mélange pendant 5 min pour la stabilisation de la couleur

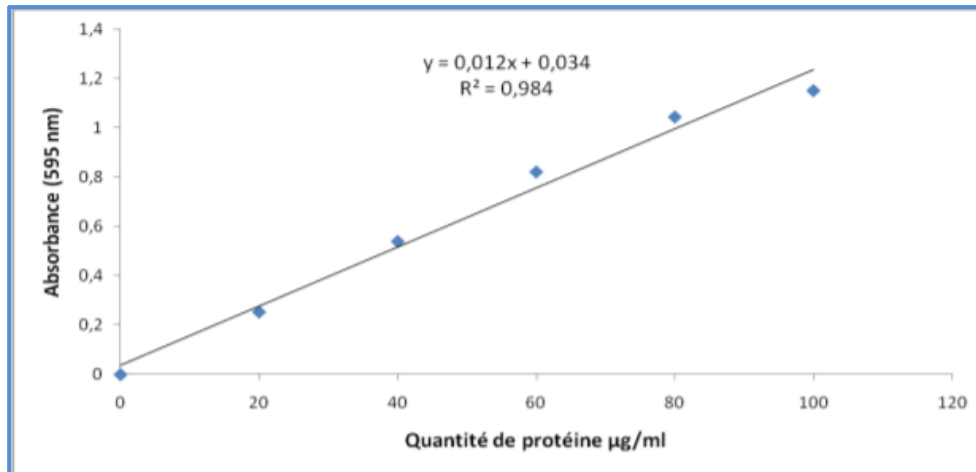
-Lire l'absorbance de l'échantillon contre le blanc contenant l'eau distillée à une longueur d'onde de 595 nm.

### Calcul :

Le calcul de concentration des protéines se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de bœuf.

**Tableau 5 :** Réalisation de la courbe d'étalonnage pour dosage des protéines

Tubes	1	2	3	4	5	6
BSA (µl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillé (µl)	100	80	60	40	20	0
Réactif BBC (ml)	4	4	4	4	4	4



**Figure 12 :** courbe d'étalonnage des protéines utilisant le sérum albumine bovine (BSA)

### I-2-3-2-Paramètres enzymatiques

#### I-2-3-2-1-Préparation de l'homogénat

Un gramme des reins des différents rats étudiés, a été utilisé. Après le broyage et l'homogénéisation des tissus dans le TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), le mélange est mis dans des glaçons et centrifugé (9000 tours/min, 4°C, 15 min), le surnageant obtenu est

aliquoté dans des tubes eppendorfs, puis conservés à -80°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

### I-2-3-2-2-Dosage des paramètres de stress oxydatif

#### I-2-3-2-2-1-Dosage du glutathion GSH

- **Principe**

Le dosage du glutathion est effectué selon la méthode de Weckbeker et Cory (1988). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5- mercapturique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion.

- **Protocole d'expérience**

-Prélever 0.8ml de l'homogénat (broyage de 200mg de l'échantion (cytosol/matrice) + 8 ml de solution d'EDTA à 0,2M).

-Ajouter 0.2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0.25%.

-Agiter et laisser pendant 15min dans un bain de glace.

-Centrifuger pendant 5min à 1000t/min.

-Prélever 0.5ml du surnageant

-Ajouter 1ml de tampon tris-HCL+EDTA (0.02M), pH 9.6.

-Ajouter 0.025ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M dissous dans le méthanol absolu.

-Laisser le mélange pour reposer pendant 5min à température ambiante.

-Mesurer l'absorbance (A) à 412nm.

**Calcul :**

$$[GSH] = \frac{D_0 \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5mgP_t} nMGSH/mgP_t$$

D0 : Densité1 optique.

- 1 : Volume total des solutions utilisées de la déprotéinisation. (0.8 ml homogénat +0.2ml SSA).

- 1.525 : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant+1 ml Tris-EDTA+0.025 ml DTNB).

- 13100 : Coefficient d'absorbance (contenant le groupement-SH à412 nm).

- 0.8 : Volume de l'homogénat après déprotéinisation trouvé dans 1 ml.

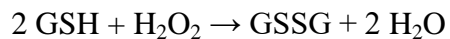
- 0.5 : Volume du surnageant trouvé dans un 1.525 ml.

On que la concentration de GSH est mesuré par rapport à 1 mg de protéine. C'est pour cela ce dosage doit être accompagné par le dosage des protéines

#### I-2-4-2-2-2-Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)

- **Principe**

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de (Flohe et Gunzler, 1984), en utilisant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) comme substrat. Elle est basée sur la réduction du (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en présence de glutathion réduit (GSH) pour former le (GSSG) sous l'action de la GPx selon la réaction suivante:



- **Protocole d'expérience**

- Prélever un volume de 0.2ml de cytosol/matrice.
- Ajouter 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8.
- Incuber au bain marie à 25°C pendant 05min.
- Ajouter 0.2ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1.3mM pour initier la réaction et laisser pendant 10 min.
- Rajouter 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) dans le but d'arrêter la réaction et laisser le mélange dans un bain de glace pendant 30min.
- Centrifugé durant 10min à 3000t/mn.
- Prélever un volume de 0.48 ml de surnageant.
- Ajouter un volume de 2.2ml de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM.
- Mesurer la densité à 412nm chaque 30sec pendant 5min.

**Calcul :**

La détermination (calcul) de l'activité de la GPx se fait de la façon suivante :

Activité de GSH consommée / min / gr de protéine

Blanc = 0.04 micro mole de GSH réduit ----- DO<sub>b</sub>

Extrait = 0.04 // // -----DO<sub>e</sub>

Donc la concentration de GSH réduit qui sera oxydée (disparue) = DO<sub>e</sub> -DO<sub>b</sub>

$$X = \frac{(DO_e - DO_b) \times 0,04}{DO_b} = \text{quantité de GSH réduite disparue (oxydée)}$$
$$L'activité de la GPx = X \times \frac{5}{\text{La concentration de protéine}}$$

#### I-2-4-2-2-3-Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion S-Transférase (GST)



- **Principe**

L'activité enzymatique de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de **Habig et al. (1974)**, cette méthode est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, généralement le CDNB (1-Chloro2,4-dinitrobenzène), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST. La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST.

- **Protocole d'expérience**

-Centrifuger l'homogénat [échantillons +1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6)] à 14000 t/min pendant 30 min.

-Prélever 200µl du surnageant

-Ajouter 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)].

-Lire les absorbances 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.

**Calcul :**

$$GST \text{ (nmol GST /min/mgprotéine)} = \frac{DO(\text{min}) \times V_A}{e \times V_s} / \text{mgde protéine}$$

DO : Densité optique de l'échantillon /min.

DO/min blanc : Densité optique du blanc /min

e: Coefficient d'extinction molaire du CDNB = 9,6mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>

VA: Volume totale dans la cuve (0,2ml.Surnageant + 1,2mélange).

Vs: Volume du surnageant dans la cuve (0,2ml).

### **I-2-3-2-2-5-Dosage du malondialdéhyde (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 complexe en couleur rose.

- **Protocole d'expérience**

-Prélever 375µl de surnageant

- Ajouté un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4) et un volume de 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
  - Agiter puis centrifuger à 1000t/min pendant 10min.
  - Prélever 400 µl du surnageant.
  - Ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM).
  - Vortexer et incuber au bain marie à 80°C pendant 10minutes.
  - Lire les densités optiques des échantillons par spectrophotométrie à 530 nm.
- La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert (DO = E.C.L) :

**Calcul :**

$$C \left( \frac{\text{nmol}}{\text{mg}} \text{deprotéine} \right) = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot X \cdot Fd}$$

- C : Concentration en nmoles /mg de protéines
- DO : Densité optique lue à 530 nm
- ε : Coefficient d'extinction molaire du MDA = 1.56 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>
- L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm
- X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml)
- Fd : Facteur de dilution: Fd = 0.2083.

