

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOUT 1955 - SKIKDA



Faculté des sciences
Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Mémoire Présenté en Vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière: Science Biologique
Option: Biochimie Appliquée

Intitulé

**Effet hépato-protecteur de l'extrait de la plante
Cupressus sempervirens L. chez les rats intoxiqués par un
pesticide.**

Présenter par:

- M^{elle} Boulabaiez Rayane
- M^{elle} Daiboun Sahel Ines
- M^{elle} Djouiria Sarra
- M^{elle} Louaar Ghada

Membre de jury:

Basli Abd El Kader	MCA	Président	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Mellahi Lamia	MAA	Directeur de mémoire	Université du 20 Août 1955 – Skikda
Nadji Safia	MCB	Examineur	Université du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2021/2022

Remerciement

Avant tout, nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminés et ouvert les voies du savoir et pour nous avoir accordé la volonté et le courage pour élaborer notre travail.

Au terme de ce modeste travail nous tenons tous particulièrement à témoigner notre profonde gratitude à notre encadreur Madame

«Mallahi Lamia» de nous faire orienter et partager ses connaissances qui ont été très utiles et pour ses précieux conseils et encouragements.

Nous remercions et saluons vivement nos membres de jury Monsieur «Basli Abdelkader», d'avoir accepté de présider le jury de soutenance, hommage respectueux,

Nous souhaitons adresser nos remerciements à Madame «Nadji Safia», qui a bien voulu examiner ce travail. Ces remarques nous seront d'une grande utilité.

Nous tenons évidemment à remercier l'ensemble d'équipe de laboratoire du hall technologique de l'université 20 août 1955, et le laboratoire de la région ASL Skikda (Sonatrach) pour leur disponibilité, leur conseils et leur confiances.

Un grand merci à l'ensemble des enseignants-chercheurs du département de la SNV en générale et en particulier à l'encadrant Mr «Aouzal Badis». Enfin, nous remercions tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas. A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère (NADIA) qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.

A mon père (KAMAL) pour ses encouragements incessants et son soutien moral aux moments difficiles qui furent pour moi les meilleurs gages de réussite.

Que Dieu les protège et que ce travail soit la preuve modeste d'une reconnaissance infinie et d'un profond amour pour eux.

A ma chère sœur : Khaoula

A mon chère frère : Mouhamed Ayoub

A toute ma très chère famille.

A mes chères amies : Chaima, malak, Rayan.

A mon trinome Ghada, Sara et Ines pour les moments de joie partagés ensemble

A tous les enseignants qui ont participé à ma formation depuis que j'ai commencé mes études.



Dédicace

A mes chers parents; mon père Saad et ma mère Louiza , pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. A mes chères sœurs Lamia et Nawel pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mon cher frère Adel, mon beau frère Lamine pour leur appui et leur encouragement

A mes petits bouts de sucre, mes neveux Adem et Anes; à mes nièces Arwa et Iline.

A mes meilleures amies Khouloud et Imène pour son aide dans les moments difficiles

A mon trinome Ghada, Sara et Rayene pour les moments de joie partagés ensemble.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.



Dédicace

Je remercie en premier lieu Allah le miséricordieux de m'avoir donnée la force, volonté et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail :

.A ma chère mère source d'amour et d'affection Zaina Bouchehite qui m'a toujours témoigné son sacrifice et sa bénédiction dans les moments les plus importants de ma vie.

.A mon très chère père Rachid qui m'a toujours soutenu et aidé , il était toujours à mes côtés , depuis mon enfance pour que je réussisse .

Que Allah les gardes et les protèges .

A ma petite sœur : Razika

A mon fiancé : Moustafa

A tous les membres de ma famille

A ma trinôme: Ines, Ghada, Rayane

Mes camarades de la promotion de la classe de 2ème année master biochimie appliquée

A tous les personnes que j'aime y



Dédicace

Je remercie en premier lieu Allah le miséricordieux de m'avoir donné la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'études.

Je dédie ce modeste travail :

A mon cher père absent dans ce monde, présent dans mon cœur, j'espère que , du monde est sien maintenant , il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille

A ma très chère mère, sans elle rien n'aurait pu être fait .Elle m'a donné sans rien en retour. Elle m'a encouragé, conseillé et soutenu dans mes moments les plus difficiles durant ma vie

A mes chers frères et mes chères sœurs et leur enfant

A mes oncles spécialement Rabah merci beaucoup

A ma chère Tante Rachida qu'à ma beaucoup aidée pendant toute ma durée d'étude

A ma puce, ma copine Aya

A mes amies Abir , INES

A ma trinôme Inès, Sara, Rayane

A mon adorable chat Minou

A toute ma famille LOUÏS et REKAB



Résumé :

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

Le cyprès vert *Cupressus sempervirens* L. est le plus répandu appartenant à la famille des cupressacées. L'extrait éthanolique est obtenu par macération, le rendement est de 13%. La teneur en polyphénols totaux déterminée par le réactif de folin-ciocalten est de 63.125 µg EAG/ mg ES. Les flavonoïdes ont été évalués par la méthode du trichlorure d'aluminium, leur teneur est de 17.75 µg EQ/mg ES. L'activité antioxydante a été évaluée par la méthode de réduction du radical libre DPPH, IC50 a été estimée à 70 µg/mg.

L'étude in vivo a porté sur 36 rats wistar répartis en 6 lots, le premier contient 5 rats sert de témoin(G1), le second contient 5 rats exposés au extrait de la plante *Cupressus sempervirens* L. par voie orale à dose de 100mg/kg/jour (G2), et le 3^{ème} lot contient 5 rats exposés au extrait de la plante a dose de 200mg/kg/jour (G3), et le 4^{ème} lot contient 7 rats exposés au deltaméthrine à dose de 15 mg/kg/jour (1/10 DL50, DL50 est 150 mg/kg/jour) (G4), et le 5^{ème} lot contient 7 rats exposés a une combinaison deltaméthrine plus la dose 100mg/kg/jour de la plante (G5), et le dernier lot contient 7 rats exposés a une combinaison deltaméthrine plus la dose 200mg/kg/jour de la plante (G6).

Les résultats de ce travail montrent qu'une diminution significative de poids corporel des rats traités par la deltaméthrine.

- L'étude de quelques paramètres biochimiques et hématologiques indique une augmentation significative de la concentration du glucose, cholestérol, albumine, calcium et de l'activité des transaminases TGO et TGP, tandis qu'une diminution de taux des protéines, le même résultat dans les lots traités par la plante sauf que la plante augmente les protéines totales, ainsi, une augmentation significative de nombre des globules blancs dans tous les lots traités, ainsi une perturbation du taux d'hématocrite tandis que le nombre des globules rouges ne change pas, par contre il y a une diminution de ce dernier et du taux d'hémoglobine chez les rats traités par la plante.
- L'étude des coupes histologiques du foie montre des altérations au niveau des tissus des rats intoxiqués par la deltaméthrine.

La présente étude révèle que l'exposition au deltaméthrine a eu des effets toxiques au niveau des paramètres mentionnés précédemment, la supplémentation de *Cupressus sempervirens* L. a améliorée certains de ces paramètres étudiés.

Mots-clés : *Cupressus sempervirens* L. deltaméthrine, effet protecteur, polyphénols, flavonoïdes, DPPH.

الملخص ::

الهدف من العمل هو تقييم السمية المحتملة للدلتامثرين والتأثير الوقائي لعقار *Cupressus sempervirens* L. على وظائف الكبد لجرذان wistar والتي تتناسب تمامًا مع دراسات السمية.

السرو الأخضر (*Cupressus sempervirens* L.) هو الأكثر انتشارًا الذي ينتمي إلى عائلة Cupressaceae أما المستخلص الإيثانولي الذي تم الحصول عليه بالنقع فتبلغ المردود 13 % .محتوى البوليفينول الكلي الذي يحدده كاشف فولين سيوكالتين هو 63.125 µg EAG/ mg ES. تم تقييم مركبات الفلافونويد بطريقة ثلاثي كلوريد الألومنيوم ، وكان محتواها / 17.75 µg EQ / mg ES. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة من خلال طريقة تقايل الجذور الحرة DPPH ، وقدرت IC50 بـ 70 µg / mg . اشتملت الدراسة في الجسم الحي على 36 فأر من الفئران مقسمة إلى 6 دفعات ، الأولى تحتوي على 5 فئران تعمل كشاهدة (G1) ، والثانية تحتوي على 5 فئران تمت معالجتها بمستخلص نبتة *Cupressus sempervirens* L. عن طريق الفم بجرعة 100 ملغ / كلغ / . يوم (G2) ، وتحتوي الدفعة الثالثة على 5 فئران تعرضت للمستخلص النباتي بجرعة 200 ملغ / كلغ / يوم (G3) ، وتحتوي الدفعة الرابعة على 7 فئران تعرضت للدلتاميثرين بجرعة 15 ملغ / كلغ / يوم (1/10 LD50) ، LD50 هو 150 ملغ / كلغ / يوم (G4) ، وتحتوي الدفعة الخامسة على 7 فئران تعرضت لمزيج من مادة الدلتاميثرين بالإضافة إلى الجرعة ملغ / كلغ / يوم من النبات (G5) ، وتحتوي الدفعة الأخيرة على 7 فئران تعرضت لمزيج من مادة الدلتاميثرين بالإضافة إلى جرعة 200 ملغ / كلغ / . يوم من النبات (G6)

تظهر نتائج هذا العمل انخفاض معنوي في وزن الجسم عند الفئران المعالجة بالدلتامثرين - . تشير دراسة بعض المتغيرات البيوكيميائية والدموية إلى زيادة معنوية في تركيز الجلوكوز والكوليسترول والألبومين والكالسيوم ونشاط الترانساميناسات TGO و TGP ، بينما انخفاض في مستويات البروتين نفس النتيجة في الدُفعات المعالجة بالنبات فيما عدا أن النبات يزيد البروتينات الكلية ، و كذلك زيادة كبيرة في عدد خلايا الدم البيضاء في جميع الدُفعات المعالج ، و حدوث اضطراب في مستوى الهيماتوكريت بينما لا يتغير عدد خلايا الدم الحمراء ، من ناحية أخرى ، هناك انخفاض في الأخير ومستوى الهيموجلوبين في الفئران المعالجة بالنبات . أظهرت دراسة المقاطع النسيجية للكبد حدوث تغيرات في أنسجة الفئران التي تسممها الدلتامثرين . كشفت الدراسة الحالية أن التعرض للدلتامثرين له تأثيرات سامة على مستوى المتغيرات المذكورة سابقاً ، فقد حسنت مكملات *Cupressus sempervirens* L. بعض هذه المعايير المدروسة.

الكلمات الرئيسية : *Cupressus sempervirens* ، deltamethrin ، التأثير الوقائي، البوليفينول، الفلافونويد، DPPH.

Summary:

The objective of the work is the evaluation of the potential toxicity of deltamethrin and the protective effect of *Cupressus sempervirens* L. on the liver function of wistar rats which are perfectly suited to toxicological studies. The green cypress (*Cupressus sempervirens* L.) is the most widespread belonging to the Cupressaceae family. The ethanolic extract obtained by maceration, the yield is 13%. The content of total polyphenols determined by the folin ciocalten reagent is 63.125 μg EAG/mg ES. The flavonoids were evaluated by the aluminum trichloride method, their content is 17.75 μg EQ/mg ES. The antioxidant activity was evaluated by the method of reduction of the free radical DPPH, IC50 was estimated at 70 $\mu\text{g}/\text{mg}$.

The in vivo study involved 36 wistar rats divided into 6 batches, the first contains 5 rats serves as a control (G1), the second contains 5 rats exposed to the extract of the plant *Cupressus sempervirens* L. orally at a dose of 100mg /kg/day (G2), and the 3rd batch contains 5 rats exposed to the plant extract at a dose of 200mg/kg/day (G3), and the 4th batch contains 7 rats exposed to deltamethrin at a dose of 15mg /kg/day (1/10 LD₅₀, LD₅₀ is 150 mg/kg/day) (G4), and the 5th batch contains 7 rats exposed to a combination deltamethrin plus the dose 100mg/kg/day of the plant (G5), and the last batch contains 7 rats exposed to a deltamethrin combination plus the 200mg/kg/day dose of the plant (G6).

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

- The study of some biochemical and hematological parameters indicates a significant increase in the concentration of glucose, cholesterol, albumin, calcium and the activity of transaminases TGO and TGP, while a decrease in protein levels, the same result in the batches treated with the plant except that the plant increases the total proteins, thus, a significant increase in the number of white blood cells in all the treated batches, thus a disturbance of the hematocrit level while the number of red blood cells does not change, on the other hand, there is a decrease in the latter and in the hemoglobin level in the rats treated with the plant.
- The study of histological sections of the liver shows alterations in the tissues of rats poisoned by deltamethrin. The present study reveals that exposure to deltamethrin had toxic effects at the level of the parameters mentioned previously; the supplementation of *Cupressus sempervirens* L. improved some of these parameters studied.

Keywords: *Cupressus sempervirens*, deltamethrin, protective effect, polyphenols, flavonoids, DPPH.

Liste des abréviations :

ALAT : Alanine aminotransferase

ALB : albumine

AlCl₃ : Trichlorure d'aluminium

ALKP ou PAL : phosphatase alcaline

ASAT : Aspartate aminoTransferase

ATP : d'adénosine triphosphate

ATPase : Adénosine triphosphate

BHA : 3.5-ditertiobutyl-4-hydroxytoluène

BHT : 3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole

C° : degré Celsius

Ca⁺² : Calcium

CL : concentration létale

CL50 : Concentration létale 50

Cu⁺² : Cuivre

DL : dose létale

DL50 : Dose létale 50

DLT : Deltaméthrine

DM : Deltaméthrine

DILI : l'hypatotoxicité induit par les médicaments

DPPH : 2-2 diphenyl- 1- picrylhydrazyl.

