



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –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

En : Science biologique

Option : Toxicologie Appliqué

Intitulée :

**Effet préventive d'un extrait d'une plante
médicinale sur l'hépatotoxicité d'un pesticide
« Deltamethrine » chez le Rat Wistar**

Par :

M^{elle}. SAOUD El khansaa & M^{elle}. HASNAOUI Sarra

Devant le jury :

Mm. Boussekine Samira	Prof	Université de Tébessa	Président
M. Menaceur Fouad	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
M. Gasmi Salim	MAA	Université de Tébessa	Co-Rapporteur
Mm. Zeguib Asia	MCA	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 28 / 06 / 2020



Remerciement

D'abord nous remercier mon dieu « ALLAH » le tout puissant et miséricordieux, donné qui nous a donnée la force et le courage pour terminer cette ce mémoire.

Nos sincères remerciements s'adressent :

A

notre encadreur : Mr. MENACEUR Fouad qui a proposé le thème de ce mémoire et pour avoir dirigé ce travail

Nous remercierons vivement Mme BOUSSEKINE , non seulement pour avoir accepté de présider ce jury, mais aussi pour la qualité de la formation qui nous a donné.

Ces mêmes remerciements s'adressent à Mme ZEGHIB pour l'intérêt et l'attention qu'elle est accordé à ce travail et d'avoir accepté d'en être l'examinatrice

Tiens également à remercier profond remerciement Monsieur Gasmí Salím, pour aide, encouragement , gentillesse, et l'ambiance amicale qu'il est su créer. Pour compléter ce mémoire de fin d'étude.

Nous remercions aussi tous les personnels de laboratoire surtout M.karima, Nardjes , Souad.

En fine, nous mercions les membres de mes familles pour leur soutien sans Fail

Dédicace

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés afin de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents Soltane et Zahia pour leur amour, leurs affections et pour le soutien dont ils m'ont toujours fait preuve tout au long de mes études.

A mes frères Marouan et Asia, salma, Hadil

A mon fiancé Islam et se tenir à côté de moi

A tous les membres de ma famille chaque un son nom

A Ma meilleure amie Nawal

À mon binôme Sara

A mes proches amies :

Manel, Ghadaa, Zaïnb, Rahma, Maroua, Nihed, Ikram

Aïcha, Ahlem, Chaïma, Iman Nadlja, Wahiba

*Et à tout les autres collègues de mon promotion Toxicologie
Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs et enseignants dans tous les cycles de notre faculté qui m'ont éclairé la voie du savoir pendant ma vie universitaire.*

El Khansaa Saouï



Dédicace

Tout d'abord, nous remercions **Allah**, le tout puissant qui nous avons données la force et la présence afin d'accomplir ce travail et facilite mon chemin dans cette vie

Je dédie ce modeste travail:

Mon espoir dans à vie, **mes parents** vous être ma force je vous aime.

À chaque membre de ma famille du plus grand au plus petit surtout mon amour **Lolo** et le propriétaire des yeux merveilleux **Yahia** et l'esprit de mon cœur **Tasnim**

À mes copines, les deux bijoutiers **khawla** et **síham K** et **síham s**

À mon binôme **Elkhansaa**

À mon oncle **Aouni Ali** le brave homme merci beaucoup que dieu vous récompense de tout cœur

À tous les professeurs qui ont contribué à mon apprentissage durant à ma carrière académique

À tous ceux qui ont contribué à ma réussite dédie cet humble travail

Tous mes collègues de promotion de la classe de 2^{ème} année Master toxicologie

Je souhaite pour vous la santé et le succès.

sarra



Résumé :

L'objectif de travail est l'évaluation de la toxicité potentielle de la deltaméthrine et l'effet protecteur de *Melissa officinalis* sur la fonction hépatique des rats Wistar qui sont parfaitement adaptés aux études toxicologiques.

Cette étude est réalisée par une expérimentation sur 16 rats Wistar répartis en 4 lots de 4 rats chacun le premier lot sert de témoin (T), le second exposé aux deltaméthrine par voie orale a dose de 0.32mg/kg/j, le 3ème exposé aux extrait de plant *Melissa officinalis* par voie orale a dose de 100 mg/kg/j, et le dernier lot exposé a une combinaison ,deltaméthrine (0.32 mg/kg/j) et Extrait de plant *Melissa officinalis* (100 mg/kg/j) pendant 22 jours.

Les résultats de ce travail montrent que une diminution significative de poids corporel des rats traité de deltaméthrine en comparé par les rats témoins.

L'étude des paramètres de stress oxydatif indique une diminution hautement significatif des taux de GSH, et l'activité d'enzyme GPx, et une augmentation hautement significatif au taux MDA, et augmentation significatif de l'activité d'enzyme GST chez les rats traités par la deltaméthrine par rapport aux rats témoins.

La présente étude a montré que l'exposition au deltaméthrine il est des effets toxiques au niveau des paramètres mentionnés précédemment, la suppléments de *Melissa officinalis* a amélioré la plupart des paramètres biochimiques et enzymatiques étudiés.

Mots clés: Deltaméthrine, *Melissa Officinalis*, Rats Wistar, Stress Oxydatif .

Abstract

The working objective is the evaluation of the potential toxicity of deltamethrine and the protective effect of *Melissa officinalis* on the liver function of Wistar rats which are perfectly adapted to toxicological studies.

This study is carried out by an experiment on 16 Wistar rats divided into 4 batches of 4 rats each the first batch serves as a control (T), the second exposed to deltamethrine by the oral route at a dose of 0.32 mg / kg / d, the 3rd exposed to oral extract of *Melissa officinalis* at a dose of 100 mg / kg / day, and the last batch exposed to a combination, deltamethrine (0.32 mg / kg / day) and Extract of *Melissa officinalis* (100 mg / kg / day) for 22 days.

The results of this work show that a significant decrease in body weight of rats treated with deltamethrine compared with that of control rats.

Study of oxidative stress parameters indicates a highly significant decrease in GSH levels, and GPx enzyme activity, and a highly significant increase in MDA levels, and significant increase in GST enzyme activity in rats treated with deltamethrine compared to control rats.

The present study has shown that exposure to deltamethrine has toxic effects on the parameters mentioned above, the supplementation of *Melissa officinalis* improved most of the biochemical and enzymatic parameters studied.

Keywords: Deltamethrine, *Melissa Officinalis*, Rats Wistar, Oxidative Stress.

يتعلق هذا العمل بتقييم السمية المحتملة للمبيد ديلتامثرين و التأثير الوقائي لنبته الطبية ميليسا اوفيسيناليس على خلايا الكبد للفئران ويستار المناسبة لدراسة السمية.

أجريت هذه الدراسة من خلال تجربة على 16 فار من سلالة ويستار مقسمة إلى 4 مجموعات من 4 فئران لكل منهم. المجموعة الأولى و التي بمثابة الشاهد و الثاني تعرضت لي الدلتا مثرين عن طريق الفم جرعة 0.32 ملغ/كلغ/في اليوم ومن مستخلص النبتة عن طريق الفم جرعة 100 ملغ/ كلغ/ في اليوم و المزيج بين دلتا مثرين و مستخلص النبتة خلال 22 يوم

تظهر نتائج هذه الدراسة الحالية أن الدلتا مثرين يسبب نقصًا في الوزن النسبي للفئران وبعد الإضافة قام مستخلص ميليسا أوفيسيناليس بتصحيح هذا التأثير السام مقارنةً بالفئران الضابطة

تشير دراسة معلمات الإجهاد التأكسدي إلى انخفاض في مستويات القلوتاتيون والنشاط الإنزيمي لإنزيم القلوتاتيون بيروكسيداس وزيادة في كمية البروتين و مالونالدهيد ونشاط القلوتاتيون ترونسفيراتس في الفئران التي عولجت باستخدام الدلتا مثرين بالمقارنة مع الفئران الشاهدة

أوضحت الدراسة الحالية أن التعرض للدلتا مثرين للتأثيرات السامة على المؤشرات المذكورة سابقاً ، مكمل ميليسا أوفيسيناليس تحسن معظم المعلمات البيوكيميائية والإنزيمية المدروسة

الكلمات المفتاحية : الدلتا مثرين . ميليسا اوفيسيناليس . فئران ويستار . الإجهاد التاكسدي

Table des matières

Sommaire :

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction	1
Patrie 01 : Revue de la bibliographie.....	3
I. Généralité sur les pesticides.....	3
2. Classification.....	3
2.1. Selon leur cibles.....	3
2.2. Selon leur structure chimique.....	3
2.3. Les pesticides être classé selon leur persistance dans l'environnement.....	4
2.4. Les pesticides selon l'usage.....	4
3. Devenir des pesticides.....	4
4. Mode d'exposition aux pesticides.....	5
5. Mode d'action des pesticides.....	5
II .Pyréthrinoides.....	6
1. Générativité.....	6
2. L'impact de pesticides sur la santé de l'homme.....	7
3. Exemple sur pyréthrinoides :deltamethrine.....	7
3.1. Propriétés physico-chimique de deltamethrine.....	7
3.2. Toxicocinétique de deltamethrine.....	8

Table des matières

3.3. Toxicité de la deltamethrine.....	9
Chapitre II <i>melissa officinalis</i>	10
1. Généralité.....	10
2. Définition.....	10
3. Classification botanique.....	10
4. <i>Melissa</i> origine.....	11
5. Description.....	11
6. Composition de <i>Melissa</i>	13
7. Propriétés de <i>Melissa</i>	13
8. Utilisation.....	13
. Utilisation médicinal.....	13
Chapitre III stress oxydant.....	15
1. Définition.....	15
2. Radicaux libre	15
3. Types des radicaux libres.....	16
3.1. Radicaux libre de l'oxygène.....	16
3.1.1. L'anion superoxyde.....	16
3.1.2. Radical hydroxyle	16
3.1.3. Oxygène single.....	16
3.1.4. Radical peroxyde H ₂ O ₂	17
3.2. Radicaux libre nitrogène.....	17
3.2.1. Oxyde nitrique.....	17
3.2.2. Péroxynitrite.....	17
4. Les effets de radicaux libre sur l'organisme.....	17

Table des matières

4.1. Péroxydation lipidique.....	18
4.2. L'oxydation des protéines.....	18
4.3. L'oxydation d'ADN.....	18
5. Antioxydants.....	19
5.1. Systèmes anti oxydant enzymatique.....	19
5.1.1. Glutathiom peroxydase (GPx).....	19
5.1.2. Glutathiom –S- transférase.....	19
5.2. Système anti-oxydant non enzymatique.....	20
5.2.1. Glutathion(GSH).....	20
Chapitre IV Le foie.....	21
1. Généralité	21
2. Le foie	21
2.1. Anatomie de foie.....	21
2.2. Physiologie de foie.....	23
2.2.1. Les lobules hépatiques.....	23
2.2.1.1. Lobule.....	23
2.2.2. Les cellules de foie.....	24
Partie expérimental 02.....	28
I .Matériel et méthode.....	28
1. Les rats.....	28
2. Deltamithrine.....	29
3. L'extrait de <i>Melissa officinalis</i>	30
2.2.1. Préparation de l'extrait de plante	31

Table des matières

3. Traitement des rats	32
4. Sacrifice et prélèvement de organe.....	33
4.1. Les étapes de scarifices	33
4.2. Mesure de poids relatif dU foie.....	34
5. Méthode de dosage.....	35
5.1. Dosage métabolique.....	35
5.1.1. Dosage de protéine.....	36
5.2. Paramètre de stress oxydatif	37
5.2.1. Dosage de glutathion GSH.....	37
5.2.2. Dosage de MDA.....	38
5.2.3. Dosage de glutathion peroxydase(GPx).....	39
5.2.4. Dosage de GST.....	40
6. traitement statistique.....	41
II. Résultats.....	42
1.Effet de deltamethrine et l'extrait de plant sur les paramètres de la croissance globales des rats	42
1.1. Poids corporel	43
1.2. Gain de poids.....	43
1.3. Poids relatif du foie.....	44
2.Effets de pesticides et l'extrait de plant <i>melissa officinalis</i> sur les paramètres biochimique	45
2. Effets de deltamethrine et l'extrait de plant <i>melissa officinalis</i> sur les paramètres du stress Oxydatif.....	46
3.1. Paramètres non enzymatiques.....	48
3.2. Paramètre enzymatique.....	48

Table des matières

III. Discussion.....	52
1. Effet de deltamethrine et l'extrait de plant sur les paramètres de la croissance globale des rats.....	52
2. Effets de pesticides et l'extrait de plant <i>melissa officinalis</i> sur les paramètres biochimique.....	53
3. Effets de deltamethrine et l'extrait de plant <i>melissa officinalis</i> sur les paramètres du stress Oxydatif.....	53
3.1. Paramètres non enzymatiques.....	53
3.2. Paramètre enzymatique.....	54
Conclusion et perspective	
Référence bibliographique	
Annexes	

Liste abréviation

¹O₂	Oxygène Singlet.
4-HNE	4-hydroxynonenal.
ADN	Acide ribonucléique.
AGPI	Acides gras polyinsaturés.
BBC	bleu brillant de coumassie.
BSA	sérum albumine bovine.
Cm	centimètre
DM	deltamethrine.
DO	densité optique.
E	extrait.
EDTA	acide éthylène diamine tétra acétique.
Fe²⁺	Fer ferreux.
Fe³⁺	Fer ferrique.
g	Gramme.
GPx	glutathion peroxydase.
GSH	glutathion.
GSSG	Glutathion oxydé.
GST	Glutathion "S"-transférases.
GST	glutathion s transférase.
H	Heure.
H⁺	Proton.
H₂O₂	hydroperoxyde.

Liste des abréviations

HAPs	Hydrocarbures aromatiques polycycliques.
HO	hydroxyle.
IGF	insuline growth factors.
IGF	insuline growth factors.
J	jours.
Kg	kilo Gramme.
M	mol
MDA	acide Malone dialdéhyde.
Mg	Milligramme.
ml	millilitre
mM	milli mol
N NOS	NO synthas.
NO	Monoxyde d'azote.
NO	Monoxyde d'azote.
NO[•]	Monoxyde d'azote.
NO₂	Peroxynitrite.
NO₃	Peroxynitrite.
NOS1	NOS neuronaux.
NOS2	NOS produite dans des conditions inflammatoires.
NOS3	NOS endothéliale.
O₂	Oxygène.
OH[•]	Radical hydroxyle.

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
ONOO⁻	Peroxynitrite.
PF	poids de foie.
PRF	poids relatif de foie.
PT	poids total.
R[·]	Radical.
RL	Radicaux libres.
ROOH	Hydroperoxydelipidique.
SOD	Super oxyde dusmitase.
T	témoins.
uMOL	micromoles.

Liste des tableaux

N° de tableaux	Titre	N° de page
01	Mode d'action de trois grands groupes des pesticides	06
02	Propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la déltamethrine	08
03	Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g) des foies chez les rats témoins et traités après 22 jours de traitement	42
04	Variation de l'activité du paramètre biochimique et paramètre du stress oxydant des foies chez les rats témoins et traités après 22 jours de traitement	51

Liste des figures

N° de figure	Titre	N° de page
01	<i>Melissa officinalis</i>	11
02	Feuilles et fleurs de Melissa	12
03	La balance oxydants/antioxydants en équilibre	15
04	Anatomie du foie	22
05	lobule hépatique	24
06	Rat de la souche Wistar.	28
07	conditions d'élevage des rats.	29
08	pesticide deltaméthrine	30
09	Montage pour l'extraction des huiles essentielles	32
10	méthode de traitement par voie orale	33
11	Les sacrifices des rats	34
12	Prélèvement du foie	34
13	Schéma du protocole expérimental.	35
14	Extraction et dosage des métabolites chez les rats Wister	37
15	Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités durant 22 jours Par les pesticides et l'extrait. (A) : changement cinétique du poids -T : témoins -D : deltaméthrine -E : extrait	43
16	Evaluation du gain de poids (GP) chez les rats témoins et traité après 22 jours de traitement par E et D et ED -T : témoin - D : deltaméthrine - E : extrait	44
17	Evaluation du poids relatif des foies (PRF) chez les rats traité après 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait. T : témoin - D : deltaméthrine - E : extrait	45
18	Evaluation d'activité de protéine dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait T : témoin – D : deltaméthrine – E : extrait	46
19	Variation de taux de malondialdéhyde MDA dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait	47

Liste des figures

	T : témoin – D : deltamethrine – E : extrait	
20	Variation de l'activité de GSH dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E T : témoin – D : deltamethrine – E : extrait	48
21	Variation de l'activité de Glutathion Peroxydase (GPx) dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E T : témoin – D : deltamethrine – E : extrait	49
22	Variation de taux de GST dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E T : témoin – D : deltamethrine – E : extrait	50

Introduction

Introduction

Les pesticides sont des produits chimiques utilisés dans l'agriculture pour protéger les récoltes des insectes, des champignons, des mauvaises herbes et d'autres nuisibles. En plus de leur utilisation dans l'agriculture, ils sont employés également pour protéger la santé publique dans la lutte contre les vecteurs de maladies tropicales, Comme les moustiques **(OMS, 2016)**. Il est regroupés en trois grandes familles, les herbicides, les insecticides et enfin les fongicides **(Ehrmann, 2012)**. L'utilisation massive des pesticides dans l'environnement a un impact sur la production, la croissance, le développement, le comportement ainsi que le fonctionnement des systèmes immunitaires et endocriniens des organismes non visés. Ainsi, les effets secondaires des insecticides et les impératifs environnementaux ont encouragé la recherche de méthodes alternatives de lutte par la mise en œuvre d'une lutte chimique raisonnée ou biologique ou intégrée **(Maiza, 2013)**. Dans les années 1990, le retrait des organophosphorés dû à leur toxicité a conduit à une augmentation de l'utilisation des pyréthrinoïdes. Cependant leurs effets neurotoxiques, immunitaires, hépatiques et endocriniens potentiels en font des composés à surveiller pour assurer la santé de la population. Les pyréthrinoïdes furent parmi les molécules synthétiques analogues aux pyréthrines naturelle dont la structure chimique a été modifiée afin d'augmenter leur activité **(Housset et Dickmann, 2009)**. L'un de ces pyréthrinoïdes est la deltaméthrine (DM), qui est un composé fortement lipophile utilisé comme insecticide dont les canaux sodiques sont les principales cibles **(Rodríguez et al, 2016)**. Parmi les nombreux pesticides commercialisés en Algérie, la deltaméthrine et l'abamectine sont parmi les plus employés dans la lutte contre différents nuisant tels que les moustiques, les blattes, le criquet pèlerin, etc. Même si aucune donnée sur les effets chroniques, génotoxiques, cancérigènes ou sur la reproduction n'est disponible, on note que l'exposition aiguë aux préparations commerciales à base d'abamectine entraîne, des réactions irritatives fortes de la peau et des muqueuses ainsi qu'une dépression du système nerveux possiblement liée à une intoxication aux solvants de la préparation **(INRS, 2013)**.