### **I-2-5-Analyse statistique**

Les résultats sont représentés sous forme (moyenne ± écart type), illustrés par des graphiques et des histogrammes en utilisant l'office Excel 2013. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Minitab ® 17.1. La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test de Dunette et le test de Student. La comparaison ou la corrélation est considérée, selon la probabilité (p), comme :

- non significative si p>0,05.
- significative (\*) si p<0,05
- hautement significative (\*\*) si p<0.01
- très hautement significative (\*\*\*) si p<0.001

**CHAPITRE II :**  
**Résultats et discussions**

II-1-Résultats

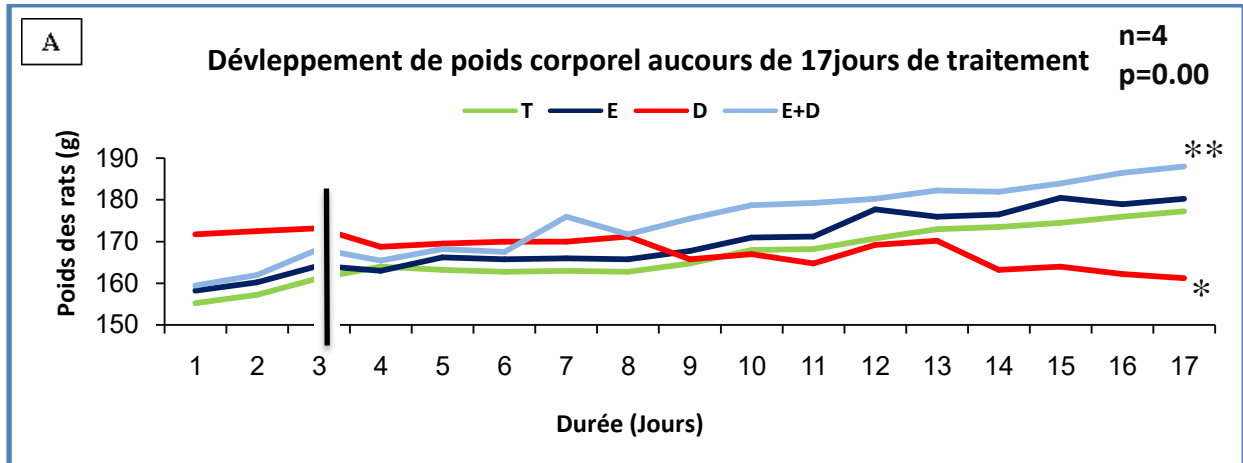
II-1-1- Effets du pesticide et de l'extrait sur les paramètres de la croissance globale des rats

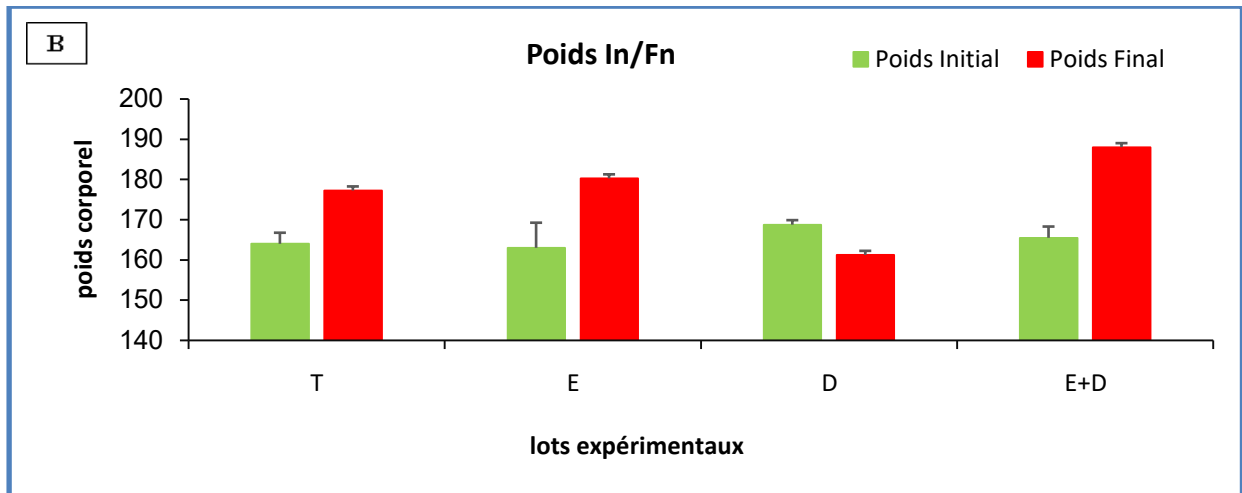
Les résultats obtenus lors de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel, le gain de poids et le poids relatif durant les 17 jours de traitement des différents groupes de rats par le DM, la CCT seul ou associé avec le pesticide sont illustrés par les figures 13-15

II-1-1-1-Poids corporel

Après 17 jours de traitement, les résultats obtenus montrent une diminution significative ( $p < 0.05$ ) du poids corporel chez les rats traités par le DM par rapport aux rats témoins (fig.13-A).

Les résultats montrent également une perturbation et augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) de poids corporel chez le groupe traité par la combinaison (DM/CCT) par rapport au groupe témoin. Tandis que, on n'enregistre aucune augmentation du poids corporel chez le groupe traité par l'extrait par rapport au groupe témoin (fig.13-B).

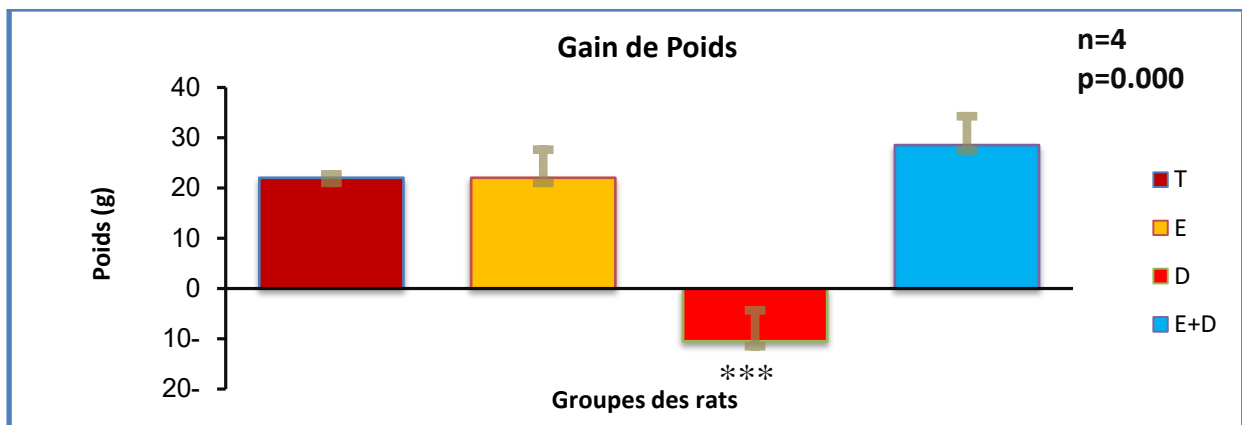




**Figure 13** : Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes des rats traités durant 17 jours par le pesticide et l'extrait. (A): changement cinétique du poids. (B): Différence entre poids initial et final.

### II-1-1-2-Gain du poids

Les résultats de l'évaluation du gain de poids (**fig.14**) présentent une diminution très hautement significative ( $p \leq 0,001$ ) du gain de poids chez le lot traité par le DM, en comparaison avec le lot témoin, et une amélioration chez le lot du E+D, par contre aucune différence chez le lot du E.