DSET : La dose sans effettoxique

EDTA : Éthylène diamine Tetra – acétate

FNS : Numérotation fer sanguin

g : Gramme

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GAPDH : La glyceraldéhyde-3-phosphate-dehydrogénase

GR : Globule rouge

h : heure

H₂O : L'eau

HB : Globule blanc

HB : hémoglobine

HT : hématocrite

IC50 : La concentration inhibitrice médiane

K⁺ :Potassium

Kg : Kilogramme

L : Litre

LDH : Le lactate déshydrogénase

m³ : Mètre cube

MDH : malte déshydrogénase

Mg⁺ : Magnésium

Na⁺: Sodium

NACL : chlorure de sodium

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide

NFM : l'effet inhibiteur de Cholinestérase sur les sites neuroeffecteur dans la médullosurrénale menant à l'hypersécrétion d'adrénaline.

PH : Potentiel hydrogène

Rdt : rendement d'extraction

ROS : Superoxydedismutase

T° : Degré température

TG : Triglycérides

TGP: L'alanine amino transférase

TGO : Glutamate oxaloacetate-transaminase

Zn⁺²: Zinc

Liste des figures

N°	Le titre	Page
01	Aire de répartition du <i>Cupressus sempervirens</i> L.	02
02	L'arbre de <i>Cupressus sempervirens</i> L. A- <i>Cupressus sempervirens</i> « horizontalis », B- <i>Cupressus sempervirens</i> « pyramidalis ».	03
03	Cyprès vert (<i>Cupressus sempervirens</i> L.)	04
04	Structure de base de flavonoides	
05	Structure chimique des pyréthrinoïdes	
06	Structure chimique de la deltaméthrine	13
07	Anatomie générale du foie	16
08	Schéma de la structure d'un lobule hépatique	17
09	Carte géographique montant la région d'Om Tob, Skikda	20
10	La partie arienne des <i>Cupressus sempervirens</i> L.	21
11	La poudre	21
12	Préparation du pesticide	21
13	Rats Wistar	22
14	Les cages en plastique des rats	22
15	Les différentes étapes de l'extraction ; A- Macération dans une solution éthanolique, B- Filtration, C- Evaporation a base pression dans un évaporateur rotatif	23
16	Structure du 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH).	25
17	Le protocole d'expérimentation	26
18	Conservation des organes dans le formol	27
19	L'automate de l'FNS (modèle sysmex)	28
20	La centrifugeuse et l'automate du laboratoire utilisée,	29
21	la préparation des cassettes	29
22	L'automate pour la circulation	29
23	Etape de l'enrobage	30
24	Technique de préparation des coupes sur les lames A- le microtome B- le bain marie	30
25	L'étuve	30
26	les étapes de coloration	30
27	Les étapes de montage	31
28	Extrait brut de la plante médicinale <i>Cupressus sempervirens</i> L.	32

29	Courbe d'étalonnage (acide gallique) du dosage des polyphénols totaux	33
30	Courbe d'étalonnage (Quercétine) du dosage des flavonoïdes.	34
31	Variation du poids corporel (g) chez les rats témoins et les rats traités pendant 30 jours de traitement (n°=36).	36
32	Variation de la concentration sérique de la glycémie (g/l) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°=36).	37
33	Variations de la concentration sérique des taux de Cholestérol et de triglycéride (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°= 36).	39
34	Variations de la concentration sérique du taux des protéines (g/L) et d'albumine (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°= 36).	40
35	Variations de la concentration sérique des TGP et des TGP (U/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30j de traitement (n°= 36)	42
36	Variation de la concentration sérique de calcémie (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30j de traitement (n= 36).	43
37	Variations de le nombre de GB ($X10^3/\mu\text{L}$) et GR ($X10^6/\mu\text{L}$) chez les rats témoins et les rats traités après 30 j de traitement (n°=36).	45
38	La variation du taux de HB (g/dl) et d'HT% et chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°=36).	45
39	Les coupes histologiques du foie des rats étudiés. Grossissement X10	48

Liste des tableaux

N°	Le titre	N° page
I	Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la deltaméthrine	12
II	Caractéristiques de l'extrait brut obtenu par macération de la plante <i>Cupressus sempervirens</i> L.	32
III	IC 50 De l'extrait et du standard.	35

Sommaire

Page

Résumé

الملخص

Abstract

Liste des Figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Introduction	01
Chapitre I :<i>Cupressus sempervirens</i> L.	03
I. La famille de cupressacées	03
II. <i>Cupressus sempervirens</i> L.	03
III. Taxonomie.....	03
IV. Répartition géographique	04
➤ Dans le monde	04
➤ En Algérie	04
V. Description de la plante	04
➤ Les feuilles	05
➤ Écorce.....	05
➤ Les fleurs	05
➤ Les cônes	05
➤ Les graines.....	06
VI. Caractéristiques écologiques	06
➤ Température :	06
➤ Sol :	06
➤ Altitude :	06
➤ Précipitation :	07
VII. Composition biochimique :	07
VII.1. Polyphénols.....	07
VII.2. Flavonoides.....	07
VII.3. Tanins.....	08
VII.4. L'huile essentielle.....	08
VIII. Utilisation.....	09
Chapitre II : Les Pesticides	09
I. Définition	09
II. Classification des pesticides :	09
III. Classification selon la nature de la cible :	09

IV. Classification selon la famille chimique	10
V. Modes d'expositions aux pesticides	10
VI. Toxicité des pesticides	10
. Toxicité aigüe :	10
Toxicité chroniques	11
V. Les pyréthrinoïdes	11
V.1 Définition :	11
V.2 Structure chimique	11
V.3 Classification des pesticide pyréthrinoïdes	11
VI. Deltaméthrine	12
VI.1 Définition	12
VI.2 Propriété physico-chimique de la deltaméthrine :	12
VI.3 Toxicocinetique de la delthamethrine	13
VI.4 Mode d'action de la deltaméthrine :	14
VI.5 Utilisation	14
VI.6 Toxicité subchronique et chronique	15
Chapitre III : le foie	16
I. Anatomie	16
II. Histologie	16
III. Cellules hépatiques	17
III.1. Cellules parenchymateuses:	17
III.1. Cellules non parenchymateuses	17
IV. Fonctions du foie	17
➤ Fonction sécrétoire exocrine (la bile)	18
➤ fonction antitoxique	18
VII. Hépatotoxicité de deltaméthrine	18
VIII. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité	19

Matériel et méthodes

I.1	Matériel	20
I.1.1	Matériel végétal	20
I.1.3	Matérielles chimique	21
I.1.2	Matériel animale	22
I.1.2.1	Rat wistar	23
I.1.2.3	Condition d'élevage	23

I.1.4	Matérielles et produits de laboratoire utilisés	23
I.2	Méthodes.....	23
I.2.1	Préparation de l'extrait brut par macération.....	23
I.2.1.1	Dosage des polyphénols totaux.....	24
I.2.1.1.1	Principe de la réaction	24
I.2.1.1.2	Mode opératoire	24
I.2.1.1.3	Expression des résultats	24
I.2.1.2	Dosage des flavonoïdes totaux.....	24
I.2.1.2.1	Principe de la réaction	24
I.2.1.2.2	Mode opératoire	24
I.2.1.2.3	Expression des résultats	24
I.2.1.3	L'activité anti- oxydante DPPH radical libre	24
I.2.1.3.1	Principe de la réaction	25
I.2.1.3.2	Instrument utilisés	25
I.2.1.3.3	Réactifs utilisés	25
I.2.1.3.4	Mode opératoire	25
I.2.1.3.4.1	Préparation de la DPPH.....	25
I.2.1.3.4.2	Procédure	25
I.2.2	Traitement des rats.....	25
I.2.3	Prélèvement sanguin et récupération des organes	26
I.2.3.1	Prélèvement sanguin	26
I.2.3.2	Prélèvement d'organes.....	27
I.2.4	Les paramètres biochimique	27
I.2.4.1	Glucose.....	27
I.2.4.2	Cholestérols.....	27
I.2.4.3	Triglecérides.....	28
I.2.4.4	L' Aspartate - Amino Transférase (ASAT/TGO) :	28
I.2.4.5	TGP	28
I.2.4.6	Albumine	28
I.2.4.7	Protéine.....	28

I.2.4.8	calcémie.....	29
I.2.5	les paramètres hématologique	30
I.2.6	Étude histologique	30
I.2.6.1	Fixation.....	30
I.2.6.2	La préparation des cassettes des tissus	30
I.2.6.3	La circulation.....	30
I.2.6.4	Inclusion	31
I.2.6.5	Les coupes	31
I.2.6.6	Coloration.....	31
I.2.6.7	Protocole de coloration des lames	32
I.2.6.8	Montage.....	32
I.2.6.9	Lecture.....	32
I.2.7	L'analyse statistique	32

Résultats et discussion :

I.	Le rendement d'extraction :.....	33
II.	Le poids corporel.....	33
III.	Teneur en composés phénoliques.....	33
III.1.	Teneur en polyphénols	33
III.2.	Teneur de flavonoïdes :	34
IV.	L'activité anti oxydante :	35
V.	Les paramètres biochimiques :.....	37
➤	Le Glucose:	37
➤	Triglycéride et Cholestérol :	38
➤	Protéine et Albumine :.....	41
➤	TGP et TGO :	41
➤	Calcémie :.....	44
VI.	les paramètres hématologique:.....	47
VII.	l'étude histologique	48
	Conclusion.....	51
	Références bibliographiques	53

Introduction

Introduction :

L'homme est l'un des êtres vivants composant la multitude des organismes de la biosphère. Il demeure exposé en permanence à de nombreuses agressions de natures diverses, en particulier les substances toxiques de son environnement tels que les pesticides. (Marek *et al.*, 2013).

Les pesticides, encore appelés produits phytosanitaires, sont des composés chimiques dotés de propriétés toxicologiques, utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les animaux ou les plantes jugés nuisibles aux plantations, ces substances sont considérées comme la troisième cause de pollution dans le monde (Multinger, 2005). Ils sont regroupés en trois grandes familles, les herbicides, les insecticides et enfin les fongicides (Ehrmann, 2012).

En outre, l'utilisation massive des pesticides durant les dernières décennies a provoqué de graves déséquilibres pour l'environnement et pour l'homme. Ces pesticides posent un véritable problème de santé publique, et pas seulement pour les utilisateurs, mais aussi pour la population générale (El Azzouzi, 2013). En effet, les effets de faibles quantités de pesticides, pendant des périodes longues posent de nombreux problèmes de santé. L'épidémiologie nous montre ainsi que les personnes exposées aux pesticides ont plus de risques de développer de nombreuses maladies que les autres : (cancer, problèmes d'infertilité, problèmes neurologiques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer etc) (Ben zidan, 2012).

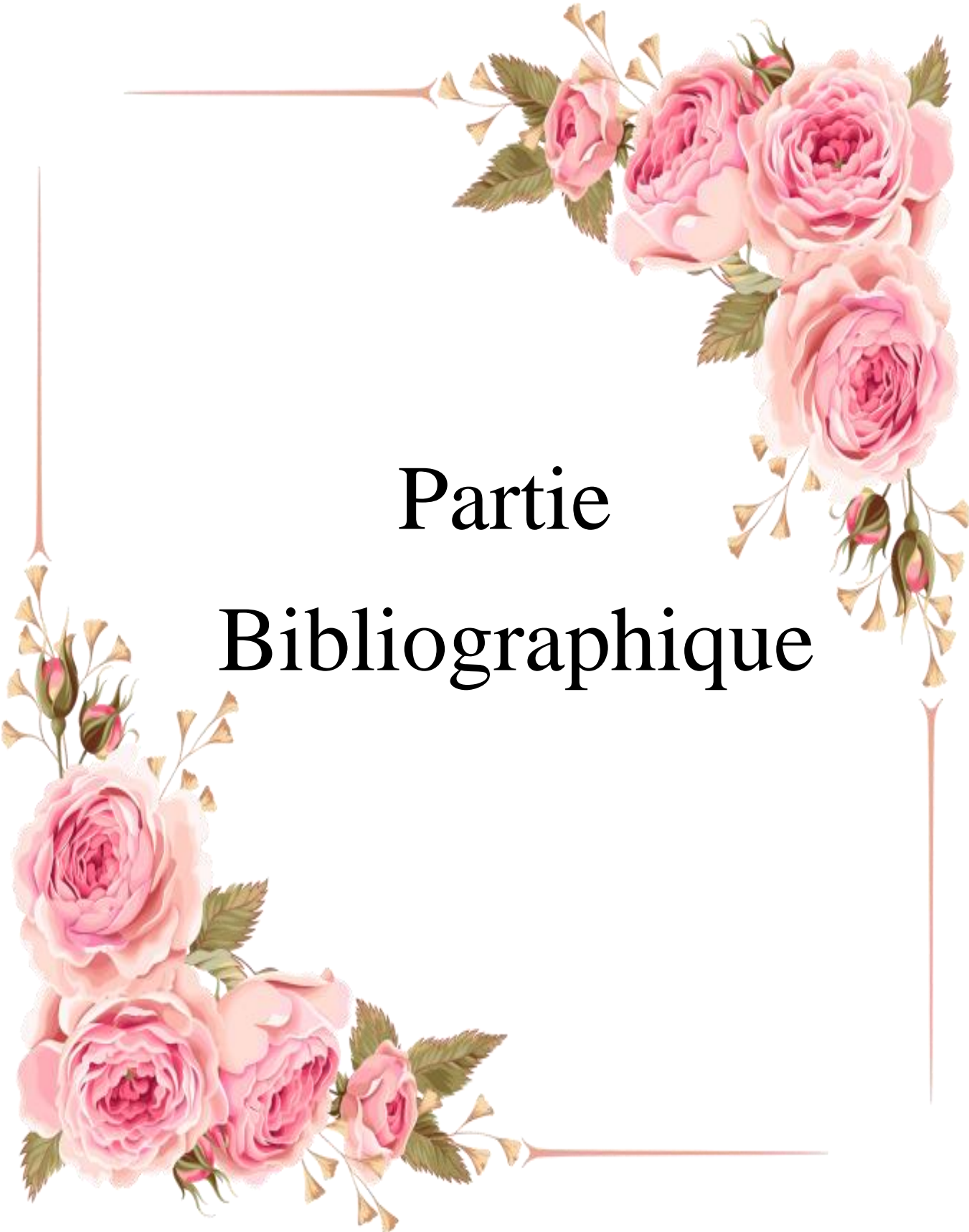
L'hépatotoxicité est le fait que certaines substances dites hépatotoxiques ou hépatotoxines, sont capables d'induire la destruction des hépatocytes (cellules du foie) ou des hépatopathies (dysfonctionnements du foie). Il existe des hépatoprotecteurs qui ont pour rôle de protéger les hépatocytes (Georges, 2006).

