



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tebessi –Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Par :

Melle. AHMED CHAOUCH Yousra & Melle. SALHI Nihad

Intitulée :

Etude de l'effet de Rosmarinus officinalis sur la toxicité du nickel chez le rat wistar.

Devant le jury :

Mm. HAMEL Mahdia	MAA	Université de Tébéssa	Présidente
Mm. BOUSSEKINE Samira	MCA	Université de Tébéssa	Promotrice
M. GASMI Salim	MAA	Université de Tébéssa	Examineur

Date de soutenance : 17 / 06 / 2020

Remerciement

Avant toutes choses Nous remercions notre Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous remercions sincèrement notre encadreur Dr BOUSSEKINE S, pour ces directives et conseils.

Nous remercions Dr. HEMEL .M et Dr. GASMI. S de l'Université de Tébessa, d'avoir acceptés de faire partie du jury et de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous remercions Dr. DAKAK .A de l'Université de Tébessa pour leur précieux conseil et leur aide dans les moments difficiles.

Nous remercions de tout notre cœur les parents pour tout ce qu'ils ont fait pour nous, et chacun des membres de notre chères familles pour leur soutien permanent.

Nous remercions les amis qui étaient toujours là à nous encourager, aider, supporter et surtout aimer. Nous remercions tous les collègues de spécialités pharmacotoxicologie et de toxicologie pour les moments inoubliables qu'ils nous ont permis de partager.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

Ma mère, la plus belle mère au monde qui nous a donné la vie je t'aime maman merci.

Mon père, le meilleur père papa merci.

A l'homme de ma vie, mon fiancé : Salah pour son aide et son encouragement merci.

A ma copine, Selma ma chère amie d'enfance pour leur aide moralement et matériellement. Et tes toujours là pour m'écouter merci.

A ma binôme et ma belle amie Nihad qui me reconforter et m'encourager dans les moments de doute merci..

A tous les enseignants qui sont m'étudiés et me donnés l'occasion pour suivre mes étude et réaliser ce travail.

YOUSRA

Dédicace

Ce travail est dédié

*A Maman, qui nous a donné la vie,
Je veux te dire merci.*

*A toi, mon papa, qui je t'aime d'un
amour unique merci.*

*A le bonheur de ma vie, mon fiancé :
Abdallah merci.*

*A toi Yousra mon amie le symbole de
l'amitié, de fidélité merci.*

A ma belle-famille merci.

NIHAD

Résumé

Les composés de nickel sont des dangers environnementaux, capable d'induire des problèmes sanitaires sévères et des effets cancérigènes, Ce métal lourd non oxydoréducteur en milieu biologique provoquerait la diminution des taux cellulaires des principaux systèmes antioxydants. Des expositions courtes au (Ni) semblent à inhiber les enzymes antioxydants comme la SOD la CAT qui provoque déséquilibre entre la production d'espèces oxygénées activées et les défenses antioxydants de l'organisme

Le Romarin est une plante utilisée en médecine traditionnelle pour traiter certaines maladies.

Cette plante a fait l'objet de récentes recherches dans les domaines pharmaceutique et agroalimentaire.

Rosmarinus officinalis sert aussi pour produire les antioxydants naturels qui ont plusieurs utilisations dans les industries agroalimentaires, cosmétiques et en pharmaceutiques.

Dans ce contexte, notre travail a porté sur l'étude de l'effet de (*Rosmarinus officinalis*) sur la toxicité du nickel, l'évolution du poids corporel et du poids relatif des organes chez le rat Wistar Il s'agit d'une étude expérimentale menée au laboratoire sur 24 rats mâles de la souche Wistar répartis en 4 lots de 6 rats chacun. Dont le premier lot sert de témoin (T), le second, a été traité par gavage de l'extraie hydro alcoolique de *Rosmarinus officinalis* (Ro) a une dose de 100 mg kg/j, le 3ème a été traité par le Chlorure de Nickel (Ni) à une dose de 10 mg/kg/j par voie orale, et le 4ème lot a subi un traitement quotidien par la combinaison de Chlorure de Nickel et de l'extrait de (Ro) et ceci pendant 42 jours avec prise du poids corporel des rats quotidiennement.

Au 43^{ème} jour de traitement nous avons procédé au sacrifice des rats avec prise du poids des organes (reins, cœur, foie et poumons) après la dissection.

L'analyse des résultats a montrée :

Une augmentation du poids corporels des rats traité par le Nickel .

Le nickel a provoqué une augmentation a été corrigée par le (Ro) chez le lot traité par le (Ro .Ni).

Une hypertrophie rénal chez les rats traités par la combinaison (Ro.Ni).

Aucune différence significatives n'a été enregistré pour les autres organes étudiés.

On peut conclue que :

le (Ro) a corrigé les perturbations du poids corporels causées par le (Ni) chez les rats traitées par (Ro.Ni).

L'élimination rénal des deux (Ro.Ni) en même temps a été difficile.

Mot clé : Chlorure de Nickel ; *Rosmarinus officinalis* ; stress oxydant ; antioxydant ; poids corporel ; poids relatifs des organes.

Abstract

The nickel compounds are environmental dangers, able to induce severe medical problems and cancerogenic effects, This heavy metal not oxydoreductor in biological environment would cause the reduction in the cellular rates of the principal antioxydant systems. Short exposures to (Ni) seem to inhibit the antioxydant enzymes as the SOD the CAT which causes imbalance between the production of activated oxygenated species and defenses antioxydants of the organization

Rosemary is a plant used in traditional medicine to treat certain diseases.

This plant was the subject of recent research in the fields pharmaceutical and agroalimentary.

Rosmarinus officinalis is also used for to produce the natural antioxydants which have several uses in agroalimentary, cosmetic industries and into pharmaceutical.

In this context, our work concerned the study of the effect of (*Rosmarinus officinalis*) on toxicity of nickel, the evolution of the body weight and of the relative weight of the bodies in the rat Wistar It is about an experimental study led to the laboratory on 24 male rats of the Wistar stock divided into 4 batches of 6 rats each one. Whose first batch is used as witness (T), the second, was treated by cramming of extracts hydro alcoholic from *Rosmarinus officinalis* (Ro) has an amount de 100 Mg kg/j, the 3^{ème} was treated by Nickel Chloride (Ni) with an amount of 10 mg/kg/j by oral way, and the 4^{ème} batch has undergoes a daily treatment by the combination of Chloride Nickel and extract of (Ro) and this during 42 days with catch of the body weight of the rats daily.

To the 43^{ème} day of treatment we proceeded to the sacrifice of the rats with catch of the weight of the bodies (kidneys, heart, liver and lungs) after the dissection.

The analysis of the results showed:

An increase in the body weights of the rats treated by Nickel

Nickel caused an increase was corrected by (Ro) at the batch treated by (Ro Ni)

A hypertrophy renal in the rats treated by the combination (Ro.Ni)

No significant differences was recorded for the other studied bodies

One can concluded that:

(Ro) corrected the disturbances of the body weights caused by (Ni) in the rats treated by (Ro.Ni)

The elimination renal of both (Ro.Ni) at the same time was difficult

Key word: Nickel chloride; *Rosmarinus officinalis*; oxidizing stress; body weight of the rats; relative weights of the bodies.

ملخص

مركبات النيكل هي مخاطر بيئية ، قادرة على إحداث مشاكل صحية حادة وتأثيرات مسرطنة ، وهذا المعدن الثقيل ، غير المؤكسد في البيئة البيولوجية ، سيؤدي إلى انخفاض المستويات الخلوية للأنظمة الرئيسية المضادة للأكسدة. يبدو أن التعرض القصير لـ (النيكل) يثبط الإنزيمات المضادة للأكسدة صود وكات التي تسبب اختلال التوازن بين إنتاج أنواع الأكسجين المنشط ودفاعات الجسم المضادة للأكسدة.

اكليل الجبل هو نبات يستخدم في الطب التقليدي لعلاج أمراض معينة

هذا النبات كان موضوع بحث حديث في الصناعات الدوائية والغذائية. يستخدم اكليل الجبل أيضًا لإنتاج مضادات الأكسدة الطبيعية التي لها العديد من الاستخدامات في الصناعات الغذائية ومستحضرات التجميل والأدوية في هذا السياق ، ركز عملنا على دراسة تأثير إكليل الجبل على سمية النيكل ، وتطور وزن الجسم والوزن النسبي للأعضاء في فأر ويستار هذه دراسة تجريبية أجريت في المختبر على 24 من ذكور الفئران من سلالة ويستار مقسمة إلى 4 دفعات من 6 فئران لكل منها . الدفعة الأولى بمثابة شاهد. الثانية، تم معالجتها بالتغذية القسرية بمستخلص كحولي مائي من اكليل بجرعة 100 ملغ / كغ / يوم، تمت معالجة الثالثة بكلوريد النيكل بجرعة 10 ملغ / كغ / يوم شفويا ، خضعت الدفعة الرابعة للعلاج اليومي مع مزيج من كلوريد النيكل ومستخلص اكليل الجبل وذلك لمدة 42 يومًا مع زيادة الوزن اليومية للجرذان.

في اليوم 43 من العلاج ، شرعنا في التضحية بالجرذان مع وزن الاعضاء (الكلى والقلب والكبد والرنيتين) بعد التشريح. أظهر تحليل النتائج:

زيادة وزن جسم الفئران المعالجة بالنيكل .

النيكل تسبب في زيادة تم تصحيحها من قبل اكليل في الدفعة التي تمت معالجتها بواسطة النيكل و اكليل الجبل .

تضخم كلوي في الفئران المعالجة عن طريق الجمع بين النيكل و اكليل الجبل.

لم تسجل فروق ذات دلالة إحصائية للأعضاء الأخرى المدروسة

يمكننا أن نستنتج أن

اكليل الجبل صحح اضطرابات وزن الجسم الناتجة عن النيكل في الفئران المعالجة بـ النيكل و اكليل الجبل .