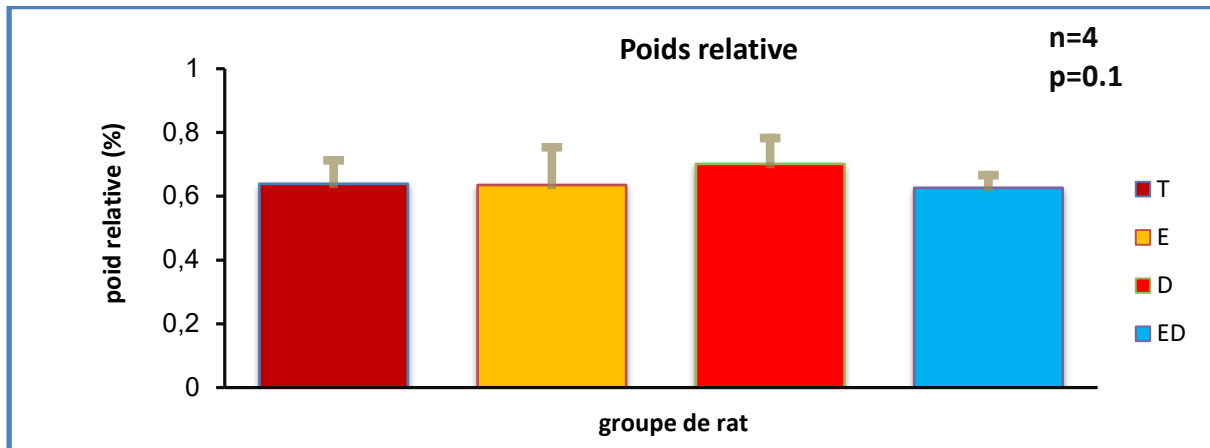
**Figure 14** : Evaluation du gain de poids corporel après 17 jours de traitement par le pesticide et l'extrait.

### II-1-1-3-Poids relatif des reins

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PR montrent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) du poids relatif des reins chez le groupe traité par le DM en comparaison avec le

## Résultats et discussions

groupe témoin, par contre le traitement des animaux par (DM/CCT) a diminué cette augmentation d'une manière non significative par rapport au groupe témoin (fig.15).

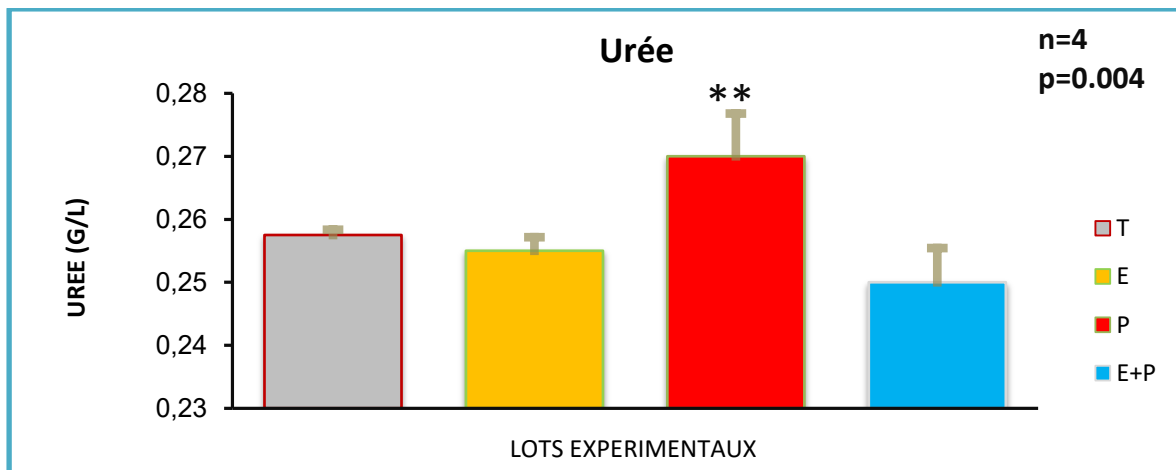


**Figure 15:** Evolution du poids relatif des reins chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

### II-2-Etude des paramètres biochimiques

#### II-2-1-Urée

Nos résultats montrent une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) de paramètre de la fonction rénale (urée) chez le lot traité par le pesticide par rapport au lot témoin par contre une diminution d'une manière non significative chez le lot traité par E et E+P par rapport au groupe témoin.



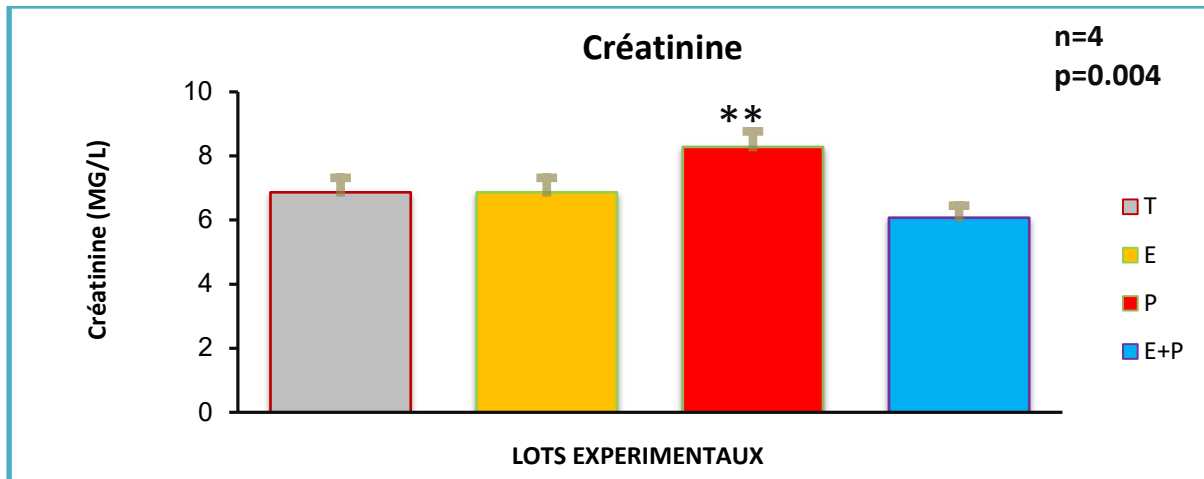
**Figure 16:** Variation de la concentration sérique de l'urée chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

#### II-2-2-Créatinine sanguine

Les résultats obtenus suite à l'évaluation de la créatinine montrent une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) chez le lot traité par le pesticide par rapport au lot témoin

## Résultats et discussions

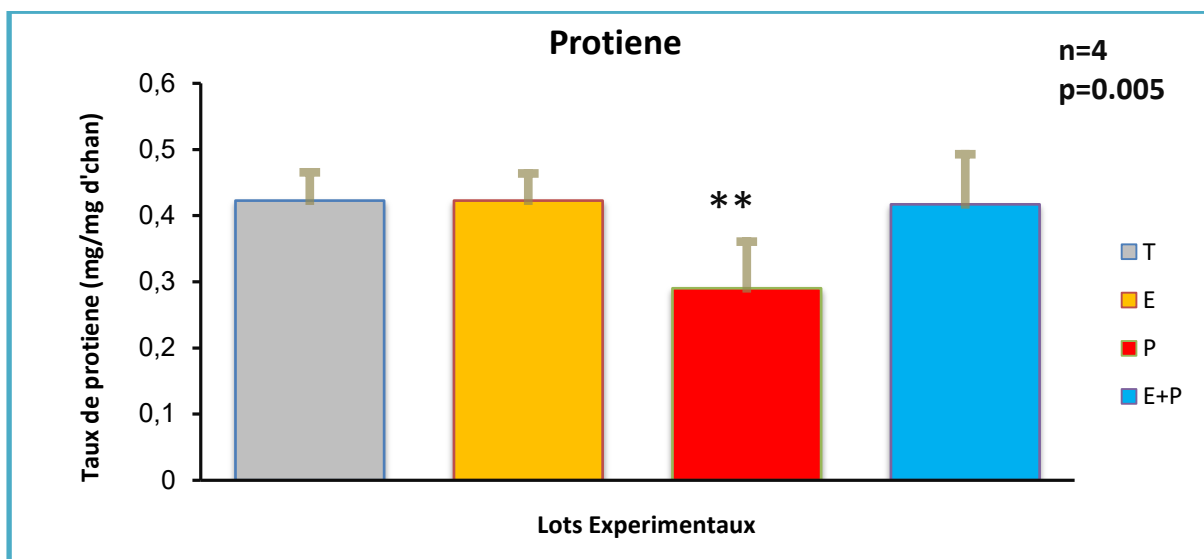
alors que, on n'enregistre aucune augmentation du poids relatif chez le lot traité par E, par contre chez le lot traité par E+P, on enregistre une diminution non significative par rapport au lot témoin.