Les plantes médicinales sont largement utilisées pour la prévention et le traitement de diverses maladies, Ils sont aujourd'hui des sources de substances naturelles utilisées dans le traitement de nombreuses maladies (Abou *et al.*, 2015).

Cupressus sempervirens L. est un arbre d'ornement appartenant à la famille des Cupressacées. Il est originaire d'Amérique du Nord, en Afrique, au sud - Europe de l'Est et en Asie occidentale. Il a été utilisé pour les champs protégé du vent. *Cupressus sempervirens* L. est utilisé dans la médecine traditionnelle pour le traitement de la toux, le rhume, les infections parasitaires, l'inflammation, les hémorroïdes, et comme tonique forte des cheveux ; les fruits de la plante ont été utilisés traditionnellement pour guérir le diabète et comme antiseptique. Genre *Cupressus* est riche en flavonoïde qui sert de marqueur taxonomique pour la famille Cupressaceae (Nabawiya Aliibrahim *et al.*, 2007)

L'objectif de cette étude de la recherche scientifique nous mettrons en place une contribution pour évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait brut de *Cupressus sempervirens* L. in vivo chez le rat Wistar. Ce travail est divisé en deux parties essentielles. La première partie est consacrée à la synthèse

bibliographique et elle comporte trois chapitres : Le premier chapitre est consacré à une description de la plante étudiée (*Cupressus sempervirens* L.), Le deuxième chapitre concernant le pesticide, Le troisième chapitre concernant le foie .la deuxième partie est consacrée à la partie expérimentale et est partagée en deux chapitres : Le premier chapitre résume le matériel et méthode utilisée durant ce travail. Le deuxième chapitre est consacré aux résultats et discussion portant sur la présentation de nos résultats et leur interprétation en se basant sur ce qui était dit dans la conclusion.



Partie
Bibliographique

Chapitre 1

Chapitre I : *Cupressus sempervirens* L.

Les plantes médicinales sont des drogues végétales (**Farnsworth et al., 1986**), leurs extraits contiennent des produits végétaux dotés de composants pharmacologiquement actifs. Les principes actifs de l'extrait, qui, dans de nombreux cas, ne sont pas connus, sont susceptibles d'exercer leurs effets au niveau moléculaire et peuvent avoir, par exemple, des effets inhibiteurs sur les enzymes. Un seul constituant principal peut être actif ou, plus souvent, un mélange complexe de composants liés structurellement produit un effet combiné. Pour normaliser les préparations, on peut utiliser des constituants actifs connus ou des marqueurs (**Edzard et al., 2005**). L'utilisation des plantes, à des fins thérapeutiques, est rapportée dans les littératures antiques arabe, chinoise, égyptienne, hindou, grecque, romaine (**Rakhom et al., 2016**).

Pour désigner le soin par les plantes. Il semble néanmoins exister une distinction entre deux concepts :

- La phytothérapie dite « traditionnelle » ; qui reprendrait des usages ancestraux, empiriques et qui reposerait sur une approche holistique : elle utilise les effets de la plante totale sur l'individu dans sa globalité. (**Sofia, 2015**). S'il apparaît que cette distinction existe encore pour beaucoup, il n'en reste pas moins que la phytothérapie tend à évoluer, tradition et progrès scientifique présentant un bénéfice réciproque. (**Sofia, 2015**).
- La phytothérapie moderne ; elle s'appuierait sur des connaissances biochimiques, cherchant à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales. Elle aurait surtout recours à des produits d'origine végétale obtenus par extraction. (**Sofia, 2015**).

I. La famille de cupressacées :

La famille des Cupressacées, couvre tous les continents de la Terre, à l'exception de l'Antarctique, et compte environ 160 espèces réparties en 29 genres (**Poncet, 2021**). Cette famille est la plus fortement représentée à travers le monde appartient aux conifères, et constituent au sein des Gymnospermes. La distribution de cette famille est sous l'influence de facteurs divers : climat, sol, perturbations (catastrophes naturelles, exploitation humaine), etc. (**Bouyahyaoui, 2017**).

Ces plantes possèdent les feuilles opposées, verticillées et étroitement imbriquées, aciculaires ou squamiformes, et a appareil reproducteur mâle en forme de petit cône et appareil reproducteur femelle de plusieurs types, bractées et écailles totalement ou presque concrescentes en une pièce unique de 1-20 ovules, cône mûr ligneux, à écailles anguleuses formant écusson à l'extérieur, contiguës par leur marge. Elles contiennent des matières résineuses, et un principe amer, et fournissent des extraits employés en médecine. Leur bois est souvent utilisé dans l'industrie (**Halima, 2020**).

II. *Cupressus sempervirens* L.

Au début du siècle, des peuplements spontanés de Cyprès ont été découverts. Il y a eu le *Cupressus dupreziana* au Tassili et le *Cupressus atlantica*. Ces deux espèces ont été, à un moment confondu avec le *Cupressus sempervirens*, ce n'est qu'après des études botaniques approfondies qu'il y a eu différenciation des trois espèces. Cette différenciation c'est fait au cours du temps et serait due à l'influence du milieu climatique (Hireche et Ferhat,2019).

III. Taxonomie

D'après (Nichane, 2015) la classification du *Cupressus sempervirens* L. ci-dessous :

Règne : *Plantae*.

Embranchement : *Spermaphytes*.

Sous embranchement : *Gymnospermes*.

Classe : *Pinopsida*.

Ordre : *Pinales*.

Famille : *Cupressaceae*.

Genre : *Cupressus*.

Espèce : *Cupressus sempervirens* L.

IV. Répartition géographique

➤ Dans le monde :

La distribution du genre *Cupressus* est sous l'influence de facteurs divers : climat, sol, perturbations (catastrophes naturelles, exploitation humaine). (Hireche et Farhat, 2019). Les boisés naturels de *Cupressus sempervirens* qui se trouvent en Anatolie du Sud, à Chypre, en Syrie, en Palestine, au Liban, en Cyrénaïque et dans les îles du sud-est de la Grèce. Des occurrences isolées sont signalées de la région d'Elburz aux montagnes du sud de l'Iran (Dahah, 2020). Ce genre comprend douze espèces. Répandue en Amérique du Nord, dans le bassin méditerranéen et dans les l'Asie tropicale à haute altitude. Trois espèces dans la flore nord-africaine, pour plus de commodité, appelé *Cupressus sempervirens*. Sont souvent confus, étant étroitement apparentés et similaires en apparence extérieure. Ces espèces globales incluent une espèce endémique marocaine *Cupressus atlantica* Gaussen, une espèce endémique algérienne *Cupressus dupreziana* A. Camus et *Cupressus sempervirens* L. avec cette dernière espèce en Tunisie comprenant trois variétés, *pyramidalis*, *horizontalis* et *numidica*, différant dans la direction des branches. (Hireche et Farhat, 2019)

➤ En Algérie :

Parmi les peuplements forestiers de l'atlas algérien qui nous intéressent ce sont bien les cupressinées. Ces dernières, se rencontrent sur les deux massifs de l'atlas algérien à des taux de recouvrement variables, soit en association avec d'autres végétaux ou bien formant des peuplements clairsemés et isolés. (Hireche et Ferhat, 2019). Le cyprès vert (*Cupressus sempervirens* L.) est le

plus répandu il offre une très grande diversité notamment en termes de forme et est utilisé à des fins ornementales, en brise-vent ou encore en tant qu'arbre forestier ; tandis que, le cyprès de Duprez (*Cupressus dupreziana* A. Camus) se rencontre naturellement dans le désert du Tassili N'Ajjer (Algérie) et représente une des espèces rares et menacées (**Figure 01 voir l'annexe**).

V. Description de la plante

L'arbre a une taille moyenne 20-30m. On distingue différentes formes de Cyprès qui par sélection, ont donné des variétés aujourd'hui bien distinctes, reproduites par bouturage. On distingue notamment une forme aux branches horizontales et houppier conique : *Cupressus sempervirens* « horizontalis » et une forme colonnaire qui forme un fuseau plus ou moins étroit : *Cupressus sempervirens* « pyramidalis » ou « stricta », (**Letreuch, 1991**), (**Figure 02**).

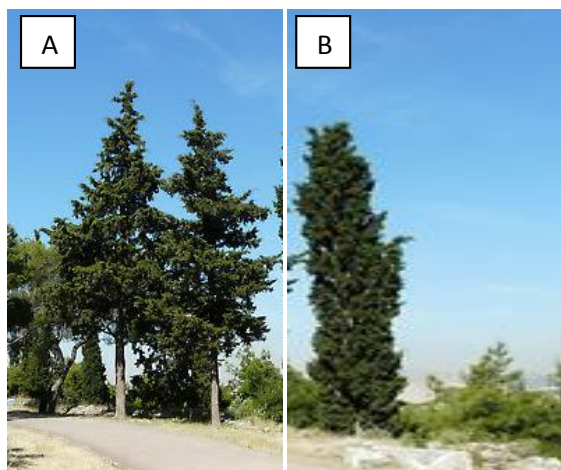


Figure 02 : L'arbre de *Cupressus sempervirens* L.

A- *Cupressus sempervirens* « horizontalis », **B-** *Cupressus sempervirens* « pyramidalis ».

➤ Les feuilles :

Cupressus sempervirens L. est un arbre à feuilles de forme d'écailles, triangulaires, persistantes et étroitement imbriquées sur les branches. Elles sont de couleur vert foncé opaque et présentent des glandes résinifères. (**Rebeix, 1999**), (**Figure 3**).

➤ Écorce :

Cette plante possédant une écorce Gris-rougeâtre lisse ou fendillée en long. (**Rebeix, 1999**) ; fibreuse et striée verticalement avec des crêtes filandreuses rassemblées par paires opposées décussées au bout des rameaux écailleux (**Dahah, 2020**).

➤ Les fleurs :

Il s'agit d'une plante monoïque, les fleurs mâles sont nombreuses et réunies sous forme d'inflorescence, en épis isolés de couleur jaune au sommet des branches. (**Rebeix, 1999**) et disposés sous forme de chatons ovoïdes, terminaux et déhiscent chargés en pollen. (**Dahah, 2020**). Les fleurs femelles sont des strobiles ligneux de couleur vert et brune, elles sont portées par des rameaux très courts mûrissant. (**Dahah, 2020**), (**Figure 03**).

➤ **Les cônes :**

Les fruits du cyprès sont de sorte de cône ovoïde de 20_ 25 mm de 3 à 4 cm de diamètre plus ou moins allongé (**Dahah, 2020**), d'une couleur vert brillant quand ils sont jeunes puis ils se lignifient et deviennent gris plombé ou brunes lorsqu'ils atteignent leur maturité (**Rebeix, 1999**). Ils ont une forme strobiles, globulaires, légèrement mucronées dans ces extrémités. (**Dahah, 2020**). Les cônes sont constitués de 8 à 14 écailles en forme de tête de clou polygonales, ils s'ouvrent à maturité pour laisser s'échapper les graines (**Dahah, 2020**), (**figure 03**).