Parmi les pyréthrinoïdes la deltaméthrine qui stimule la production des radicaux libres ont génèrent un «stress oxydatif».

L'utilisation des extraits végétaux dans la thérapeutique est préconisée car ces produits sont naturels, non-toxiques et très efficace.les Melissa officinales sont des produits à forte activité biologique et antioxydant.

Dans ce travail, nous avons évalué l'effet d'un Melissa officinales sur le stress oxydatif hépatique induit par une intoxication au la deltaméthrine chez les rats de la souche wistar.

Nous avons pour cela mis au point le dosage de quelques paramètres ainsi que l'évaluation des paramètres du stress Oxydatif (GPx , GST, GSH...).

Ce manuscrit s'articule autour de deux parties : la première partie portera principalement sur les pesticides, *melissa officinalis* et stress oxydant et le foie. La deuxième partie présentera le matériel et les méthodes expérimentales utilisés, les résultats obtenus, discussions qui en découlent, la conclusion et les perspectives de recherche à venir.

*Partie 01 : Revue
Bibliographique*

Chapitre 01 : les pesticides

I- Généralité sur les pesticides

1. Définition de pesticide :

Le terme de pesticide provient du mot anglais « Pest » qui désigne toute espèce végétale ou animale nuisible aux activités humaines. Les pesticides regroupent un nombre important de molécules (**Bonan et Prime2001**). La diffusion de ces composés chimiques dans l'environnement par contamination de l'air, le sol, l'eau et les produits alimentaires provoque l'exposition continue des organismes vivants d'une manière tant aigue que chronique à des risques de toxicité susceptible d'engendrer des diverses pathologies (**Toumi ., 2013 ; Pandey & Mohanty, 2015**).

2. Classification de pesticide

Les pesticides peuvent être regroupés de manière différente selon l'aspect sous lequel ils sont étudiés. Ils peuvent être classés en fonction de leur cible, de leur structure chimique, de leur persistance dans la nature, de leur mode ou mécanisme d'action (**Guler et al, 2010 ;Djeffal ., 2014**). La classification reposant sur le mécanisme d'action présente un intérêt moindre car des pesticides de structures chimiques différentes peuvent avoir des mécanismes d'action similaires ; c'est le cas par exemple des organophosphorés et des carbamates (**Guler, et al., 2010 ; Mohajeri, et al., 2011**). De plus, le mécanisme d'action de certains pesticides n'est pas complètement élucidé (**Testud et Grill et, 2007**). Donc, il y a beaucoup des critères de classement pour les pesticides, parmi ces critères nous citons les suivants.

2.1. Selon leur cible

D'après leur cible, les pesticides sont divisés en herbicides désignés pour tuer les mauvaises herbes ; en insecticides pour combattre les insectes ; en fongicides qui luttent contre les champignons ; en acaricides pour tuer les acariens ; en hélicides ou molluscicides pour éradiquer les nématocères ; en rodenticides ou raticides pour combattre les rongeurs vertébrés (**Guler, et al., 2010 ; Toumi., 2013 ; Utip et al., 2013**).

2.2. Selon leur structure chimique :

D'après la nature chimique de la substance active, les pesticides peuvent être des organochlorés, organophosphorés, organostaniques, carbamates, ben imidazoles, triazoles,pyréthrinoïdes de synthèse, néonicotinoides, pyrimidines et autres (**Testud et Grill et ., 2007 ;Guler et al., 2010**).

2.3. Les pesticides peuvent être classés selon leur persistance dans l'environnement :

- **Les pesticides conservatifs (persistants) :** qui soient dissous dans l'eau ou fixes sur

Le matériel particulaire. Ce sont des pesticides organiques non biodégradables (**Belhaouchet ., 2014**). La classification de ce regroupe tous ces polluants conservatifs tels que les HAPs, PCBs, dioxines DDT ...

- **Les pesticides non conservatifs :** (non persistants) : qui sont disparaissent dans peu temps à cause de leur biodégradabilité rapide tels que pyréthrinoides, néonicotinoides et bio pesticides (**Belhaouchet ., 2014**).

2.4. Les pesticides selon l'usage

Le pesticide sont utilisés dans plusieurs domaines d'activé pour lutter contre des organismes vivent nuisibles, d'où des usages déférente. il existe six catégories de pesticide classés selon leurs usages, c'est-à-dire, selon la destination des traitements :

1. cultures ; ce sont les pesticide utilisés en agriculture pour maintenir un bon éta sanitaire des sols et de végétaux. ils sont les plus nombreux, principalement des insecticides acaricides, des fongicides et des herbicides.
2. Les bâtiments d'élevage ; il s'agit surtout d'insecticides et de bactéricides.
3. Les locaux de stockage des produite végétaux ; ce sont des insecticides et des fongicides.
4. Les zones non agricoles ; il s'agit principalement d'herbicides utilisées pour décher ber les voies de circulation routières et ferrées, les aires d'aéroport et les aires indus treilles.
5. Les bâtiments d'habitation ; ce sont des insecticides, des rodenticides, des bactéricides et des fongicides
6. L'homme et les animaux ; il s'agit d'insecticides et de fongicides utilisés pour l'hygiène humaine et vétérinaire. (**Clavet et al., 2006**).

3. Le devenir des pesticides

Les pesticides dès leur application dans l'environnement, vont être soumis à de Nombreux processus qui vont contribués à leur dissipation. (**Wilfried ., 2012**) et dépendent principalement du couvert végétal, des caractéristique du sol, du fonctionnement hydrologique, et donc des substrats géologique et des conditions climatique pendant et après l'application, et de la composition des produits épandus. (**Barbier et et al., 2005**) et le

transfert des matières actives en surface et dans le sol, Enfin les mécanismes de volatilisation et l'absorption par la plante seront évoqués (**Wilfried., 2012**).

4. Mode d'exposition aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi dans divers secteurs (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 (**Belhaouchet ., 2014**). Les pesticides peuvent contaminer les organismes vivants via multiple voies d'exposition. En effet, ces polluants pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion des matrices alimentaires contaminées et encore par inhalation de l'air pollué (**Utip et al., 2013**).

5. Mode d'action de pesticide :

Les substances actives des pesticides agissent sur des pesticides agissent sur les fonctions physiologiques nécessaire à la survie de l'organisme (photosynthèse, reproduction, respiration...) : inhibiteurs respiratoires, inhibiteur de la division cellulaire, de la biosynthèse des stérols, des acides aminé ou des protéines ...

L'action du phytosanitaire sur l'organisme ciblé peut se faire de deux façons : direct par simple contact avec l'organisme cible, u indirect si le pesticide doit pénétrer dans l'organisme pour agir (**Moussaoui., 2010**).

Il existe plusieurs modes d'action selon le groupe de pesticide considéré. Le tableau suivant montre globalement l'action des trois grands de pesticides.

Tableau01 : Mode d'action de trois grands groupes des pesticides (El_Mrabet et al., 2007).

Insecticides	Fongicides	Herbicides
<p>Interviennent en éliminant les insectes ou en empêchant leur reproduction.</p> <p>Différents types existent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les neurotoxiques. - Les régulateurs de croissance. - Ceux agissant sur la respiration cellulaire. 	<p>Peuvent agir différemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit en inhibant le système respiratoire ou la division cellulaire. - Soit en perturbant la biosynthèse des acides aminés, des protéines ou le métabolisme des glucides. 	<p>Possèdent différents modes d'action sur les plantes, ils peuvent être :</p> <ul style="list-style-type: none"> -des perturbateurs de la régulation d'une hormone « auxine » (principale hormone agissant sur l'augmentation de la taille des cellules). -des inhibiteurs de la division cellulaire, de la synthèse des lipides, de cellulose ou des acides aminés

II. Les pyréthriinoïdes

1. Généralités :

Les pyréthriinoïdes sont les analogues synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturellement présentes dans certaines espèces de *chrysanthème*. Ils ont été introduits sur le marché au milieu des années 1970, en remplacement des pesticides organophosphorés. Les pyréthriinoïdes constituent aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant en usages agricoles qu'en domestiques (Fréry et al., 2013). Ils sont utilisés pour le traitement des cultures (céréales, fruits, légumes, vignes ...) pour l'application domestique et pour les traitements antiparasitaires à usage humain et vétérinaire. De par leur utilisation, les pyréthriinoïdes figurent parmi les substances chimiques les plus fréquemment retrouvées dans les logements (Bouvier, 2005). Ils sont classés en deux catégories en fonction de la présence ou non d'un radical cyanure. Les pyréthriinoïdes de type I (Alléthrine, Tétraméthrine) sont dépourvus du radical cyanure que les pyréthriinoïdes de type II (Deltaméthrine, Cyperméthrine) portent le radical cyanure (Testud, et Grill et al., 2007).

2. Impacte des pyréthrinoides sur la santé de l'homme :

En comparaison à d'autres classes d'insecticides (dont les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates), les pyréthrinoides sont moins toxiques. La plupart des effets néfastes pour la santé portent sur l'action des pyréthrinoides sur le système nerveux. Intoxication aiguë aux pyréthrinoides peuvent causer tremblements, la salivation excessive et la choréo-athétose (**Soderlund et al., 2002**) des douleurs respiratoires, des éruptions cutanées, des pertes de mémoire ou des perturbations du système immunitaire (**Kolaczinski., 2004**). En général, des inquiétudes ont été exprimées au sujet de la toxicité neuronale, reproductive ou endocriniennes des pyréthrinoides (**Shafer et al., 2005 ; Talts et al., 1998 ; Han et al., 2008 ; Wang et al ., 2002**) .

3. Exemple sur les pyréthrinoides : La déltaméthrine

Données générales relatives à la deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier et ce depuis qu'elle a prouvé son efficacité vis-à-vis de nombreux insectes (**Villarini et al., 1998**). En outre, cette molécule est utilisée pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, la cicadelle, le ver-gris, la mineuse, la légionnaire bertha, l'altise, la fausse-teigne des crucifères, la sauterelle et la punaise grise (**Conseil canadien des ministres de l'environnement, 1999**). La deltaméthrine est aussi utilisée dans les programmes de contrôle de la malaria dans les pays concernés (**Yadav et al., 2001**). Elle y est aussi utilisée pour imprégner les moustiquaires (**Darriet et al., 1998**).

3.1. Propriété physico-chimiques de la déltaméthrine :

Tableau02 : Propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la déltaméthrine (INRS ., 2007; Toumi., 2013) .

Nom chimique	R-3-(2.2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane carboxylate de (S)-a-cyano-3-phénoxybenzyle
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
Masse molaire	505,20 g/mole
Point de fusion	90°C
Solubilité dans l'eau	≤0.0002 mg/l à 25°C
Etat physique	Cristaux blancs
DJA	100 à 150µg/kg/j
DL50	130 mg/kg chez le rat
Effet toxique	Médicament toxique (irritation, inflammation...)

3.2. Toxicocinétique de déltaméthrine :

- **Absorption**

La déltaméthrine (DM) est une molécule lipophile, peu soluble dans l'eau, qui peut être absorbée par les différentes voies. Le taux d'absorption de la déltaméthrine par voie orale n'est pas précisément connu ; on peut; cependant considérer qu'il est im) portant, de l'ordre de 90 % chez les rats. (Couteux et Lejeune ., 2012 ; Testud, 2014).

Le taux d'absorption par inhalation est probablement faible. Par voie cutanée, l'absorption est limitée à 3,6 % chez le rat. (IPCS., 1990 ; Decourtye ., 2004).

- **Distribution**

se distribue dans l'en semble des tissus, avec une concentration légèrement plus importante dans les graisses (demi-vie de 7 à 9 jours). (David et al., 2007 ; EFSA, 2016 ; Terayama et al., 2016).

- **Métabolisme**

Elle est métabolisée en composés non toxiques par oxydation, par hydrolyse de la fonction ester et par conversion du groupement cyano en thiocyanate. Les métabolites oxydés sont ensuite sulfo- ou gluco-conjugués. (IPCS., 1990 ; INRS., 2007 ; David et al ., 2014)

- **Elimination**

Elle est éliminée dans l'urine de 51-59 %, dans les fèces de 10 à 26 %.soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br2CA, soit sous forme inchangée. (IPCS., 1990 ; INRS., 2007 ; David et al., 2014) .

3.3. Toxicité de la déltamethrine :

La deltamethrine (DM) est répertoriée en classe II par l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS) et par l'Agence de Protection de l'Environnement (EPA, USA) et dans la liste noire parla Convention de Stockholm (Green Peace) (Utip et al., 2013).

En solution, dans un solvant non aqueux, la deltamethrine présente sa plus faible DL50 de 19mg/kg par voie orale chez la souris et d'environ 130 mg/kg/j chez le rat (IPCS, 1990). La toxicité de DM par voie cutanée est faible ; la DL50 correspondante est supérieure à 800mg/kg chez le rat et supérieure à 2000 mg/kg chez le lapin (INRS, 2016). L'intoxication aiguë se manifeste chez le rat et la souris par les signes suivants : hyper salivation, diarrhée, dyspnée, faiblesse, défaut de coordination motrice, hypotonie, tremblements, mouvements cholériques, tachycardie, difficultés respiratoires et convulsions cloniques. Les paralysies des muscles respiratoires sont susceptibles de conduire à la mort. La sévérité des symptômes est corrélée à la concentration de DM dans le cerveau (He et al., 1989 ; INRS, 2016). La deltamethrine provoque une salivation excessive, secousses cloniques, mouvements involontaires, convulsions toniques et cloniques. On a noté aussi des altérations neurologiques avec démyélinisation (Scassellati et al., 1994 ; Toumi ., 2013).

Chapitre 02 : Melissa officinalis

1. Généralité

Une plante médicinale ou officinale est un organisme végétal utilisé en pharmacie pour la préparation de médicament (**DIDIER ROGUET Glénât, Livre Utilités botaniques 2011**). Très recherchée par les abeilles, le nom de la *Melissa officinalis* vient du grec Mélissophulon qui signifie < feuille à abeilles elle est communément appelée citronnelle ou mélisse – citronnelle soit une graminée asiatique, les anglais la nomment lemon-blam et les allemands Melissenkraut. (**Neche ,2019**) (**Kothe ., 2007**).

L'espèce *Melissa officinalis* L. connu sous le nom vernaculaire français „Mélisse, Citronnelle“, arabe „Tariane“ et Marocain „hbak tranj حيق الطرنج (**BOUNIHI, 2016**).

2. Définition

Est une plante herbacée vivace aromatique qui appartient à la famille des lamiacées, des régions méditerranéennes et d'Asie occidentale , très répandue en Algérie (**Neche ,2019**), aux propriétés médicinales thérapeutique anti inflammatoires, hépato protectrices, antioxydant, avec des feuilles à l'odeur et la saveur citronnées (**DOUAER ,2018**).

3. Classification botanique

La classification botanique place *Melissa officinalis* dans :

Règne: Plantae

Sous-règne: Tracheobionta

Division : *Spermatophyta*

Embranchement : Spermaphytes

Sous Embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones vraies

Sous-classe : Astéridées

Ordre : Lamiales

Famille : **Lamiaceae / Labiatae**

Genre : *Melissa*

Autres noms : citronnelle, piment des abeilles, thé de France

Origine : bassin méditerranéen et Asie occidentale

Taille : vivace atteignant 1.5 m

Caractéristique : feuilles à l'odeur et à la saveur citronnées



Figure 01 : *Melissa officinalis* (Kothe, 2007).

4. *Melissa* : origines

La Melissa officinalis est originaire d'Europe méridionale (Pourtour méditerranéen en particulier), d'Asie et d'Afrique du nord, cette plante trouvée dans leurs jardins et dans consommer régulièrement pour ses vertus médicinales et protectrices. (**Encyclopédie plantes les livres d'A. Vogel**) *Melissa* est un genre de la famille des lamiacées, il comprend une seule espèce *Melissa officinalis* , le terme *Melissa* signifie (abeille en grec) qui est très attirée par ses petites fleurs , la mélisse est une plante médicinale aromatique réputée pour ses vertus digestives , relaxantes , antispasmodiques et sudorifiques ,la parties utilisée les feuilles et sommités.

5. Description :

C'est une plante également herbacée vivace de la famille des *Lamiacées* avec des feuilles à l'odeur et la saveur citronnée de 30 à 80 cm de hauteurs, à port de menthe. La partie souterraine est constituée des tiges souterraines, rameuses, portant des racines produisant des

Bourgeons adventifs qui permettent à la plante de se perpétuer et de se multiplier (Nèche, 2019).

➤ Les tiges

Elles sont quadrangulaires et érigées, sont ramifiées à la base et plus ou moins velues, les rameaux de la partie supérieure portent des fleurs et sont bien développés, tandis qu'ils sont courts et non fleuris dans la partie inférieure.

➤ La feuille

Les feuilles sont simples, réparties de façon opposée et décussée sur la tige, elles sont de forme ovale, quelque fois légèrement cordiformes. Aux nervures réticulées très saillantes sur la face inférieure, leurs bords sont fortement crénelés, largement dentés en scie, mesurant de 5 à 8 cm sur 4 à 5 cm. La face supérieure, en fait, se trouve la couleur verte vive foncée, est rugueuse au toucher car elle est couverte de poils tecteurs fins et courts de couleur blanche. (Azzouz, Djareche 2019).

➤ La fleur

La floraison a lieu de juin à septembre. Le type d'inflorescence est la cyme. De couleur blanches à rosées, brièvement pédonculées, les fleurs sont groupées par trois ou six en verticilles axillaires unilatéraux, espacés le long de la tige et insérées à l'aisselle des feuilles supérieures et centrale. La *Melisse officinale* peut parfois, notamment si elle est cueillie à l'état sauvage, être confondue avec d'autres plantes (Azzouz, Djareche 2019)



Figure 02 : Feuilles et fleurs de Melissa.

6. Composition de Melissa

La *Melissa officinale* est essentiellement riche en calcium, phosphore, magnésium, potassium, c'est une très bonne source d'antioxydants de principes actifs et de vitamines A et C elle contient aussi une huile essentielle avec de la citral, de la citronnelle des flavonoïdes La Pharmacopée européenne exige que la feuille de Melissa séchée doive contenir au minimum 4 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés en l'acide rosmarinique. Ce composé phénolique est indiqué pour le traitement des affections cutanées comme l'herpès labial (Herpès simplex) grâce à ses propriétés anti oxydantes et antivirales. La *Melissa officinale* constitue une source naturelle majeure d'AR par sa teneur élevée (4–7 % des feuilles sèches) par comparaison aux autres lamiacées (ADIMI LEILA 2018).

7. Propriétés de la Melissa :

La *Melissa* une plante utilisée dans le cas de Traitement des troubles nerveux : stress, anxiété, angoisse, crise de nerfs.