**Figure 17:** Variation de la concentration sérique de la créatinine chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

### II-3-4-protéines

Les résultats obtenus suite à l'évaluation de l'activité de protéines totale montrent une diminution hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) chez le lot traité par le pesticide par rapport au lot témoin alors que pas de différence chez le lot traité par E et E+P.

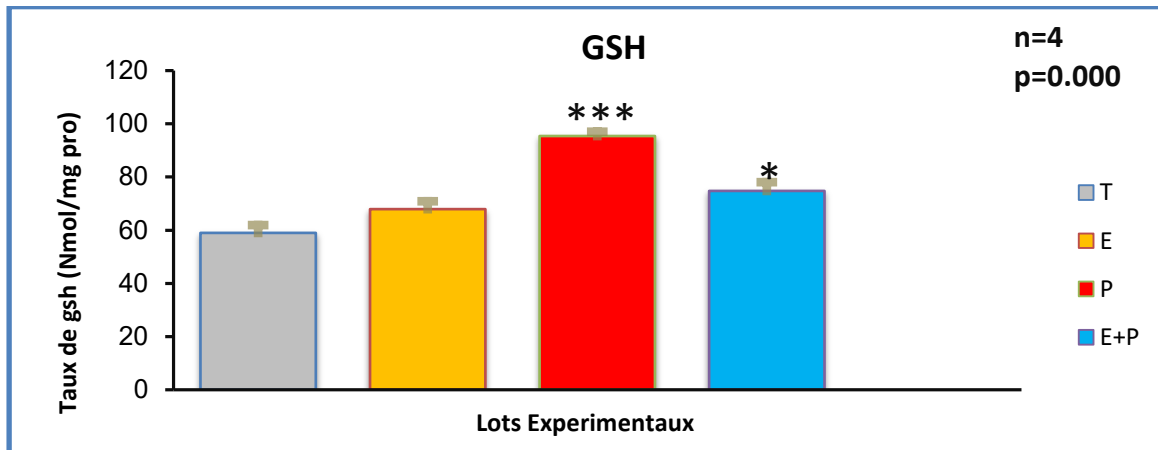


**Figure 18:** Variation de l'activité de protéines tissulaires chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

### II-3-Etude des paramètres du stress oxydant

#### II-3-1-Glutathion réduit (GSH)

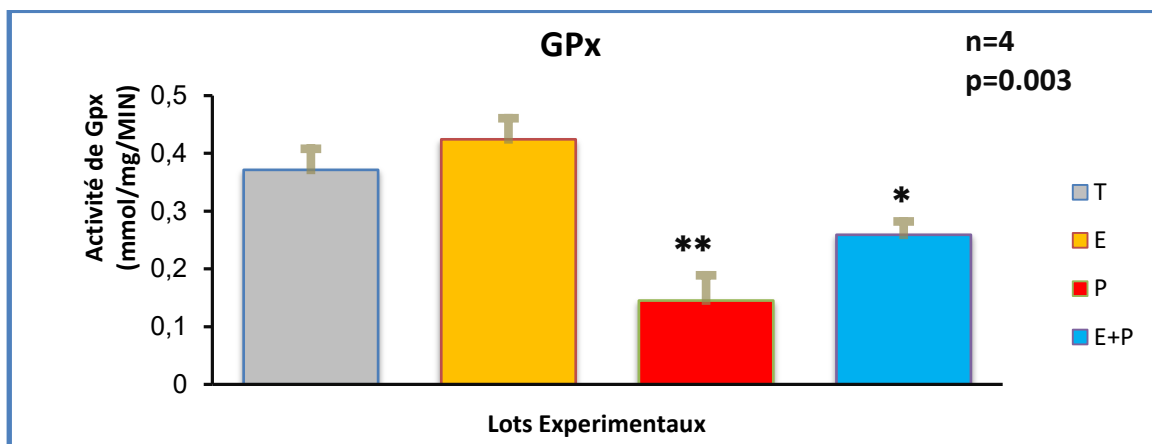
Le taux en GSH montre une augmentation très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) chez le groupe traité par le pesticide au niveau des reins comparativement au groupe témoin, et diminution significative ( $p \leq 0,05$ ) chez le lot traité par E+P. En revanche, on enregistre une amélioration non significative du taux en GSH chez le lot traité par E.



**Figure 19** : Variation de l'activité de Glutathion réduit (GSH) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

#### II-3-2-Glutathion peroxydase (GPx)

Une diminution hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) de l'activité de glutathion peroxydase GPx rénal a été enregistrée chez les lots traités par le DM par rapport au groupe témoin. Par contre, aucune variation significative chez le lot traité par E, et une diminution significative ( $p \leq 0,05$ ) enregistrée chez le lot traité par la combinaison de E+P comparativement au lot témoin.

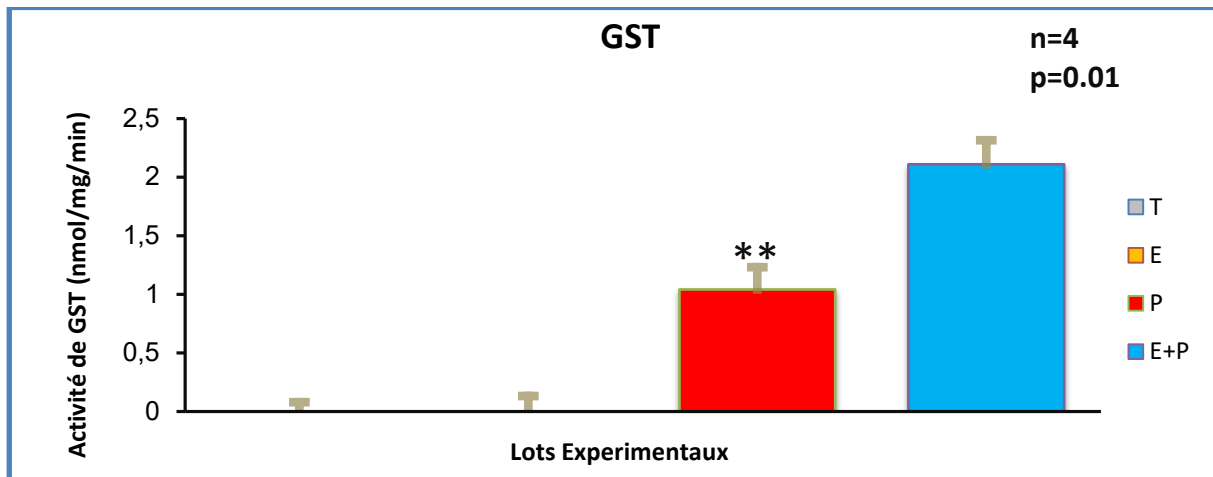


**Figure 20** : Variation de l'activité de Glutathion peroxydase (GPx) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.



### II-3-3-Glutathion- S- transférase (GST)

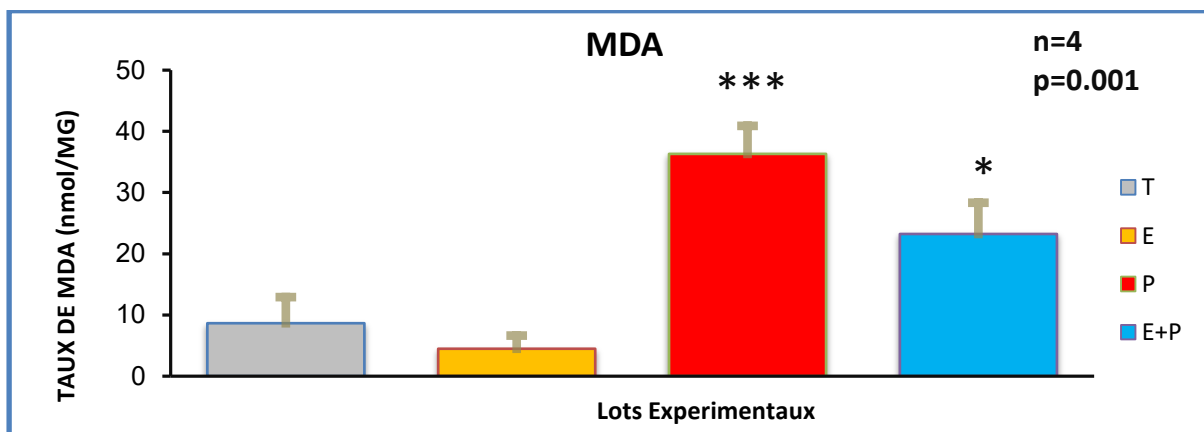
Nos résultats montrent une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.01$ ) de l'activité enzymatique de la glutathion-S- transférase (GST) rénal chez le lot traité par le DM en comparaison avec le lot témoin. Nous avons enregistré également une augmentation non significative ( $p \leq 0.05$ ) de l'activité enzymatique de la GST chez le lot traité par E+P par rapport aux lots témoins.