➤ **Les graines :**

Quand les fruits deviennent mûrs, libèrent de très petites graines, de couleur brun clair et de forme irrégulières (**Boualouana, 2013**)

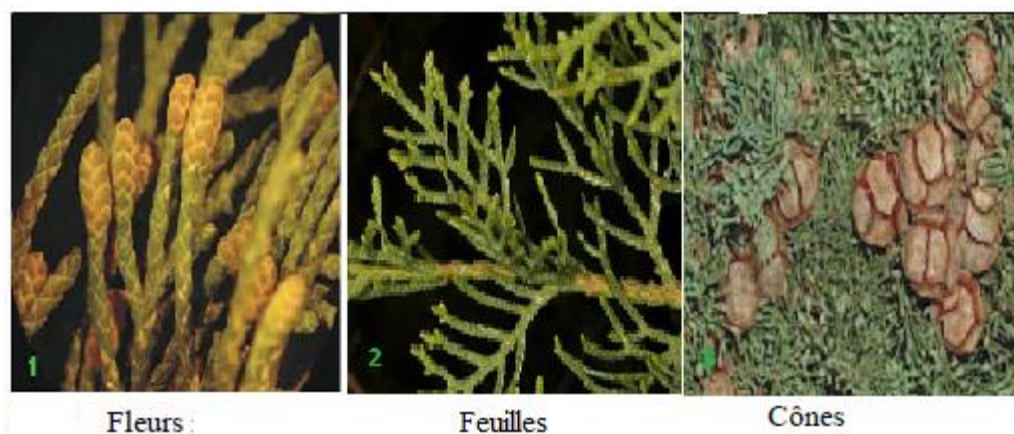


Figure 03 : Cyprès vert (*Cupressus sempervirens* L.) (**Marcello, 2004**)

VI. Caractéristiques écologiques

➤ **Température :**

Le cyprès vert résiste à une température jusqu'à -20 C° comme beaucoup de plantes méditerranéennes, c'est le froid humide en hiver qui peut être préjudiciable à sa longévité (**Nichane, 2015**), donc il faut préserver les jeunes cyprès de la gelée ceux qui sont nouvellement plantés car quand ils sont un peu gros, et qu'ils ont bien pris possession de la terre, ils supportent très bien l'hiver. (**Ben arbia et Nebhi, 2019**).

➤ **Sol :**

Le cyprès préfère un sol riche profond et bien aérés avec un PH neutre (**Dahah, 2020**) et plutôt bien drainé (arrosé), mais force de constater qu'il s'adapte parfaitement aux sols pauvres et secs, Sa croissance sera alors bien sur moins rapide et plus limité.

Un sol trop humide peut entraîner le développement des champignons parasites (**Nichane, 2015**).

➤ **Altitude :**

Ce conifère se trouve spontanément dans toutes les basse terre du bord de la méditerranée moins de 500 m d'altitude, ils se trouvent généralement autour des zones agricoles ou alignées dans des

parcs ou les propriétés dont leur forme particulière en fuseau marque les paysages (**Ben arbia et Nebhi, 2019**).

➤ Précipitation :

Le cyprès est une essence xérophile ; susceptible de s'adapter à des conditions physiques très sévères ; c'est un arbre qui n'a pas d'exigence pluviométrique et peut se contenter de 250 à 350 mm/an. (**Ben arbia et Nebhi, 2020**).

VII. Composition biochimique :

VII.1. Polyphénols :

Les phénols alimentaires ou polyphénols constituent l'un des groupes de produits naturels les plus nombreux et les plus largement distribués du règne végétal. On connaît actuellement plus de 10000 structures des flavonoïdes identifiées (**Rudrapal et Chetia, 2017**). La définition initiale de "polyphénols" s'est considérablement élargie au fil des ans pour inclure de nombreuses structures phénoliques beaucoup plus simples. Ils englobent plusieurs classes d'entités structurellement diverses qui sont essentiellement toutes biogénérées par les voies métaboliques secondaires shikimate / phénylpropanoïde ou acétate de "polycétide" /malonate (**Cuttillo, 2006**).

VII.2. Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques à quinze atomes de carbone, avec deux cycles aromatiques reliés par un pont à trois carbones (**Crozier et al., 2006**) (**figure 04**). Ce sont des pigments hydrosolubles que l'on trouve dans les vacuoles des cellules végétales. Ils peuvent également être divisés en trois groupes : anthocyanes, flavones et flavonols. La plupart des flavonoïdes sont des composés jaunes et contribuent à la couleur jaune des fleurs et des fruits, où ils se présentent généralement sous forme de glycosides (**Satyajit et al., 2007**). On les retrouve surtout au niveau des jeunes pousses et plus particulièrement au niveau des feuilles et des boutons floraux. Elles sont donc en plus grande quantité au niveau des feuilles des rameaux du *Cupressus sempervirens* qu'au niveau de ses cônes fructifères, comme la cupressuflavone, l'aménoflavone, rutine, quercitrine, quercétine, myricitrine.

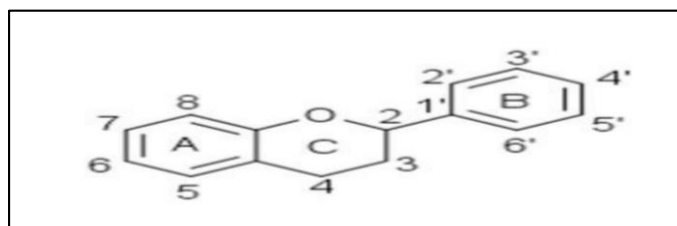


Figure 04 : Structure de base de flavonoïdes (**Dacosta, 2003**)

VII.3. Tanins :

Les tanins sont des substances amorphes qui sont les principaux constituants des cônes fructifères du *Cupressus sempervirens*. (**Le petit Larousse illustré, 1992**) tel que (acide ellagique, acide

gallique, phényl isopropanoïdes, acide caféique, acide coumarique, acide férulique, lignanes, catchol) (Halima,2020). Ce sont des composés polyphénolique, solubles dans l'eau et de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000. (Gazengel et Orecchioni, 2000)

VII.4. L'huile essentielle :

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique. Les huiles essentielles extraites des plantes par distillation comptent parmi les plus importants principes actifs des plantes. Elles sont largement employées en parfumerie. Elles ont de multiples propriétés, antiseptiques pour les poumons (eucalyptus), dépuratives ou cicatrisantes (lavande) (Iserin *et al.*, 2001). La composition de l'huile essentielle extraite des « parties aériennes » est la plus étudiée et la forme de cyprès la plus couramment utilisée. (Ben arbia et Nebhi, 2020).

VIII. Utilisation

Cupressus sempervirens L. est une plante aromatique et médicinale. Traditionnellement le cyprès utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que « jambes lourdes » et dans la « symptomatologie hémorroïdaire ». (Raynaud, 2005).

- Les feuilles séchées sont utilisées comme emménagogue.
- Son fruit séché est utilisé pour le traitement de l'inflammation, des maux de dents et de la laryngite, ainsi que comme médicament contraceptif, astringent et antiphlastique.
- La graine séchée de cet arbre a été utilisée pour traiter des plaies, des ulcères, des ecchymoses, des plaies, des boutons, des pustules, des éruptions cutanées et de l'érysipèle.
- Les cônes ont été également utilisés comme anti-diarrhéique, antiseptique, astringent, toxifuge, vasoconstrictive et antirhumatismale. (Hireche et Ferhat, 2019).
- L'huile essentielle de *Cupressus sempervirens L.* est utilisée en externe pour les maux de tête, le rhume, la toux et la bronchite et aussi utilisées dans la pharmacie, les cosmétiques, les parfums et l'industrie.
- Depuis l'époque grecque et romaine, le cyprès est devenu une caractéristique des paysages côtiers et urbains méditerranéens et grâce à ses qualités écologiques, ce cyprès a été utilisé dans la protection des forêts contre la désertification et la conservation des sols dans les zones chaudes, où le sol est peu profond et dégradé et où aucune autre espèce d'arbre forestier ne pouvait pousser (Dahah, 2020).
- Cet arbre est principalement utilisé comme arbre d'ornement en raison de sa forme de Couronne conique dans les jardins et comme brise vent dans les plantations. (Hireche et Ferhat, 2019).

Chapitre II

Chapitre II : Le Pesticide

I. Définition

L'étymologie du mot pesticide s'est construite à partir du suffixe « -cide » qui signifie « Tuer » et de la racine anglaise Pest (animal, insecte ou plante nuisible) provenant du latin Pestis (peste) qui désignait le fléau en général. Donc les pesticides sont des composés Chimiques dotés de propriétés toxicologiques, utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les animaux ou les plantes jugés nuisibles aux plantations (El habib, 2013).

II. Classification des pesticides

Les pesticides sont classés en fonction de la substance active selon la nature de la cible Visée et la nature chimique de la principale substance active (Calvet, 2005) La classification basée sur le mécanisme d'action présente un intérêt moindre car les pesticides ont de structures chimiques différentes peuvent avoir des mécanismes d'action similaires ; C'est le cas par exemple des organophosphorés et des carbamates (Gasmî, 2018). Donc, il y a beaucoup des critères du classement pour les pesticides, parmi ces critères nous citons les suivants :

II.1 Classification selon la nature de la cible

Il existe principalement trois grandes familles de produits phytosanitaires selon la nature Des cibles visées : les herbicides, les fongicides et les insecticides.

- **Les herbicides** : représentent les pesticides les plus utilisés dans le monde, toutes Cultures confondues. Ils sont destinés à éliminer les végétaux rentrant en concurrence avec les Plantes à protéger en ralentissant leur croissance (Mairif, 2015).
- **Les fongicides** : permettent de combattre la prolifération des maladies des plantes Provoquées par des champignons ou encore des bactéries (Mairif, 2015).
- **Les insecticides** : sont utilisés pour la protection des plantes contre les insectes. Ils interviennent en éliminant ou en empêchant leur reproduction. Différents types existent : les Neurotoxiques, les régulateurs de croissances et ceux agissant sur la respiration cellulaire (Mairif, 2015).

II.2. Classification selon la famille chimique

➤ Pesticides organiques

Ils sont très nombreux et appartient à divers familles chimiques (Tomlin, 2006). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques dont les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthriinoïdes, les triazines, les benzimidazoles et des d'autres groupes (tel que le d dérivé dipirimédiques, organomercuriels, organocircades, fenoxo acétiques, pyréthrines et les dérivés triaziniques), (Bazzi, 2010).

➤ Pesticides inorganiques

Ils sont peu nombreux mais certains sont utilisés en très grandes quantités comme le soufre et le cuivre. Ce sont aussi des pesticides très anciens dont l'emploi est apparu bien avant les débuts de la chimie organique de synthèse, il n'existe plus d'insecticides inorganiques et un seul herbicide est encore employé aujourd'hui comme désherbant total : le chlorate de sodium (**Mairif, 2015**). L'essentiel des pesticides inorganiques sont des fongicides à base de soufre et de cuivre sous diverses formes dont une des plus utilisées est la bouillie bordelaise ($[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x, \text{CaSO}_4$) (hydroxyde du cuivre, sulfate de calcium) employée pour traiter la vigne, les arbres fruitiers, la pomme de terre (**Mairif, 2015**).

➤ Pesticides organométalliques

Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe d'un métal tel que le zinc et le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate. Des exemples de ces pesticides sont le mancozèbe (avec le zinc) et le manèbe (avec le manganèse) (**Amiour, 2017**).

III. Modes d'expositions 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 (**Utup et al., 2013**). La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions chez les populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale (**Bourbia, 2013**).

IV. Toxicité des pesticides

Les voies de contamination de l'homme par les pesticides sont diverses : consommation d'aliments, d'eau, inhalation ou contact avec la peau. Les effets sur l'homme sont différents en raison du grand nombre de molécules de pesticides, Certains produits présentent une toxicité aigüe importante, d'autres par contre, présentent une toxicité moindre et sont capables de s'accumuler dans l'organisme tout en induisant des effets à long terme (**Samba, 2020**).

IV.1 Toxicité aigüe :

Résulte d'une exposition ponctuelle d'une manière accidentelle ou volontaire à une dose importante de pesticide (**Bencheikh, 2010**). Les manifestations peuvent se limiter à des signes locaux : irritation de la peau, réactions allergiques cutanée ou oculaires, gêne respiratoire ou bien traduire l'atteinte d'un ou plusieurs organes ou systèmes : foie, rein, système nerveux. L'intoxication massive par un pesticide peut être parfois mortelle (**cherin et al., 2012**).

IV.2. Toxicité chroniques :

La majorité des intoxications causés par les pesticides n'apparaissent pas dès le premier contact mais des expositions répétées a faible dose et à long terme (**Lewan et al., 2007**). Les molécules toxiques ne sont pas éliminées mais sont accumulées dans l'organisme jusqu'à une dose à partir de laquelle les troubles vont apparaître (**El bakouri, 2006**). Parmi les effets chroniques des pesticides sont : les cancers, tumeurs les troubles de système nerveux, perturbation du système endocrinien, problèmes de reproduction et des effets sur le système immunitaire (**Weinberg, 2009**).

V. Les pyréthrinoïdes

V.1. Définition

Les pyréthrinoïdes constituent des insecticides encore très employés puisqu'en 2008 ; ils représentaient 15,1% du marché mondial des insecticides (**Bodereau-Dubois, 2011**). Ils sont très utilisés en Afrique sub-saharienne pour lutter contre la malaria (**Adamou et al., 2010**). Cette large utilisation s'explique par leur grande et rapide efficacité pour les insectes avec une relative innocuité pour les mammifères et les oiseaux (**Sayeed et al, 2003**).

V.2. Structure chimique

Les pyréthrinoïdes synthétiques sont des esters de l'acide chrysanthémique, c'est-à-dire qu'elles sont constituées d'un cyclopropane substitué en position 1 par un groupement carboxylate; en position 2 par deux groupements méthyles et en position 3 par un groupement isobutényle. Les groupements méthyles géminaux rattachés à la liaison double dans le groupe isobutényle peuvent être substitués par des atomes d'halogène (**figure 05**). Les molécules ayant la structure du fenvalérate ou du flucythrinate sont aussi classées dans les pyréthrinoïdes (**Dion, 2007**).