Effets antispasmodiques : spasmes de l'estomac et du colon.

Troubles du sommeil : insomnie.

Problèmes cardiaques : tachycardie.

Troubles gastriques : excès d'acidité de l'estomac.

Améliore la circulation sanguine : distension ou contraction des vaisseaux (YOULA 2017).

8. Utilisation

Les effets de la *Melissa Officinalis* et de la valériane, sous forme de poudre de Plante ou d'extrait sec (aqueux ou hydro alcooliques le plus souvent) ont été beaucoup étudiés, afin de déterminer leur mécanisme d'action (YOULA, 2017)

Melissa officinalis utilisé en médecine (en urologie, dermatologie, et utilisé comme des médicaments en agriculture (dans l'agriculture dans le contrôle de divers insectes et nématodes), et en alimentation dans les épices et les herbes aromatiques, ou bien comme condiments et aromates utilisé aussi en cosmétique dans des produits de beauté, parfumes et articles de toilette et dans des produits d'hygiène.

8.1. Utilisation médicinales :

Melissa officinalis utilisé en médecine parce qu'elle possède plusieurs propriétés et plusieurs formes pharmaceutiques :

-Tisane médicinale comme des sachets.

Chapitre II : Melissa Officinalis

- Gélules comme poudre de feuille.
- Comprimé et capsule comme l'extrait hydro
- alcoolique ou extrait aqueux.
- Solutions buvables comme extrait hydro alcoolique, teinture passiflore.
- Ampoules buvables comme hydrolat de mélisse.
- Huile essentielle.
- Une pommade. (**Azzouz, Djareche2019**).

*Chapitre 03 : Le stress
oxydant*

Stress oxydant

1. Définition

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les systèmes pro_ oxydant et Antioxydants, en faveur des premières, il est intervenue dans l'apparition de plusieurs Maladies ; l'artériosclérose, le cancer, les maladies cardio_ vasculaires, les maladies ; Inflammatoires et le processus du vieillissement (**Atamer ,2008**).



Figure 03 : La balance oxydants/antioxydants en équilibre (**Reuter et al.,2010**).

2. Radicaux libres

2.1. Définition d'un radical libre

Un radical libre peut être défini comme toute espèce moléculaire instable et très réactive qui contient un ou plusieurs électrons non l'orbitale externe. (**Labo et al ,2010**)

Les Espèces réactives oxygénées et les Espèces réactives d'azote sont considérées comme des produits réactifs, qui ont la capacité pour faire le don d'électrons aux macromolécules. (**kang al ,2017**) tels que l'ADN, les protéines et lipides, entraînant une réduction de molécules et des enzymes protectrices, la mort cellulaire (**Gonzalez _Vicente et al,2017 ; Tangu et al ,2009**).

La réactivité des radicaux de l'oxygène ne doit pas non plus être exagérée car elle est très variable selon la nature du radical. Parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire super oxyde (O_2^-) comme le monoxyde d'azote (NO) n'est pas très réactif, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives (**Favie., 2003**).

3. Types des radicaux libres

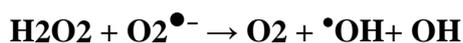
3.1. Radicaux libres de l'oxygène (ROS)

L'oxygène peut subir des étapes successives de réduction conduisant à la formation d'ERO. En présence de métaux, de molécules organiques ou d'enzymes (oxydases ou complexes de la chaîne respiratoire) (**Barouki ., 2006**).

3.1.1. L'anion super oxyde

Le super oxyde est le principal précurseur de la plupart des ROS, généré par l'addition d'un électron à l'O₂. Sa principale source dans une cellule est le complexe I et le complexe III de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale (**Piechota-Polanczyk et al ., 2014**), il possède la plus faible réactivité vis-à-vis des substrats bio-organiques en raison, d'une vitesse faible constante (**Migdal,C et al., 2011**).

L'O₂^{•-} génère d'autres espèces radicalaires secondaires, en participant à la réaction d'Haber- Weiss, pour former un radical hydroxyle (•OH) et un anion hydroxylé (OH⁻) selon la réaction suivante : (**Santo et al., 2016**)



3.1.2 Radical hydroxyle (•OH)

Le radical hydroxyle •OH est l'oxydant le plus puissant des ROS avec une vitesse de réactivité élevée, ne possède pas de cibles privilégiées et a une très faible durée de vie. Ce radical peut oxyder un substrat selon trois modes d'action : l'arrachement d'un électron, l'arrachement d'un atome d'hydrogène sur un substrat organique ou l'addition sur une double liaison. (**Migdal,C et al,2011**). Le •OH est le radical libre le plus réactif *in vivo*, est formé par la réaction de l'O₂^{•-} avec le H₂O₂ en présence de Fe²⁺ ou Cu²⁺ (catalyseur) (**Pham-Huy,L.A et al,2008**).



https://fr.wikipedia.org/wiki/Réaction_de_Fenton

3.1.3 Oxygène single

L'oxygène single (**1O₂**) correspond à une forme excitée de l'oxygène O₂, il possède la même structure électronique que l'oxygène mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas Radicalaire. Son état «excité »lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (**Bonnefont, et al., 2003**).

3.1.4. Radical peroxyde H₂O₂

C'est un radical libre modérément réactif. Il est formé lorsque l' $O_2^{\bullet-}$ subit à la fois la réduction univalente, comme la montre la réaction suivante : (Das et al.,2014).



La dismutation de $\bullet-O_2$ spontanée ou catalysée par les super oxydesdismutases est la source majeur del' H_2O_2 . N'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence de métaux de transition (fer et cuivre), l' H_2O_2 donne naissance via la réaction de Fenton a un radical hydroxyle $HO\bullet$ hautement réactif (Saoudi et al., 2011).

3.2. Radicaux libres nitrogènes

3.2.1 Oxyde nitrique ($\bullet NO$; monoxyde d'azote)

Le monoxyde d'azote est le principal dérivé réactif d'azote, il constitue la source principale pour générer d'autres RNS (Ali, et al ,2015).

Le $NO\bullet$ est synthétisé à partir de l'acide aminé L-arginine par de nombreux types cellulaires. La synthèse se produit à travers des synthésases d'oxyde-nitrique (NOS) de trois types principaux: NOS neuronal (NOS1), la (NOS2) produite dans des conditions inflammatoires et la (NOS3) endothéliale (Powers,et al, 2008). Ce radical a une demi-vie relativement longue, et est connu pour jouer des rôles fonctionnels importants dans une variété de systèmes physiologiques (Piechota-Polanczyk et al., 2014 ; Santo et al ., 2016).

3.2.2 Le peroxy-nitrite ($ONOO\bullet$).

C'est un radical libre modérément réactif. Il est formé lorsque l' $O_2^{\bullet-}$ subit à la fois la réduction univalente, comme la montre la réaction suivante : (Das,K et al.,2014).



A l'instar du radical hydroxyle, NO_3^- est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires (Margaret et al., 2012).

4. Les effets des radicaux libres sur l'organisme

L'évaluation d'un stress oxydant repose sur la présence ou l'augmentation de marqueurs oxydatifs. Ces indicateurs comportent les produits de dégradation stables des protéines, des glucides, des lipides et de l'ADN (Morena et al., 2002).

4.1 Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs. La peroxydation des lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes. Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4- HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique (**Garait., 2006**).

4.2 Oxydation des protéines

L'oxydation des protéines provoque la fragmentation au niveau des résidus d'acides aminés, la formation des réticulations protéine-protéine, et l'oxydation des structures protéiques qui conduit finalement à une perte de fonction (**Zegarac, et al., 2017**).

Les acides aminés qui sont particulièrement vulnérables à l'attaque des ROS sont la proline, l'arginine, la lysine et la thréonine. L'oxydation de leurs chaînes latérales conduit à la formation de groupes carbonyle (aldéhydes et cétones) (**Burton, et al., 2011**).

Les protéines qui sont sensibles à l'oxydation incluent les phosphatases, les kinases, les facteurs de transcription et les enzymes métaboliques (**Deavall et al., 2012**).

4.3 Oxydation de l'ADN

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant (**Garait., 2006**). $\cdot\text{OH}$ et $^1\text{O}_2$ sont les principaux ROS affectant directement l'ADN (**Avery., 2011**). Les dégâts d'oxydation d'ADN comptent plus que celui d'autres macromolécules, parce qu'ils peuvent mener aux mutations génétiques associées aux cancers. La modification oxydative de l'ADN arrive en conséquence des dégâts des bases de pyrimidines et de purines. Parmi les bases oxydatives 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8 oh dg) est le plus abondant, et il est accepté comme marqueur sensible pour des dégâts oxydatifs de l'ADN (**Negi et al., 2011**).

L'ADN mitochondrial est particulièrement vulnérable à une attaque par les ROS, en raison de sa proximité aux complexes. Les dommages de l'ADN mitochondrial sont vastes, même dans les conditions normales, et les mutations se produisent cinq à dix fois plus que le taux observé dans l'ADN nucléaire (**Burton et al, 2011**).

5. Antioxydants

Toute substance qui retarde, empêche ou répare les dégâts oxydatifs d'une molécule cible est appelé antioxydant. Les antioxydants sont aussi des molécules naturellement produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation pour combattre les effets toxiques des radicaux lors du stress oxydant (**Halliwell et Gutteridge .,2008**).

Selon (**Valko et al ., 2006**), Un bon antioxydant devrait :

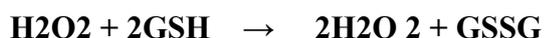
- Agir particulièrement sur les radicaux libres
- Chélate les métaux de transition
- Agir à une concentration physiologique à un niveau pertinent
- Interagir avec d'autres antioxydants pour se régénérer et restaurer leur fonction d'origine

5.1. Système antioxydants enzymatique

5.1.1 Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme antioxydant contenant du sélénium qui réduit efficacement le H₂O₂ et les peroxydes lipidiques en eau et en alcools lipidiques, respectivement, et oxyde le glutathion en disulfure de glutathion (**Tabet, F., 2007**).

Il agit par son groupement séléniol et deux molécules de GPx sont nécessaires à la transformation d'une molécule d'hydro peroxyde. Comme ces deux GSH s'oxydent en GSSG (forme oxydée), il est indispensable que la GPx soit couplée au système de régénération du GSH (forme réduite active) comme suit (**Baudin,B., 2007**) :



5.1.2. Glutathion S-transférase (GST)

La glutathion S-transférase représente un groupe majeur d'enzymes de détoxification. Les transférases ont présenté diverses activités et participent à plusieurs types de réactions. La plupart de ces enzymes peuvent catalyser la conjugaison du glutathion réduit(GSH) avec des composés contenant un centre électrophile par la formation d'une liaison thioéther entre l'atome de soufre du GSH et le substrat. En plus des réactions de conjugaison, un certain nombre d'iso enzymes de la GST présentent d'autres activités catalytiques dépendantes du GSH, notamment la réduction d'hydro peroxydes organiques et isomérisation de divers composés insaturés (**Dzoyem et al., 2014**).

5.2. Système antioxydant non enzymatique

5.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion réduit est un tripeptide caractérisé par la présence d'un groupement sulfidryle,

Ce dernier est responsable de la réduction des radicaux libres (**Gardès et al., 2003**), Selon la

réaction : $\text{GSH} + \text{OH}^\bullet \longrightarrow \text{GS}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$ & $\text{GSH} + \text{R}^\bullet \longrightarrow \text{GS}^\bullet + \text{RH}$.

Chapitre IV : Le foie

1. Généralité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir d'une substance (comme les produits industriels et les médicaments) qui provoqué des dommages au foie.

La toxicité de foie est une inflammation du foie causée par des produits industriels, le foie est un organe important car il permet organisme d'éliminer les substances nuisibles aux quelles nous somme quotidiennement exposées.

Le foie est sensible à l'atteinte par les produits industriels parce qu'il joue un rôle fondamental dans leur métabolisme. **(Benichou, 1993).**

2. Le foie

2.1 Anatomie de foie

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps, il est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, entre le diaphragme et l'estomac. C'est un organe rougeâtre, riche en sang et très malléable **(imene, 2018) (Paraf, 1973).**

Il est enveloppé par une capsule conjonctive ou capsule de Glisson, qui s'invagine profondément en formant plusieurs Sillons permettant de définir les quatre lobes **(imene, 2018) (Lullmann, 2008) (Dadoune et al, 2000).**

Le foie est formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche ainsi que de deux petit lobes, a savoir, le lobe caudé a la face postérieure, et le lobe carré a la face inférieure, et chaque lobe se subdivise lui-même en un grande nombre d'unités fonctionnelles appelées lobules ces lobules sont formés de cellules hépatique , les hépatocytes **(Hala , 2018) (Thomson , 2000).**

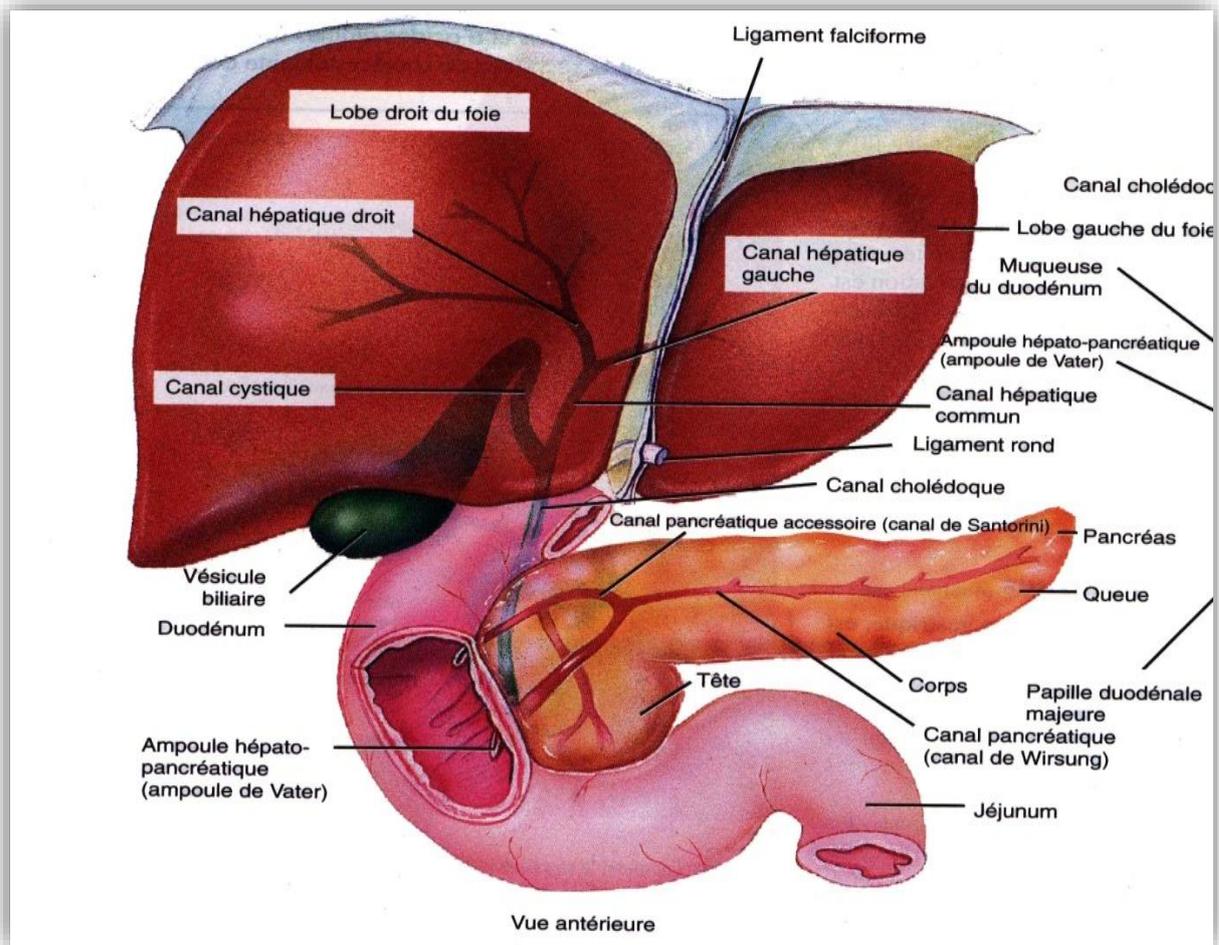


Figure 04 : Anatomie du foie (principes d’anatomie et de physiologie, tortora Grabowski De Boeck université – Editions français).

Le foie possède toute la caractéristique d’une glande exocrine d’une part, en étant responsable de la sécrétion de la Bile, et d’une glande endocrine d’autre grâce a sa situation sur le courant sanguin et a la disposition particulière de sa vascularisation, il se singularise par rapport à la plupart des autres organes par son double apport sanguin : l’artère hépatique lui apporte le sang de la circulation générale, tandis que la veine porte lui apporte le sang de La rate, de l’estomac, du pancréas et surtout de l’intestin, ce qui lui permet de recevoir les nutriments absorbés par l’intestin avant leur passage dans la circulation générale (Imene, 2018) (Myer ,1982).

2.2. Physiologie de foie

Le foie contient des nombreuses fonctions métaboliques, immunologiques et endocrines. Il reçoit le Sang oxygéné du cœur via la veine porte et du sang désoxygéné de l'intestin via l'artère hépatique. Le sang circule à-travers un réseau de capillaires discontinus perméables appelés les sinusoides pour Atteindre les veines Centro-lobulaires (**Imene, 2018**)

2.2.1. Les lobules hépatiques

Ce sont des unités structurelle du foie et l'unité anatomique du parenchyme hépatique, ont été développé pour définir la subdivision de cet organe, il est centré par la veine centrolobulaire et limité en périphérie par des cloisons (**Jean-Yves Scoazec Physiologie du lobule hépatique 01/01/03**).

La description histologique classique du foie repose sur le concept d'un regroupement des hépatocytes au sein d'unités anatomiques que sont les lobules hépatiques.

Un lobule hépatique représente une portion du parenchyme hépatique dont la forme est celle d'un prisme Polyédrique aux limites constituées par le tissu conjonctif accompagnant les axes vasculaires et biliaires. Au sein d'un lobule, les lames d'hépatocytes (travées de Remak) sont disposées de façon radiaire autour d'une veine Centro-Lobulaire vers laquelle convergent les sinusoides pour s'y aboucher par de larges fenêtres. Les angles des lobules constituent les espaces portes ou espaces de Kieman limités par une lame parenchymateuse bordante unicellulaire, Régulière et percée d'orifices. Ces espaces, de forme arrondie ou triangulaire contiennent la triade porte préterminale (Une artère porte, une veine porte et un canal biliaire).

Les côtés des lobules forment les septapérilobulaires dans lesquels cheminent les structures biliaires avec les branches de divisions terminales des vaisseaux portes. (**BARKA Dalele, Ben MOUSSA radhia 2017**).