لقضاء الكلوي على كل منهما النيكل و اكليل الجبل في نفس الوقت كان صعباً .

الكلمات المفتاحية: كلوريد النيكل ؛ روزمارينيس أوفيسيناليس ؛ الاكسدة؛ وزن الجسم من الفئران ؛ الأوزان النسبية للأعضاء.

Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
01	Le nickel	03
02	Sources endogènes et exogènes de stress oxydant	06
03	La formation des espèces réactives résulte d'une réduction progressive de l'oxygène	07
04	l'effet de stress oxydant sur l'ADN	10
05	<i>Rosmarinus officinalis</i> (Romarin)	15
06	Conditions d'élevage des rats.	17
07	Pesé du rat	17
08	Traitement des rats	18
09	Sacrifices des rats	19
10	Prélèvement des organes	19
11	Les organes prélevés du rat.(cœur, les reins, poumons et foie)	20
12	Schéma récapitulatif de protocole expérimental	21
13.A	Etude de l'évolution du poids corporel	23
13.B	Etude de l'évaluation de gain de poids	23
14	Etude de l'évaluation de poids relatifs des reins	24
15	Etude de l'évaluation de poids relatifs de cœur	24
16	Etude de l'évaluation de poids relatifs de foie	25
17	Etude de l'évaluation de poids relatifs de poumon	25

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre du tableau	Page
01	Variation du poids corporel et poids relatif du foie, reins, poumon et cœur chez les rats témoins et traités après 42 jours de traitement	22

Liste des symboles

μl : microlitre

$\bullet\text{OH}$: le radical hydroxyle

1O_2 : Oxygène singulet.

GPx : Glutathion peroxydase

4- HNE : 4- hydroxynonanal

ADN : Acide désoxyribonucléique

CAT : Catalase.

Cd :cadmium

Cu :cuivre

Cu/Zn-SOD : Superoxyde dismutase aux ions cuivre et zinc.

Cu^{2+} : Ion cuivre

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

Fe : fer

Fe^{2+} : fer réduit

GRase Glutathion réductase :

Grx: Glutarédoxine

GSH: Glutathion réduit

GSSG: Glutathion oxydée

GST: Glutathion -S- transférase

kg :kilogramme

M :mètre

MDA : malondialdéhyde

Mg : Magnésium

Mn : minute

N_2O_3 :trioxyde de diazote

NADPH : Nicotinamide-adéninedinucléotide- phosphate réduit

NiCl_2 : chlorure de nickel

NO : monoxyde d'azote

ONOO-: peroxydinitrite

ROOH: Hydroperoxydes

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

Se : sélénium

SH: Groupement thiol

SOD: Superoxyde dismutase.

TBARS : Thiobarbiturique Acid Reactive Substances

TrxR : la thiorédoxine réductase

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Symboles

Sommaire

Introduction

Partie 1 : Recherche bibliographique

1. Nickel.....	3
1.1 Définition.....	3
1.2 Sources d'expositions.....	3
1.3 Utilisation	4
1.4 Métabolisme	4
1.5 Toxicité du nickel	4
1.5.1. Toxicité aiguë	4
1.5.2 Toxicité chronique et subchronique.....	5
2. Stress oxydant	6
2.1 Définition.....	6
2.2 Origine du stress oxydant	6
2.2.1 Endogène.....	6
2.2.2 Exogène.....	6
2.3 Les espèces réactives	7
2.3.1 Espèces réactives de l'oxygène	7
2.3.2. Espèces réactives des nitrogènes	8
a. Oxyde nitrique.....	8
b. Peroxynitrite	8
2.3.3. Atteintes cellulaires.....	8
2.3.4. La peroxydation lipidique.....	8

2.3.5. Oxydation des protéines.....	9
2.3.6 Dommages de l'ADN.....	9
2.4.Systèmes de défense antioxydant	10
2.4.1Systèmes de défense enzymatiques	10
2.4.1.1.Les superoxydes dismutases (SOD).....	10
2.4.1.2.Les glutathion peroxydases (GPxs).....	10
2.4.1.3.Catalase (CAT).....	11
2.4.1.4.Glutathion-s- transférase	11
2.4.1.5.Glutathion réductase.....	11
2.4.1.6.Peroxyredoxine.....	11
2.4.1.7.Glutaredoxine.....	12
2.4.1.8.Thioredoxine reductase.....	12
2.4.1.9.Hème oxygénase.....	12
2.4.2.Systèmes de défense non-enzymatique.....	12
2.4.2.1.Glutathion.....	12
2.4.2.2.La vitamine A, E et C.....	13
a.La vitamine A.....	13
b.La vitamine E.....	13
c.La vitamine C.....	13
2.4.2.3Les métaux.....	13
a.Les oligoéléments.....	13
2.4.2.4Les composés des plantes.....	14
a.Les flavonoïdes	14
b.Caroténoïde.....	14
3.Les plantes médicinales	15
3.1.Définition.....	15
3.2. <i>Rosmarinus officinalis</i> (Romarin).....	15
3.2.1.Description botanique.....	15
3.2.2.Composition chimique	16
3.2.2.1. Huiles essentielles.....	16
3.2.2.2.Composés phénoliques.....	16
3.2.3Utilisations du romarin « <i>Rosmarinus officinalis</i> ».....	16
Partie 2 : Etude expérimentale	
I. MATERIEL ET METHODES.....	17

1.1.Protocole.....	17
1.1.1. Conditions d'élevage.....	17
1.1.2. Traitement des rats.....	18
1.1.3.Sacrifice et prélèvement de sang et des organes.....	19
1.1.4. Etude du poids corporel et du poids relatif des organes.....	22
II.RESULTATS.....	23
2.1Effet de nickel et du <i>Rosmarinus officinalis</i> sur Poids corporel et Gain de poids	23
2.2Effet de nickel et du <i>Rosmarinus officinalis</i> sur le poids relatif des organes	24
2.2.1Poids relatif des reins.....	24
2.2.2Poids relatif du cœur.....	24
2.2.3Poids relatif du foie.....	25
2.2.4Poids relatif du poumon.....	25
III.DISCUSSION.....	26
CONCLUSION& Perspectives	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	29

Introduction

Les métaux lourds sont généralement définis comme des éléments métalliques naturels dont la masse volumique est supérieure à 5000kg/m³. Ils sont présents naturellement dans notre environnement et utilisés massivement dans l'industrie. Généralement émis sous forme de très fines particules, ils sont transportés par le vent et se disséminent dans les sols et les milieux aquatiques, contaminant ainsi la flore et la faune, et se retrouvant dans la chaîne alimentaire. **(Shotyk, et al., 2006).**

Certains métaux sont essentiels à l'organisme, d'autres n'ont aucune fonction biologique. Mais même indispensables, ils peuvent s'avérer toxiques à forte concentration ; mais leur toxicité ne dépend pas seulement de cette concentration, elle est aussi fonction de leur spéciation, c'est-à-dire de la forme chimique sous laquelle ils sont présents dans notre environnement. **(Shotyk, et al., 2006).**

Ces métaux lourds peuvent oxyder les lipides et les protéines et forment des produits de dégradation à forte activité radicalaire qui produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) **(Servais, 2004).**

Parmi ces métaux lourds on trouve le nickel est un oligo-élément se trouve dans le sol, l'eau, l'air et la biosphère. Ni est un élément essentiel pour plusieurs plantes, micro-organismes et vertébrés. **(Chami, et al., 2013).**

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques ont que le nickel présente une génotoxicité qui se traduit par une cassures mono brins et double brins de l'ADN, ou une production d'espèces réactives de l'oxygène tel que le radical hydroxyle, ou une Inhibition des processus de réparation des lésions de l'ADN causées entre autres par les UV. **(Afssa, 2005).**

Le stress oxydant peut-être défini comme un déséquilibre de la balance des espèces prooxydantes et des systèmes de défense dits antioxydants avec comme conséquence l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule. Pour expliquer ce phénomène, il faut décrire les facteurs favorisant la production d'espèces prooxydantes et ceux diminuant l'efficacité des antioxydants. **(Stern, 1991).**

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident **(Brahimi, et al., 2018).**

Le romarin (*Rosmarinus officinalis*) est une plante utilisée pour purifier l'air et éloigner les maladies contagieuses. En usage externe, il soigne les angines et tonifie le cuir chevelu, à nos jours, le romarin est surtout utilisé en cosmétique. (Aghfir, et al., 2015).

L'existence d'un stress oxydant, caractérisé par une production massive d'oxydants et un déficit chronique en antioxydants (Morena, et al., 2002).

Partant de ce constat, l'idée originale de notre travail était d'étudier et d'évaluer, l'effet de l'extrait hydroalcoolique de *Rosmarinus officinalis* (RO) sur l'évolution du poids corporel et du poids relatif des organes chez le rat de la souche Wistar au cours d'une toxicité par le nickel.

Afin de comprendre le but de cette étude, la 1^{re} partie de ce travail est consacrée à l'étude du Nickel, leurs utilisations, effets toxiques, le stress oxydant, le système anti oxydant enzymatique et non enzymatique et finalement le Romarin entant qu'anti oxydant.

La seconde partie s'intéresse au protocole mis en place et aux résultats obtenus.

Partie 1 : Recherche
bibliographie

1. Nickel

1.1. Définition

Le nickel est un métal blanc argenté qui est employé dans une variété d'industries. Dans nos vies journalières, Nous sommes le plus susceptibles de rencontrer le nickel dans les pièces de monnaie et les produits d'acier inoxydable.

Le nickel est également une partie importante de beaucoup de haute - dispositifs de technologie.