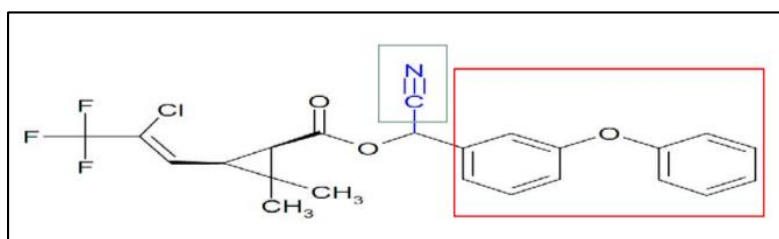


Figure 05 : Structure chimique des pyréthrinoïdes (**Bouchala, 2019**)

V.3. Classification des pesticide pyréthrinoïdes

La famille des pyréthrinoïdes renferme deux groupes distincts :

V.3.1. Les pyréthrinoïdes naturels (non-synthétiques) :

Sont des insecticides d'origine végétale, extraits du pyrèthre produit par *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Cette dernière est une plante herbacée, vivace, cultivée pour ses fleurs utilisées pour l'extraction d'une poudre insecticide contenant le pyrèthre, d'où l'appellation pyréthrinoïdes. Ces

composés sont instables, se dégradent rapidement et perdent leur pouvoir toxique à la suite d'un contact avec la lumière, l'air ou encore la chaleur.

V.3.2. Les pyréthrinoïdes synthétiques

Dont fait partie la deltaméthrine, se caractérisent par des propriétés insecticides sur un large spectre d'espèces. Les pyréthrinoïdes sont divisés en deux groupes :

- **Les composés du type I** ; dont la molécule ne contient pas le groupement α -cyané, regroupent les composés suivants : alléthrine, bifenthrine, perméthrine, phénothrine, resméthrine, sumithrine, téfluthrine, tétraméthrine.
- **Les composés du type II** ; dont la molécule contient le groupement α -cyané, sont représentés par les composés suivants : cyfluthrine, cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine, fenvalérate, fluméthrine, fluvalinate, tralométhrine.

Les composés de type II sont plus toxiques que ceux du type I et ce en fonction de la durée de leur mode d'action (Schleier et Peterson, 2012).

VI. Deltaméthrine

VI.1. Définition :

C'est un pyréthrinoïdes de synthèse de type II (**figure 06**), mis au point en 1974 est utilisé principalement comme insecticide et répulsif pour les insectes en raison de ses propriétés neurotoxiques (Guler *et al.*, 2010 ; Utip *et al.*, 2013 ; Shivanour et David, 2014)

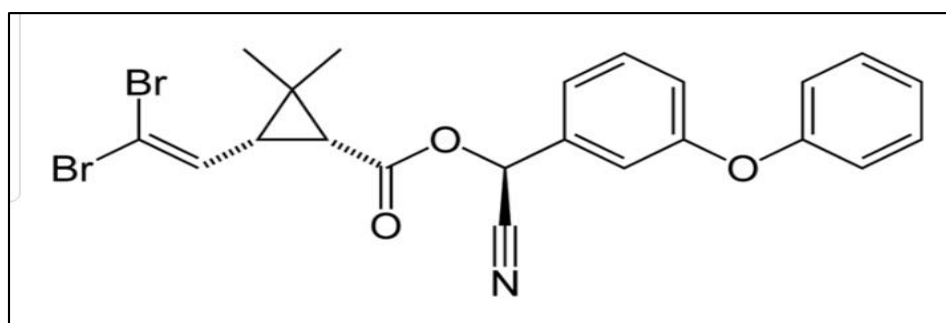
- La deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier à cause de son efficacité vis-à-vis de nombreux insectes (Villarini *et al.*, 1998).
- La deltaméthrine est un insecticide qui agit principalement au niveau des canaux sodium des fibres nerveuses qu'elle bloque en position ouverte (Rey, 2012).

VI.2. Propriété physico-chimique de la deltaméthrine :

La deltaméthrine est caractérisée par les paramètres physicochimiques et toxicologiques résumés dans le (**tableau I**) si après.

Tableau I : Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la deltaméthrine (Gasmi, 2018).

Caractéristiques	
Nom chimique	(1R, 3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate de (S)- α -cyano-3-phénoxybenzyle
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃
Type de pesticide	Insecticide et ecto-parasiticide
Groupe chimique	Pyréthriinoïde
Masse molaire (g/mole)	505,20
Point de fusion (°C)	90°C
Point d'ébullition (°C)	se décompose à partir de 270 °C (avant le point d'ébullition)
Solubilité dans l'eau (mg.L ⁻¹)	<0,0002 à 25°C
Etat physique	Cristaux blancs
Solubilité aqueuse (mg.L ⁻¹)	<0,002 à 25°C
Pression de vapeur (mm Hg)	9,3 10 ⁻¹¹ (25°C)
Constante d'adsorption (Koc)	204 000 à 577 000
Coefficient de partage octanol- eau log kow	6,20
Constante de Henry (Pa m ³ mol ⁻¹)	4,99 10 ⁻⁶ à 25°C
Effet toxique	Médiatement toxique (irritation, inflammation, ...)

**Figure 06**: Structure chimique de la deltaméthrine (Raina Khan, 2012)

VI.3. Toxicocinetique de la deltaméthrine

VI.3.1 Absorption

La deltaméthrine est une molécule lipophile peu soluble dans l'eau pouvant être absorbée principalement par voie orale et secondairement par voie cutanée ou par inhalation (Utup *et al.*, 2013) le taux d'absorption de la deltaméthrine par voie orale n'est pas précisément connu : on peut cependant

considérer qu'il est important le taux d'absorption par inhalation et probablement faible et même pas voie cutanée qui est de l'ordre de 3,6 chez le rat.

L'absorption de deltaméthrine peut se faire soit au niveau gastro-intestinal, pulmonaire ou cutané pour atteindre la circulation sanguine (INRS, 2010).

VI.3.2. Distribution

La deltaméthrine se distribue dans l'ensemble des tissus, avec une concentration légèrement plus importante dans les graisses (demi vie de 7 à 9 jours) (David *et al.*, 2007 ; EFSA, 2016 ; Tereyma *et al.*, 2016)

VI.3.3. Métabolisme

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

VI.3.4. Elimination

La deltaméthrine est éliminée de façon sensiblement équivalente par les urines et les fèces chez le rat et la souris. La deltaméthrine peut être éliminée soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br2CA, soit sous forme inchangée (IPCS, 1990 ; Shivanour, 2014)

VII. Mode d'action de la deltaméthrine :

La deltaméthrine agit par contact et ingestion sur un grand nombre d'insectes à des doses très faible. Puis continue à préserver les cultures sur une période de deux semaines. Elle a une action très rapide (remarquable action de choc) et un effet répulsif (rémanence) sur les insectes volants (**fiche conseil pour la matière active : deltaméthrine insecticide, 2013**).

VII.1. Action sur les canaux ioniques :

La principale cible des pyréthrinoïdes est le système nerveux, ils agissent en prolongeant l'ouverture des canaux sodiques membranaires (Aissaoui *et al.*, 2013). La deltaméthrine provoque des changements de conformation des canaux sodiques (Shivanour *et al.*, 2016), aussi elle peut affecter les récepteurs GABA, les canaux chlorure et les canaux calciques (Ren *et al.*, 2016).

VII.2. Action sur la membrane plasmique :

Les insecticides ayant la capacité de modifier l'intégrité structurale et fonctionnelle de la membrane cellulaire en agissant sur les enzymes membranaires plusieurs travaux ont montré que d'une exposition de la deltaméthrine provoque une inhibition de $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Ca}^+ \text{Mg}^+ \text{ATPase}$ (Gallal, 2016).

VII.3. Action sur les neuromédiateurs :

Les pyréthrinoïdes agissent sur les synapses cholinergiques par l'augmentation de fonctionnement de l'acétylcholinestérase enzyme responsable dégradation de l'acétylcholine la démunitions de ce dernier provoque des troubles de mémoire (Devothée Bats ch, 2011).

VIII. Utilisation :

- La deltaméthrine est utilisée dans de nombreux domaines comme celui de la protection des cultures (vignes, culture maraîchère, vergers, l'arboriculture, les céréales, pomme de terre, tabac...). (**Bavoux et al., 2007**).
- Aussi utilisée pour lutter contre tous les insectes ; les piqueurs suceurs (pucerons, mouche blanche...) et les chenilles ainsi les moustiques adultes : la lutte adulticide (**RECA et PPAAO, 2013**)
- La deltaméthrine est également utilisé pour les pépinières, les terrains de golf, les sites urbains de construction et d'aménagement paysager, la lutte contre les parasites dans les maisons et les jardins résidentiels. En outre, il est utilisé par voie topique chez les animaux d'élevage comme "Ectoparasiticide" contre les tiques, les acariens, les puces et les mouches pour lutter contre les maladies à transmission vectorielle. (**Abdel-Daim et al., 2013**)
- Les produits commerciaux peuvent se présenter sous les différentes formes suivantes :
 - Solutions.
 - Granulés.
 - Concentrés émulsionnables.
 - Suspensions concentrées
 - Poudres et poudres mouillables. (**Bavoux et al., 2007**)

IX. Toxicité de la deltaméthrine

IX.1. Toxicité aiguë :

La deltaméthrine est toxique par ingestion et par inhalation. Sa toxicité par voie cutanée est Faible. La deltaméthrine est classée toxique par inhalation en raison de propriétés liées à la Substance administrée sous forme de poudre. La CL50 est de 600 mg/m chez le rat pour une Exposition de 6 heures (**INRS, 2007**).

L'intoxication aiguë se manifeste chez le rat et la souris par les signes suivants :

Hypersalivation, diarrhée, dyspnée, faiblesse, défaut de coordination motrice, hypotonie, Tremblements, mouvements choréiformes, tachycardie, difficultés respiratoires et convulsions Cloniques. Les paralysies des muscles respiratoires sont susceptibles de conduire à la mort (**IPCS, 1990**).

IX.2. Toxicité subchronique et chronique :

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

Les effets neurotoxiques dus à la deltaméthrine sont rares. Des anomalies de la coordination et une ataxie ont été observés chez des rats exposés à de fortes doses de poudre inhalée (56 mg/m³ pendant 2 semaines); dans cette étude, la DSET par inhalation de la poudre est de 3 mg/m³(INRS,2007).

Chapitre III

Chapitre III : le foie

Parmi les organes essentiels à la vie c'est le foie, le plus volumineux glandes de l'organisme il assure des nombreuses fonctions biologiques (**Brik et Kahli M, 2020**). Son développement dans l'échelle zoologique est en relation avec la présence du glucose dans le sang. Les organismes supérieurs ne recevant pas les aliments de façon continue, le foie aura pour fonction de fournir un courant continu de matériaux susceptibles d'être transformés en énergie. Le métabolisme, la circulation, la respiration, la digestion et l'immunité seront à des degrés très divers sous la dépendance du foie (**Lota dabio, 1990**).

I. Anatomie

Le foie est un organe glandulaire impair, son poids est d'environ 1500 g et sa taille de 28 cm en largeur, 8 cm en hauteur et 16 cm en profondeur, il se situe dans la partie supérieure de l'abdomen, dans l'hypochondre droit à l'étage sus-mésocolique (**Brik et Kahli, 2020**). L'arrivée du sang oxygéné au foie se fait par l'intermédiaire de l'artère hépatique qui naît du tronc cœliaque. Le sang veineux hépatique est chassé vers la veine cave par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques. De plus le foie reçoit tout le sang du tube digestif par l'intermédiaire de la veine porte. (**Figure07**).

La bile produite par les hépatocytes chemine dans le canal cholédoque qui débouche au niveau du duodénum dans l'ampoule de Vater. (**Tamini, 1990**).

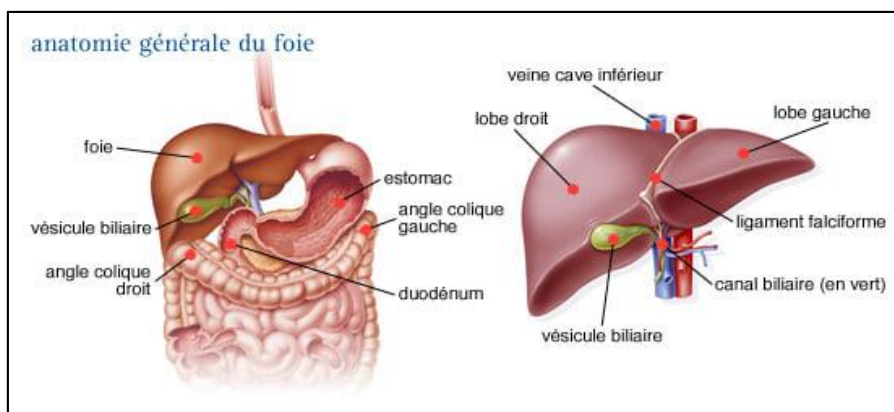


Figure 07 : Anatomie générale du foie (**Magy et al., 2013**)

II. Histologie

Le foie est un organe lobulé. Les hépatocytes unités fonctionnelles, sont disposés autour d'une veine centro-lobulaire. A la périphérie des lobules se trouvent les espaces portes avec en leur sein une triade constituée d'un petit conduit biliaire, d'une artériole et d'une veinule. (**Tamini, 1990**)

III. Cellules hépatiques

Le foie est doté des cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre autres types cellulaires non parenchymateux, ce qui lui conférant une hétérogénéité cellulaire

III.1. Cellules parenchymateuses (Hépatocytes) :

L'unité fonctionnelle du foie, ces lobules sont de configuration hexagonale (**Figure 08**), possèdent une veine centro-lobulaire et des espaces portes au sommet. Ceux-ci sont composés non seulement de travées de tissus conjonctifs dans lesquels circulent des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique mais également des canaux biliaires intra-hépatiques qui sont constitués par des cellules épithéliales nommées cholangiocytes. (**Brik et Kahli, 2020**)