2.2.1.1.Lobule

- **Unité fonctionnelle, Le lobule portal**

Ce lobule forme un triangle, centré sur une triade portale et dont chaque extrémité correspond à une veine central, ce lobule représente une unité fonctionnelle hépatique

associée au processus de sécrétion de la bile et à son drainage jusqu'à la voie biliaire périphérique (Maheul PLOTON 2018) (Bismuth H 2013).

- **Unité fonctionnelle, l'acinus hépatique**

L'acinus correspond à la plus petite unité hépatique fonctionnelle, il est constitué d'une ellipse à cheval sur deux lobules hépatique dont l'axe le plus long relie deux veines centrales et l'axe le plus court deux triades hépatiques (Maheul, 2018) (RAPPAPORT, 1958) (Fontana, 2014).

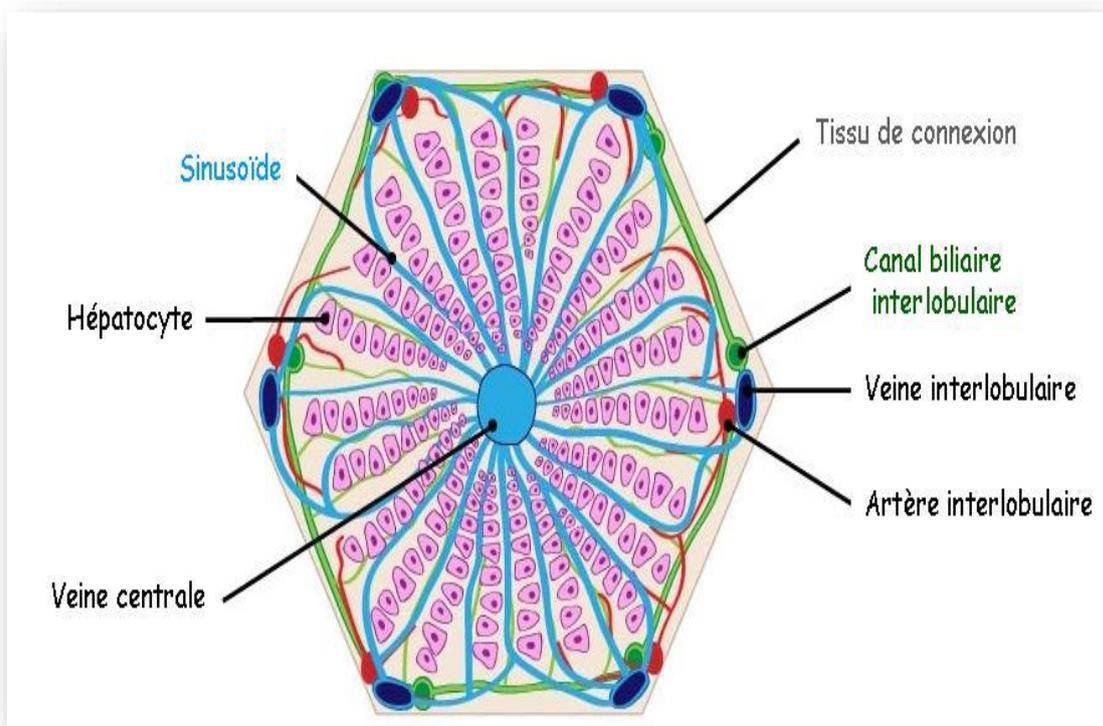


Figure 05 : lobule hépatique (D'après (Fontana, 2014)).

2.2.2. Les cellules du foie

- **La Cellule hépatocyte**

Il est formé d'un polyèdre à 6 ou 8 face, mais peut éventuellement en présenter davantage. Du fait de l'organisation des lames hépatiques elle présente deux faces opposées bordées par un capillaire, ce sont les Pôles vasculaires, les autres faces sont appliquées contre

Celles des cellules voisines et creusées d'une gouttière pour le canalicule biliaire.

Elle possède habituellement un noyau arrondi, volumineux, dont la taille peut varier d'une cellule à l'autre. Cependant, les cellules binucléées peuvent se trouver fréquemment (25% dans certaines espèces). Les mitoses sont exceptionnelles. **(Poirier et al, 1980).**

L'enveloppe nucléaire est régulière et possède une double membrane comme les autres cellules; la chromatine est filamenteuse ou granuleuse; on rencontre près des masses de chromatine des granulations de 30 nm de diamètre environ qui semblent contenir des acides nucléiques; les nucléoles sont constituées de filaments fins et de grains denses. On trouve dans le cytoplasme un certain nombre des organites **(BARKA et al., 2018) (Poirier et al. 1980).**

2.3.Fonction du foie

La fonction hépatique est également prépondérante dans le métabolisme des xénobiotiques : c'est le siège de réactions de détoxification. L'uranium, comme toutes les substances, subit un passage hépatique même s'il s'y accumule en moins grande quantité que dans le rein. **(Banday et al. 2008 ; Lestaevel et al. 2009 ; Taulan et al. 2006 ; Yapar et al. 2010)**

*Partie 02 : partie
expérimentale*

I. Matériel et Méthodes

1. Les rats

Dans notre expérimentation, nous avons utilisé 16 rats blancs *Rattus rattus* de la souche Wistar, de poids corporel (140 - 260g), provenant de l'institut pasteur d'Alger, Âgés de 6 à 8 Semaines. Ce sont des mammifères de l'ordre du rongeur, Largement utilisé dans divers Domaines de la Recherche expérimentale. Ces rats ont été soumis à une période de deux Moins (38 jours adaptation, 22 jours traitement) aux conditions de l'animalerie à une température voisine de 25°C et une Photopériode naturelle 12/12H.



Figure 06 : Rat de la souche Wistar.

- **Conditions d'élevage**

Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène (4 rats pour chaque cage) qui sont Tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois, les cages sont nettoyées et litières Changé l'expérimentation, quant à l'eau, il est présenté dans des biberons pendant notre période d'expérience, les animaux ont étaient accoutumés pendant un moins dans des conditions d'expérimentation.



Figure 07 : conditions d'élevage des rats.

- **Mesure de poids**

La mesure de poids est effectuée sur les rats tous les jours pendant la durée d'élevage soit au cours de l'adaptation ou au cours de traitement

Dans cette étude nous avons utilisé un pesticide (la deltaméthrine) appartient à la famille Des pyréthrinoides à une dose 0.32 mg /Kg/jours sous forme de poudre et qui à été diluer avec L'eau.

2. Deltaméthrine

Type de produit : liquide

Famille : pyréthrinoides

Effet toxique : génotoxique, cancérigène, roprotoxique

Formule chimique : C₁₂H₁₉Br 2NO₃

Nature : lipophile



Figure 08 : pesticide deltamethrine.

3. L'Extrait de *Melissa officinalis*

La *Melissa officinale*, traditionnellement utilisée pour ses vertus apaisantes et calmantes Favorisé la relaxation et aide à conserver un sommeil sain et réparateur.

Préparation de l'extrait de la plante

S'inspirant des méthodes traditionnelles, nous avons préparé un extrait aqueux d'espèces *Melissa officinalis*. En parallèle, nous avons réalisé des extractions des huiles essentielles par hydrodistillation (BOUNIHI, 2016).

Pour faire l'extraction des huiles essentielles il faut :

➤ **Matériel utilisé :**

- le plant de *Melissa officinalis*
- l'eau distillé – Ethanol.

➤ **Mode opération :**

L'extraction des huiles essentielles a été effectuée par hydro-distillation à laide d'un appareil de type clevenger. Une fois que la matière végétale est récoltée, la partie aérienne de la plante est récupérée et nettoyée de la terre et des autres herbes contaminants. Nous avons introduit 200 g de la partie aérienne avec 3 litres d'eau distillée, puis chauffé pendant 3 heures. (Photo) Les vapeurs chargées d'huile, en traversant un réfrigérant se condensent et se séparent en deux phases liquides ; une phase aqueuse (eau aromatique) et une phase organique constituée par l'huile essentielle. A la fin de l'hydro distillation, l'huile essentielle de couleur

jaune est récupérée dans un récipient, et mise dans un tube taré afin de calculer le rendement. Et conservée à +4°C à l'abri de la lumière jusqu'à leur usage (BOUNIHI, 2016) (Chanthaphon et al., 2008 ; Ayoughi et al., 2011).

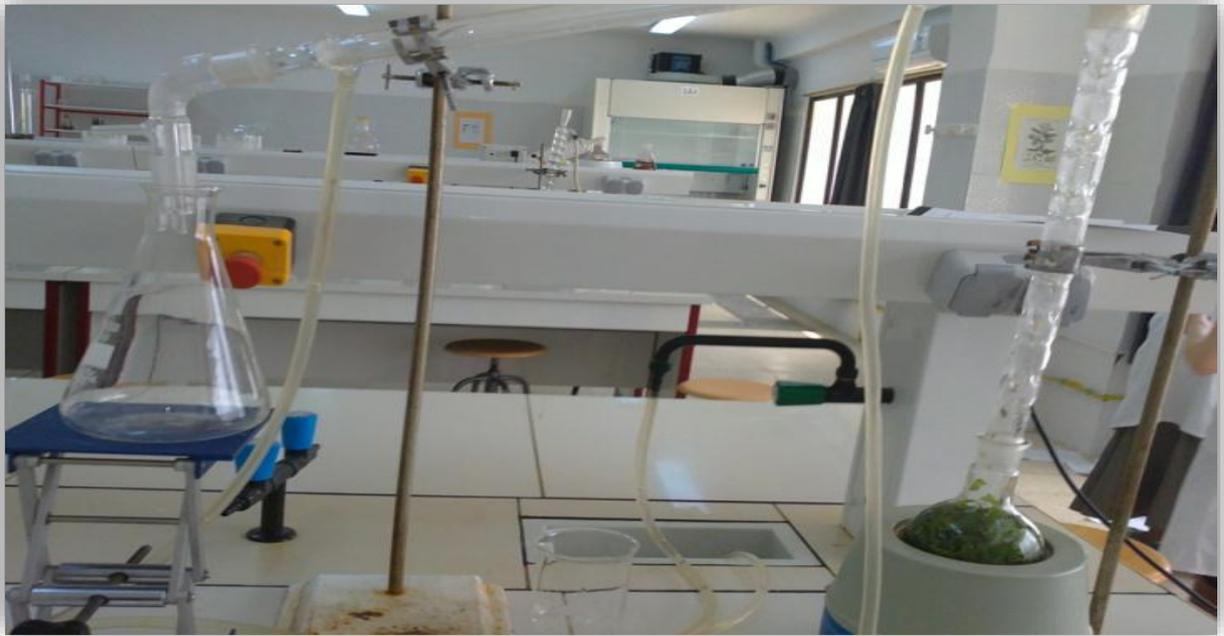


Figure 09 : Montage pour l'extraction des huiles essentielles (Adimi ,2014)

3. Traitement des rats :

Les rats males ont été réparâtes en 4 groupes de 4 rats chacun il s'agit de :

Lots témoin (T) : rats témoin ont reçu une eau distillée pendant 60 jours.

Lots (E) : rats traités par l'Extrait en raison de 100 mg/Kg/j par voie orale pendant 22 jours

Lots (D) : rats traités par la deltaméthrine à la dose de 0.32 mg/Kg/j par voie orale pendant 22 jours.

Lots (ED) : rats traités par l'Extrait et la deltaméthrine par voie orale pendant 22 jours.

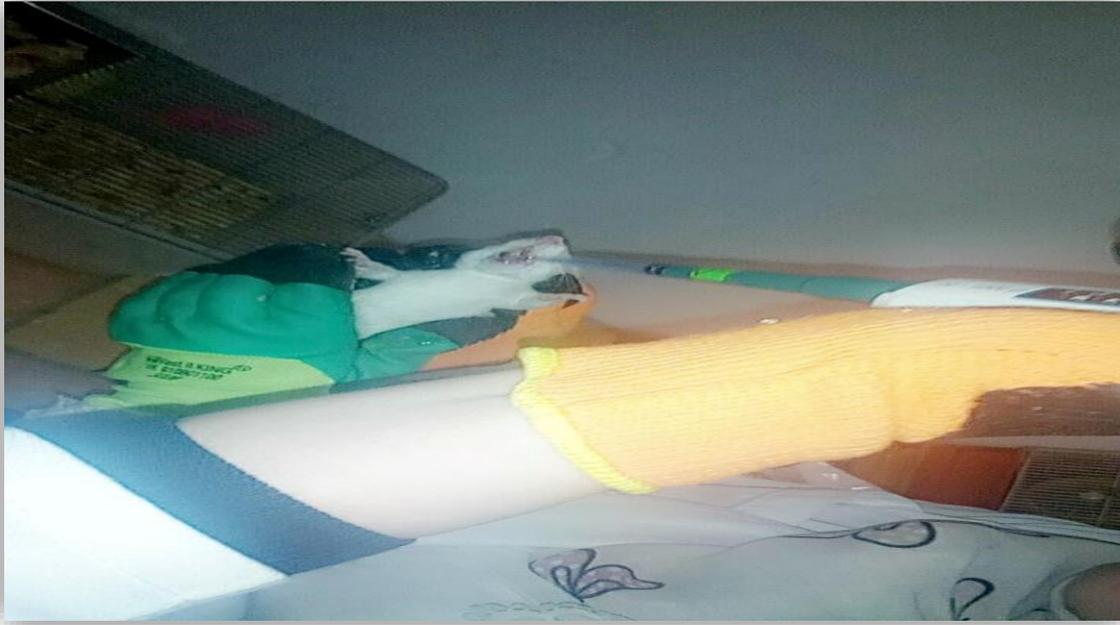


Figure 10: méthode de traitement par voie orale

4. Sacrifice et prélèvement d'organe

Après 60 jours de traitement et adaptation les rats ont été sacrifiés le foie a été rapidement prélevé après la Dissection et rincé dans une solution de chlorure (NaCl), les échantillons obtenus ont été Stockés au congélateur à -80°C jusqu'à l'analyse (dosage des paramètres du stress Oxydant.)

4.1. Les étapes de sacrifices

- 1- Les sacrifices des rats **Figure (12)**
- 2- Les rats sacrifiés ont été pesés puis disséqués pour le prélèvement des foies **Figure (13)**
- 3- Après la dissection les foies sont prélevés rincés dans une solution de chlorure du Sodium (NaCl).



Figure 11: Les sacrifices des rats.

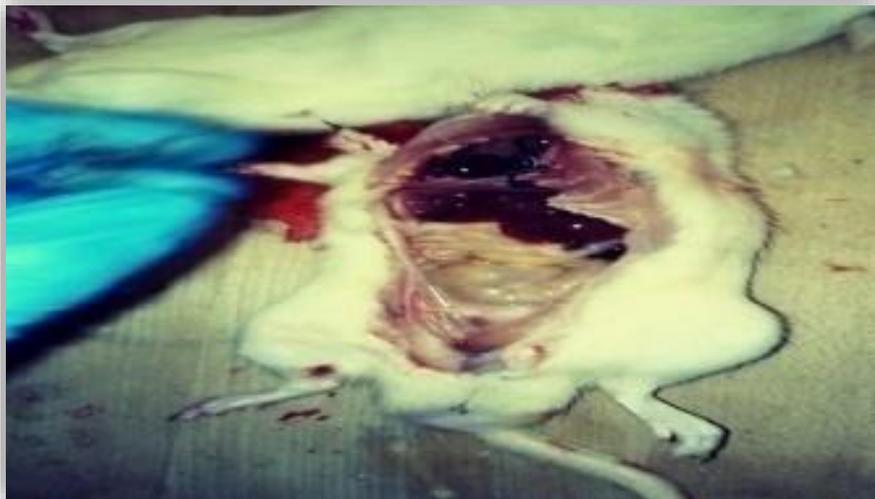


Figure 12 : prélèvement des foies.

4.2. Mesure le poids relatif du foie :

Le poids relatif des foies extraits des rats (PRF [g/100g de poids corporel]) est calculé

Par rapport au poids total du rat selon la formule suivant :

$$\text{PRF (g/100g de PT)} = \text{PF/PT} \times 100$$

PC : poids du foie (g). **PT** : poids total de rat (g). **PRF** : poids relatif du foie (g)

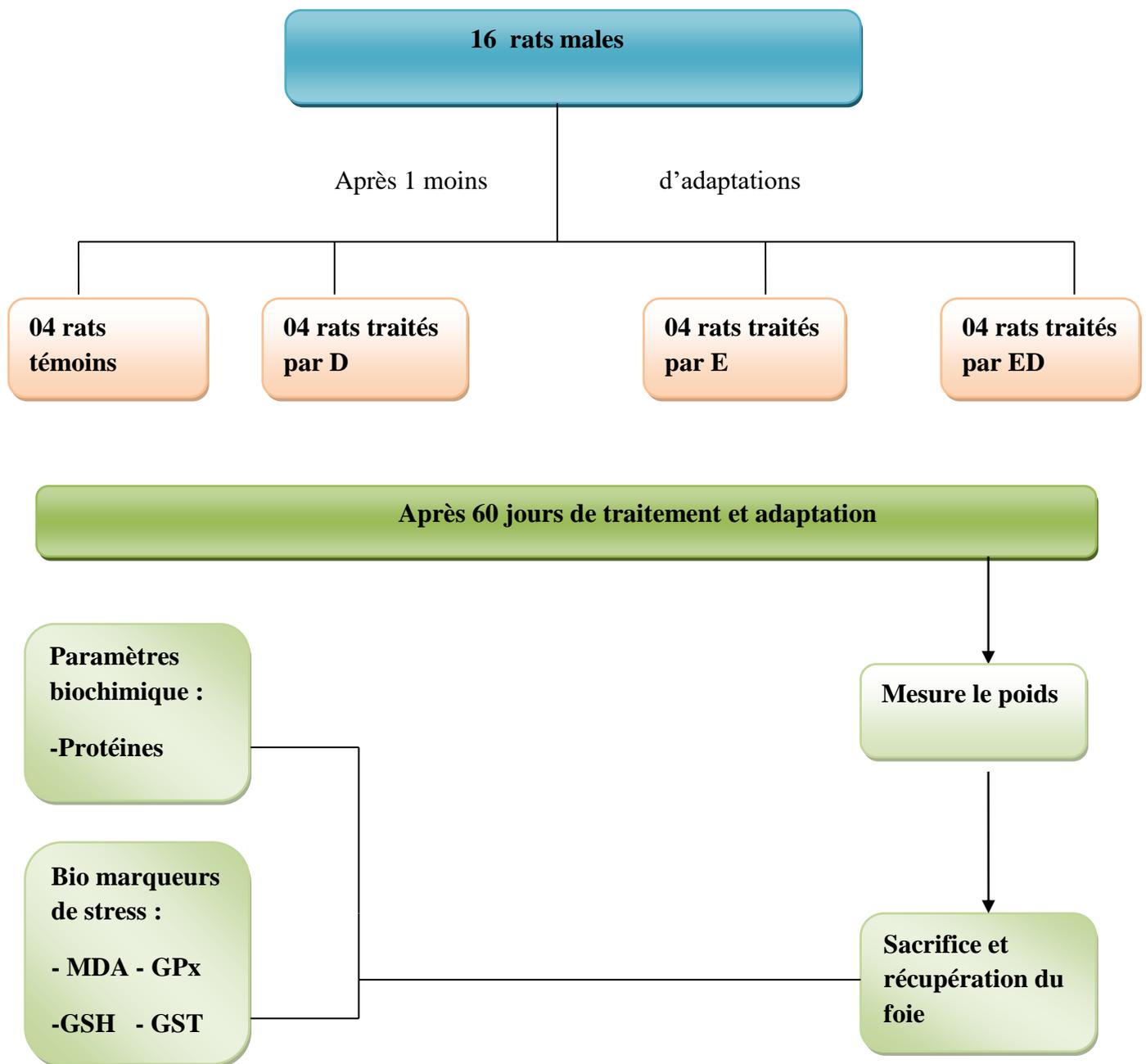


Figure 13 : Schéma du protocole expérimental.