Le nickel est rarement trouvé comme métal pur en nature. (Sparrow, 2005)

Il présente deux états principaux d'oxydation correspondant aux espèces ioniques Ni^{+2} et Ni^{+3} (David, 2015)

Il peut résister à des températures très haut et très basses, ne se rouille pas, et est l'un de seulement trois éléments naturellement magnétiques (Fer, Nickel, Cobalt). (Stimola, 2007)



Figure 01 : Le nickel (Helmenstine, 2019)

1.2. Sources d'exposition

Le nickel est un métal omniprésent trouvé en sol, eau, et air.

Le nickel est présent aussi dans la nourriture contaminée par les produits métalliques contenant du nickel même à faible dose.

Autres sources d'exposition au nickel sont :

- Fabrication d'alliage en acier inox.
- Le revêtement anticorrosion.

- Les batteries au nickel-cadmium.
- Les pigments pour peinture.
- Une exposition iatrogène est également possible : implants et prothèse en alliage de nickel, liquide et cathéters pour injection intraveineuses ou dialyse
- Produit de contraste utilisés en radiographie. **(Viala, et al., 2009)**.

1.3. Utilisation

L'utilisation industrielle la plus importante du nickel est qu'un élément d'alliage en alliages ferreux comprenant les aciers inoxydables **(Davis, 2000)**

Le nickel est utilisé dans le monde entier dans la fabrication de l'acier inoxydable en raison de sa force et résistance à l'oxydation ; aussi bien qu'une partie d'alliages multi méta (avec du cobalt, le palladium, le fer, le titane, le vanadium, et le magnésium). Ces alliages sont employés pour la fabrication des bijoux, boucles de ceinture, et pièces de monnaie, et aussi dans la production des dispositifs médicaux et d'orthodonties.

Le nickel est généralement présent en nourritures et boissons **(An, et al., 2020)**

Autres utilisation dans la fabrication de pigments minéraux, aussi utilisation du nickel comme catalyseur chimique (acétate) ou réactif de laboratoire (chlorure). **(Lauwerys, et al., 2007)**.

1.4. Métabolisme

Le nickel dans le sang lié à des protéines albumine et macroglobuline et à l'histidine. L'absorption de nickel et ses oxydes est faibles, un complexe ternaire albumine-nickel-histidine intervient dans le transport de nickel dans l'organisme. L'élimination de nickel absorbé est dans les urines **(Bonnard, et al., 2009)**

1.5. Toxicité du nickel

1.5.1. Toxicité aiguë

Les intoxications aiguës par le nickel sont exceptionnelles chez l'homme. Dans les quelques cas publiés, les doses ingérées associées à des effets toxiques étaient très élevées, au-delà de 7 mg/kg p.c **(Afssa, 2005)**

Peut induire des effets sur la santé humaine comme : maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, insomnie et irritabilité, de cyanose, de tachycardie, de symptômes gastro-intestinaux occasionnels et de perturbations visuelles **(Lahdir, et al., 2015)**

1.5.2. Toxicité chronique et subchronique

Un certain nombre d'études chez l'homme et chez l'animal suggèrent que l'exposition aux sels solubles de nickel entraîne l'apparition d'effets systémiques sur les reins, la mortalité néonatale et des effets sur le système immunitaire. Le rein constitue le principal organe cible tant chez l'animal que chez l'homme. (Afssa, 2005)

Il y a un risque de développer un cancer des poumons, du larynx (lahdir, et al., 2015).

2. Stress oxydant

2.1. Définition:

Le stress oxydant, déséquilibre entre la production d'espèces oxygénées activées et les défenses antioxydants de l'organisme (**Pincemail, et al., 2007**)

2.2. Origine du stress oxydant

Il y a deux sources de radicaux libres, le premier est endogène et le deuxième est exogène:

2.2.1. Endogène

Les sources endogènes sont :

- Chaîne respiratoire mitochondriale Enzymes : NADPH Oxydase (**Serres, 2011**)
- Inflammation. (**Ray, 2015**)

2.2.2. Exogène

Les sources exogènes :

- Inflammation
- Tabagisme
- Alimentation très riche en graisse et
- L'alcool (**Ray, 2015**)



Figure 02 : Les sources endogènes et exogènes de stress oxydant. (**jacques, 2016**)

2.3. Les espèces réactives

2.3.1. Espèces réactives de l'oxygène

La principale voie de production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) c'est le transfert d'électrons. (Cillard, 2011) dans la mitochondrie, par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire (Garait, 2006)

Parmi les EROs, on peut distinguer quatre espèces principales : l'oxygène singlet l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\bullet OH$).

La réduction partielle de l' O_2 à un, deux ou trois électrons génère les différentes espèces citées ci-dessus au lieu des quatre électrons nécessaires pour réduire O_2 en H_2O (figure 2). (Badouard, 2006)

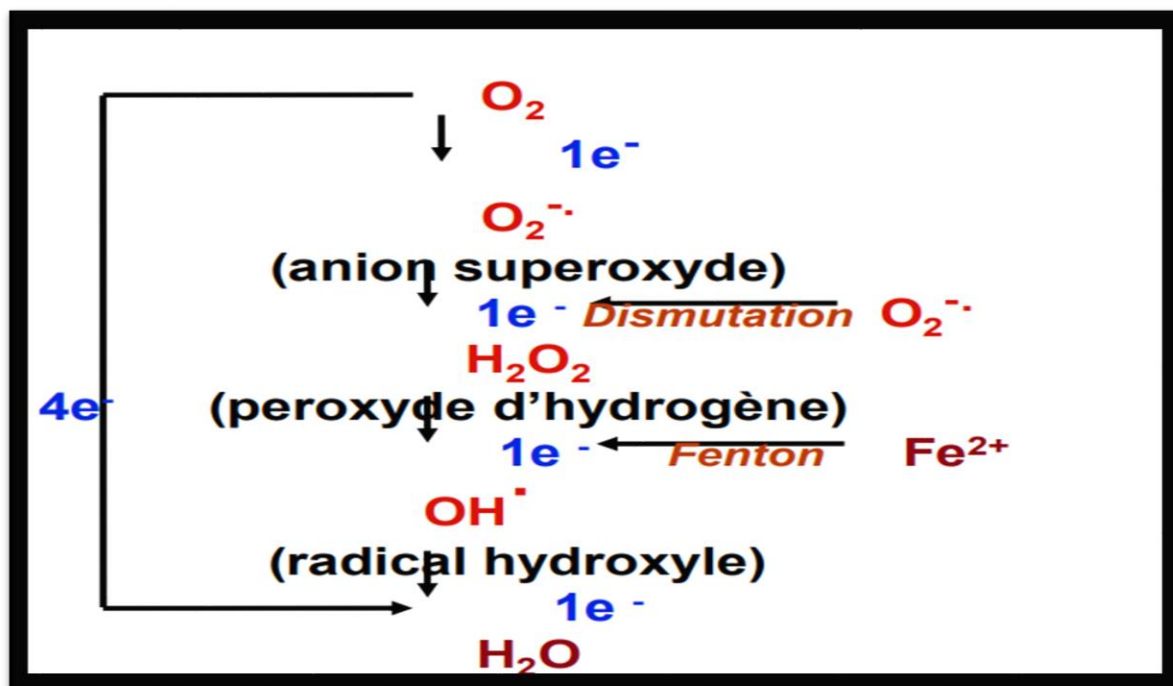


Figure03 : La formation des Espèces Réactives résulte d'une réduction progressive de l'oxygène (Cillard, 2011)

Les espèces réactives de l'oxygène (peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , radicaux libres superoxydes $O_2^{\bullet-}$ et hydroxyles $\bullet OH$) sont produites d'une manière accrue lorsque la régulation du métabolisme de l'oxygène est perturbée (stress oxydant). Ces espèces provoquent des dégâts, d'une façon directe ou indirecte, de nombreux dommages oxydatifs au niveau moléculaire (acides nucléiques, protéines, lipides...). Les radicaux hydroxyles sont les espèces les plus agressives et donc les plus en dommageables, tandis que les radicaux superoxydes semblent

peu réactifs. Toutefois, ces derniers demeurent des espèces potentiellement toxiques via leurs réactions avec le peroxyde d'hydrogène ou le monoxyde d'azote, générant respectivement des radicaux hydroxyles et des anions peroxydites. (**Gardès-Albert et al., 2015**)

2.3.2. Espèces réactives des nitrogènes

a-Oxyde nitrique

Le NO• a été reconnu comme un médiateur central des systèmes neuro-musculaire, cardio-vasculaire et immunitaire.

Le NO peut interagir :

- Soit avec l'O₂⁻, pour former des dérivés oxydants (principalement le ONOO⁻ mais aussi l'anion nitroxy (NO⁻) et le dioxyde d'azote (NO₂)) responsables de stress oxydant
- Soit avec l'O₂ lui-même, pour former le N₂O₃, responsable lui du stress nitrosant

(**Massiona et al., 2002**)

b- Péroxynitrite

Le peroxydite est formé par la combinaison de NO• et O₂⁻ lorsqu'ils sont en quantités équimolaires et en l'absence de compétition par le superoxyde dismutase. Il engendre non seulement des oxydations irréversibles, des nitrations diverses (surtout des résidus tyrosines) mais aussi des S-nitrosylations dites oxydantes

Le ONOO⁻, très réactif et sans doute responsable de la majorité des effets délétères attribués au NO•. Parmi les nombreux effets délétères du ONOO⁻, le découplage de la NOS par libération du zinc et rupture de la structure dimérique de l'enzyme

(**Massiona et al., 2002**)

2.3.3 .Atteintes cellulaires

Les ROS sont des espèces fortes capables d'induire des dégâts cellulaires, comme une peroxydation des lipides, une oxydation des protéines, des mutations de l'ADN. Ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose (mort cellulaire programmée) (**Favier, 2003**)

2.3.4 Peroxydation Lipidique

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés présents dans les membranes cellulaires sont très sensibles à l'oxydation par les ROS à cause de leur instabilité. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs .

(**Favier, 2003**)

L'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), le acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonenal (4- HNE) sont les produits formés lors de peroxydation lipidique. Et sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique. (**Echtay et al., 2003**)

2.3.5 Oxydation des protéines

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine . Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} , peuvent être classées en deux catégories :

1°) Celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique,

2°) Les modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique. Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique augmentation de la sensibilité aux protéases...). (**Baratli, 2015**)

2.3.6 Dommage de l'ADN

L'ADN est une molécule très sensible au stress oxydant cette sensibilité s'explique par la présence de nombreux métaux Fe, Mg, Ni, Cd, etc. la plupart des ERO sont capable de réagir avec l'ADN (**Favier, 2003**)

En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire. Les mécanismes explicatifs proposés sont :

1°) L'absence d'histones protectrices autour de l'ADN mitochondrial

2°) Sa localisation proche de la membrane interne

3°) Des mécanismes de réparations frustrés

4°) Une structure circulaire sans introns augmentant statistiquement le risque de mutations pathogènes (**Garait, 2006**)

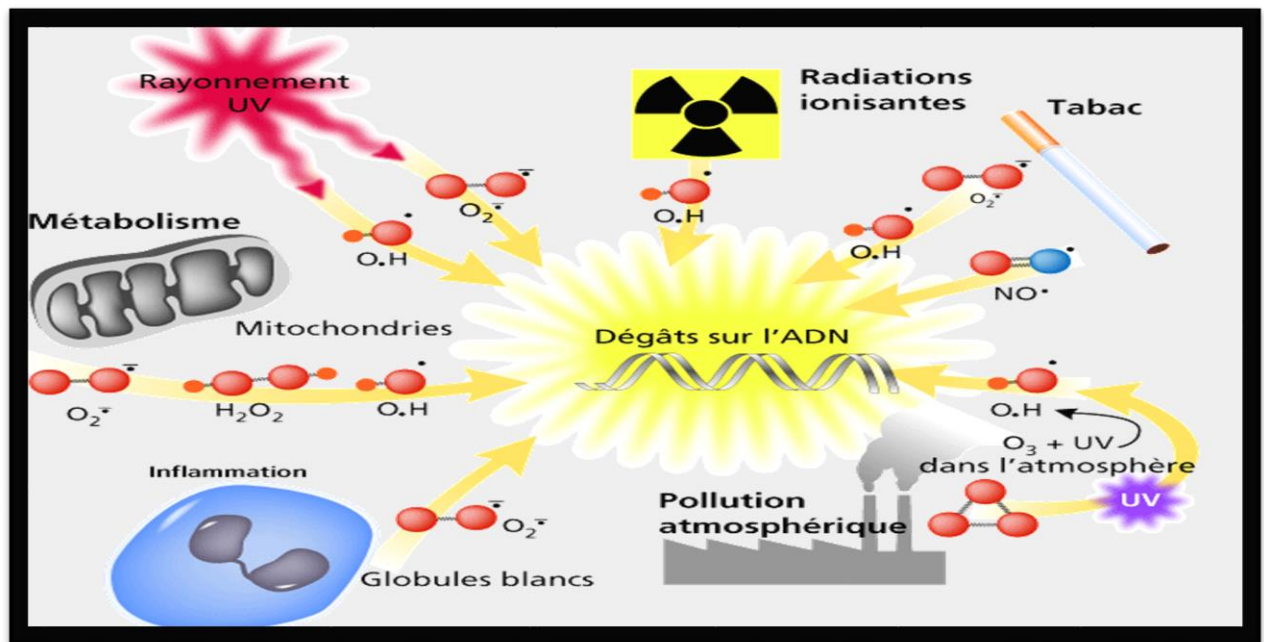


Figure 04 : L'effet de stress oxydant sur l'ADN. (Lanutrition.fr, 2006)

2.4. Systèmes de défense antioxydant

2.4.1. Systèmes de défense enzymatiques

2.4.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène H_2O_2 .

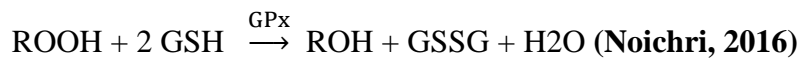


On décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. (Pincemail, et al., 2007)

2.4.1.2. Les glutathion peroxydases (GPxs)

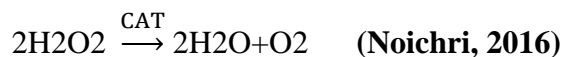
La GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GPx atteignent un plateau. Le dosage en GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs

tels que l'insuffisance rénale ou la cytolyse hépatique peuvent modifier sa concentration. (Pincemail, et al., 2007)



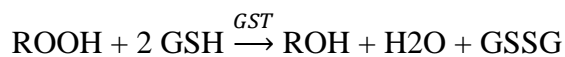
2.4.1.3. Catalase (CAT)

On trouve la CAT dans les peroxysomes, lysosomes et les mitochondries. Neutralise le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et oxygène moléculaire. La CAT et la GPx ayant des niveaux faibles dans le cerveau par rapport au niveau de SOD, c'est pourquoi un effort oxydant créé par un taux élevé de métabolisme peut favoriser les maladies neurodégénératives



2.4.1.4. Glutathion-s- transférase

Appartient à une grande famille d'isoenzymes fonctionnelles, les GST, qui conjuguent le GSH à des composés électrophiles ou radicaux libres. Ces composés ainsi conjugués seront alors expulsés de la cellule grâce à la pompe GS-X. Ces enzymes participent activement à la détoxification des cellules, les protégeant ainsi contre les agents mutagènes et toxiques. (Duvoix, 2003)



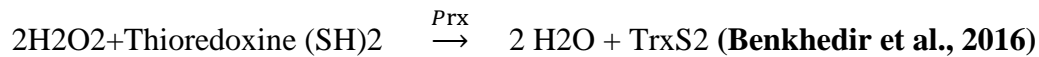
2.4.1.5. Glutathion réductase

La glutathion réductase, elle a un rôle pour la régénération de le GSH à partir du GSSG, et elle est couplée à l'oxydation du glucose-6 phosphate en 6-phospho gluconate source de NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est important pour la réduction de constamment pour que la GSH-Px maintienne sa fonction (Benkhedir et al., 2016)



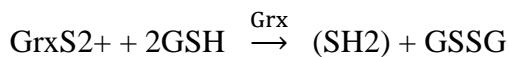
2.4.1.6. Peroxyredoxine

Il y a des peroxydases qui catalysent la réduction de peroxyde de hydrogène, d'hydroxy nitrite .ceux-ci peuvent être de trois types fondamentaux : 2 peroxyredoxins particuliers cystéine, 2 peroxydoxin particuliers de cystéine et peroxidoredoxin de 1 cystéine peroxyredoxins semblent être important dans métabolisme antioxydant (Mandal, 2019)



2.4.1.7. Glutaredoxine

Sont de petites xydoréductases impliquées dans de nombreux processus cellulaires au travers notamment de leur capacité à réduire des protéines glutathionylés et à lier des centres fer-soufre (zannini, 2018)



2.4.1.8. Thioredoxine reductase

Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif.

Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique. (Pincemail, et al., 2007)



2.4.1.9. Heme oxygenase

Est une enzyme limitant de la dégradation de l'hème, constituante central de molécules d'importance comme l'hémoglobine, la myoglobine, mais aussi les cytochromes, la catalase, ou la NO synthèse (Boczkowski, 2002)

2.4.2. Systèmes de défense non-enzymatique

2.4.2.1. Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation de la vitamine E et C. Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (Hassainia, et al., 2014)

2.4.2.2. La vitamine A, E et C

a. La vitamine A

La vitamine A, est exclusivement d'origine animale. Cependant, sous ce nom de vitamine A se cachent en réalité aussi d'autres molécules, appelées vitamères, qui sont dotés de l'activité du rétinol, comme les caroténoïdes provitaminiques A qui sont très largement rependus dans le règne végétal (ex : α - et β -carotène, β -cryptoxanthine)

La vitamine A possède une importante capacité anti-oxydante de par sa longue chaîne carbonée (**Werf, 2013**)

b. La vitamine E

La vitamine E existe sur tous les produits d'origine végétales, elle est reconnue comme antioxydants grâce à sa capacité à inhiber les peroxydation lipidique. Et intervient dans l'inactivation des formes réactive de l'oxygène c'est-à-dire la lutte contre les radicaux libre est donc impliquée dans la problématique du stress oxydant.

La vitamine E fait partie de la famille des tocophérols, cette famille comprend quatre substance isomères α , β , γ , δ , avec une activité antioxydant variable (**Cuvelier, et al., 2003**)

c. La vitamine C

L'homme pour synthétiser la vitamine C doit assure un apport journalier d'environ de 100mg via une alimentation riche en fruit. (**Pincemail, et al., 2007**)

La vitamine C est une cofacteur de nombreuse enzymes et peut capter ($\text{HO}\cdot$ ou $\text{O}_2\cdot$). C'est un piègeur des ERO 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 (**Pincemail, et al., 2007**)

2.4.2.3. Les métaux

a. Les oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des éléments essentiels dans le stress oxydant, qui agissent comme cofacteurs des enzymes.

Le zinc est un cofacteur de SOD (**Mezzetti, et al., 1998**) .