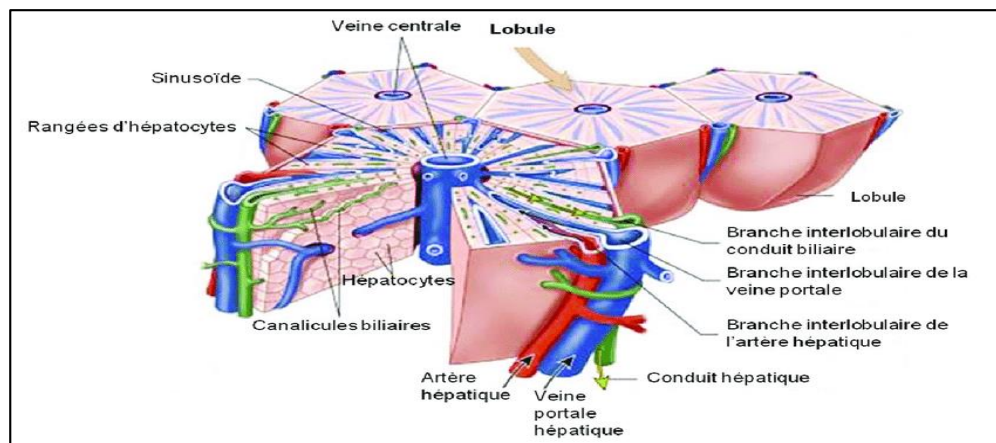


Figure 08 : Schéma de la structure d'un lobule hépatique (**Brik et Kahli, 2020**)

III.2. Cellules non parenchymateuses

A côté des cellules hépatiques parenchymateuses, on peut distinguer d'autres types cellulaires (**Brik et Kahli, 2020**)

- **Les cellules endothéliales sinusoidales** ; qui permettant le change entre le sang et les hépatocytes
- **Les cellules péri-sinusoidales stellaires** ; riches en graisses et en vitamine A
- **Les cellules de kupffer** ; qui assurent la phagocytose des particules étrangères, l'élimination des substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire et la présentation de l'antigène.
- **Les cellules épithéliales biliaires polarisées** ; qui constituent le canal biliaire

IV. Fonctions du foie

IV.1. Fonction sécrétoire exocrine (la bile)

Sécrétion exocrine de la cellule hépatique, se déverse dans l'intestin après avoir été drainée par les voies biliaires intra et extra-hépatique. Faiblement alcaline, elle contient principalement du cholestérol, des lécithines, des pigments et sels biliaires. Les pigments biliaires sont principalement

de la bilirubine et de la biliverdine, produits de dégradation métabolique de l'hémoglobine provenant des globules rouges morts. (Poirier *et al.*, 1980).

IV.2. Fonction antitoxique

Certains éléments qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de transformer (dégradation) ces éléments en produits non-toxiques.

- Les produits non toxiques qui se dissolvent dans graisses (liposolubles) sont ensuite reversés dans la bile, bile qui sera amenée dans l'intestin, et éliminée dans les selles.
- Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydrosolubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.

Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines (Amfe, 2015).

IV.3. Fonction métabolique

Le foie étant impliqué dans la biosynthèse, le stockage, la transformation et la dégradation de composés organiques. L'approvisionnement constant de l'organisme, en substrats énergétiques et précurseurs de biosynthèse est également assuré.

Il possède ainsi, grâce aux hépatocytes, un rôle dans la synthèse de l'urée, de l'albumine et intervient dans le métabolisme glucidique (stockage du glycogène, néoglucogénèse) et donc la glycémie, ainsi que dans les métabolismes lipidique (β -oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogénèse) et protéique (transformation des acides aminés, formation des protéines plasmatiques sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée). Il permet le stockage en particulier des vitamines A, D et B12 mais aussi du fer du fait de la présence d'apoferritine dans les cellules hépatique (Gandillet, 2004).

V. Hépatotoxicité de deltaméthrine

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie (Therrien, 2009). Il est référé à un dysfonctionnement hépatique ou à une lésion du foie associée à une altération de la fonction hépatique causée par l'exposition à des xénobiotiques (Navarro *et al.*, 2006 ; Badlis et Haderbach, 2018).


Le foie est le premier organe qui fait face à toutes les molécules étrangères emmenées par la circulation et c'est ainsi qu'il est l'un des organes soumis à plus de dégâts. Les transaminases Aspartate Aminotransférase (ASAT), Alanine Amino Transférase (ALAT) et Phosphatases Alcalines (ALKP ou PAL) sont des enzymes hépatiques importantes et responsables des processus de détoxification (Abbassy *et al.*, 2012). Ces enzymes sont sécrétées dans la circulation sanguine et leur taux augmente dans le sang au cours des lésions hépatocellulaires (Yousef *et al.*, 2006). Les pesticides

pyréthrinoïdes comme le deltaméthrine induit des dommages oxydatifs au foie en générant des espèces réactives de l'oxygène(ROS) et augmentation de la peroxydation lipidique (**Rjeibi et al., 2016**). Le deltaméthrine induit une hépatotoxicité en modifiant les profils histopathologiques, paramètres biochimiques et hématologiques (**Abdel-Daim, 2013**).

VI. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité

D'après (**Chalasani et al., 2014 ; Badlis et Haderbach, 2018**)

- **Facteurs liés à l'hôte ;** Âge et sexe, le genre, malnutrition ou jeûne prolongé, diabète sucré, obésité, grossesse, indication de thérapie, DILI. Lésion hépatique médicamenteuse, Comorbidités incluant une maladie hépatique sous-jacente.
- **Facteurs liés à la substance toxique ;** Dose quotidienne, métabolisme, effet de classe et sensibilisation croisée, voie d'administration, fixation sur des protéines
- **Facteurs Environnementaux ;** fumeur, consommation d'alcool.



Partie
Expérimentale

Matériel et méthodes

Nous avons effectué les différentes expérimentations de notre étude au niveau de l'animalerie Du département des sciences de la nature et de la vie de l'Université 20 aout 1955 (Skikda) pendant une période de 30 jours, et dans le laboratoire de biochimie au niveau du hall technologie, ainsi que dans un autre laboratoire dans la région ASL Skikda (direction d'affaire social) entreprise national Sonatrach), Ces différents structures disposent de matériel nécessaire qui nous permette d'effectuer notre recherche dans les meilleures conditions.

I. Matériel

I.1. Matériel végétal

La plante utilisée dans ce travail expérimental est *Cupressus sempervirens* L. appartenant à la famille de cupressacées. Cette plante médicinale à été choisie parmi tant d'autres pour leur caractère médicinal, leur grande utilisation par la population et leurs vertus thérapeutiques intéressantes. Nous avons récolté notre plante de la région d'Oum Tob Wilaya de Skikda (**figure09**) dans le mois de décembre de l'année 2021.



Figure 09 : Carte géographique montrant la région d'Om Tob, Skikda (Google earth, 2022)

La partie aérienne a été nettoyée puis mise à séchage naturelle en les mettant dans des sacs en papier à l'abri de la lumière et l'humidité (**figure 10**), cette opération peut durer jusqu'à 30 jours. Quand devenues sèches, et à l'aide d'un broyeur électrique, la plante sèche sera broyée jusqu'à l'obtention d'une poudre fine (**figure 11**) qui facilitera l'entraînement des molécules grâce à des solvants d'extraction.



Figure 10 : La partie aérienne sèche de *Cupressus sempervirens* L. (photo originale, 2022)



Figure 11 : La poudre (Photo originale, 2022)

I.2. Matériel chimique

Le matériel chimique utilisé dans cette expérimentation est une formulation chimique dont la molécule active est la deltaméthrine : un pyréthrianoïde de type II à large spectre, fortement utilisé en Algérie. Il est sous forme de poudre préparé dans l'eau distillé pour une dose de 15mg/kg/jour (1/10 DL50), DL50 est 150mg/kg/jour. La solution obtenue a été conservée à une température ambiante dans un flacon en verre à l'abri de la lumière (figure 12).



Figure 12 : Préparation du pesticide (photo originale, 2020).

I.3. Matériel animale

I.3.1. Rat Wistar :

Le rat ; est devenu une espèce de choix en raison des similarités métaboliques avec l'espèce humaine sa petite taille, sa nature relativement docile sa faible longévité (2-3ans) et sa courte période de gestation (figure 13). Afin d'éviter la variabilité entre les deux sexes, nous avons utilisé que des rats mâles de la souche Wistar Albinos (160g-250g) fournies par les laboratoires de l'institut pasteur d'Alger.



Figure 13 : Rats Wistar (photo originale, 2022)

I.3.2. Condition d'élevage

Des rats en bonne santé ont été adoptés au sein de l'animalerie du département SNV de la faculté des sciences de l'université de Skikda. Les rats ont été mis dans des cages en plastique grillagés dotés de mangeoires et d'abreuvoir. Ils sont maintenus dans des conditions standards de température ambiante de 25°C, d'humidité ambiante (40-70%) et de la lumière (cycle de 12 heures lumière/obscurité) (figure 14).

La cage a été changée chaque jour durant toute la période expérimentale pour assurer le bon état hygiène des rats par renouvellement des copeaux de sciure. Les animaux ont été nourris par un régime alimentaire standard sous forme de Croquette, l'eau de robinet utilisé pour les abreuver dans les biberons lavés, a été constamment renouvelée.

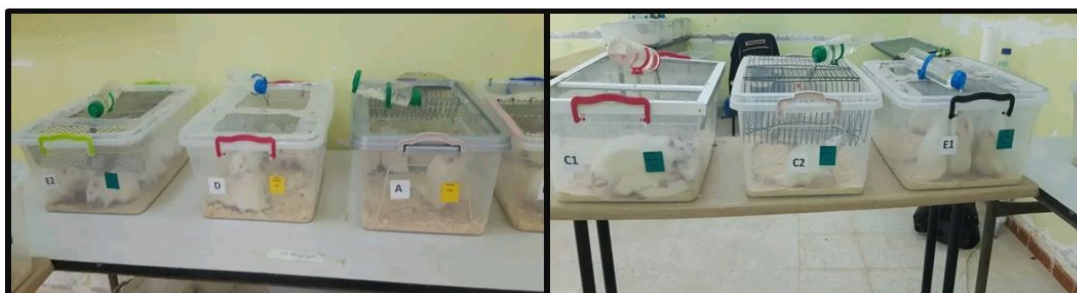


Figure 14 : Les cages en plastique des rats (photo originale, 2020).

I.4. Matériel et produits de laboratoire utilisés

L'ensemble de matériel et des produits utilisés dans notre expérimentation seront cités au fur et à mesure de leurs utilisations.

II. Méthodes

II.1. Préparation de l'extrait brut par macération

Une quantité de 100g de matière sèche finement broyée de la partie aérienne de *Cupressus sempervirens* L. est macérés dans 250ml de l'éthanol.

La préparation est subite à une agitation pendant 24heures. Après filtrations les solutions éthanoliques de la partie aérienne de la plante sont évaporées sous pression réduite dans une

évaporation rotative à 40°C et 160 Tours/minutes les résidus ensuite récupérer dans le ballon après séchage dans l'étuve 42°C (**figure 15**).

II.2. Détermination de rendement d'extraction

La détermination du rendement d'extraction a été effectuée en calculant le rapport suivant :

$$\text{Rdt (\%)} = (P2 - P1 / P3) \times 100$$

- P1= poids du ballon avant évaporation
- P2= poids du ballon après évaporation
- P3= poids de la matière végétale de départ

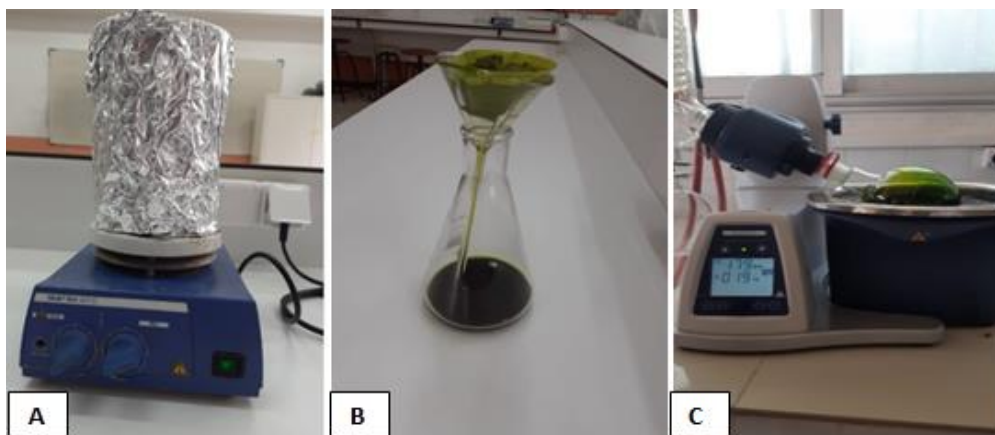


Figure 15 : Les différentes étapes de l'extraction ; **A-** Macération dans une solution éthanolique, **B-** Filtration, **C-** Evaporation a base pression dans un évaporateur rotatif (**photos originales, 2022**)

II.3. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé par la méthode de Folin-Ciocalteu décrite par (**Wong et al., 2006**).

➤ Principe de la réaction :

Le réactif est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$). Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols dans un milieu basique, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}). La coloration bleue ainsi produite est proportionnelle aux taux de composés phénoliques et possède une absorption maximum aux environs de 750 -765 nm.