5. Méthode de dosage :

5.1. Paramètre métabolique :

Après la dissection ,d'extraction des différents métabolites (protéine total ,glucide totaux et lipides totaux) est réalisée selon un fragment (100mg) de tissu broyés et conservé dans 1 ml d'acide trichloracétique (TCA)à 20% .tous les dosage ont été effectués sur des fraction aliquotes de 0.1ml .tous les dosages sont exprimés en µg/mg de tissu analysé

5.1.1. Dosage des protéines :

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de **Bradford (1976)** qui Utilise la BSA (Sérum Albumine Bovine) comme standard, sur le même échantillon utilisé Pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a Ajouté 1ml du NaOH (0.1 N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève un volume de 100 µl auquel on ajoute 4 ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie) Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons Pour lecture à une longueur d'onde 595 nm. Le calcul des concentrations se fait par l'équation Déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de Boeuf.

a. Mode opération :

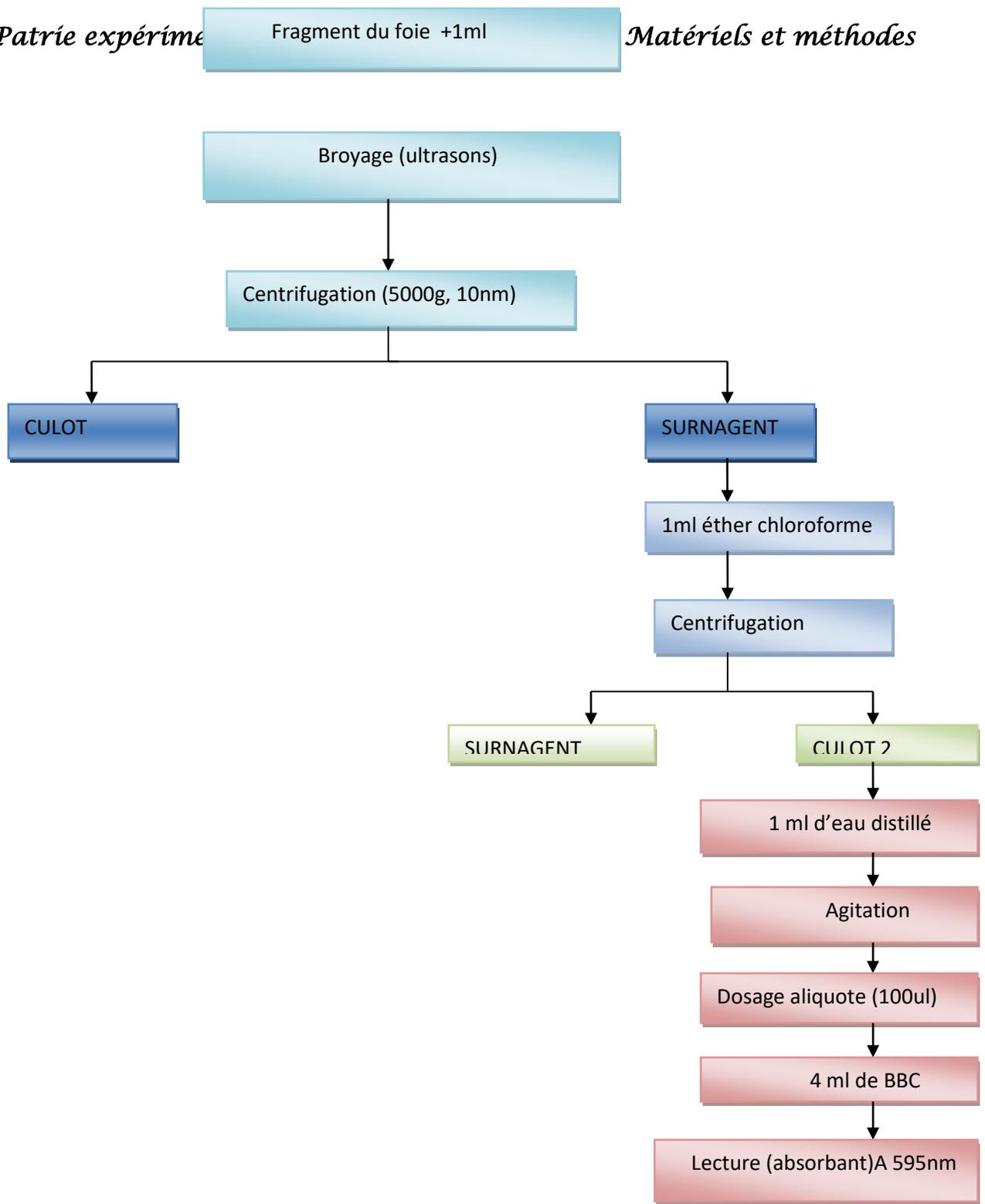
Pour le dosage de protéine on a préparé la solution :

*BSA (1 mg/ml) : on ajout 5 mg BSA dans 5 ml d'eau distillée.

* 100mg échenillant (fragment du foie) +1ml (TCA 20%) + broyage (ultrasons) +centrifugation (5000g ,10mn) (pour les métabolites).

* réactifs de BBC : 100 mg de BBC + 50ml d'éthanol .Agitation pendant deux heures +100ml d'acide orthophosphorique +H₂o distillée q.s.p 1000ml. (Pour les protéines).





(Bradford., 1976)

Figure 14: Extraction et dosage des métabolites chez les rats Wistar.

5.2. Paramètre de stress oxydatif :

5.2.1. Dosage du glutathion (GSH) :

Le dosage du glutathion est réalisé 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-mercaptopurique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, L'échantillon (cytosol/matrice) doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique (0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion. Brièvement ; les échantillons (200mg de tissu) sont mis individuellement en présence de 8 ml de solution d'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétracétique) à 0,2M. Le mélange mis dans des glaçons est broyé à l'aide d'un pilon en porcelaine. L'homogénat est ensuite déprotéinisé en prenant 0.8ml de ce dernier auquel on ajoute 0.2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0.25%. Le mélange est vortex et laissé pendant 15min dans un bain de glace, et centrifugé ensuite pendant 5min à 1000t/min. 0.5ml du surnageant est prélevé auquel est ajouté 1ml de tampon tris-HCL+EDTA (0.02M), pH 9.6. Au mélange est ajouté 0.025ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M dissous dans le méthanol absolu. Le mélange est laissé reposer pendant 5min à température ambiante et l'absorbance (A) est mesurée à 412 nm.

On calcule la concentration du GSH selon la formule suivante :

$$\text{GSH} = \frac{\text{DO} \times \text{L} \times 1,5}{13,1 \times 0,8 \times 0,5} \text{ / mg de}$$

DO/ Densité optique.

L: Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation.

1,525: Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant.

13,1: Coefficient d'absorbance du groupement –SH à 412 nm.

0,8: Volume de l'homogénat.

5.2.2. Dosage de MDA :

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode **d'Esterbauer et al .1992** C'est un dosage colorimétrique basé sur la réaction entre deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) avec une molécule de malondialdéhyde (MDA) à chaud et en milieu acide. Le résultat de cette réaction est l'apparition d'une coloration rose dans le milieu réactionnel. L'intensité de cette coloration est mesurée à une longueur d'onde de 532 nm .On prélève 375µl de surnageant, auquel on ajoute un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4)) et 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%), le mélange est Vortex et centrifugé à 1000t/min pendant 10min. On prélève Un volume de 400µl du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM). En fin, le mélange est vortexé et Ensuite incubé au bain marie à 80°C pendant 10minutes.

La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ($DO = E.C.L$) :

$$[C] \text{ (n mol/mg protéine)} = \frac{DO \times 10}{\epsilon \times L \times X \times Fd}$$

C: Concentration de MDA en n moles/mg de protéine.

DO : Densité optique lue à 530 nm.

ε: Coefficient d'extinction molaire du MDA.

L (MDA) = $1,56 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. **L:** Longueur de trajet optique = 1cm.

X: Concentration du surnageant en protéines (mg/ml).

Fd: Facteur de dilution, $Fd = 0,2083$.

5.2.3. Dosage de glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de (**Flohe et Gunzler .1984**), Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence De glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GSHPx. Un volume de 0.2ml de cytosol/matrice est récupéré dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8. Le mélange est incubé au

bain Marie à 25°C pendant 05min, 0.2ml d'H₂O₂ (1.3mM) est ajouté pour initier la réaction. Après 10min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min à 3000t/mn. Un volume de 0.48 ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na₂HPO₄ 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM. Ce mélange forme un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm. Chaque 30 sec pendant 05min.

La détermination de l'activité enzymatique de suivante:

$$\text{GPX } (\mu \text{ mol GSH / mg de prot} = \left(\frac{\text{DO échantillon} - \text{DO étalon}}{\text{DO étalon}} \right) \times 0.04 \right) 5 / \text{mg de prot}$$

* **DO échantillon:** Densité optique de l'échantillon.

* **DO étalon:** Densité optique de l'étalon.

* **0.04:** Concentration de substrat (GSH).

5.2.4.Dosage de (GST)

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de **Habig et al. (1974)**, Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro2,4-dinitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GST), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4 Di 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.

Les échantillons sont homogénéisés dans 1ml de tampon phosphate (0.1M, pH = 7.4). L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes. Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol,

100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)]. La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 U1 d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

La concentration de la GST est obtenue par la formule suivant :

$$\text{GST (nmol GST/min/ mg/ protéine)} = \frac{\text{DO échant} / \text{min} - \text{DO blanc} / \text{min}}{9.6 \times \text{mg de protéine}}$$

Δ DO échantillon– Δ DO blanc: moyenne des DO des échantillons par minute –
Moyenne des DO des Blancs par minute.

ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB, $\epsilon_{\text{C-DNB}}=9.6 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$

L: Trajet optique de la cuve =1cm.

6.Traitement statistique :

Les résultants obtenus sont représentés sous forme (moyenne \pm écartype), et pour mieux visualiser nos résultants la représentation graphique choisie est celle des histogrammes en utilisant Microsoft office Excel 2007.

Nous avons déterminé les paramètres statistiques pour chaque lot expérimental a l'aide de Logiciel MINITAB (version 18.1), les Donnes ont été analysées par l'analyse de la variance Avec un taux de signification de $\alpha \leq 0.05$ et compares par rapport aux témoins par le test de Dunette et de Tukey.

Résultats

II. Résultats**1. Effet de deltaméthrine et l'extrait des plants sur les paramètres de la croissance globale des rats**

Les résultats de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel, le gain de poids et le poids relatif durant les 22 jours de traitement des différents groupes d'animaux par le pesticide, et l'extrait sont illustrés par les figures :

Tableau 03: Variation du poids corporel PC (g) et du poids relatif PR (g) des foies chez les rats témoins et traités après 22 jours de traitement

Paramètre	Lots expérimentaux			
	T (n=4)	E (n=4)	D (n=4)	ED (n=4)
Poids initial (g)	211 ± 8.16	193.5±37.81	187.5±34.20	190.5 ± 25.64
Poids final (g)	235.5 ± 8.58	199 ± 35.67	205.25±28.37	221.25±26.62
Gain du poids(g)	22.5 ± 0.41	5.5 ± 2.14	17.75±6.15	30.75 ± 0.98
Poids relatif de foie (%)	3.56 ± 0.40	3.54 ± 0.47	3.073±0.23	3.38 ± 0.185

1.1. Poids corporel

En mesurant ce paramètre, nous voulions savoir est ce que le pesticide (la deltamethrine) à un effet Sur l'évolution du poids corporel des sujets sains et des sujets traité par l'extrait :

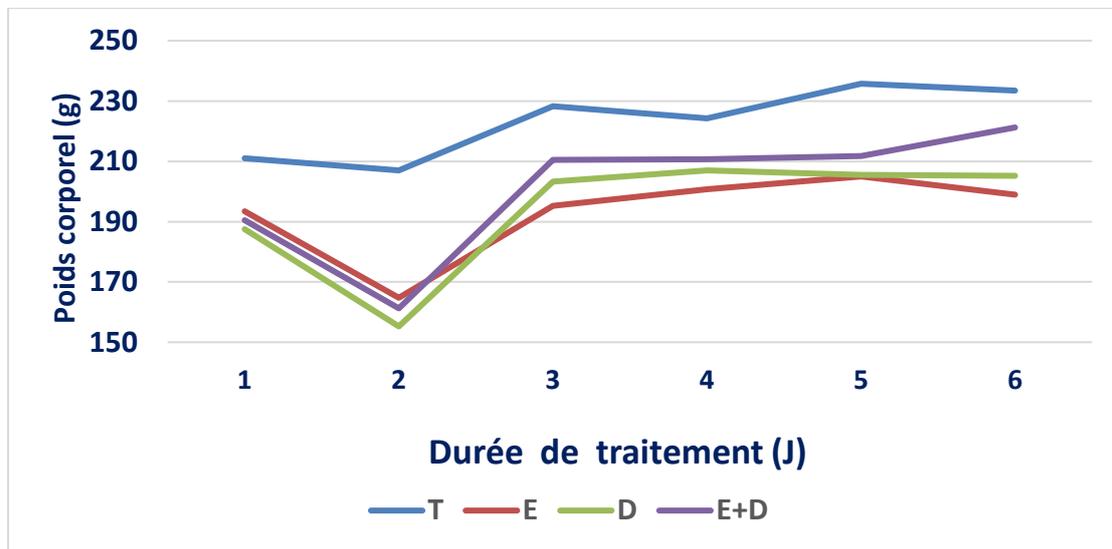


Figure 15 : Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités durant 22 jours Par les pesticides et l'extrait. (A) : changement cinétique du poids

-**T** : témoins -**D** : deltamethrine -**E** : extrait

Les résultats de l'évaluation du poids corporel montrent une diminution significative de poids corporel des Rats traités par **E**, **figure (15)** par rapport aux rats témoins. En revanche, on observe une augmentation de poids corporel chez les rats traités par **D** par rapport aux rats traités par **E**, et aussi on observe une augmentation significative de poids corporel chez les rats traités par **ED** en comparaison avec le lot témoin.

1.2 . Gain de poids (GP)

Le gain des poids chez les rats témoins et traités au deltamethrine, à l'extrait et leur mélange sont présentés dans **la figure (16)**.

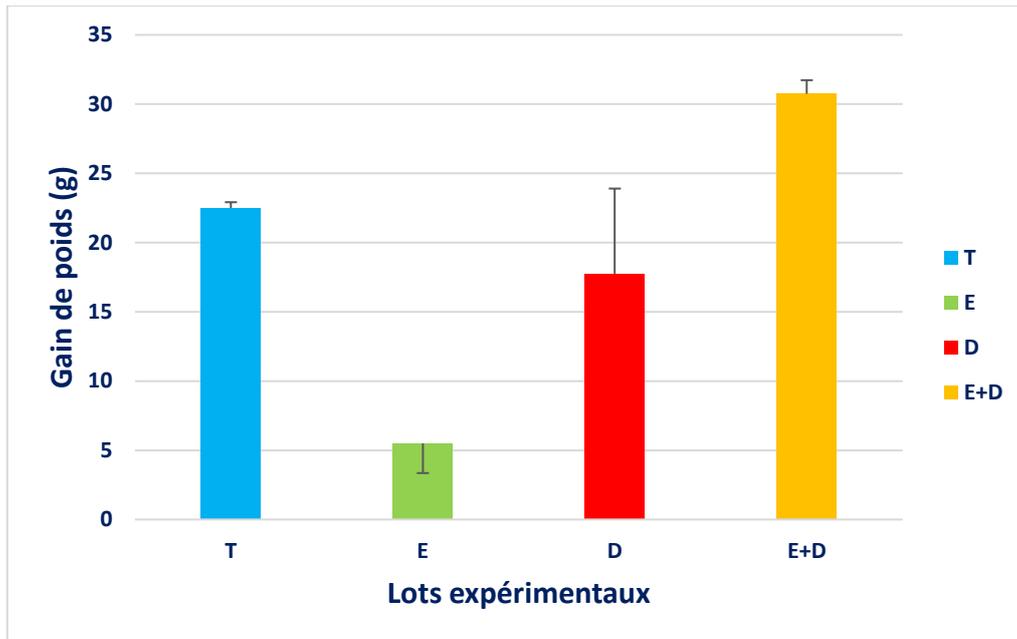


Figure16 : Evaluation du gain de poids (GP) chez les rats témoins et traité après 22 jours de traitement par E et D et ED

-**T** : témoin - **D** : deltamethrine - **E** : extrait

Les résultats de l'évaluation du gain de poids (**fig16**) montrent une diminution significative Du gain de poids chez les lots traités par E en comparaison avec le lot témoin. En revanche, on observe une augmentation significative de GP chez les rats traités par D par rapport au groupe traité par le E. Une amélioration de gain de poids chez les rats traité par ED en comparaison avec le lot témoin a été également observée.