La SOD à besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium (**Pincemail, et al., 2007**)

2.4.2.4. Les composés des plantes

a. Les flavonoïdes

Sont des composés poly phénoliques présents dans la plupart des plantes. Les effets bénéfiques des flavonoïdes sur la santé humaine résident principalement dans leur puissante activité antioxydante. Ils ont été signalés pour prévenir ou retarder un certain nombre de maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, l'arthrite, le vieillissement, la cataracte, la perte de mémoire, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, l'inflammation, l'infection. Les principales sources naturelles de flavonoïdes sont le thé vert, les raisins (vin rouge), la pomme, le cacao (chocolat). (**Pham-Huyet al., 2008**)

b. Caroténoïde

Ils sont majoritairement représentés par le β -carotène. Appelé aussi provitamine A. Le caroténoïde a un rôle antioxydant. Le β -carotène désactive l'oxygène singlet, et piège les radicaux peroxydes. (**Krinsky, 1989**)

3. Les plantes médicinales

3.1. Définition

En général c'est une plante odorante à tiges quadrangulaires, à feuilles opposées décussées sans stipules et fleurs réunies en cymes axillaires plus ou moins contractées simulant souvent des verticilles ou encore condensées au sommet de tige et simulant des épis (Djaïbet, 2018)



Figure 05 : *Rosmarinus officinalis* (Romarin)

3.2. *Rosmarinus officinalis* (Romarin)

3.2.1. Description botanique

Rosmarinus officinalis appartient à la famille botanique des Lamiacées au sein du genre *Rosmarinus*. C'est un arbrisseau toujours vert de 0,5 à 2 m. La tige ligneuse est couverte d'une écorce grisâtre et se divise en de nombreux rameaux opposés. Les feuilles sont sessiles, opposées et coriaces, enroulées sur les bords. Les fleurs bleu violacées, visibles de janvier à mai, sont groupées en grappe à l'extrémité des rameaux. Le fruit a une forme ovoïde, entouré par un calice brun et persistant. L'inflorescence et le calice ont une pilosité très courte ; l'inflorescence est en épis très courts et les bractées mesurent 1 à 2mm.

- **Nom botanique** : *Rosmarinus officinalis* L.
- **Nom local en arabe** : Azir / Iklil Aljabal
- **Nom local en berbère** : Yazir (Chafai et al., 2014)

3.2.2. Composition chimique

3.2.2.1. Huiles essentielles

Le romarin est relativement riche en huiles essentielles (1 à 5%) (**Ouraini et al., 2005**). Constituées de plusieurs molécules chimiques de synthèse naturelle. Ces molécules sont différentes selon la nature de la plante et le sol sur lequel elle est cultivée, le temps de récolte, la partie de la plante, la préparation de l'échantillon, ainsi que la méthode d'extraction (**Bousbia, 2011**)

3.2.2.2. Composés phénoliques

Les composés phénoliques (polyphénols) sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, largement distribués dans la nature, possédant plusieurs groupements phénoliques (**Bahorun, 1997**).

3.2.3. Utilisations du romarin « *Rosmarinus officinalis* »

Le romarin est à la fois une plante ornementale, aromatique et médicinale.

Les feuilles séchées de *Rosmarinus officinalis* sont utilisées en tant que condiment et rentrent dans la composition des thés et infusions.

Rosmarinus officinalis sous forme de feuille séchées ou d'huile essentielle, trouve sa principale utilisation pour la fabrication de produits cosmétiques (parfums, savons, crèmes, tonifiants de cheveux, shampooings et autres préparations).

Rosmarinus officinalis sert aussi pour produire les antioxydants naturels qui ont plusieurs utilisations dans les industries agroalimentaires, cosmétiques et en pharmaceutiques

(**Chafai, et al., 2014**)

Partie 2 : Etude expérimentale

I. MATERIEL ET METHODES

1.1. Protocole

1.1.1. Conditions d'élevage

Nous avons utilisée 24 rats blancs males provenant de l'institut pasteur d'Alger. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 60 jours, aux conditions de l'animalerie; à une température de $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle. Étaient mis dans des cages spéciales à souris /hamsters, celles-ci sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Figure 06



Figure 06 : Conditions d'élevage des rats.

Les cages ont été nettoyées et la litière changée un jour sur deux jusqu'à la fin de l'expérimentation, et suivie l'alimentation pain et maïs et l'eau était remplie dans des biberons.



Figure 07 : pesée des rats

1.1.2. Traitement des rats



Figure 08 : traitement des rats

Nous avons commencé le traitement Après une période d'adaptation de 60 jours. Ces rats ont été répartis en 04 lots égaux à raison de 06 rats par lot, il s'agit:

Lot 1 : rats témoins (T).

Lot 02 : rats traités par l'extrait hydro alcoolique de *Rosmarinus officinalis* (Ro) par voie orale (gavage) chaque jour pendant 42 jours à une dose de 100mg/kg/j. (Mosayeb et al., 2016)

Lot 03 : rats traités par le Chlorure de Nickel (NiCl_2) par voie orale (gavage) chaque jour pendant 42 jours par la dose de 10mg/kg/j. (Omamuyovwi et al., 2018)

Lot 04 : composé de rats traités par la combinaison de Chlorure de Nickel et de l'extrait hydroalcoolique de *Rosmarinus officinalis* (Ro) voie orale (gavage) chaque jour pendant 42 jours la dose 10mg/kg/j de (Ni) et de 100mg/kg/j (Ro).

1.1.4. Sacrifice et prélèvement du sang et des organes

Au 43^{ème} jours de traitement les rats des 4 lots ont été sacrifiés (par décapitation). Le sang est immédiatement recueilli des tubes héparinés étiquetés, ces derniers ont été centrifugés à 2000 tours/min pendant 10 minutes, les échantillons obtenus (plasma + globules rouges après rinçage à l'eau physiologiques) ont été stockés au congélateur jusqu'à l'analyse (malheureusement on a pas pu faire les analyses du sang et des organes à cause des conditions de confinement suite au Covid 19).



Figure 09: sacrifices des rats

Après la pesée et le sacrifice des rats, nous avons procédé à une dissection des rats pour le prélèvement des organes.

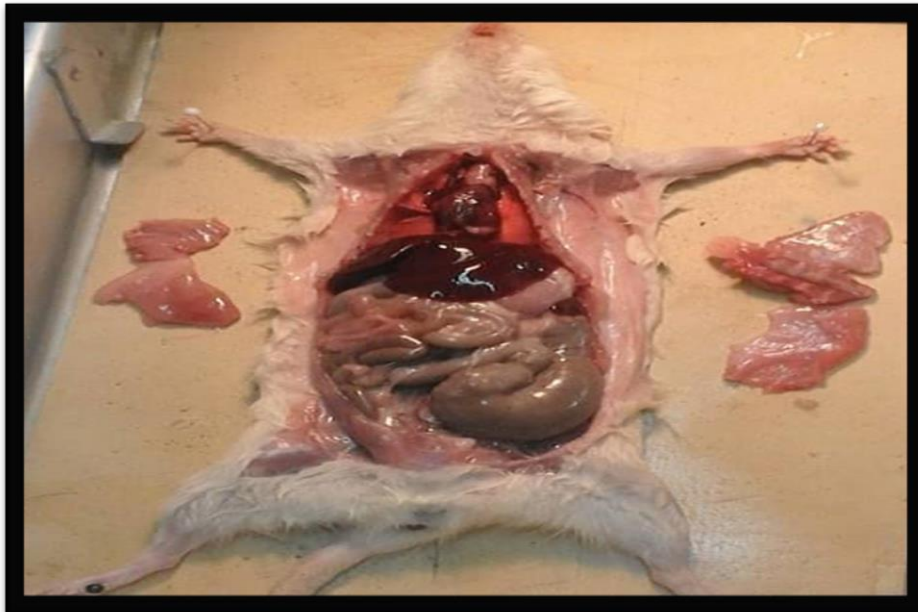


Figure 10: Prélèvement des organes

Après la dissection, les organes ont été prélevés, rincés à l'eau physiologique 0.9 % de NaCl.



Figure 11 : les organes prélevés du rat.(cœur , reins, poumon et foie)

Les organes sont stockés au congélateur pour le dosage des paramètres du stress oxydant.