**Figure 21:** Variation de l'activité de (GST) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours.

### II-3-5-Malondialdéhyde (MDA)

Nous avons obtenu, suite au traitement des rats par le DM, une augmentation très hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) du taux de MDA dans les tissus rénal enregistrée par rapport au groupe témoin et une augmentation significative ( $p \leq 0,05$ ) enregistrée chez les lots traités par E+P et une diminution non significative enregistrée chez le groupe traité par E.



**Figure 22 :** Variation de l'activité de (MDA) rénal chez les rats témoins et les rats traités après 17 jours

### II.2- Discussion

Le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du «stress oxydant» qui est l'un des principaux mécanismes de toxicité associés à une panoplie de xénobiotiques dans l'environnement, parmi lesquels, on retrouve les pesticides et les produits phytosanitaires(Lauvverys et al.,2007 ; Lukaszewicz, 2008 ; Michael et al., 2016). Les utilisations des pyréthrinoïdes synthétiques sont augmentées au cours des dernières années en raison de leur biodisponibilité rapide et de leur action insecticide orientée. L'utilisation généralisée de la déltaméthrine a augmenté le risque de toxicité chez l'homme. Un certain nombre d'études sur les effets secondaires de la deltaméthrine ont été signalées, y compris la neurotoxicité, (Husain et al.,1994) l'immunosuppression (Lukowicz-Ratajczak J, et al.,1992)En outre, l'hépatotoxicité (Chargui I, et al., 2012)et la néphrotoxicité (El-Gerbed MS., 2014 ) ont également été induites.

Le rein est un organe dynamique qui intervient dans le maintien de l'homéostasie du corps. Le tissu rénal peut être affecté par divers médicaments et produits chimiques, y compris les xénobiotiques (Ajith et al.,2007).

Cette partie a pour objectif de faire la synthèse des résultats obtenus lors de traitement des rats wistar par la Deltaméthrine. Les effets toxiques de ce pesticide sur les reins ainsi que l'effet correcteur de l'extrait de *citrulluscolocynthis* sont mise à l'évidence par l'investigation des paramètres métaboliques, paramètres enzymatiques, non enzymatique et les paramètres de croissance. Cette expérience nous a permis de mettre en évidence les relations entre l'exposition à pesticides et les effets toxiques qu'ils induisent en fonction de la matrice d'exposition au niveau des reins .Les résultats de notre étude ont montré que le traitement orale des rats par le pesticide (deltamethrine) pendant 17 jours a entraîné une néphrotoxicité et a engendré une perturbation des paramètres métaboliques et enzymatiques .

#### II-2-1-Effets de pesticide (DM) et l'extrait *C.colocynthis* sur les paramètres de la croissance globale

Les résultats de l'évaluation des paramètres pondéraux suggèrent que l'administration de DM provoque une diminution significative de la croissance corporelle des rats traités. Cette diminution peut être traduite par la perte d'appétit, diminution d'apport alimentaire, perturbation du métabolisme cellulaire sous l'effet du stress oxydatif engendré par les ROS. Ces résultats sont en accord avec les travaux de (Gasmi, 2018 ) qui signalés une perte de poids associée à la perte d'appétit.une diminution de l'apport alimentaire est due à une ROS, La réduction du poids corporel peut être due également du phénomène anorexique que les

animaux puissent subir avec le temps de l'exposition aux xénobiotiques et l'état de stress dans lequel vivent durant la période de cette exposition (Viviana, 2015 ; Chakroun et al., 2016) Cependant, les résultats n'ont montré aucune différence significative dans le poids relatif entre les témoins et les groupes traités par le DM, Ces résultats sont en accord avec les travaux de (Rong et al., 2010). Par ailleurs, l'extrait de *C.colocynthis* améliore le poids de ces animaux ce qui signifie que cette plante est présente un effet correcteur et bénéfique pour le corps.

### II-2-2- Effets de pesticide (DM) et l'extrait (CCT) sur les paramètres biochimique

La créatinine et l'urée sont produits de dégradation du métabolisme protéique. Ils sont éliminés par les reins, et utilisées généralement comme indicateur d'une fonction rénale correcte. Lorsqu'une insuffisance rénale s'installe, les taux sérique de ces paramètres augmentent (Boukerche et al., 2007; Almadal et Vilstrup., 1988).

Les résultats actuels ont montré que la deltaméthrine a provoqué une augmentation hautement significative de l'urée sérique et créatinine. Cela indique une diminution de la capacité des reins à filtrer ces déchets du sang. De même, (Mongi et al., 2011) ont signalé une augmentation de l'urée sérique et de la créatinine chez le rat et cette toxicité pourrait être attribuée à ses radicaux libres induits dommages oxydatifs. Il a été signalé que la concentration sérique de la créatinine et l'urée dépendent en grande partie de l'infiltration glomérulaire. De plus les protéines peuvent être dégradées en acides aminés puis en urée et créatinine. Ceci est confirmé par la diminution des protéines totales dans le sérum, donc l'augmentation de l'urée et de la créatinine.

Nos résultats démontrent le rôle bénéfique du *C.colocynthis* sur la fonction rénal, d'où nous avons enregistré une normalisation du bilan rénal étudié (urée, créatinine) après le traitement des rats du DM par *C.colocynthis*.

Nous a conduits à penser soit à l'amélioration des changements rénaux chez les rats, soit à la diminution du catabolisme de la créatine et la phosphocréatine au niveau des muscles par le biais des flavonoïdes Nos résultats sont en accord avec ceux de (Palsamy et Subramanian., 2008) et aussi nous a permis de suggérer le rôle prophylactique de la plante sur le métabolisme des protéines et son effet contre le dysfonctionnement rénal

L'analyse des résultats a montré une diminution importante des protéines totales chez les rats traitée par deltaméthrine cette réduction est expliquée par le fait que la plus part des protéines possèdent des groupements (SH,OH) ces dernières réagissent très facilement avec les radicaux libres générés par deltaméthrine et par conséquence ces protéines peuvent se

dénaturer et se fragmenter (Nermeen et al., 2010). Le traitement des rats par *Citrulluscolocynthis* diminuée l'effet toxique de deltaméthrine. Ceci est confirmé par l'augmentation de taux des protéines par rapport aux rats traités par deltaméthrine

### **II-2-3-Effet de pesticide (DM) et l'extrait (CCT) sur les paramètres du stress oxydatif**

Les pesticides pyréthriinoïdes provoquent l'augmentation de la production d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) générant ainsi le stress oxydatif dans les différents tissus (Filiz et al.,2011). En fait, l'un des mécanismes moléculaires sous-jacents à la toxicité de certains pesticides semble être la peroxydation lipidique (POL).

#### **II-2-3-1-Effet sur la GSH**

Dans la première série d'analyse, les indices de néphrotoxicité au niveau des tissus rénaux ont été considérés. le glutathion joue un rôle important dans les mécanismes de détoxification de la cellule et constitue la première ligne de défense antioxydante. Le glutathion réduit a donc un rôle de protecteur des cellules contre les actions toxiques (Saka et al.,2002).

les changements des taux de GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant (Senouci et al .,2009) Les taux en GSH ont augmenté chez le groupe traité au DM au niveau des reins comparativement aux témoins. Cette augmentation reflète la participation du GSH à la défense cellulaire contre les ERO. A l'inverse, les dommages oxydatifs ont été réduits suite à la supplémentation du l'extrait. Une telle réduction pourrait être due à l'effet antioxydant de cet oligoélément.