1.3. Poids relatif du foie (PRF)

Les Poids relatif chez les rats témoins et traités à l'extrait, à la deltamethrine et leur mélange sont présentés dans la (**figure17**)

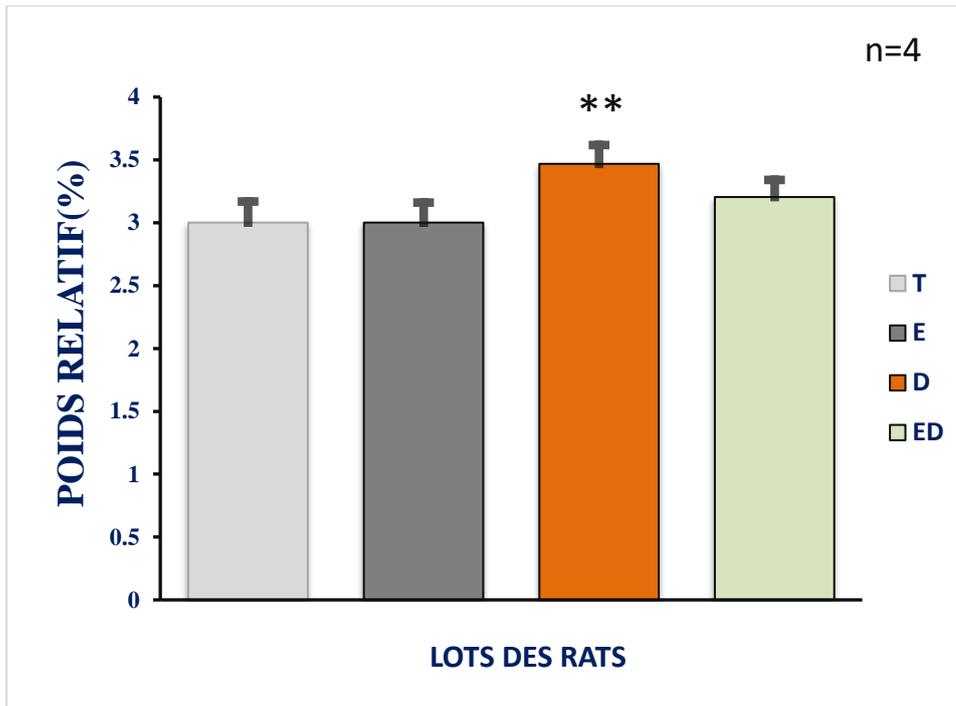


Figure 17 : Evaluation du poids relatif des foies (PRF) chez les rats traité après 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait.

T : témoin - **D :** deltaméthrine - **E :** extrait

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PR (**fig.3**) il n'a pas significative chez les lots traités par **E** en comparaison avec le lot témoin l'extrait il n'a pas aucun toxicité dans le foie. Et une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) entre le rats traité par **D** par rapport les rats témoins. En revanche, on observe une diminution significative de PR chez les rats traités par **E** par rapport au groupe traité par le **D**. Une amélioration de gain de poids chez les rats traité par **ED** en comparaison avec le lot témoin a été également observée.

2. Effets de pesticide et l'extrait des plants *Melissa officinalis* sur les paramètres

Biochimiques.

A. les protéines

Le taux de protéines hépatiques chez les rats témoins et traités au extrait, à la deltaméthrine et leur mélange sont présentés dans la (**figure 18**)

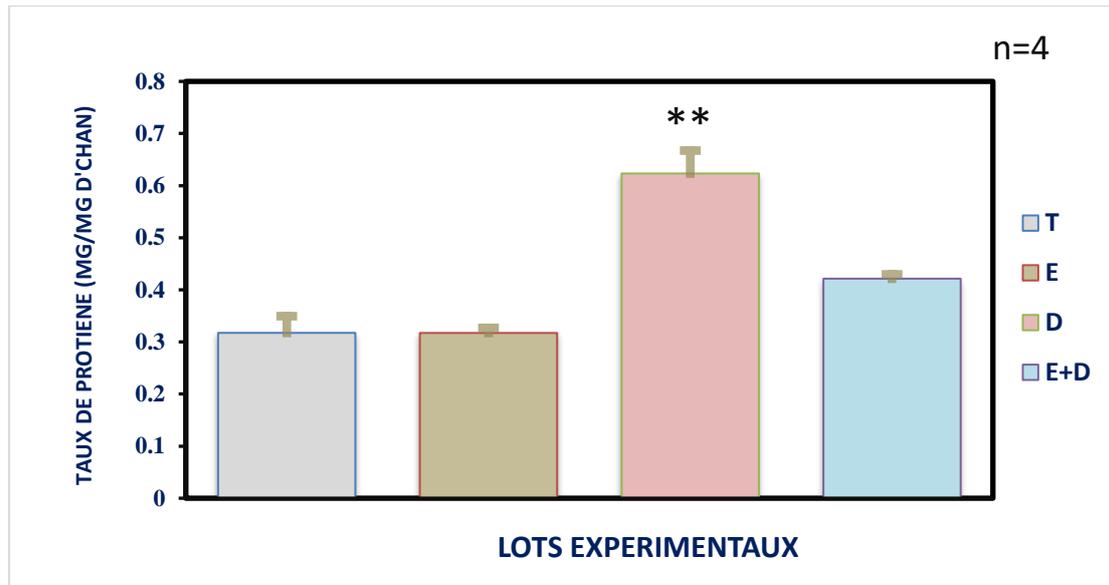


Figure 18 : Evaluation d'activité de protéine dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait

T : témoin – D : deltaméthrine – E : extrait

D'après les résultats obtenus, on observe une augmentation hautement significative ($P < 0.01$) du taux de protéine dans le foie, chez les rats traités par le **D** par rapport aux rats témoins. Et une augmentation significative ($P < 0.05$) entre les rats traité par ED Par rapport aux rats témoins, et il n'a pas significative ci la même valeur entre rats traité par E par rapport aux rats témoins

L'utilisation de l'extrait en tant qu'agent protecteur chez le groupe exposé au **D** a induit un rétablissement du taux de protéines aux concentrations similaires à celles du groupe témoin

3. Effets de deltaméthrine et l'extrait des plants *Melissa officinalis* sur les paramètres du stress oxydatif

3.1. Les paramètres non enzymatiques

A. MDA

Le taux de malondialdéhyde (MDA) chez les rats témoins et traités au deltaméthrine à l'extrait et leur mélange sont présentés dans la (**figure 19**)

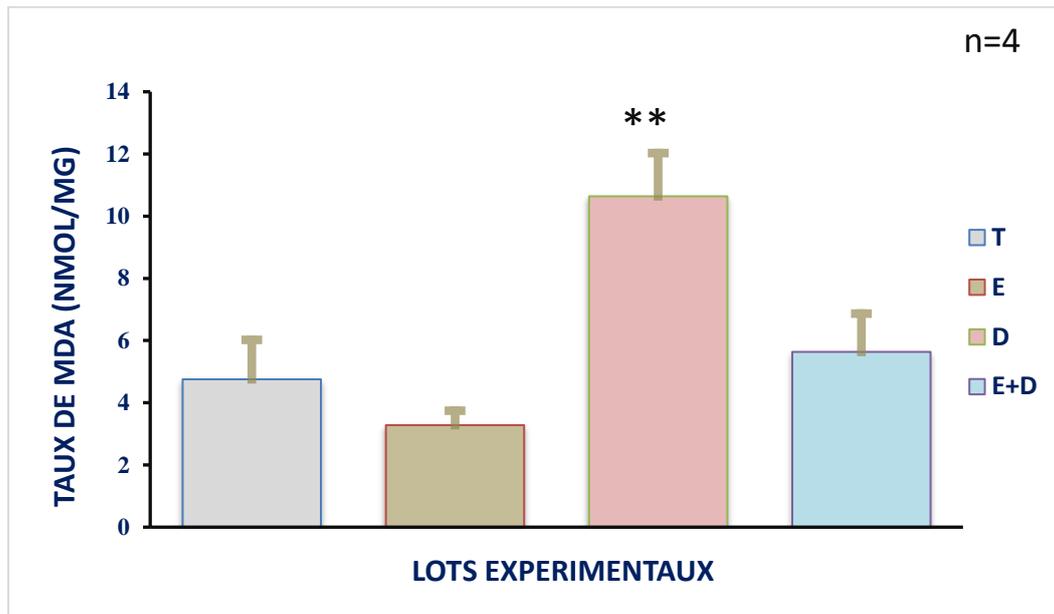


Figure 19 : Variation de taux de malondialdéhyde MDA dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par la deltaméthrine et l'extrait

T : témoin – **D :** deltaméthrine – **E :** extrait

D'après les résultats obtenus (**fig.5**) on observe une diminution non significative ($P > 0.05$) entre E et groupe témoin, et une augmentation hautement significative ($P < 0.01$) du taux de MDA dans le foie chez les rats traités par (**D**) deltaméthrine par rapport aux rats témoins. Tandis que les rats traités par ED uniquement et par la combinaison l'extrait ne montrent pas de variations du taux de MDA dans le foie augmentation significative ($p < 0.01$), en comparaison avec le groupe témoin.

B. GSH :

Le taux de **GSH** chez les rats témoins et traités au deltaméthrine, à l'extrait et leur mélange sont présentés dans la (**fig.6**)

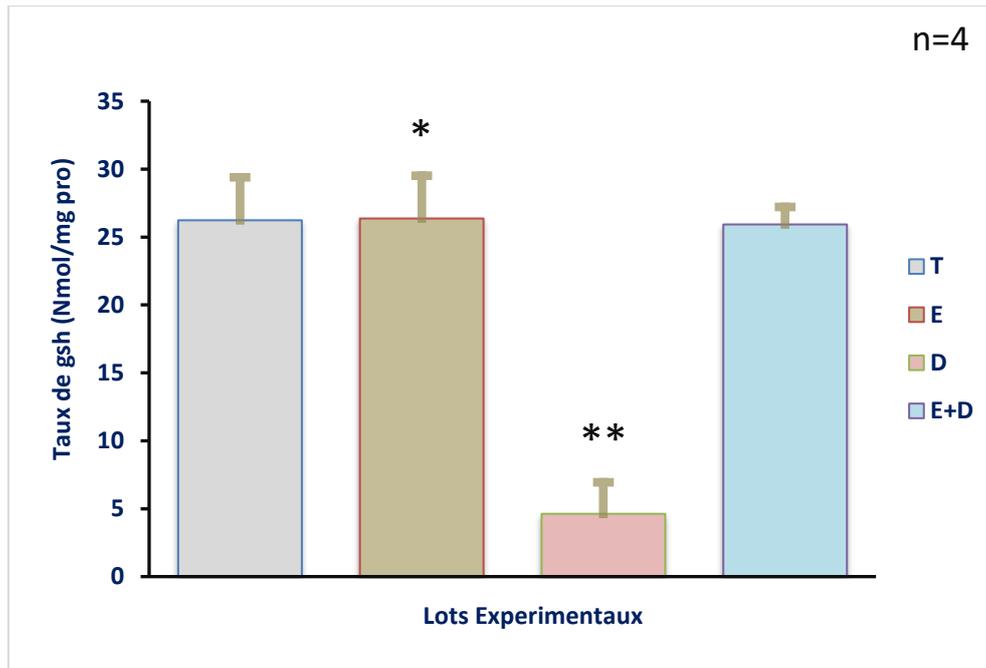


Figure 20 : Variation de l'activité de GSH dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E

T : témoin – D : deltamethrine – E : extrait

Le traitement des rats par la deltamethrine, à une dose de 0.32 ml/kg/j et par l'extrait des plants *Melissa officinalis*, à une dose de 100 ml/kg/j de poids corporel pendant 22 jours, entraîne une diminution très hautement significative ($P < 0.01$) du taux de GSH dans le foie chez le lot traité par D en comparaison avec le groupe témoin. Et il n'a pas de différence significative entre le E et ED ($P > 0.05$) par rapport au groupe témoin.

L'utilisation de E (*Melissa officinalis*) en tant qu'agent protecteur chez le groupe exposé au deltamethrine a induit un rétablissement du taux de protéines aux concentrations similaires à celles du groupe témoin.

3.2. Les paramètres enzymatiques

A. Activité du Glutathion Peroxydase (GPx)

Le taux de Glutathion Peroxydase (GPx) chez les rats témoins et traités au deltamethrine, à l'extrait et leur mélange sont présentés dans la (figure 21)

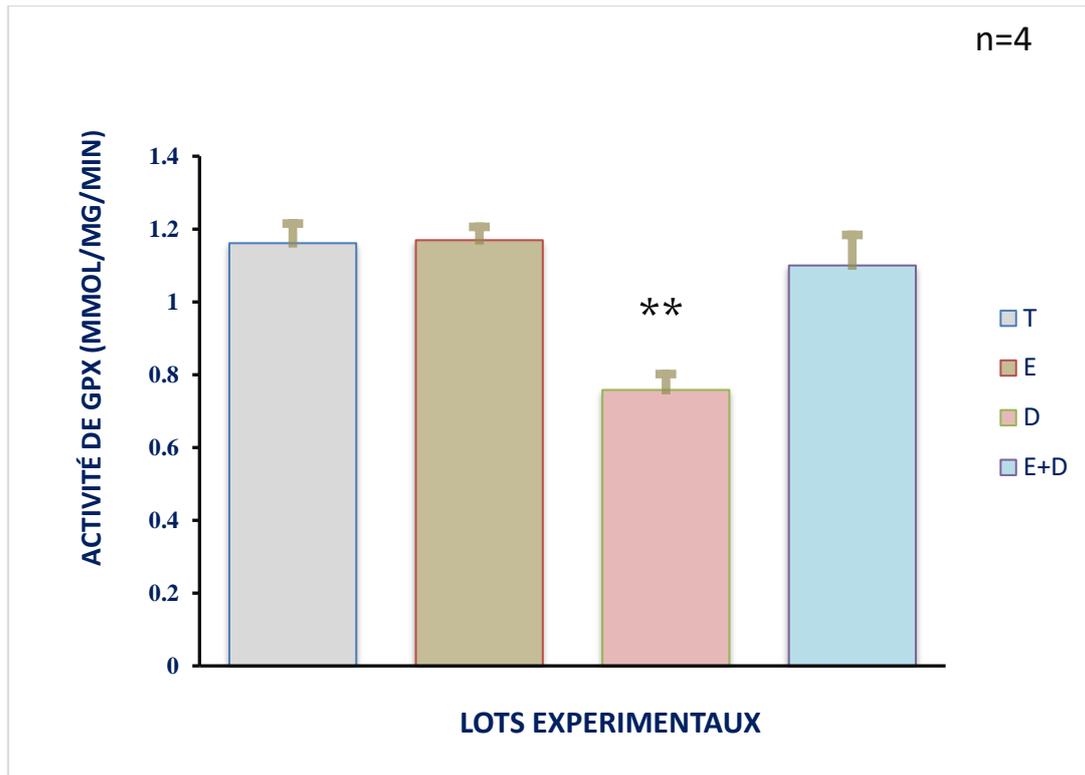


Figure 21 : Variation de l'activité de Glutathion Peroxydase (GPx) dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E

T : témoin – **D :** deltamethrine – **E :** extrait

D'après la (**figure 21**) on constate que le traitement des rats par l'extrait provoque il n'a pas significative de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) dans le foie comparant au groupe témoin. Et on enregistre une diminution hautement significative ($P < 0.01$) de la glutathion peroxydase (GPx) chez les rats traités par la deltamethrine par rapport aux rats témoins.

B. Glutathion-S- transférase (GST)

Le taux de Glutathion-S- transférase (GST) chez les rats témoins et traités au deltamethrine, à l'extrait et leur mélange sont présentés dans la (**fig.8**)

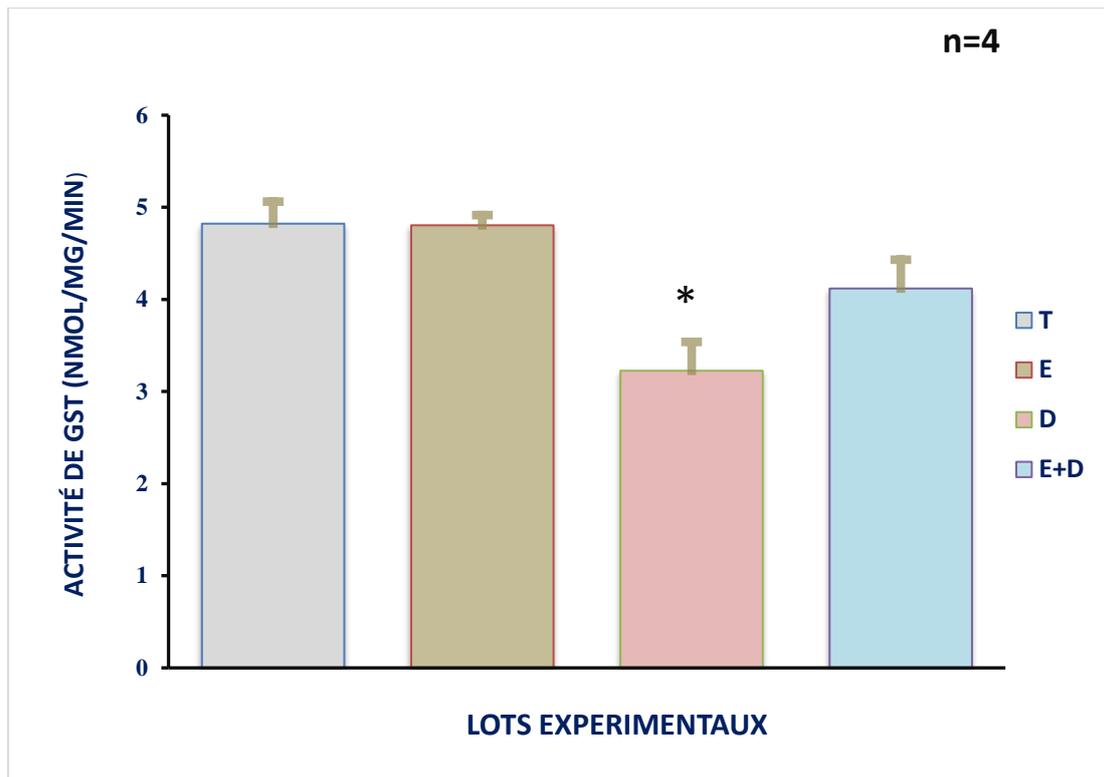


Figure 22 : Variation de taux de GST dans le foie chez les rats témoins et traités durant 22 jours par le D et E

T : témoin – **D :** deltamethrine – **E :** extrait

D’après la (**figure 22**) on constate que le traitement des rats par l’extrait provoque il n’a pas significative de l’activité enzymatique de la glutathion-s-transférase (GST) dans le foie comparant au groupe témoin. Et augmentation significative ($P < 0.05$) de ED par rapport au rats témoin. Et on enregistre une diminution significative ($P < 0.05$) de la glutathion-s-transférase (GST) chez les rats traités par la deltamethrine par rapport aux rats témoins.

Tableau 04: Variation de l'activité du paramètre biochimique et paramètre du stress oxydant des foies chez les rats témoins et traités après 22 jours de traitement.