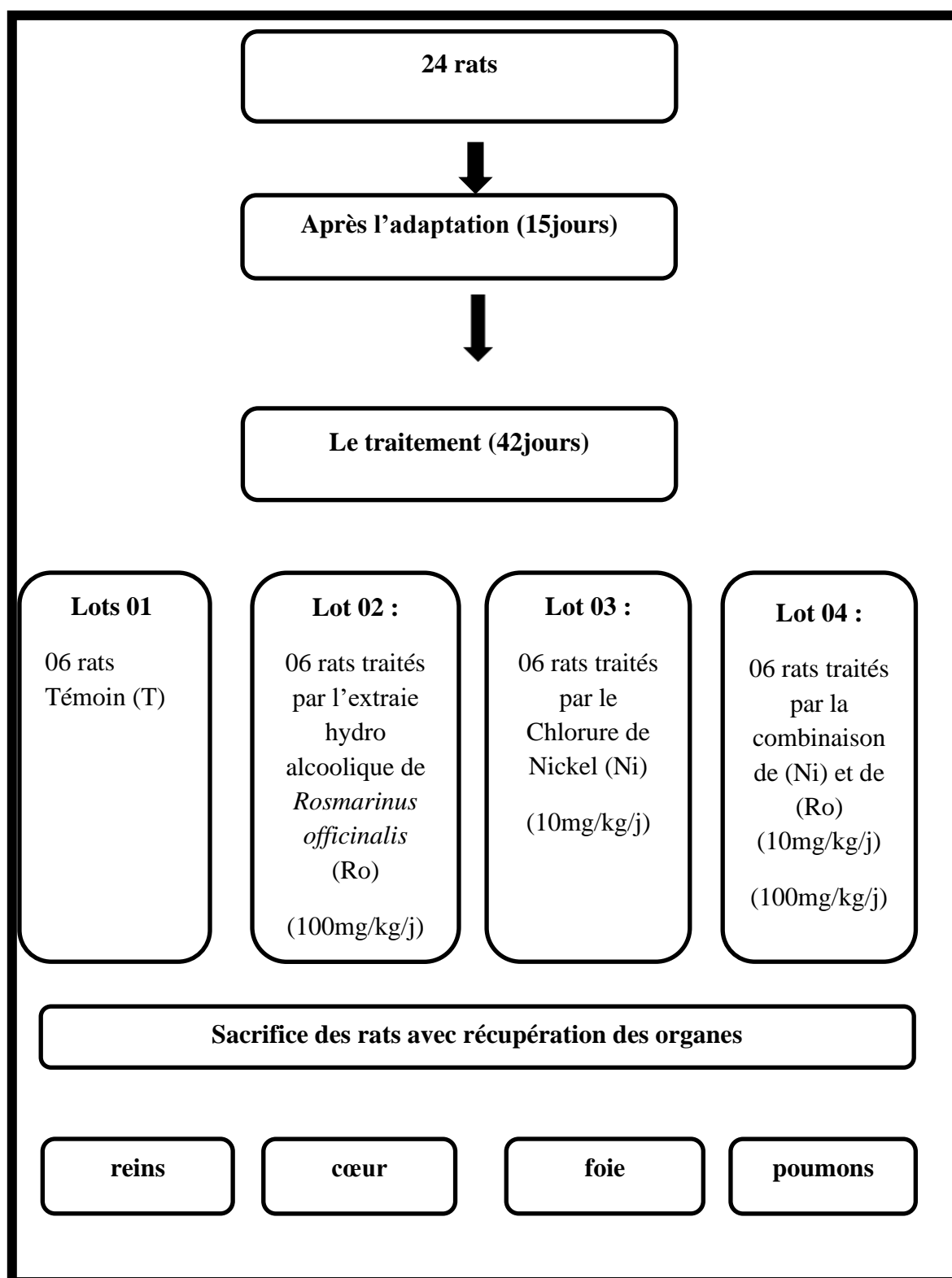


Figure 12: Schéma récapitulatif du protocole expérimental..

1.1.3. Etude du poids corporel et du poids relatif des organes

Les résultats obtenus par cette étude sur l'évolution du poids corporel et du poids relatif des reins, de cœur, du foie, et des poumons sont mentionnés sur le tableau

Paramètre	Lots expérimentaux			
	Témoin (T) (n=6)	Romarin (Ro) (100mg/kg/j) (n=6)	Nickel (Ni) (10mg/kg/j) (n=6)	Romarin et nickel (Ro.Ni) Ro (100mg/kg/j) Ni (10mg/kg/j) (n=6)
Poids initial (g)	273,67 ±6,61	190,0±16,7	194,5±22,4 *	210,3±15,0
Poids final (g)	287,00±5,04	194,0±12,6	241,0±24,3	216,3±14,3
Gain de poids (g)	13,33±1,61	4,00±8,72	46,5±13,8	6,0±16,4
P R des reins %	0,9017±0,020	0,855±0,095	1,228±0,16	1,090±0,069 ^{a*}
P R du cœur %	0,4050±0,0099	0,438±0,047	0,517±0,062	0,4633±0,033
P R du foie %	3,948±0,080	4,83±0,70	5,00±0,45	4,63±0,45
P R des poumons %	0,837±0,10	1,010±0,098	1,155±0,14	1,125±0,090

Tableau 01 : Variation du poids corporel et poids relatif du foie, reins, poumon et cœur chez les rats témoins et traités après 42 jours de traitement.

a : comparaison avec le lot (T) / **b :** comparaison avec le lot du (Ro)

c : comparaison avec le lot du (Ni)

P : seuil de signification

* : Différence significative ($P \leq 0,05$)

** : Différence hautement significative ($p \leq 0,01$)

*** : Différence très hautement significative ($P \leq 0,001$).

RESULTAT ET DISCUSSION

II.RESULTATS

2.1. Effet du Nickel et du *Rosmarinus officinalis* sur le poids corporel et gain de poids

Nos résultats retrouvent une augmentation significative ($p=0.02$) du poids corporel des rats témoins et traités au (Ni) durant la période travail (entre le début et la fin de l'expérimentation) (Figure 12A)

L'analyse du gain de poids du poids corporel révèle une différence significative pour le lot témoins et traités par le (Ni) (Figure 12B)

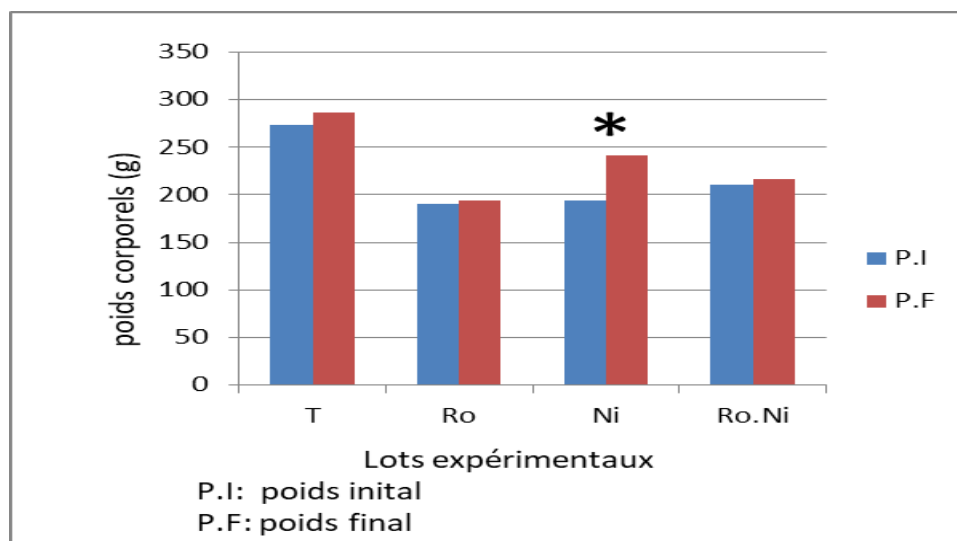


Figure 13A: étude de l'évolution du poids corporel chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement

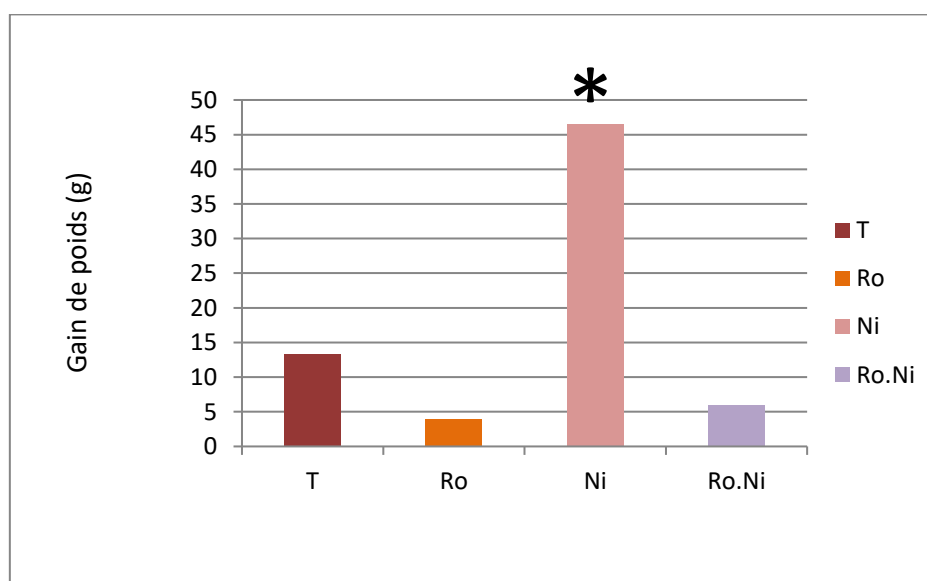


Figure 13B : étude de l'évolution du gain de poids chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement

2.2. Effet du Nickel et du *Rosmarinus officinalis* sur le poids relatif des organes

2.2.1 Poids relatif des reins

L'analyse des résultats a montrées une augmentation significative ($p=0.047$) du poids relatif des reins chez le lot traité par la combinaison (Ro.Ni) comparé au témoin

Pas de différence significative par rapport au lot traité par le (Ro) et le lot traité par le (Ni) (Figure 14)

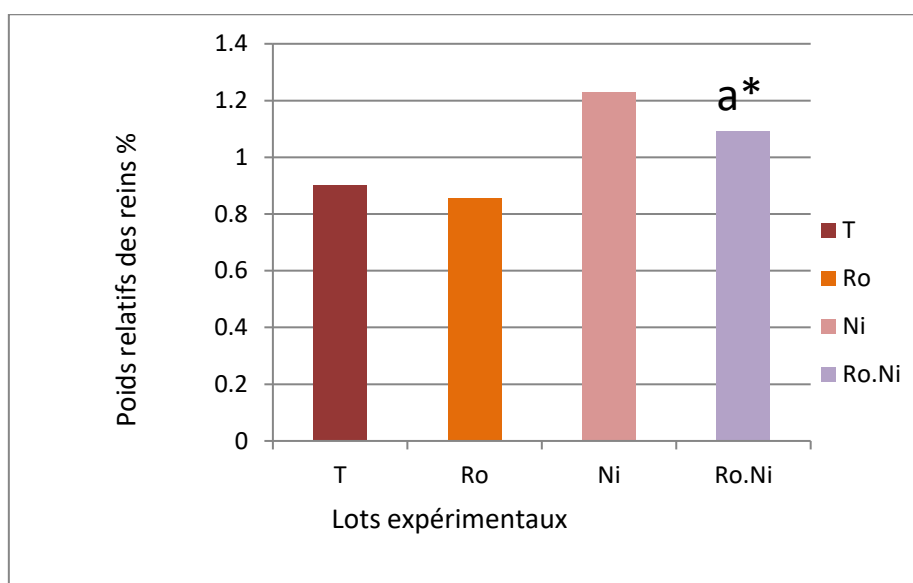


Figure14 : étude de l'évolution du poids relatifs des reins chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement.