#### **II-2-3-2-Effet sur la GPx**

Les GPx constituent une famille d'enzymes capables de réduire des composés hydroperoxydes en composés hydroxyles correspondants en utilisant du glutathion ou des agents réducteurs équivalents comme co-substrats (Gladyshef et al.,1998).

L'activité enzymatique de la GPx au niveau des reins a diminué pour le groupe traité au DM comparativement aux témoins. Ces résultats sont en accord avec les travaux antérieurs de ( Ben Amara et al.,2011)qui ont étudié Effet dépendant de la deltaméthrine dans les testicules, le cerveau, le foie et le rein des rats Wistar, ils ont trouvé. Une diminution de activité de GPX après exposition à une dose de deltaméthrine. Ces auteurs ont attribué cette diminution à l'effet du stress oxydatif. En effet, l'augmentation de la peroxydation lipidique affaiblit aussi bien le fonctionnement des membranes par la baisse de leur fluidité que l'activité des enzymes membranaires et cytoplasmiques

#### **II-2-3-3-Effet sur la GST**

La glutathion S-transférase est une enzyme ayant un rôle important dans la désintoxication des xénobiotiques et la protection contre les métabolites nocifs générés après la dégradation des macromolécules (**Hayes et Pulford., 1995**).

Ce que nous expliquent les résultats obtenus et l'augmentation avec une déférence hautement significative de l'activité enzymatique de la GST dans les tissus rénaux chez les rats traitée par deltaméthrine. ces résultats s'accordent aux travaux de (**Cárcamo JG et al.,2016**)L'augmentation de l'activité de cette enzyme est une réponse physiologique pour compenser les altérations qui sont dus aux radicaux libres (**Nuriye et Belma., 2005**)

### II-2-3-4-Effet sur le MDA

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des indicateurs les plus fréquemment utilisés de la peroxydation lipidique où il est produit lors de la peroxydation des lipides polyinsaturés (**Geyueta., 2014**).

Notre étude montre une augmentation très hautement significative du taux du MDA, est causée après a une peroxydation lipidique qui mène a une désintégration de la membrane cellulaire favorisant la mort cellulaire ce qui explique le phénomène de la néphrotoxicité (**Ma et al., 2012**). Cette élévation est en accord avec les travaux de (**Abdel-Daim et al .,2015**) qui ont montré une augmentation de la teneur rénale en MDA indiquant une augmentation des lipides peroxydation qui implique le stress oxydatif rénal.

La formation de résidus de la peroxydation lipidique (MDA) résultant d'une augmentation intracellulaire d'ERO, (**Ghosh et al., 2010; Kakkar et al., 1998**).

Après l'addition du *C.colocynthis* cette augmentation est significativement neutralisée par rapport au témoin.

# Conclusion

L'utilisation des pesticides soulève un certain nombre de préoccupations environnementales et sanitaires. Il est peut-être le temps que la population ainsi que les autorités responsables prennent conscience de ce problème pour bien le gérer par l'utilisation prudente de ces produits toxiques ou bien par l'utilisation d'une agriculture biologique, semi-biologique ou même par le développement durable. À travers le travail que nous avons abordé, on peut conclure que :

L'administration orale de la deltaméthrine (0.32 mg/kg) pendant 17 jours a provoqué une perturbation des paramètres de la fonction rénale chez les rats. Cette perturbation est associée à une altération des reins. De plus, le statut antioxydant a été affecté, suggérant ainsi que la DM altère le système antioxydant au niveau rénal ce qui génère un état de stress oxydant,

L'administration de l'extrait de *citrullus colocynthis* en concomitance avec la deltaméthrine a fait diminuer le niveau de la toxicité, en modulant les niveaux des biomarqueurs de stress oxydant, et en régulant l'activité des enzymes antioxydantes (diminution de la concentration du MDA, élévation du taux de la Glutathion peroxydase (GPx) et de la Glutathion-S-Transferase (GST) , et aussi une diminution du glutathion réduit (GSH) dans les reins. Cette combinaison a aussi révélé une amélioration du taux de la créatinine et de l'urée sérique.

Les résultats indiquent clairement que l'extrait de la plante joue un rôle protecteur important vis-à-vis la toxicité rénale et hépatique provoquée par la gentamicine et qu'il a un effet antioxydant très puissant.

En effet, il ressort du présent travail que l'extrait de *citrullus colocynthis* est un produit fort intéressant et riche en possibilités thérapeutiques. Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le future des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement les molécules impliquées dans l'effet néphrotoxique et antioxydant de l'extrait de la plante et d'avancer vers une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires intervenant dans les effets pharmacologiques observé.

# Références

1. **Abdel-Daim, M. and El-Ghoneimy, A., 2014.** Synergistic protective effects of ceftriaxone and ascorbic acid against subacutedeltamethrin-induced nephrotoxicity in rats. *RenalFailure*, 37(2), pp.297-304.
2. **Ait Hamlet, B., 2013.** Évaluation de la toxicité de mixture des pesticides sur un bio indicateur de la pollution des sols Hélix aspersa. Thèse de doctorat ,Université Badji Mokhtar de Annaba. 177p.
3. **Ajith, T., Nivitha, V. and Usha, S., 2007.** Zingiberofficinale Roscoe alone and in combination with  $\alpha$ -tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food and Chemical Toxicology*, 45(6), pp.921-927.
4. **Aldridge, W., 1990.** An Assessment of the Toxicological Properties of Pyrethroids and Their Neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 21(2), pp.89-104.
5. **Almdal, T. and Vilstrup, H., 1988.** Strict insulin therapy normalises organ nitrogen contents and the capacity of urea nitrogen synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologia*, 31(2), pp.114-118.
6. **Arnot, J. and Gobas, F., 2006.** A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Reviews*, 14(4), pp.257-297.
7. **Batanouny K H., AbouTabl S., ShabanaM etSoliman F.,1999.** Wild medicinal plants in Egypt: An Inventory to Support Conservation and Sustainable Use. Academy of Scientific Research and Technology, Egypt International Union for Conservation (IUCN).
8. **Belkhir, N., 2010.**dérives phénoliques a activités antiathérogène. Thèse de doctorat, Université de Toulouse III, pp244.
9. **Ben Amara, I., Soudani, N., Hakim, A., Troudi, A., Zeghal, K., Boudawara, T. and Zeghal, N., 2011.** Selenium and vitamin E, natural antioxidants, protect rat cerebral cortex against dimethoate-induced neurotoxicity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 101(3), pp.165-174.
10. **Bonsib, S.,2007.** Renal anatomy and histology of the kidney. Philadelphia, Lipincott, Williams & Wilkins
11. **Boukerche, S., Aouacheri, W., Saka, S.,2007.** The toxic effects of nitrates: biological study in humans and animals. *Ann. Biol. Clin.*65. 385-391.