➤ Mode opératoire

Il consiste à mélanger 200 μ l de chaque extrait (0.5 mg d'extrait dilué dans 1ml Méthanol) avec 1ml de réactif de Folin-Ciocalteu (10 fois diluée dans l'eau distillé). Les solutions ont été mélangées et incubées pendant 4 minutes. Après l'incubation, 800 μ l de la solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 (75g/l) a été ajoutée. Le développement d'une couleur bleue est obtenu après incubation à l'obscurité et à température ambiante pendant 2 heures. Après incubation, l'absorbance est mesurée par un

spectrophotomètre à 765 nm. Le blanc de la réaction ne contenant pas de polyphénols est réalisé comme le point 0 en mg/ml.

Note : Leblanc = control négatif : contient tout le mélange réactionnel sauf l'extrait de la plante.

➤ **Expression des résultats**

La concentration en polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de régression linéaire de la gamme d'étalonnage, établie avec le standard étalon l'acide gallique (10-200 µg/ml) et exprimée en microgrammes d'équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg E).

II.4. Dosage des flavonoïdes totaux

La méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl₃) cité par (**Djeridane et al., 2006**) est utilisée pour quantifier les flavonoïdes.

➤ **Principe de la réaction :**

Cette technique est basée sur la formation d'un complexe très stable, entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes .

➤ **Mode opératoire :**

Brièvement, 1 ml de chaque extrait et du standard (0.5 mg d'extrait ou standard dissous dans 1ml Méthanol) a été ajouté à 1ml de solution d'AlCl₃ (2% dans le méthanol). Le mélange a été vigoureusement agité et l'absorbance à 430 nm a été lue après 10 minutes d'incubation.

Note : Leblanc = control négatif : contient tout le mélange réactionnel sauf l'extrait de la plante.

➤ **Expression des résultats :**

La quantification des flavonoïdes a été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y=ax+b$) réalisé par un standard étalon "la quercétine" à différentes concentrations (2.5-30 µg/ml) dans les mêmes conditions que l'échantillon. Les résultats sont exprimés en microgrammes d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait (µg EQ/mg E).

III. L'activité anti- oxydante DPPH radical libre

➤ **Principe de la réaction :**

L'activité anti-radicalaire libre est déterminée par spectrophotométrie par le dosage du DPPH (**Blois, 1958**), le α -tocophérol, BHT et le BHA sont utilisés comme standards antioxydants.

➤ **Instruments utilisés :**

Un lecteur de microplaque à 96 puits de volume 200 µl pour chaque puits.

➤ **Mode opératoire**

➤ **Préparation de la DPPH :**

Dissoudre 4 mg de DPPH dans un volume de 100 ml de méthanol, le radical DPPH est dissous dans le méthanol et gardé à -20°C à l'abri de la lumière. L'absorbance est 0.5 nm (517 nm) dans le spectrophotomètre.

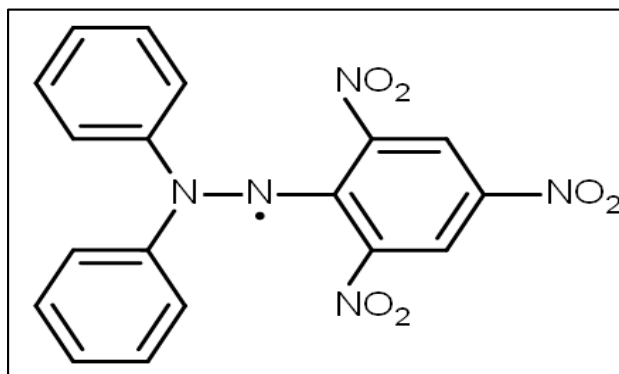


Figure 16 : Structure du 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle (DPPH). (Blois, 1958).

➤ **Procédure :**

Dans notre étude on a suivi la procédure comme elle est décrite en dessous :
400ul de chaque solution méthanolique des extraits à mélangé à 1600ul d'une solution méthanolique du DPPH. Après agitation, les tubes ont été placés à l'obscurité à une température ambiante, et incubés pendant 30 minutes, puis on a mesuré l'absorbance à 517 nm. Le banc contient 400ul du méthanol et 1600ul de DPPH et il est incubé dans les mêmes conditions que l'échantillon (Blois, 1958).

IV. Traitement des rats

Pour l'expérience les 30 rats utilisés ont été répartis selon leur poids corporels en six lots. Après une adaptation de dix jours un traitement par gavage à l'aide d'une sonde spécifique a été effectué pendant un mois. Les rats ont été pesés chaque jour pendant cette période.

- **Lot (1) :**(G1) c'est le témoin, n= 5 rats qui n'ont pris aucun traitement
- **Lot (2) :**(G2) c'est le groupe traité par la dose (1) 100mg/kg/jour de l'extrait de la plante, n= 5.
- **Lot (3) :**(G3) c'est le groupe traité par la dose (2) 200mg/kg/jour de l'extrait de la plante étudiée, n= 5.
- **Lot (4) :**(G4) c'est le groupe qui ont administré par une dose de 15mg/kg/jour (1/10DL₅₀), DL₅₀=150mg/kg pesticide (Deltaméthrine) dissoute dans l'eau distillée, ce groupe n= 7 rats
- **Lot (5) :**(G5) c'est le groupe traité par la deltaméthrine de dose 15 mg/kg/jour (1/10 DL₅₀) DL₅₀= 150 mg/kg/jour, et la dose 01 de l'extrait de la plante étudiée, n= 7 rats.
- **Lot (6) :**(G6) c'est le groupe traité par la deltaméthrine de dose 15 mg/kg/jour (1/10DL₅₀) DL₅₀= 150 mg/kg/jour, et la dose 2 de l'extrait de la plante étudiée, n= 7 rats.

La figure 17 ; schématise les différentes étapes du protocole réalisé dans notre expérimentation

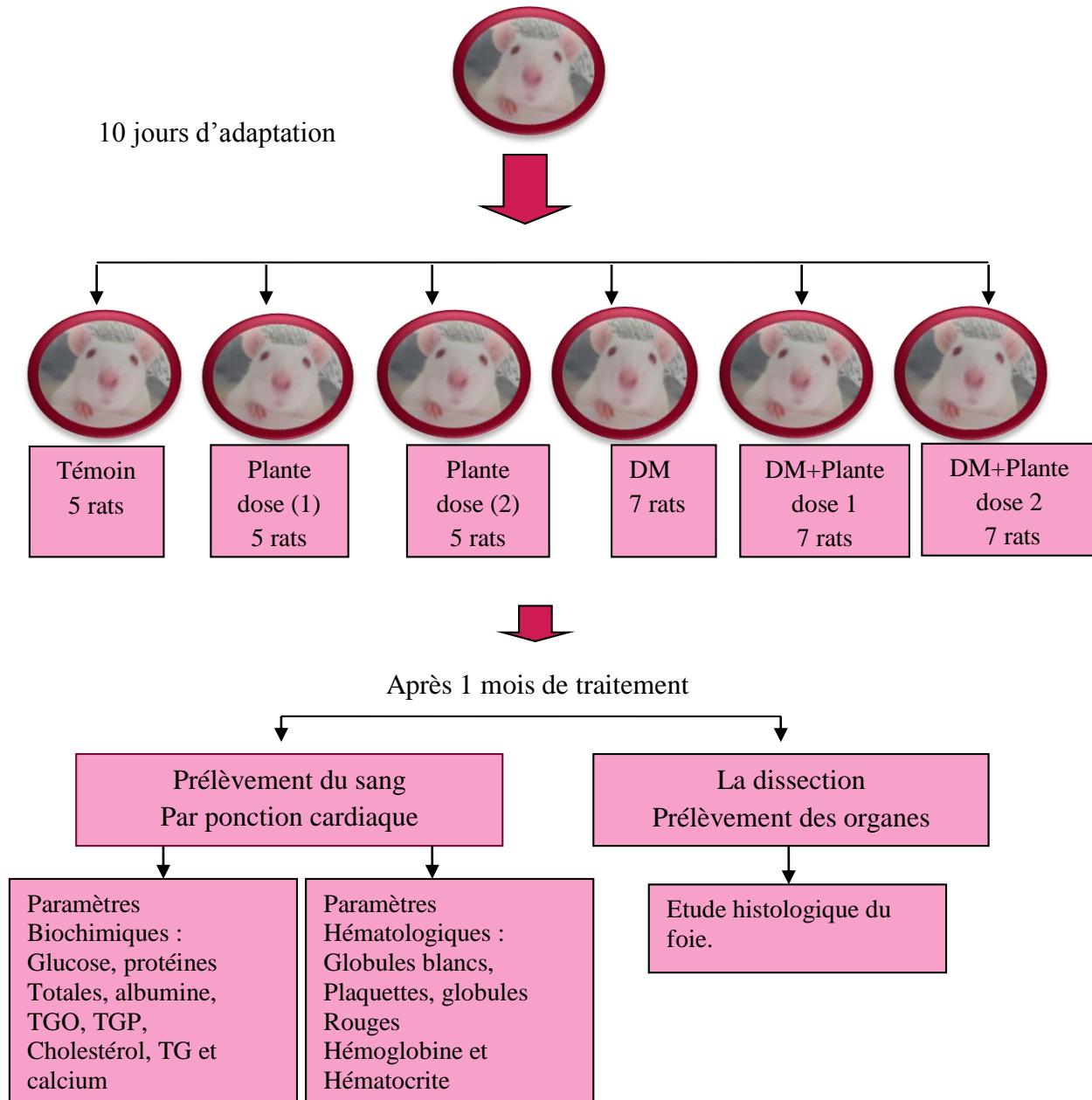


Figure 17 : Le protocole d'expérimentation

V. Prélèvement sanguin et récupération des organes

V.1. Prélèvement sanguin

Après 30 jours de traitement les rats sont mis à jeune la veille du prélèvement après anesthésie avec le chloroforme, le sang est prélevé par ponction à partir du cœur après une dissection à l'aide d'une seringue(ponction cardiaque), et est recueillie dans des tubes l'un contient l'anticoagulant EDTA, et l'autre étant sec , ce dernier est centrifugé à (3000tours/min) pendant 15min pour le dosage des paramètres biochimique (glycémie, cholestérol, triglycérides, albumine, protéines, TGP, TGO, calcium), Le sang mis dans des tubes contenant l'EDTA est utilisé pour recueillir le sang total qui a servi dans les 24h à déterminer l'hémoграмme. Ont été transportés dans une glacière au laboratoire pour la numérisation de la formule sanguine.

V.2. Prélèvement d'organes :

Juste après le prélèvement du sang, les organes ont été immédiatement prélevés, lavé avec NaCl 0.9% ensuite pesés, il s'agit du foie, de la rate, des poumons, du cœur et des reins, l'intestin.... Ces organes ont été conservés dans du formol 10 % pour les coupes histologique (**Figure 18**).



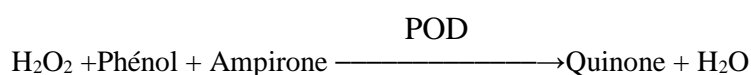
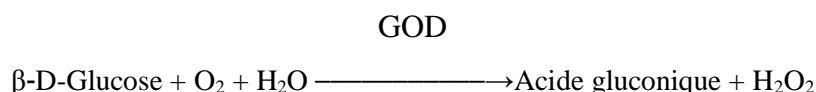
Figure 18 : Conservation des organes dans le formol (**photo originale, 2022**).

VI. Dosage des paramètres biochimique

Le dosage des paramètres biochimique a été réalisé au laboratoire d'analyse médicale Sonatrach /ASL Skikda tous les paramètres ont été dosés automatiquement sur un automate Biosystem «BS-200» selon les fiches techniques Spinreact (**Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC, 2001**) (**Figure19voir l'annexe**).

➤ Glucose

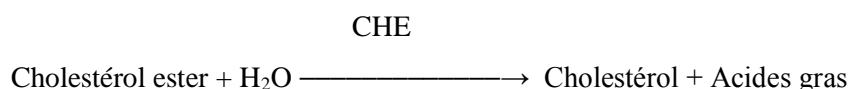
Selon la fiche technique la glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):



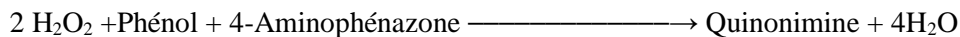
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

➤ Cholestérol :

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante :



POD



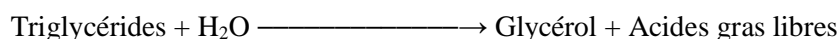
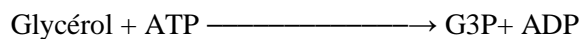
L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé. Absorbance : 505 nm.

➤ **Triglycérides :**

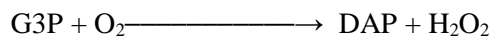
Les triglycérides incubés avec la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par le glycérol-phosphate déshydrogénase (GPO) et ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire le glycérol-3-phosphate (G3P) et l'adénosine-5-diphosphate (ADP). Le G3P se transforme alors en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par GPO.

À la fin, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec le 4-aminophénazone (4-AF) et p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD) et donnant une coloration rouge :

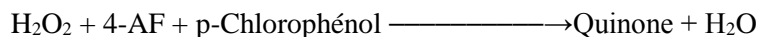
LPL

*Glycérol kinase*

GPO



POD



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé. Absorbation : 505nm

➤ **Albumine :**

Selon la fiche technique l'albumine se combine au vert de bromocrésol, à PH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé. Absorbance : 630nm

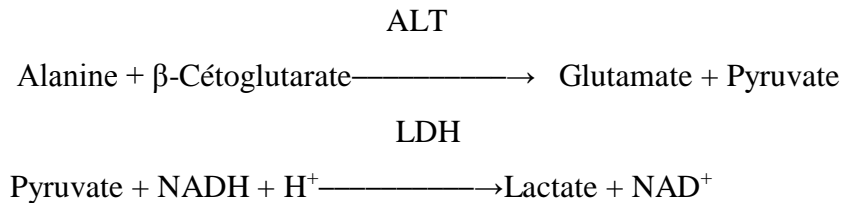
➤ **Protéines :**

Selon la fiche technique les protéines donnent un complexe bleu-violet intense avec les sels de cuivre dans un milieu alcalin. L'iodure est inclus comme antioxydant.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration totale de protéines dans l'échantillon. Absorbance : 540 nm.