Lots	T	E	D	E+D
Protéine (Mg/Mgd'échant)	0,31 ± 0.032	0.31 ± 0.009	* 0.62 ± 0.004	0.42 ± 0.008
GSH (nmol/Mg protéine)	26.23 ± 3.16	* 26.36 ± 3.14	** 4.62 ± 2.31	25.92 ± 1.28
MDA (nmol/Mg)	4.75 ± 1.26	3.28 ± 0.46	** 10.63 ± 1.39	5.636 ± 1.23
GPx (nmol/Mg/Min)	1.16 ± 0.05	1.16 ± 0.03	** 0.75 ± 0.04	1.09 ± 0.08
GST (nmol/Mg/Min)	4.82 ± 0.23	4.80 ± 0.11	* 3.22 ± 0.31	4.11 ± 0.31
<p>* : Différence significative comparant au témoin (P ≤ 0.05).</p> <p>** : Différence hautement significative comparant au témoin (P ≤ 0.01).</p> <p>*** : Différence très hautement significative comparant au témoin (P ≤ 0.001).</p> <p>(P >0.05) : non signification</p>				

Discusión

III. Discussion

Les pesticides sont considérés comme des facteurs de risque pour la santé, et les vecteurs pour les maladies humaines ou animales, à partir de l'augmentation de la production de radicaux libres qui s'accumulent en outre dans la cellule, par l'altération des mécanismes de défense antioxydante (**Mouaâdh, 2014**). Plusieurs recherches effectuées sur des animaux d'expérience en démontrant le rôle important que joue le stress oxydant dans la toxicité de divers pesticides (**Possamaï et al., 2007**).

La *Melissa officinalis* est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiacées, utilisée en plusieurs domaines : cuisine asiatique, les médicaments, la médecine traditionnelle. (**kothe ., 2007**).

Dans cette présente étude, nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence D'un éventuel effet hépatotoxicité sur le foie total et régional chez le rat exposé Chroniquement à des petites doses plus réalistes possibles de deltaméthrine (DM), et Extrait des huiles essentiel du plant *Melissa officinalis* , pour leur importons dans la prévention de contre toxicité, les effets délétères du stress oxydant.

1. Effets des pesticides et l'extrait des plants sur les paramètres de la croissance globale des animaux

Dans une notre étude, en montrant que une diminution significative de la croissance corporelle des différents groupes de rats qui administrée les Extrait des huiles et deltaméthrine, et pour le group témoin n'ont montré aucune différence significative, Cette étude est identique à seuil trouvé dont **Carole, I. , et Harve, Q ., (2011)**. En New York. A travers ces résultats en plus on a expliqué Cette diminution peut être traduite par la perturbation du métabolisme cellulaire sous l'effet du stress oxydatif engendré par les ROS.

2. Effets de pesticide et l'extrait des plants *Melissa officinalis* sur les paramètres biochimiques

A. les protéines

Nos études ont donné Une augmentation très hautement significative du taux de protéine dans le foie, chez les rats traités par le deltamethrine par rapport aux rats témoins, et une augmentation non significative entre rats traité par les Extrait par rapport aux rats témoins, Nos résultats sont confirmés par plusieurs travaux, **Rouabhi , et al., (2015)**. et l'étude de **Anadn et al., (1991)**. Qui est trouvé une augmentation également du taux des protéines après l'exposition chroniques des rats aux on Pesticides traduit la synthèse des enzymes et peptides de défense contre le déséquilibre Homéostatique du stress oxydatif. En effet, lorsque les contraintes environnementales (stress hydrique, thermique, oxydant, exposition à une pollution, infection par des agents pathogènes...) sont fortes, la plupart des protéines subissent une dénaturation **Mohammadkhani ., et Heidari ., (2008)**.

3. Effets de pesticide et l'extrait des plants *Melissa officinalis* sur les paramètres du stress oxydatif

3.1. Les paramètres non enzymatiques

A.MDA

Le malondialdéhyde (MDA) est considéré comme un produit final typique de la peroxydation lipidique d'acides gras polyinsaturés et un bon indicateur du stress oxydatif. **Chen, et al., (2017)**.

Dans cette étude montré que une augmentation significative entre rats traité par Extraie et groupe témoin, et une augmentation très hautement significative du taux de MDA dans le foie chez les rats traités par deltamethrine par rapport aux rats témoins. Tandis que les rats traités Extraie et deltamethrine par uniquement et par la combinaison l'extrait ne montrent pas de variations du taux de MDA dans le foie augmentation hautement significative, en comparaison avec le groupe témoin. Ces étude sont en accord avec beaucoup de travaux consultés dans la littérature par **Chakroun, et al., (2016)** et **Beghoul ,et al., (2017)** qui ont rapporté une augmentation de MDA comme étant indicateur de la lipoperoxydation Médie par les ROS sous l'effet de ces pesticides. ces étude vont dans le sens opposés que ceux de

Maero, & Anguiano Olga., (2018). Qui ont trouvé une diminution statistiquement significative du niveau de MDA chez un modèle biologique différent (*C. pomonella*).

B.GSH

Le glutathion (GSH), un thiol antioxydant endogène est un agent réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire **Kamboj, et al., (2008)**

Au cours de notre travail nous avons enregistré une diminution du taux de GSH dans le foie chez le lot traité par deltaméthrine en comparaison avec le groupe témoin. Et augmentation il non significative entre le rats traités Extraie et ED par rapport au groupe témoin.

L'utilisation de Extraie (*Melissa officinalis*) en tant qu'agent protecteur chez le groupe exposé au deltaméthrine a induit un rétablissement du taux de protéines aux concentrations similaires à celles du groupe témoin.

Ce résultat est confirmé par les études de **Dexter, et al ., (1989) et Dib , et al., (2002)**. La réduction de la teneur en GSH est considérée comme un potentiel biomarqueur du SO par ailleurs notre expérimentation montre que l'exposition sub chronique à la deltaméthrine celle ou en mixture provoque une diminution significative de GSH dans le foie des rats cependant cette diminution est qui expliquer l'augmentation de la concentration de malondialdéhyde due à l'attaque des lipides par une peroxydation lipidique.

Certains des rôles importants de glutathion sont la réduction ou l'inactivation des ROS par la formation de glutathion disulfure (GSSG) et la conjugaison du glutathion réduit (GSH) pour l'élimination des xénobiotiques **Arora, et al., (2016) et Rjeibi ., (2016)**.

L'addition de l'extrait de *Melissa officinalis*, à dose de (100 ml/kg/j) nous observons une augmentation de taux de GSH qui affirmée par l'étude de **Oloyede , et al.(2011)** .et l'étude de **Bolkent ,et al. , (2005)**. Qui utilisé une plante de même famille à la *Melissa officinalis* montre qu'il ya une diminution de taux de GSH.

3.2.Les paramètres enzymatiques

A. Activité du Glutathion Peroxydase (GPx)

La GPx est une enzyme antioxydante clé qui règle le niveau des ROS dans les cellules **Datta ., et Kaviraj .,(2003) et Henine et al.,(2016)**.

D'après nos résultats on observe une Augmentation non significative de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) dans le foie chez les rats traité par l'extrait comparant au groupe témoin. ces étude vont dans le sens opposés que ceux de **Oloyede , et**

al., (2011). Cette diminution enzymatique est corrigée après l'addition de l'extrait de *Melissa officinalis*, à dose de (100mg/kg/jour). Et l'étude de **Bolkent ,et al. , (2005)**. Qui ont démontré pour la première fois un effet *in vivo* efficacité antioxydant de l'extrait aqueux de *Melissa officinales* contre le stress oxydatif. Et on enregistre une diminution de la glutathion peroxydase (GPx) chez les rats traités par la deltaméthrine par rapport aux rats traités par l'extrait, ce qui confirme l'état de stress oxydant induit par ces pesticides dans le tissu hépatique. Même résultats apportés par d'autres travaux sur l'impact des pyréthrinoïdes et néonicotinoïdes sur le cerveau **Beghoul , et al., 2017**).

B. Glutathion-S- transférase (GST)

Les glutathion S-transférases (GST) sont des substances majeures enzymes de détoxification de phase II présentes chez tous les organismes eucaryotes **Kilanowicz , et al.,(2003)**.

Dans cette étude une Augmentation non significative de l'activité enzymatique de la glutathion S_ transférase (GST) dans le foie des rats par trait l'extrait comparant au groupe témoin. Et augmentation significative d'ED par rapport au rat témoin. Et on enregistre une diminution de la glutathion S-transférase (GST) chez les rats traités par la deltaméthrine par rapport aux rats traités par l'extrait. Cette augmentation de la SOD et du MDA. Ces résultats sont en accord avec beaucoup de travaux consultés dans la littérature **Lin, et Beal, (2006) et Lahouel , et al., (2016)**. Il est admis maintenant que les dommages cellulaires peuvent être estimés par le taux de MDA, et est considéré comme l'un des indicateurs fondamentaux renseignant sur les dommages cellulaires causés par les ROS. Ces dernières peuvent attaquer les liaisons insaturées des lipides dans les membranes plasmiques par une peroxydation lipidique donnant une décomposition oxydante d'acides gras polyinsaturés composant les lipides de ces membranes **Liu , et al., (2002)**.

Ces étude vont dans le sens opposés que ceux de Au contraire dans les lots traités par l'extrait de *Melissa officinalis* nous observons une diminution de l'activité de GST par rapport les lots traités par lambda cyhalothrine. L'extrait amélioré l'équilibre de détoxification et diminué les effets néfastes de lambda cyhalothrine, ce résultat en accord avec **Bruno, et al. , (2004)**.

Conclusion & Perspective

Conclusion :

L'utilisation excessive de pesticide à provoquer à long terme une altération des ressources naturelles et un risque de dégradation de la qualité de l'environnement et un risque pour la santé de l'homme en effet les pesticides sont soupçonnés dans l'apparition de certaines Pathologies.

L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'hépatotoxicité de pesticide qui il est deltaméthrine chez le rat de Wistar qui provoque une perturbation des paramètres de stress oxydant qui diffèrent en fonction de la dose d'administration et l'effet opposé de l'extrait de *Melissa officinale* sur cette toxicité qui possède un rôle de détoxification à la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que le gavage de deltaméthrine par voie orale à dose 0.32mg/kg/jour du poids corporel chez les rats mâles adultes a induit des perturbations sur les paramètres de stress oxydatif des rats, nous avons trouvé qu'il y'a une perturbation au Niveau des paramètres évaluer conclure comme suivant :

- une augmentation hautement significative au poids relative d'organe.
- une augmentation hautement significative dans le taux de protéine.
- une augmentation hautement significative dans le taux de MDA.
- une diminution hautement significative dans l'activité de GPx.
- une diminution hautement significative dans le taux de GSH.
- une diminution significative dans le taux de GST.

Perspective :

Comme perspective pour ce travail, nous croyons qu'il est important de :

- Pour développer se recherche en prolongeant la durée d'exposition afin de savoir si les Perturbations pourraient aboutir à l'apparition des pathologies.
- Faire des études histopathologies et Physiologiques et génétique, même Comportementales pour bien étudier les effets de ce pesticide et cet extrait.

Référence Bibliographique

A

- 1) **ADIMI LEILA ZADE (2018)**. Contribution à l'étude des effets antimicrobiens et Antioxydants d'une plante médicinale : la Mélisse (*Melissa Officinalis*) p 73,74.
- 2) **Ali A.A., Coulter J.A., Ogle C.H., Migaud M. M., Hirst D. G., Robson T., McCarthy H.O. (2015)** The contribution of N₂O₃ to the cytotoxicity of the nitric oxide donor DETA/NO: an emerging role Snitrosylation/*BiosciRep*;33(2).
- 3) **Amina BOUNIHI (2016)**. Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées) p 32,33.
- 4) **ARCHI Ghania, TOURQUI Hala (2018)** .l'étude de l'effet de Marrubium vulgare sur L'hépatotoxicité induite par l'alloxane chez les rattes de type Wistar albinos, diplôme de Master, chapitre 1 P 6 :P29.
- 5) **Atamer, A. (2008)**. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J. Int. Med. Res*, 36 : 771-776p.
- 6) **Avery S.V. (2011)**. Les cibles moléculaires du stress oxydatif/*Biochemical Journal*. 434(2): 201- 210. Doi:10,1042 / BJ20101695.
- 7) **Ayoughi, F., Barzegar, M., Sahari, M.A. and Naghdibadi, M. (2011)**. Chemical compositions of essential oils of *Artemisia dracunculus* L. and evaluation of their antioxidative effect. *Journal of Agricultural Science and Technology* 13: 79-88.
- 8) **Azzouz Hend, Djareche Lamia. (2019)**. Pneumotoxicité de Lambda Cyhalothrine chez les rats Wistar et l'effet opposé de *Melissa officinalis* p40, chapitre 3, p26.
- 9) **Arora D, Haris S, Kumar S, Pratap S, Tripathi A, Mandal A, Shankar S, Kumar SH, Shukla H (2016)**. Evaluation and physiological correlation of plasma proteomic fingerprints for Deltamethrin induced hepatotoxicity in Wistar rats. *LFS* 14866: 04-025.

B

- 10) **Bartels A., (1986)**. Guide des plantes du bassin méditerranéen, Editions Eugen Ulm.er.
- 11) **Barbieret SM, Cage SA, Proudfoot AT and Allister-Vale J (2005)**. Poisoning due to Pyrethroids. *Toxicological Reviews* 24: 93-106.
- 12) **Barouki R. (2006)**. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/sciences*, 22(3),

266–272.

13) Baulanger P., Perlona J., Isert G. (1981). autre vaux., Biochimie médicale-métabolisme et régulation.

14) BARKA Dalel, BEN MOUSSA Radhia (2018). Evaluation in vivo de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux de *Daphne gnidium* L. face à une Hépatotoxicité induite par le CCl₄, En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques. P25, P27.

15) Baudin B. (2007). Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. 2. p. 43-52.

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

17) Bismuth H (2013) Revisiting liver anatomy and terminology of hépatectomies. *Ann Surg* 257: 383-386.

18) Bonan H ., Prime J.L., (2001). Rapport sur la présence de pesticide dans les eaux De consommation humaine en Guadeloupe. Ministère de l'aménagement et du Territoire et de l'environnement, 138 pp.

19) Bonnefont R. D ., Thérond P ., Delattre J., (2003). Radicaux libres et Antioxydants. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. 317.

20) Bouvier, G (2005). Contribution a l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides, Universités René Descartes _Pariss5.

21) Bourbia S (2013). Évaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution Des sols *Helix aspersa*, These Doctorat. Univ Annaba. 177pp

22) Bruneton J., (1999). Pharmacognosie Phytochimie et Plantes Médicinales, 3ème éd., Paris.

23) Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress/*Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*.2011;25(3): 287–299 <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.

24) Beghoul A, Kebieche M, Gasmi S, Chouit Z, Amiour C, Lahouel A, Lakroun Z, Rouabhi R, Fetoui H, Soulimani R (2017). Impairment of mitochondrial integrity and redox status in brain regions during a lowdose long-term exposition of rats to pyrethrinoids: the preventive effect of quercetin. *Environ Sci Pollut Res* Doi : 10.1007/s11356-017-9675-0.

Références bibliographiques

- 25) **Bolkent. S., Yanardag .R., Karabulut-Bulan .O. et Yesilyaprak.B .B. (2005).** Rôle protecteur de l'extrait de melissa *Officinalis* L. sur le foie de rats hyperlipémiés: étude monophlogique et biochimique. *Journal of ethnopharmacology*. 99(3).391-398.
- 26) **Bruno. M. Silvia. P., Alessandra. P., Antonella. R., Monica. D., Cakmak I and Horst (2004).** Effect of aluminum on lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities in root tips of soybean (*Glycine max*) *Physiol. Plantarum*. 83: 463-468.

C

- 27) **Campuse Histologie et Embryologie medicales – Dr chental KOHLER, (2011).** Université médicament virtuelle francophone.
- 28) **Chanthaphon, S., Chanthachum, S. and Hongpattarakere, T. (2008).** Antimicrobial activities of essential oils and crude extracts from tropical *Citrus* spp. against foodrelated microorganisms. *Songklanakarin Journal of Science Technology* 30(Suppl.1): 125-131.
- 29) **Clavet , R ,Barriuso , E , Bedos , C, Benoit , P , Charnay , M , P .,Coquet , Y.(2006).** Les pesticide dans le sol : conséquence agronomiques et environnementales. Editions ESTEM, Pp50.
- 30) **Conseil canadien de ministres de l'environnement. (1999).** Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux ; protection des utilisation de l'eau a des fins agricoles _deltaméthrine , dans Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement.Wnninipeg ,le conseil .
- 31) **Couteux A, Lejeune V (2012).** Index phytosanitaire. Association de Coordination Technique Agricole p23.
- 32) **Chen J., Wei Y., Chen X., Jiao J., Zhang Y. (2017).** Polyunsaturated fatty acids ameliorate aging via redox-telomere-antioncogene axis/Oncotarget.
- 33) **Chakroun S, Ezzi L, Grissa I, Kerkeni E et al (2016).** Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res*. Doi: 10.1007/s11356-016-9.
- 34) **Carole I and Harvé Q, (2011).** Désordres métaboliques et réanimation : de la physiopathologie au traitement. Berlin Heidelberg. New York. ISBN: 978-2-287-99026-7. 522pp - Casetta I, Govoni V, Granieri.

D

- 35) **Dadoune J., siffroi J., hadjik P., (2000).** Histologie 2^{ème} édition. Flammarion (Ed). Paris, 330.
- 36) **David D, George IA, Peter JV (2007).** Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol* 45: 48-56.
- 37) **David A, Clayton S, Gerald S (2014)** .Isolation of Mitochondria from Tissue Culture Cells, *Cold Spring Harb Protocols*. Doi : 10.1101/080002.
- 38) **Das K., Roychoudhury A.** Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants/*Front. Environ. Sci.* 2014. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2014.00053>.
- 39) **Darriet, F. , Guillet, P, N'Guessan ,R ., Doannio ,J .M.C .,Koffi A. ,Kanona L.Y & carnaval P .,(1998)** . Impact de résistance d'Anopheles gambiae S .S .a la perméthrine et la deltaméthrine sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées .*Médecine Tropicale*, 58,349_354. Also issued in French, pp .17 and english, pp .20 as document WHONBC /99 .1009 and WHO/MAL/99 .1088 .World .Health Organization, Geneva.
- 40) **Deavall D.G., Martin E.A., Horner J.M., Roberts R. (2012).** Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity/*Journal of toxicology*. 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/645460>.
- 41) **Decourtye A, Devillers J, Cluzeau S et al (2004).** Effects of imidacloprid and deltamethrin on associative learning in honeybees under semi-field and laboratory conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 57(3): 410-419.
- 42) **Decourtye A, Devillers J, Cluzeau S et al (2004).** Effects of imidacloprid and deltamethrin on associative learning in honeybees under semi-field and laboratory conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 57(3): 410-419.
- 43) **Djeffal A (2014).** Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. These Doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba. 132p.
- 44) **DIDIER ROGUET Glénât,** Livre Utilités botaniques 2011, le jardine des plante officinales P : 71.