2.2.2 Poids relatif du cœur

L'analyse des résultats ne montre aucune différence significative du poids relatif du cœur entre les lots traités (Figure 15)

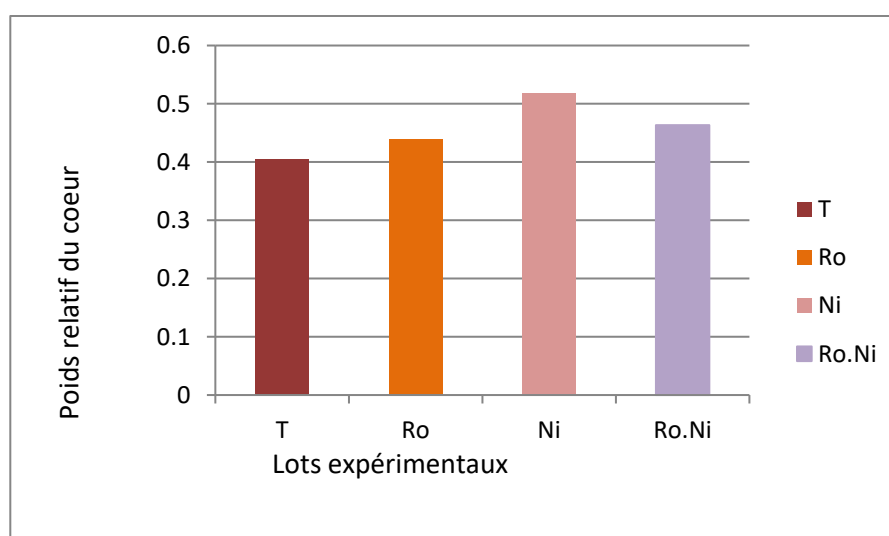


Figure15 : étude de l'évolution du poids relatifs du cœur chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement.

2.2.3 Poids relatif du foie

L'analyse ne montre aucune différence significative n'a été enregistrée entre le lot témoin et les lots traités (Figure 16)

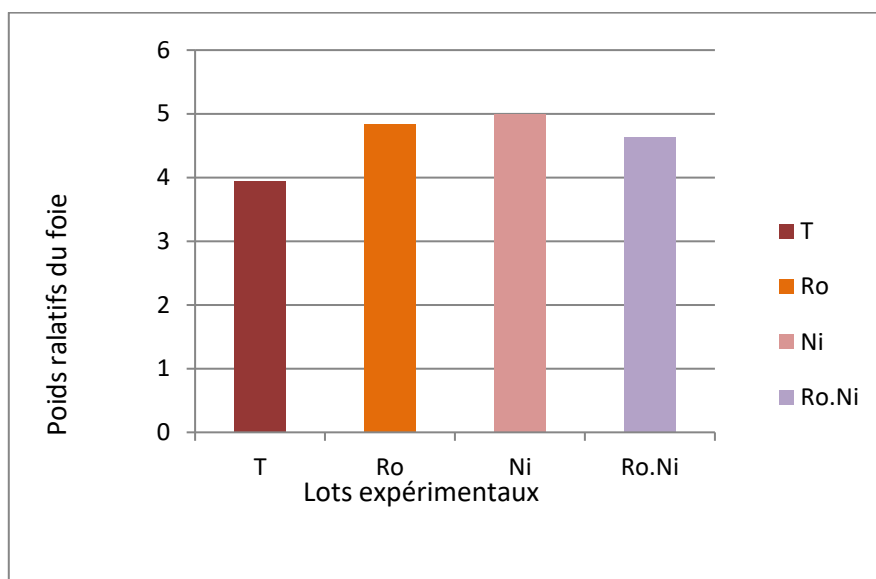


Figure 16 : étude de l'évolution du poids relatifs du foie chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement.

2.2.4 Poids relatif des poumons

L'analyse des résultats ne montre aucune différence significative du poids relatif du poumon entre les lots témoin et traités (Figure 17)

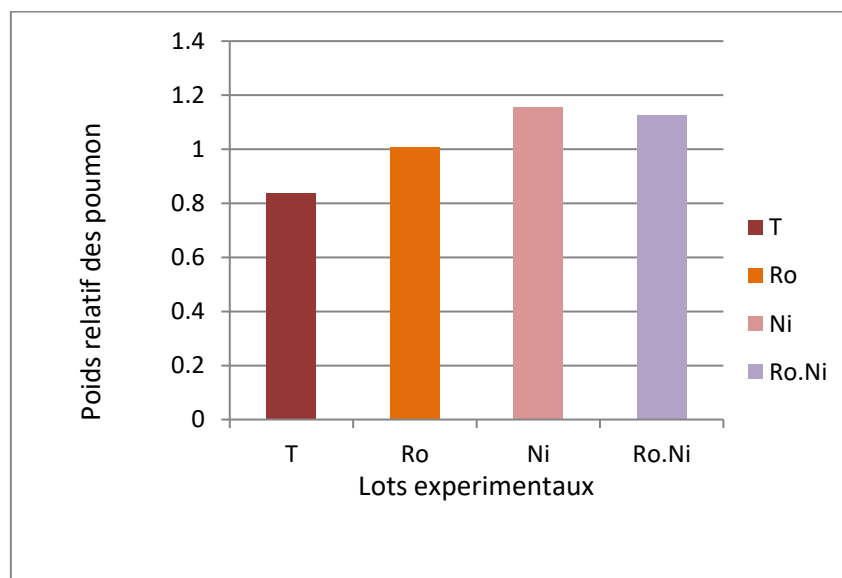


Figure 17 : étude de l'évolution du poids relatifs des poumons chez les lots témoin et traités après 42 jours de traitement

III DISCUSSION

La majorité des recherches ne concernaient que l'investigation des effets toxiques des métaux lourds, tandis que les mécanismes et les agents de détoxification et de neutralisation n'ont pas encore pris leur valeur comme des objectifs des études expérimentales. C'est pour cela, nous sommes intéressés, dans ce travail en premier lieu, à la mise en évidence d'un éventuel effet du (Ro) sur la toxicité du nickel « sur le poids corporel des rats et le poids relatif des organes ».

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se résulte des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires (**Chenikhar, 2019**)

Le Romarin est une plante médicinale bien connue et considérablement évaluée, largement répandue dans les produits pharmaceutiques et la médecine traditionnelle. Il est connu pour ses propriétés anti-oxydantes, antimicrobiennes, analgésiques et anti-inflammatoires (**Boudries, 2018**)

Le Nickel est un métal blanc, présente en faible quantité en croûte terrestre il est couramment utilisé pour fabriquer des alliages de métaux solide et durable (fer, cuivre, aluminium).

Il est retrouvé dans les objets courants comme les casseroles inoxydables, les pièces de monnaies, les piles rechargeables (**Biomnis, 2013**)

D'après les résultats obtenus, nous avons enregistré une augmentation significative du poids corporel des rats traités par le Nickel (entre le début et la fin de l'expérimentation) par rapport aux autres lots. Ce résultat est similaire à ceux publiés par l'étude réalisée par. (**Daddouh, 2016**) Le poids corporel est un indice utilisé pour caractériser les risques toxicologiques. De nombreux travaux ont montré que les métaux lourds incluant le nickel sont capables d'induire des perturbations physiologiques, métaboliques, développementales, dont le stress oxydatif est une composante majeure. Ces perturbations sont due à l'inhibition de l'absorption intestinal et le transport des éléments nutritifs (les acides aminées, le glucose et certains autres minéraux essentiels comme le zinc, le fer, le magnésium..... etc), qui ont pour conséquence une mauvaise assimilation des aliments par le corps. (**Daddouh, 2016**)

De plus, des autre études précédentes ont montré que la perte du poids corporel peut être expliquée par l'augmentation du catabolisme des lipides et des protéines de l'organisme sous l'effet toxique des métaux lourds (**Daddouh, 2016**)

Une autre étude sur les rats, montre qu'il y a une augmentation significative du poids corporel des animaux traités par l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn par rapport aux témoins

(Gome, et al. 2011). Ce même résultat a été obtenu après traitement des rats par l'extrait aqueux de *Senna alata* pendant 26 jours (Gome, et al. 2011).

Nous avons enregistré une augmentation significative du poids relatif des reins des rats traités par l'association du (Ro.Ni) par rapport au lot du témoin, ce résultat similaire de nombreuses études in vivo menées sur les modèles animaux montrent que le rein est un organe ciblé par les atteintes toxiques et carcinogènes du nickel sur l'organisme (Daddouh, 2016)

En ce qui concerne le poids de l'organe excréteur (reins), le nickel a causé une augmentation claire du poids absolu et relatif des reins en comparaison avec le lot témoin. Ceci est explicable, d'une part, par l'hypertrophie tissulaire et d'autre part, par l'accumulation intense de ce métal dans ces organes cibles (Daddouh, 2016)

D'après les résultats obtenus, aucune différence significative du poids relatif du cœur, foie et poumons n'a été enregistrée chez les rats du lot témoin et des rats traités par le (Ni), le(Ro) et l'association du(Ro.Ni), ce qui est en accord avec une autre étude sur l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn sur les rats (Gome, et al. 2011).

CONCLUSION

Conclusion & Perspectives

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie occupe une place importante, et présente un grand intérêt dans la recherche biomédicale. Le romarin ou (*Rosmarinus officinalis*) est une plantes médicinales représente une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs utilisée pour le traitement symptomatologique de plusieurs maladies, sans effets secondaires. Les liqueurs naturelles issues de la plante contiennent une variété de composés phénoliques et des huiles essentielles auxquelles on peut attribuer un pouvoir antioxydants.