## Références

12. **Boussekine, S.,2014.**Contribution a l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Université Badji Mokhtar.
13. **Bouguerne, B.,2012.** Conception et synthèse de dérivés phénolique hautement fonctionnalisée et étude leurs propriétés biologiques vis a vis de maladie cardiovasculaire. ThèseDoctorat, Université deToulouse III ,pp256 .
14. **Bradford, M., 1976.** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *AnalyticalBiochemistry*, 72(1-2), pp.248-254.
15. **Calvet, R., 2005.** Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques et environnementales. France Agricol, pp 45-55.
- 16.**Cárcamo, J., Aguilar, M., Carreño, C., Vera, T., Arias-Darraz, L., Figueroa, J., Romero, A., Alvarez, M. and Yañez, A., 2017.** Consecutive emamectin benzoate and deltamethrin treatments affect the expressions and activities of detoxification enzymes in the rainbow trout (*Oncorhynchusmykiss*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C:Toxicology&Pharmacology*, 191, pp.129-137.
17. **Cam Uyen,M., 2010.**Adaptation de la posologie des anti-cancéreux à la fonction rénale. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Paris XI, Faculté de pharmacie ChantenayMalabry, pp106.
18. **Chargui, I., Grissa, I., Bensassi, F., Hrira, M., Haouem, S., Haouas, Z., Bencheikh H.,2012.**Oxidative Stress, Biochemical and Histopathological Alterations in the Liver and Kidney of Female Rats Exposed to Low Doses of Deltamethrin (DM): A Molecular Assessment. *Biomed Environ Sci* 25(6), pp.672-683.
19. **Chakroun, S., Ezzi, L., Grissa, I., Kerkeni, E., Neffati, F., Bhourri, R., sallem, A., Najjar, M., Hassine, M., Mehdi, M., Haouas, Z. and Ben Cheikh, H., 2016.** Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronicacetamiprid toxicity in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(24), pp.25191-25199.
20. **Chalamet,Julie., 2015.**Toxiques rénaux et biomarqueurs : essai de cartographie des différents modes d'action des substances néphrotoxiques en médecine vétérinaire .these doctorat. la faculté de médecine de créteil,pp152.
21. **Dorothée, B.,1122.** L'impact des pesticides sur la sante humaine. Université Henri Poincaré. Faculté de Pharmacie. Lorraine. Pp : 6-21.
22. **Duke,J.A., 1978.**The quest for tolerant germplasm. In: *ASA Special Symposium 32, Crop tolerance to suboptimal land conditions*. Am. Soc. Agron. Madison ; WI: 1-61.



## Références

- 23. Dunlap, K., Reynolds, A. and Duffy, L., 2006.** Total antioxidant power in sled dogs supplemented with blueberries and the comparison of blood parameters associated with exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 143(4), pp.429-434.
- 24. Delazar, A., Modarresi, M., Nazemiyeh, H., Fathi-Azad, F., Nahar, L. and Sarker, S., 2008.** Furanolabdane Diterpene Glycosides from *Eremostachys Laciniata*. *Natural Product Communications*, 3(6), pp.1934578X0800300.
- 25. El-Gerbed, MS., 2014.** Effet protecteur du lycopène sur les modifications histologiques et ultrastructurales induites par la deltaméthrine dans le tissu rénal des rats. *Toxicol Ind Health* ; 30 : 160-73.
- 26. 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.
- 27. Faller, A., Sprumont, P., Schünke, M., 2004.** *Le corps humain*. 5<sup>ème</sup> édition.
- 28. 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.
- 29. Fest, C., Schmidt, K.S., 1973.** *The Chemistry of Organophosphorus pesticides*. Springer Verlag. Berlin.
- 30. Filiz, Uzun, FG, Durak, D., et Kalender, Y., 2011.** stress oxydatif induit par le chloropyrifos subaigu dans les hématocytes de rat et les effets protecteurs de la catéchine et de la quercitrine. *Biochimie et physiologie des pesticides*, 99 (1), pp.77-81
- 31. Flohe, L., Gunzler, W., 1984.** Analysis of glutathione peroxidase, *Methods Enzymol* 105: pp.114-121.
- 32. Fréry, N., Guldner, I., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Bidondo, M., 2013.** Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) / Pesticides. Institut de veille sanitaire.
- 33. Garcia1 f. cortes s. oyarzun j. ceruelo a. vazquez p., 2012.** Pesticides Classification, Uses and Toxicity. Measures of Exposure and Genotoxic Risks, Article, *Journal of Research in Environmental Science and Toxicology*
- 34. Gasmî, S., 2018.** Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, thèse Doctorat, Université de Tébessa, pp.217.

## Références

35. Gladyshev, V., Jeang, K., Wootton, J. and Hatfield, D., 1998. A New Human Selenium-containing Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 273(15), pp.8910-8915.
36. Ghosh, M., Bandyopadhyay, M. and Mukherjee, A., 2010. Genotoxicity of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles at two trophic levels: Plant and human lymphocytes. *Chemosphere*, 81(10), pp.1253-1262.
37. Gueutin, V., Deray, G., Isnard-bagnis, C., Janus, N., 2011. La physiologie rénale. *Journal de Pharmacie Clinique*, 30(4), PP. 209-214.
38. Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., Chapelle, J.P., 2007. Le Stress oxydant, *Rev Med Liège*, 29(6), pp.322-329
39. Halliwell, B., 1989. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol*. 70, pp.737 - 757.
40. Hatcher, J. M., et al., 2017. "Parkinson's disease and pesticides: a toxicological
41. Hayes, J. and Pulford, D., 1995. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance Part II. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 30(6), pp.521-600.
42. Hebert, F., 2004. *Guide Pratique d'Uro-Néphrologie vétérinaire*. Med'Com, Paris, pp252.
43. Henry, N, Sèbe, P., 2008. *Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.....*
44. Houarou, M., 2011. *Traitement d'insuffisance rénale.....*
45. Husain, R., Malaviya, M., Seth, P. and Husain, R., 1994. Effect of Deltamethrin on Regional Brain Polyamines and Behaviour in Young Rats. *Pharmacology & Toxicology*, 74(6), pp.211-21..
46. INRS., 2007. Deltaméthrine. Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. établie par les services techniques et médicaux de l'INRS. Paris. Fiche toxicologique 193. 11pp.
47. Inserm., 2013. (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Expertise collective. Pesticides, effets sur la santé (<http://editions.inserm.fr/zh5/109743>).
48. **International Workshop on Crop Protection Chemistry ,2005.**
49. **Inchem.org. 2020.** Deltamethrin (EHC 97, 1990). [online] Available at: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc97.htm>> [Accessed 19 June 2020].
50. Jroundi, H., 2015. Les bases anatomiques de la transplantation rénale chez l'adulte thèse doctorat, université sidi Mohammed ben abdallah, pp 203.

## Références

- 51. Juan, S., Chen, C., Hsu, Y., Hou, C., Chen, T., Lin, H., Chu, Y. and Sue, Y., 2007.** Tetramethylpyrazine protects rat renal tubular cell apoptosis induced by gentamicin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(3), pp.732-739.
- 52. Kakkar, R., Mantha, S., Radhi, J., Prasad, K. and Kalra, J., 1998.** Increased Oxidative Stress in Rat Liver and Pancreas during Progression of Streptozotocin-Induced Diabetes. *Clinical Science*, 94(6), pp.623-632.
- 53. Kaplan, A .,1984.** Bilirubin. *Clin Chem. The C.V. mosby Co. Si louis.Tronto. Princeton;* 1238-1241
- 54.Koechlin-Ramonatxo, C., 2006.** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20(4), pp.165-177.
- 55.Lanoix, N., Roy, M.L.,1976.** Manuel du technicien sanitaire, Genève Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 1-193.
- 56. Lauvverys, R., Vincent, H., Dominique, L.,2007.**Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. Masson,pp 31-288.
- 57. Liang, G., Pu, Y., Yin, L., Liu, R., Ye, B., Su, Y. and Li, Y., 2009.** Influence of Different Sizes of Titanium Dioxide Nanoparticles on Hepatic and Renal Functions in Rats with Correlation to Oxidative Stress. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72(11-12), pp.740-745.
- 58. Łukowicz-Ratajczak, J. and Krechniak, J., 1992.** Effects of deltamethrin on the immune system in mice. *Environmental Research*, 59(2), pp.467-475.
- 59. Lukaszewicz-Hussain A .,2008.** Subchronic intoxication with chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide, affects rat brain antioxidative enzymes and glutathione level. *Food Chem Toxicol* 46(1): 82- 96.
- 60.Yang, X., Ma, Luo, Chen, Gan, Du, Ding and Xi, 2012.** Intraperitoneal injection of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice. *International Journal of Nanomedicine*, p.4809.
- 61.Maatoq, G., El-Sharkawy, S., Afifi, M. and Rosazza, J., 1997.**C-p-hydroxybenzoylglycoflavones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 44(1), pp.187-190.
- 62. Marieb, E.N.,2009.** Essentials of Human Anatomy and Physiology (Vol. 9). San Fransisco (CA): Pearson/Benjamin Cummings.
- 63. Mercan, D.,2010.**Le stresseoxydatif. Unilabs ARL lausanne. P53.