Références bibliographiques

- 45) **DOUAER Asma (2018)**. Effets des extraits de mélisse citronnelle (*Mélissa officinalis* L.) sur la qualité physicochimique microbiologique et organoleptique d'un lait fermenté alicament type yaourt ferme diplôme de MASTER EN AGRONOMIE.
- 46) **Dzoyem J P., Kuete V. & Eloff J N. (2014)**. Biochemical Parameters in Toxicological Studies in Africa. Toxicological Survey of African Medicinal Plants, 659–715.
- 47) **Dexter DT., Carter CJ., Wells FR., Javoy-Agid F., Agid YA ., Lees A ., et al ; (1989)**. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. J Neurochem;52:381–9.
- 48) **Dib M ., Garrel C., Favier A., Robin V., Desnuelle C., (2002)**. Can malondialdehyde be used as a biological marker of progression in neurodegenerative disease ? J Neurol;249:367 74.
- 49) **Datta M and Kaviraj A (2003)**. Acute Toxicity of the Synthetic Pyrethroid Deltamethrin to Freshwater Catfish *Clarias gariepinus* 296-299.

E

- 50) **EFSA (2016)**. Pesticides and bees: EFSA to update neonicotinoid assessments [en ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160111>. Site consulté le 10 juillet.
- 51) **Ehrmann D.A., (2012)**. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 352: 1223.

F

- 52) **Favier A. (2003)**. Le stress oxydant - Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique/*L'actualité chimique*. 2003 :109.
- 53) **FAO. (1986)**. International code of conduct on the distribution and use of Pesticides. Rome. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et L'agriculture.28pp.

Références bibliographiques

54) Fontana F (2014). Part 4: liver and biotransformation of xenobiotics. In: 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, editor. Functions of cells and human body - multimedia textbook.

55) Fréy, N , Guldner ,L, Saoudi ,A .,Garnier , R, Zeghnoun , A .,S Bidondo ,M .(2013) . Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2_ Polychlorobiphényles (PCB_NDL) pesticides. Institut de veille sanitaire.

G

56) Gardès-Albert, M; Bonnefont-Rousselot, D; Abedinzadeh, Z; Jore, D., (2003). Espèces réactives de l'oxygène: Comment l'oxygène peut-il devenir toxique?

L'actualité chimique 91-95.

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

58) Gonzalez-Vicente A. , (2017).Garvin J.L. Effects of Reactive Oxygen Species on Tubular Transport along the Nephron/*Antioxidants (Basel)*.; 23;6(2). Doi: 10.3390/antiox6020023.

59) Guler GO, Cakmak YS, Dagli Z, Aktumsek A and Ozparlak H (2010). Organochlorine pesticide résidus in wheat from Konya région, Turkey. Food and Chemical Toxicologie 48: 1218-1221.

H

60) Halliwell B., J. M. C. Gutteridge. (2008). Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford University Press. Citer dans la Thèse de Doctorat (2015): Implication du stress oxydant dans plusieurs affections du cheval athlète : revue bibliographique, 44-61 p.

61) Han, Y.; Xia, Y.; Han, J.; Zhou, J.; Wang, S.; Zhu, P.; Zhao, R.; Jin, N.; Song, L.; Wang, X., (2008).The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male.

Références bibliographiques

- 62) He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J (1989). Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. Arch Toxicol 63: 54-58.
- 63) Housset, P., Dickmann, R. (2009). A promise fulfilled – pyrethroid development and the benefits for agriculture and human health. Bayer CropScience Journal, 62(2):135-143.
- 64) <https://sante.lefigaro.fr/sante/organe/foie/quelles-sont-fonctions-foie>.
- 65) <https://www.avogel.ca/fr/sante/circulation/>.
- 66) Henine S, Rouabhi R, Gasmi S, Amrouche A, Abide A, Salmi A, Toualbia N, Taib C, Bouteraa Z, Chenikher H, Boussekine S, Kebieche M, Aouimeur M (2016). Oxidative stress status, caspase-3, stromal.

I

- 67) INRS (2016). Deltamethrine. Base de données fiches toxicologiques. 07pp. <http://www.inrs.fr/fichetox>.
- 68) INRS., (2007). «Deltaméthrine. Institut National de Recherché 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.
- 69) INSERM. (2013). Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris.
- 70) IPCS INCHEM (1990). Deltamethrin. Environmental health criteria EHC 97. WHO. Consultable sur le site www.inchem.org/docu-ments/ehc/ehc/ehc97.htm/

K

- 71) Kang S., Lee Y.H., Lee J.E.(2017) Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease/*Yonsei Med J.* 2017; 58(3):479-488. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.479.
- 72) Kolaczinski, J. H.; Curtis, C. F.,(2004). Chronic illness as a result of low-level exposure to synthetic pyrethroid insecticides: a review of the debate. *Food and Chemical Toxicology* , 42, (5), 697-706.
- 73) Kolb E. (1975). Physiologie des animaux domestique .Vigot (ed).Paris. p : 974.
- 74) Kothe, H.W.,(2007) - 1000 Plantes aromatiques et médicinales. Terres. Editions.ISBN:978-2-35530-pp003-5.

Références bibliographiques

75) **Kamboj A., Kiran R., Sandhir R. (2008).** Carbofuran-induced neurochemical and neurobehavioral alterations in rats: attenuation by N-acetylcysteine. *Experimental Brain*.

76) **kilanowicz A.N.N.(2003).** The role of glutathione in metabolism A., sapota A.N.D.R.Z.E. and darago A.D.A.D of selected dimethylanaphthalenes in rat , *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 16(3): 265 — 270.

L

77) **Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. (2010).** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health /*Pharmacogn rev.* 2010; 4 (8): 118-126.Doi: 10.4103/0973-7847.70902.

78) **Lullmann – Rauch R., (2008).** Histologie De Boeck supérieur. P : 404.

79) **Lin MT and Beal MF (2006).** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nat* 787-95.

80) **Lahouel A, Kebieche M, Lakroun Z, Rouabhi R, Fetoui H, Chtourou Y, Zama D, Soulimani R (2016).** Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic low dose exposure of persistent organic pollutants mixture in adult female rat. *Environmental Science and Pollution Research*. Doi: 10.1007/s11356-016-6913-9.

81) **Liu Y, Fiskum G and Schubert D (2003).** Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *Journal Neurochem* 80: 780-7870.

M

82) **Maheul PLOTON (2018).** Impact de la phosphorylation de fxr par la pka sur son activité transcriptionnelle et sur la régulation de la néoglucogénèse hépatique, Thèse De Docteur De L'université De Lille.

83) **Margaret E and Stephen J. Genuis(2012).** Environmental Determinants of.

84) **Maiza A., Aribi N., Smaghe G., Kilani-Morakchi S., Bendjedid M & Soltani N. (2013).** Sublethal effets on reproduction and biomarkers by spinosad indoxacarb in cockroaches *Blattella germanica*. *Bulletin. Insectol.* 66 (1): 11-20).

85) **Mekerssi Imene, Bouterfas Zina (2018) .**Toxicité hépatique induite par l'exposition des Lapins au phosalone et effet opposé d'un flavonoïde: quercétine, MEMOIRE DE MASTER, chapitre 2, p12 :P32.

86) **Migdal C., Serres M. (2011).** Reactive oxygen species and oxidative stress/*Med Sci.* 27

Références bibliographiques

(4): 405– 412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>.

87) Mohajeri SA (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review. *Hum Exp Toxicol* 30(9): 1119-1140.

88) Moussaoui O. (2010). Biodégradation des pesticides : Etude comparative des activités bactériennes et fongiques .Thèse de magister, Ecole nationale polytechnique, Alger. Algérie.

89) Myer P., (1982). Physiologie humaine .Masson. Paris.p :113-118.

90) Mohammadkhani N., Heidari R., (2008). Water stress induced by polyethylene glycol 6000 and sodium chloride in two corn cultivars. *Pak. J. Biol. Sci.* 11(1):92-97.

91) Maero Elizabeth & Anguiano Olga L. (2018). Efecto de la exposición al insecticida clorantraniliprol sobre biomarcadores de estrés oxidativo en adultos de *Cydia pomonella* (Lepidoptera: Tortricidae). *Revista de la Sociedad Entomológica Argentina*.

N

92) Neche Zidouma (2019). Evaluation de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Mélissa officinalis* diplôme de Master Académique, chapitre 1(page 2,3) ; P8,9.

93) Negi R., Pande D., Kumar A., Basu S., Khanna R.S., (2011). et al . In-vivo Oxidative DNA damage, Protein Oxidation and Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative stress in Preterm Low Birth Weight Infants/*Journal of Medical Sciences.* 2011;11: 77-83. Doi: 10.3923/jms.2011.77.83.

O

94) Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2016). Résidus de pesticides dans L'alimentation et risques sanitaires.

95) Oloyede A., Okpuzor J., Omidiji O., and Odeigah P. (2011). Evaluation of sub-chronic oral toxicity of Joloo: A traditional medicinal decoction, *Pharmaceutical Biology.* 49(9): 936–941.

P

Références bibliographiques

- 96) Pandey SP and Mohanty B (2015).** The neonicotinoid pesticide IMD and the DTC fungicide mancozeb disrupt the pituitary-thyroid axis of a wildlife bird *Chemosphere*. MAR 122(2): 27-34.
- 97) Paraf A., Rautureau J., (1973).** Foie, voies biliaires pancréas JB. baillière.Paris.p:19-3.
- 98) Physiologie du lobule hépatique (2003).** [7-005-A-12] Jean-Yves Scoazec : Professeur des Universités, praticien hospitalier, Laboratoire central d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Édouard Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03 France.
- 99) Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. (2008)** .Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health /*Int J Biomed Sei.* 4 (2): 89 -96.
- 100) Piechota-Polanczyk A., Fichna J.(2014)** .The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases /*Pharmacol J. Naunyn-Schmiedeberg.* 2014; 387 (7) ; 605-620.
- 101) Poirier, J., Coujard, R., & Racadot, J. (1980).** Précis d'histologie humain. Presses Université Lava.
- 102) Powers S.K., Jackson M.J. (2008).** Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production/ *Physiological Reviews.* 2008; 88 (4):1243-1276. Doi:10.1152 / physrev.00031.2007.

R

- 103) RAPPAPORT AM (1958).** The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anat Rec* 130: 673-689.
- 104) Rodriguez ME, Martinez F, Espinosa M, Maldonado S (2016).** Mitochondrial Dysfunction in the Hippocampus of Rats Caused by Chronic Oxidative Stress. *Neuroscience* 08-018.
- 105) Rouabhi R, Gasmi S, Boussekine S, Kebieche M (2015).** Hepatic oxidative stress induced by zinc and Opposite effect of selenium in oryctolagus cuniculus. *Journal Environ Anal Toxicol* 5: 289-298.
- 106) Rjeibi I (2016).** Oxidative damage and hepatotoxicity associated with deltamethrin in rats: The protective effects of Amaranthus spinosus seed extract. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 84(8): 853-860.

S

- 107) Saoudi, M., Messarah M., Boumendjel A., Jamoussi K., El Feki A., (2011).** Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 74: 1765.
- 108) Santo A., Zhu H., Li Y. R. (2016)** .Reactive Oxygen Species/*Cell Med Press* .2016; 2(4):245–263, <http://dx.doi.org/10.20455/ros.847>.
- 109) Scassellati SG, Moretti M, Villarini M, Angeli G, Pasquini R, Monarca S, Scarselli R, Crea MG and Leonardis C (1994).** An evaluation of toxic and genotoxic risk from work-related exposure to chemical0.
- 110) Site d'internet Scientific Bouguendous Rachida.**
- 111) Soderlund, D. M.; Clark, J. M.; Sheets, L. P.; Mullin, L. S.; Piccirillo, V. J.; Sargent, D.; Stevens, J. T.; Weiner, M. L.,(2002).**Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity:
- 112) Szalay J. (2016).**What Are Free Radicals? /Live Science Contributor.

T

- 113) Tabet F. & Touyz R M. (2007).** Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, and Vascular Biology in Hypertension. *Comprehensive Hypertension*, 337–347.
- 114) Tabet F. & Touyz R M. (2007).** Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, and Vascular Biology in Hypertension. *Comprehensive Hypertension*, 337–347.
- 115) Talts, U.; Fredriksson, A.; Eriksson, P., (1998).**Changes in behavior and muscarinic receptor density after neonatal and adult exposure to bioallethrin. *Neurobiology of aging* 19, (6), 545-552.
- 116) Testud F and Grillet JP (2007).** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle. 16-059-C-15.
- 117) Testud F (2014).** Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement. EMC-Toxicologie-Pathologie. dio: 10.1016/S1877-7856(13)62786-5.

Références bibliographiques

118) Terayama H, Endo H, Tsukamoto H et al (2016). Acetamiprid Accumulates in Different Amounts in Murine Brain Regions. *Inter Journal Environ Res Public Health*. Doi : 10.3390/ijerph13100937.

119) Thomson, A. B. R. & Shaffer, E. (2000). First principles of gastroenterology : the basis of disease and an approach to management, 3e éd. Canadian Association of Gastroenterology, AstraZeneca Canada Inc., 662 p.

120) Toumi H (2013) Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*. These doctrat. 208p.

U

121) 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* 9-14.

V

122) Valko M., Rhodes C J., Moncol J., Izakovic M. & Mazur M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, (1), 1–40.

123) Villarini M ., Moretti M ., Pasquini R., Scassellati_Sforzolini G., Fatigoni C ., Sivano Monarc M.M & Rodriguez A.V .,(1998) In vitro genotoxic effects of the insecticide deltamethrin in human peripheral blood leukocytes ; DNA damage (comet assay) in relation to the induction of sister chromatid exchanges and micronuclei . *Toxicologie* ,130_129_139.

W

124) Wang, S.; Shi, N.; Ji, Z.; Pinna, G.,(2002). [Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain]. *Zhonghua laodong wei sheng zhi ye bing za zhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* 20, (3), 173-176.

Références bibliographiques

125) Wilfried Queyrel., 2012. Thèse de doctorat Modélisation du devenir des pesticides dans Les sols à partir d'un modèle agronomique : Évaluation sur le long terme 16 :275. Shafer, T. J.; Meyer, D. A.; 2005. Crofton, K. M., Developmental neurotoxicity of pyrethroid.

Y

126) Yadav R.B ., Sampath R.R & Sharma V .P.,(2001) .Deltamethrin treated bednets for control of malaria transmitted by Anopheles culicifacies (Diptera :Culicidae) in Indi.J .Med .Entomol .,38,613_622 .

127) YOULA AMIRA (2017). Contribution à l'étude phytochimique des flavonoïdes chez L'espèce (*Melissa Officinalis* L.) et évaluation de leur pouvoir Antibactérien. P23.

Z

128) zegarac j.p., (2017). phd. oxidative stress: effects on lipids, proteins, and dna/bioanalytical testing and research laboratories.brunswick labs.

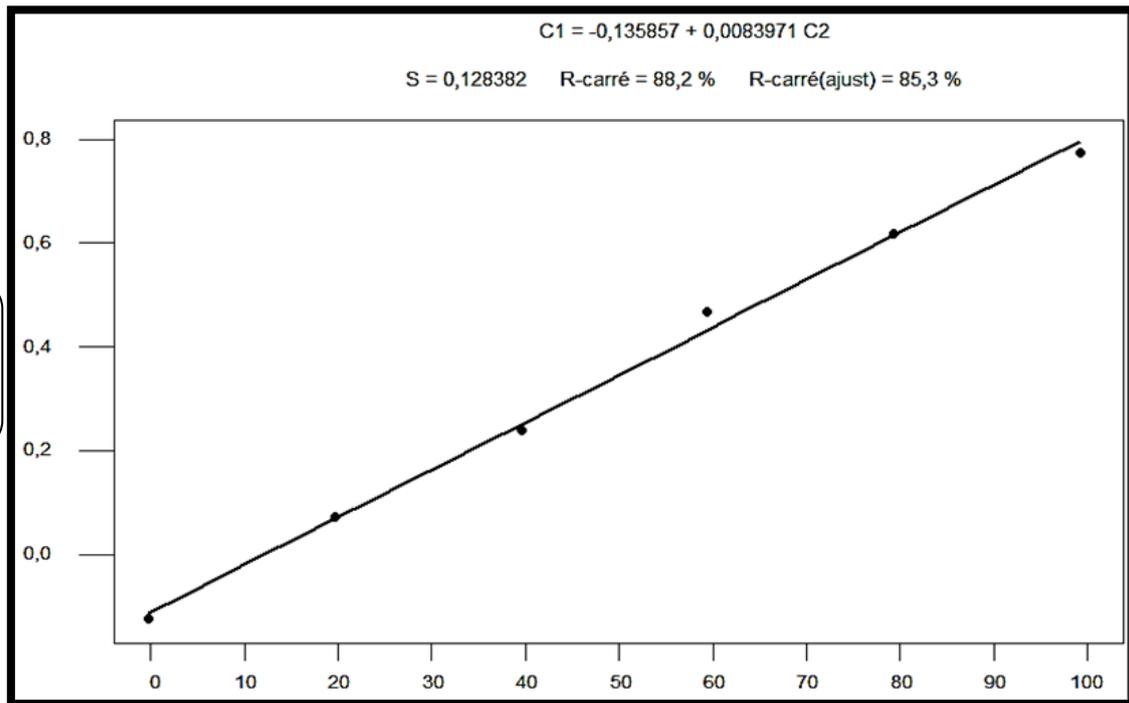
129) zouaoui sarra, soltani khadidja (2018).hépatotoxicité de dioxyde de titane tio₂-np_s chez les rats et l'effet de diféroluoyl-méthane., mémoire master p11-12.

Annexes

Annexe 01 :

Courbe d'étalonnage pour dosage des protéines

Tubes	1	2	3	4	5	6
Solution mère de L'Albumine (ul)	0	20	40	60	80	100
Eau distillé (ul)	100	80	60	40	20	0
Réactif BBC(ul)	4	4	4	4	4	4



Absorbance (595nm)

Quantité des protéines (µg/ml)

Tableau/Figure (C). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines

4. Matériels et appareils utilisée

- Eau distillée.
- TCA (Trichloro acétique).
- Anthrone.
- Acide sulfurique.
- Acide orthophosphorique (à 85%).

- Vanilline.
- BBC (Bleu Brillant de Coomassie).
- Ether.
- Chloroforme.
- Ethanol (à 95%).
- BSA (Albumine sérum de boeuf).
- Glucose.
- Huile de tournesol.
- Sodium phosphate dibasique.
- ASS (Acide sulfosalicylique).
- Sodium phosphate monobasique.
- Tris.
- HCl.
- NaOH.
- Méthanol absolu.
- EDTA (Acide éthylène diaminetétracétique).
- DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobénzoïque).
- Centrifugeuse (SELECTA).
- Balance analytique
- Balance de précision (KERN).
- Etuve (HERAEUS).
- pH mètre.
- Agitateur magnétique (WITEG).
- Matériel de dissection.
- Centrifugeuse sigma 1-15.