A la lumière des résultats de la présente recherche le *Rosmarinus officinalis* a un effet positif sur l'évolution du poids corporel et du poids relatif des organes au cours d'une toxicité par le nickel.

En perspectives, il serait intéressant de développer cette recherche de point de vue opérationnel par:

- Dosage des paramètres biochimiques sanguins et tissulaire.
- Dosage des paramètres hématologiques
- Réalisation des coupes histologiques des organes

1. **Afssa. 2005.** Fiche 12 : Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du nickel dans les eaux destinées à la consommation humaine. 2005, Saisine n°2004-SA-0068, pp. 131-158.
2. **Aghafir, et al. 2015.** ISOTHERMES D'ADSORPTION-DESORPTION DES FEUILLES DE ROMARIN. 12èmes Journées Internationales de Thermique : Laboratoire d'Energie Solaire et des Plantes Aromatiques et Médicinales., 2015.
3. **An, Nan, et al. 2020.** Effects of diet on skin sensitization by nickel, poison ivy, and sesquiterpene lactones. 2020. p. 10.
4. **Badouard, Carine. 2006.** Les lésions des acides nucléiques: détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. 2006.
5. Bahorun, T. (1997) Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food and agricultural research council, Réduit, Mauritius. P 83-94
5. **Baratli, Yosra. 2015.** Etude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe_3O_4) chez le rat : analyses mitochondriales et du stress oxydant. université de Strasbourg : Organisation et fonctions cellulaires [q-bio.SC], 2015. Vol. NNT : 2015STRAJ023f.
6. **biomnis. 2013.** NICKEL. précis de biopathologie analyses medicales specialices. 2013.
7. **Boczowski. 2002.** stress oxydant et diaphragme :role dans la défaillance contractile au cours du sepsis. revue des maladies respiratoire. october 2002.
8. **Bonnard, et al. 2009.** le nickel et ses oxydes institut national de recherche et de securite INRS. 2009.
9. **Bousbia Nabil.** 2011. Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. Université d'Avignon. France. 127p
9. **Brahimi Houaria, Merzouk Aicha et Guenouna Hanan. 2018.** Effets antimicrobiens des extraits de romarin (*Rosmarinus officinalis*) chez *Staphylococcus aureus*. Mostaganem : s.n., 2018.

- 10. Chafai Elalaoui Ali, Boukil Ahmed, Bachar Mohamed, Driss Lkhoumsi et Guermal Abdenasser Aafi Abderrahman. 2014.** PROJET PAM Plantes Médicinales et Aromatiques. Manuel des bonnes pratiques de collecte du romarin « *Rosmarinus officinalis* ». mai 2014.
- 11. Chami, Ziad Al, et al. 2013.** Soil, nickel and low nickel food. Bari, Italy : EGU General Assembly 2013, 2013. Vol. 15, EGU2013-12261-2.
- 12. Cillard, Josiane. 2011.** Physiopathologie du Stress Oxydant. Université de Rennes Faculté de Pharmacie. juin 2011.
- 13. Cuvelier, dotreppe, o et istasse, l. 2003.** chimie,sources alimentaire et dosage de vitamine E. 2003, Vol. 147.315-324, pp. 315-322.
- 14. Daddouh, faouzi. 2016.** L'effet combiné de la vitamine C (acide ascorbique) et de la vitamine E (α - tocophérol) contre la toxicité du nickel chez les souris (*Mus musculus*). 2016.
- 15. David, S., Hall, D J., Lockwood, C.B., Barry, R., Imper, D. 2015.** Hydroxydes de nickel et matériaux relatifs :un examen de leurs structures, synthèse et propriétés. 2015.
- 16. Davis, Joseph R. 2000.** Nickel, Cobalt, and Their Alloys. s.l. : ASM Specialty Handbook, 2000. p. 7.
- 17. Duvoix, A. (2003, november 12).** Régulation transcriptionnelle de la glutathion S-transférase PI-I via AP-I et NF-KB dans les cellules leucémiques humaines . NANCY 1, Sciences du Médicament.
- 18. Echtay, K.S, et al. 2003.** A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. 2003, Embo J 22, 4103-4110. .
- 19. Favier, Alain. 2003.** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. 2003.
- 20. Garait, Blandine. 2006.** . LE STRESS OXYDANT INDUIT PAR VOIE METABOLIQUE (REGIMES ALIMENTAIRES) OU PAR VOIE GAZEUSE (HYPEROXIE) ET EFFET DE LA GLISODIN. Biologie cellulaire. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. 2006.

21. **Gardès-Albert, Monique, Dominique Bonnefont-Rousselot et Zohreh Abedinzadeh.** Espèces réactives de l'oxygène <https://esna.cscmonavenir.ca/files/2015/09/radicauxlibres.pdf>.
22. **Hadjer, Chenikhar. 2018/2019.** Etude de la toxicité de deux pesticides et l'effet protecteur des huiles essentielles d'une plante médicinale . 2018/2019.
23. **Halim, Boudries. 2018.** Analyses physico-chimiques et microbiologiques d'un fromage fraise enrichi en romarin. 21 juin 2018.
24. **Hassainia et Ghomrani . 2014.** Mémoire de Masoxy. [auteur du livre] Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie. Filière : Biologie. université de Guelma : s.n., 2014
25. **Helmenstine, Anne Marie. 2019.** Faits et propriétés des éléments de nickel. 2019.
26. **Jacques, Docteur Jean Rey. 2016.** Médecine esthétique Mexico. [En ligne] 2016. <https://www.medecineesthetiquemexico.com/fr/stress-oxydant>.
27. **Krinsky, N.I. 1989.** Antioxydant functions of carotenoids. 1989, Free Radic Biol Med 7, 617-635.
28. **Lahdir, Ouafa et Cherif, Tayeb. 2015.** Impact du déversement des eaux usées dans le bassin versant de Soummam sur l'environnement et la santé publique. Université de Béjaïa : mémoire master , 2015. p. 15.
29. **Lanutrition.fr. 2006.** La famille des radicaux libres. 2006.
30. **Lauwerys, Robert, Vincent Haufroid et Dominique Lison. 2007.** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5. 2007. p. 364.
31. **Madiha, Benkhedir Abdelkarim et Bennedjoue. 2016.** CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EFFET DU THYMUS NUMIDICUS SUR L'HEPATOTOXICITE INDUITE PAR L'ALLOXANE CHEZ LA SOURIS. 29 mai 2016.
32. **Mandal, Dr. Ananya. 2019.** Systèmes antioxydants d'enzyme . News Medical Life Sciences. 2019.
33. **Massion, Paul, Jean-Charles Preisler et Jean-Luc Balliganda. 2002.** Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères ? Nutrition clinique et métabolisme. 2002, Vol. 16, 4, pp. 248–252.

- 34. mezzetti, A, et al. 1998.** Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. 1998, Vol. (6):676-81.
- 35. michel bleu gome, koffi kouakou,alassana toure et favien taore. 2011.** étude de la toxicité aigue et subchronique de l'extait de aqueux de passiflora foetia linn (passifloraceae)chez les rats et les souris. 2011.
- 36. Morena, M., et al. 2002.** Néphrologie ,Stress oxydant, hémoincompatibilité et complications. 2002. pp. 201-206. Vol. 23 N° 5.
- 37. Mosayeb Noori Ahmad Abadi, Mohsen Mortazavi, Navid Kalani,2016.** Effect of Hydroalcoholic Extract of Rosmarinus officinalis L. Leaf on Anxiety in Mice 10.1177/2156587216642101 Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine1-6
- 37. Noichri, Mr Yosri. 2016.** Stress oxydant et Infarctus du Myocarde. paris, L'UNIVERSITÉ DE MONASTIR ET DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY: s.n., 24 november 2016.
- 37. Omamuyovwi M. Ijomone, Sunday Y. Olatunji,Joshua O. Owolabi, Thajasvarie Naicker, Michael Aschner 2018** Nickel-induced neurodegeneration in the hippocampus, striatum and cortex; an ultrastructural insight, and the role of caspase-3 and -synuclein JTEMB 26153
- 38. Pham-Huy, Lien Ai, Hua He et Chuong Pham-Huy. 2008.** Radicaux libres, antioxydants dans les maladies et la santé. 2008, 23675073, pp. 89–96.
- 49. Pincemail, J., et al. 2007.** Stress oxydant. october november 2007.
- 50. Ray, marie. 2015.** stress oxydatif. FUTURA SANTE. [En ligne] 2015.
- 51. Samir, Djemil. 20013/2014.** l'effet combiné du zinc et de la vitamine C (acide ascorbique) contre la toxicité du nickel chez les rats wistar . 20013/2014.
- 52. Serres 2011** espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. médecine/science
- 53. Shotyk W, Krachler M, Chen B. 2006** Contamination of Canadian and European bottled waters with antimony from PET containers. J Environ Monit JEM; 8:288–292.

- 55. Sparrow, Giles. 2005.** the elements Nickel. new york : Benchmark Books/Marshall Cavendish, 2005.
- 54. Stimola, Aubrey. 2007.** nickel. new york : The Rosen Publishing Group, Inc. 29 East 21st Street, New York, NY 10010 Copyright p.5, 2007.
- 55. viala, alain et alain botta. 2009.** toxicologie. 2nd. 2009. pp. 631-632.
- 56. Werf, Remmelt van der. 2013.** Evaluation du pouvoir anti-oxydant des aliments : recherche de leurs effets modulateurs sur le stress oxydant dans le cas du diabète . Université de Strasbourg : s.n., 2013.
- 57. Zannini, flavien. 2018.** caractérisation biochimique de la glutarédoxine S 16 . france : s.n., 2018.