## Références

- 64. MeradChialiR .,1973.**Contribution à la connaissance de la pharmacopée traditionnelle - Algérienne. Les inventaires du grand Alger. Partie II. Thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie.
- 65. Mestres R., Mestres G.,1992.**Deltamethrin: uses and environmental safety. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 124,pp.1-18.
- 66. Hughes, M., Ross, D., Starr, J., Scollon, E., Wolansky, M., Crofton, K. and DeVito, M., 2016.** Environmentally relevant pyrethroid mixtures: A study on the correlation of blood and brain concentrations of a mixture of pyrethroid insecticides to motor activity in the rat. Toxicology, 359-360, pp.19-28.
- 67. Mombazet, A., 2010.**Le pharmacien d'officine face au patient dialysé Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale.Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincare-Nancé,pp150.
- 68. Mongi, S., Mahfoud, M., Amel, B., Kamel, J. and Abdelfattah, E., 2011.** Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. Ecotoxicology and Environmental Safety, 74(6), pp.1765-1769.
- 69. Murray, R.L.,1984.** Creatinine. Kaplan A et al. ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton ,pp418, 1261-1266.
- 70. Naouaoui, S., 2019.**Néphrotoxicité des plantes médicinales. Thèse de doctorat Université Médecin interne au CHU Mohammed VI-Marrakech,pp162.
- 71. Bonvallet.N., Dor, F,2004.** Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR). Institut de vielle sanitaire.
- 72.Hatam, N., Whiting, D. and Yousif, N., 1989.** Cucurbitacin glycosides from *Citrulluscolocynthis*.Phytochemistry, 28(4), pp.1268-1271.
- 73. Nermeen M., Shaffie., Fatma A., Morsy., Amina G., Ali., Hafiza A., Sharaf. 2010,** Effect of Craway, Coriander and Fennel on the structure of Kidney and Islets of Langerhan in Alloxan-Induced Diabetic Rats: Histological and HistochemicalStudy.Pathology Department..27-40
- 74. Newman, S.J.,,2012.**The urinary system. In : Zachary JF., McGavin MD., (editeurs). Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5 th ed. Sains-Louis. Elsevier Mosby, pp589-659.
- 75. Nmila, R., Gross, R., Rchid, H., Roye, M., Manteghetti, M., Petit, P., Tijane, M., Ribes, G. and Sauvaire, Y., 2000.** Insulinotropic Effect of *Citrulluscolocynthis* Fruit Extracts. PlantaMedica, 66(5), pp.418-423.
- 76.Ulusu, N. and Turan, B., 2005.** Beneficial Effects of Selenium on Some Enzymes of Diabetic Rat Heart. Biological Trace ElementResearch, 103(3), pp.207-216.

## Références

- 77. Organisation Mondiale de la santé (OMS), 1991.** L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé. Genève, pp11-12.
- 78. Limaye, P., Raghuram, N. and Sivakami, S., 2003.** Printed in the Netherlands. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 243(1/2), pp.147-152.
- 79. Periquet, A., Boisset, M., Casse, F., Catteau, M., Lecer, J.M., Leguille, C., Laville, J. and Barnat, S., 2004.** Pesticides, risques et sécurité alimentaire . France Comité Sécurité Alimentaire d'Aprifel, pp 1-216.
- 80. Philogène, B., Regnault-Roger, C., Vincent, C., 2002.** Produits phytosanitaires insecticides d'origine végétale : promesses d'hier et d'aujourd'hui. *Biopesticides d'origine végétale*. 1:1-17.
- 81. Prangthip, P., Surasiang, R., Charoensiri, R., Leardkamolkarn, V., Komindr, S., Yamborisut, U., Vanavichit, A. and Kongkachuichai, R., 2013.** Amelioration of hyperglycemia, hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats fed a high fat diet by riceberry supplement. *Journal of Functional Foods*, 5(1), pp.195-203.
- 82. Palsamy, P. and Subramanian, S., 2008.** Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62(9), pp.598-605.
- 83. Prudhomme, C., Jeanmougin, C., Geldrich, M-A., 2010.** Memento de stage de l'infirmière urologie Néphrologie. 2eme édition. Edition Maloine, pp19.
- 84. Pyabaloaklessokadala ., 2015.** Action des pyrethrinoides sur le canal sodique active par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique *Apis mellifera*. Doi:10.3389/fncel.2015.00124
- 85. Rousseau, A., Grenier, I., Quilbe, R., 2007.** Classification des pesticides à l'aide de cartes auto-organisatrices de Kohonen en vue du développement de normes de performance agro-environnementale atteignables (npa) à l'échelle des bassins versants, rapport n° r-932, centre eau, terre et environnement, institut national de la recherche scientifique (INRS-ETE), Québec, Canada, pp4.
- 86. Saka S., Aouacheri W., Abdennour C., 2002.** The capacity of glutathione reductase in cell protection from the toxic effect of heated oils. *Biochim.*; 84: 661-665.

## Références

- 87. Sayed, M., Balbaa, S. and Afifi, M., 1973.** Nitrogenous bases of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*, 24(07), pp.260-265.
- 88. Sawaya, W., Dagher, N. and Khalil, J., 1986.** *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 34(2), pp.285-288.
- 89. Seger, C., Sturm, S., Mair, M., Ellmerer, E. and Stuppner, H., 2005.** <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR signal assignment of cucurbitacin derivatives from *Citrullus colocynthis* (L.) Schrader and *Ecballium elaterium* L. (Cucurbitaceae). *Magnetic Resonance in Chemistry*, 43(6), pp.489-491.
- 90. Shivanoor, S. and David, M., 2014.** Protective role of turmeric against deltamethrin induced renal oxidative damage in rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4), pp.543-553.
- 92. Soufane, S., 2018.** Etude de la toxicité des fruits du *Citrullus colocynthis*, Thèse Doctorat, Université de Sétif, pp.177.
- 93. Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M. and Bouchenak, M., 2009.** Antioxidant effect of *Ajugaiva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16(6-7), pp.623-631.
- 94. Testud, F., 2014.** **Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement. EMC-Toxicologie-Pathologie. doi: 10.1016/S1877-7856(13)62786-5.**
- 95. Tissier, M., 2011.** Contribution à l'étude du Stress Oxydant Chez le Chien de Cross Canin, Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard – Lyon I – (médecine – pharmacie), pp. 51 – 59.
- 94. Tortora et Derrickson., 2007.** principe d'anatomie et de physiologie. 4ème Edition. P56.0
- 95. Toumi H., 2013.** Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. Thèse doctorat. 208 p
- 96. Utip B, Young B, Ibiang E, Victor I, Bassey E, Francis A., 2013.** Effect of Deltamethrin and Ridomil on Sperm Parameters and Reproductive Hormones of Male Rats. *Toxicol Environ Health*, pp.9-14.
- 97. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M. and Telser, J., 2007.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), pp.44-84.
- 98. van der Werf, H., 1996.** Assessing the impact of pesticides on the environment. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 60(2-3), pp.81-96.

## Références

- 99. Vijverberg, H. and vandenBercken, J., 1990.** Neurotoxicological Effects and the Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. *Critical Reviews in Toxicology*, 21(2), pp.105-126.
- 100. Vincent, H. and Taylor, A., 2005.** Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*, 30(3), pp.400-418.
- 101. Vargas-López, V., Torres-Berrio, A., González-Martínez, L., Múnera, A. and Lamprea, M., 2015.** Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behavioural Brain Research*, 291, pp.60-66.
- 102. Wolfe, N., Mingelgrin, U., Miller, G., 1990.** Abiotic transformations in: Water, sediments and soils. Soil Science Society of America. Madison, Wisconsin, USA, pp433.
- 103. Yanif, Z., Ellashabelsky et Schafferman, D., 1999.** Colocynth: Potential arid land oil seed from an ancient cucurbit. Dans: J. Janick (Ed). *Perspectives on new crops and new use*. ASHS press; Alexandria VA.
- 104. Yoshikawa, M., Morikawa, T., Kobayashi, H., Nakamura, A., Matsuhira, K., Nakamura, S. and Matsuda, H., 2007.** Bioactive Saponins and Glycosides. XXVII. Structures of New Cucurbitane-Type Triterpene Glycosides and Antiallergic Constituents from *Citrullus colocynthis*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 55(3), pp.428-434.