➤ **L'alanine amino transférase (ALT/ TGP) :**

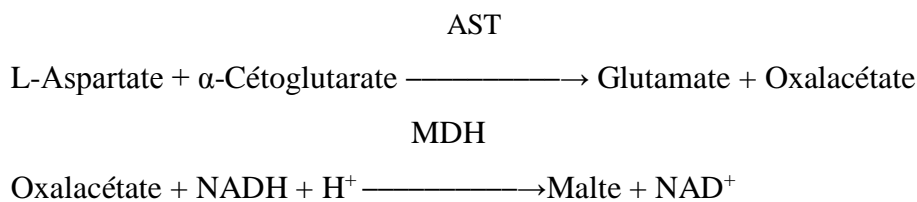
Selon la fiche technique L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amonique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon. Absorbance : 340nm.

➤ **L'Aspartate - Amino Transférase (ASAT/TGO) :**

Selon la fiche technique l'aspartate amino transférase (AST) initialement appelée glutamate Oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé d'aspartate vers l'alpha cétooglutarate avec formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malte déshydrogénase (MDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique en AST de l'échantillon testé. Absorbance : 340nm.

VII. L'étude hématologique

La numération des éléments figurés du sang est réalisée dans le laboratoire d'analyse médicale Sonatrach (ASL Skikda) sur un analyseur électrique (modèle Sysmex), (**Figure 20, voir l'annexe**)

VIII. L'étude histologique

Après le prélèvement des organes l'étude histo-pathologique a été établie au service de l'anatomie pathologique de l'hôpital des frères Saad Guermeche de Skikda selon le protocole expérimental du laboratoire.

VIII.1. Fixation :

Dans le but de conservation des structures et le durcissement des pièces. La fixation doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur. Dans notre étude les organes ont été conservés dans le formol dilué à 10%.

VIII.2. La préparation des cassettes des tissus :

Les morceaux sont coupés par un quôteur à des pièces de petites tailles pour faciliter la pénétration rapide du fixateur, et sont mis en totalité dans des cassettes en plastiques sur lesquelles sont mentionnées les informations nécessaires. (**Figure 21 voir l'annexe**)

VIII.3. La circulation :

Elle se réalise à l'aide d'un automate (**Figure 22, voir l'annexe**) qui contient une série du solvant selon les étapes suivantes :

- La première étape on les met les cassettes dans le formol qui est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire.
- La 2^{ème} étape à la 7^{ème}étape : la déshydratation dans l'alcool (70%,80%,90%,100%,100%,100%).
- La 8^{ème} étape : poser les cassettes dans ½ alcool et ½ xylène .
- La 9^{ème}et la 10^{ème} étape : posé dans l'xylène pour la fixation de la paraffine avec le tissu lors de l'enrobage.
- La 11^{ème} et la 12^{ème} étape : les paniers contenant les cassettes se trouvent dans un bain de paraffine chaude (liquide). Ils sont égouttés avant d'être transférés dans le bac d'attente du poste d'inclusion.

VIII.4. Inclusion :

Leur principe consiste en un enrobage des pièces par la paraffine liquide qui permet ainsi de conserver les rapports architecturaux des structures les unes par rapport aux autres et de lui fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe. Les blocs en attente de coupe sont stockés dans un congélateur à -2°C.

Les étapes de l'enrobage sont (**Figure 23, voir l'annexe**) :

- On verse la paraffine liquide (T° entre 56-60) dans le moule,
- On met le morceau de tissu dans le moule et on l'a poussé,
- On recouvre la pièce par la cassette,
- On verse la paraffine, Enfin le refroidissement du moule à une température de -2°C, on obtenir un bloc de Paraffine dur qui contient la pièce prélevée.

VIII.5. Les coupes :

- Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de sections (coupes) de 2 à 5µm d'épaisseur.
- Les coupes sont recueillies sur des lames en verre (**Figure 24, voir l'annexe**).

VIII.6. Coloration :

- **Séchage des lames** : pour faciliter l'adhérence des coupes sur la lame de verre avant le déparaffinage, les lames doivent être « cuites » ; Il est réalisé dans l'étuve à 135°C pendant 1h (**Figure 24, voir l'annexe**).
- **Déparaffinage** : pour la coloration d'une coupe histologique est d'éliminer la paraffine du tissu à l'aide d'un solvant (xylène) puis une réhydratation qui consiste à amener à l'eau.

- **Coloration** : La coloration est basée principalement sur l'utilisation d'hématoxyline d'Harris qui colore le noyau à une couleur move foncé presque noir et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose ou rouge. Cette méthode de coloration dure 45min (**figure 26, voir l'annexe**).
- **Déshydrations** : elle consiste à retirer l'eau des coupes par des bains successifs d'éthanol absolu puis à un éclaircissement dans des bains des xylènes.

Protocole de coloration des lames (voir l'annexe)

VIII.7. Montage :

Après coloration une goutte d'Eukitt de montage (colle à base de résine) est disposée sur la coupe, une lamelle est appliquée de façon à ce que la résine recouvre l'ensemble de la coupe.

Lors de la manipulation aucune bulle d'air ne doit s'insérer entre la lame et lamelle (**figure 27**).

VIII.8. Lecture :



Figure 27 : Les étapes de montage (**photos originales, 2022**)

L'observation de la lame se réalise au niveau de laboratoire du département d'agronomie de l'université de Skikda à l'aide d'un microscope. Cette étape permet d'apprécier les éventuelles lésions ou anomalies au sein du tissu à analysés.

IX. L'analyse statistique

Les données obtenues à partir des mesures des analyses biochimique et hématologique ont été exprimées en moyenne avec l'écart type (Moy \pm écart-type) les résultats représentés sous forme des histogrammes l'analyse statistique à été réalisé à l'aide du logiciel minitab® 16.

La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA). Et la comparaison de deux moyennes qui est effectué par un test *t* student. La différence entre deux moyennes comparées est significative si la probabilité P est inférieure à 0.05 ainsi le degré de signification est comme suite :

- Si $\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative
- $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative
- $\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Résultats et Discussions

Le but de notre étude était d'examiner l'effet hépato-protecteur de l'extrait végétal de l'espèce *Cupressus sempervirens* L. chez les rats de la souche Wistar empoisonnés par un pesticide de la famille pyréthriinoïde connus sous le nom de deltaméthrine et ainsi d'évaluer la teneur de certains composés phénoliques et aussi la détermination de l'activité antioxydant (DPPH). Des paramètres biochimique (la glycémie, triglycérides, cholestérol, protéines, TGO, TGP et le calcium) et hématologique (les globules blancs, les globules rouges, l'hémoglobine et l'hématocrite) et l'étude histologique du foie.

I. Le rendement est les caractéristiques de l'extrait:

L'extraction par macération de la partie aérienne de *Cupressus sempervirens* L. dans un mélange éthanolique à permis d'obtenir un résidu sec d'extrait brut avec un rendement de 13%.

Les caractéristiques macroscopiques de l'extrait sont représentées dans le (**tableau II**) et la (**Figure28**)

Tableau II : Caractéristiques de l'extrait brut obtenu par macération de la plante *Cupressus sempervirens* L.

Extrait éthanoliques	Couleur	Aspect	Rendement (%)
<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Vert foncé	Gel visqueux	13%

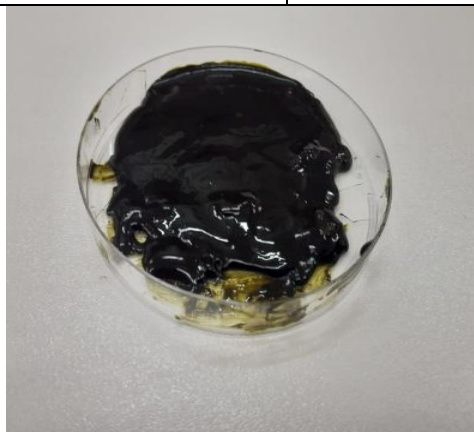


Figure 28 : Extrait brut de la plante médicinale *Cupressus sempervirens* L. (Photo original, 2022).

II. Teneur en composés phénoliques

II.1. Teneur en polyphénols totaux :

Les polyphénols sont des molécules organiques hydrosolubles largement retrouvés dans le règne végétal (Hoffman, 2003). La couleur bleue après 30 minutes d'incubation confirme la présence des

polyphénols qui ont réduit le réactif Folin-ciocalteu, l'intensité de la couleur qui varie entre bleu clair et bleu foncé est en fonction de la teneur en polyphénols. La teneur en polyphénols totaux obtenue est déterminée en se référant à une courbe d'étalonnage réalisé avec l'acide gallique. **(Figure 29)**.

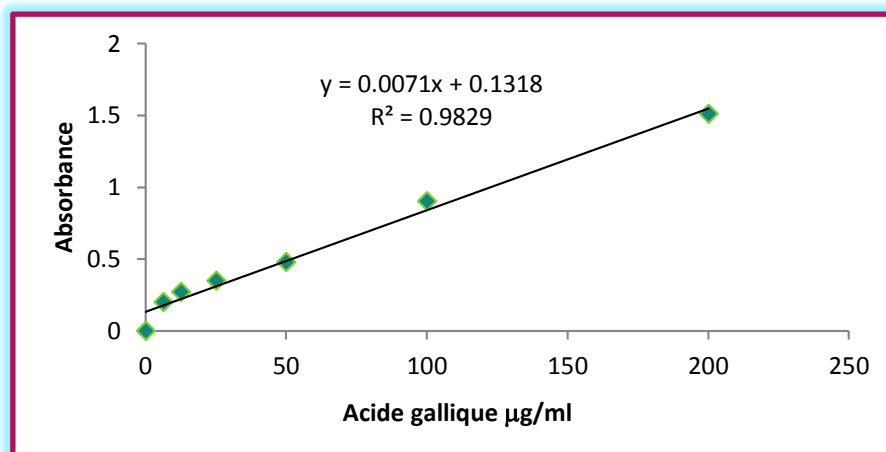


Figure 29 : Courbe d'étalonnage (acide gallique) du dosage des polyphénols totaux.

La teneur en polyphénols totaux dans l'extrait éthanolique de *Cupressus sempervirens* L. est 63,125µg EAG/mgES.

En comparant nos résultats avec d'autres études, les résultats sont supérieurs à ceux trouvés par **(Mazari, 2009)** dont la teneur en polyphénols est 29,7µgEAG/mg ES

Les résultats obtenus par **Rahmani, 2020** dont la teneur des polyphénols est 34,34µgEAG/mgES ne conforme pas avec nos résultats.

Cette différence entre les résultats en teneur en polyphénols peut être expliquée par la méthode d'extraction **(Pandey et Tripathi, 2014)**. La solubilité des composés phénoliques est en fonction de leur degré de polymérisation, et ainsi lié à la distribution des métabolites secondaires. **(Rezagui et al., 2020)**.

II.2. Teneur de flavonoïdes :

La raison principale pour la quelle on a choisi cette classe de polyphénols, réside dans le fait que les flavonoïdes constituent la classe polyphénolique la plus importante, avec plus de 5000 composés déjà décrits **(Gomez-Caravaca et al., 2006)**.

Une couleur jaunâtre est formée après l'addition de la solution de chlorure de l'aluminium (AlCl₃). Cette coloration relèvera présence des flavonoïdes dans l'extrait analysé. La teneur en flavonoïdes obtenue est déterminée en se référant à une courbe d'étalonnage réalisée avec la quercetine µg/ml. **(Figure 30)**

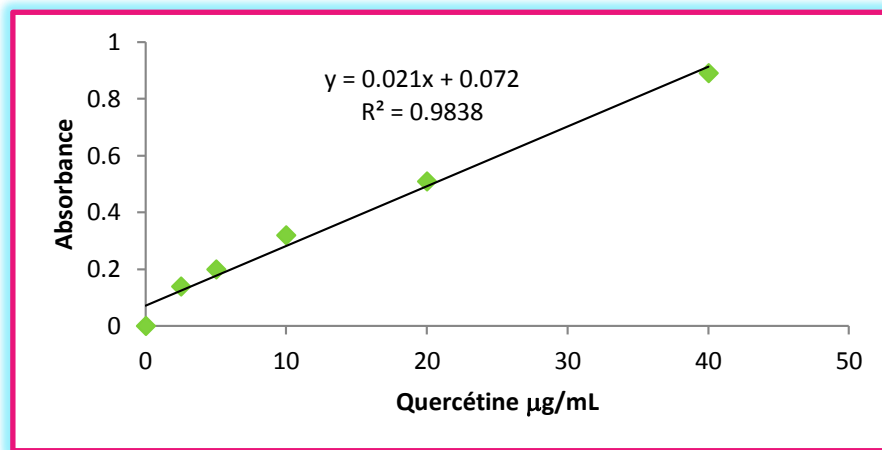


Figure 30 : Courbe d'étalonnage (Quercétine) du dosage des flavonoïdes.

La teneur en flavonoïdes de l'extrait éthanolique de *Cupressus sempervirens* L. est 17,75 µgEQ/mg ES.

Nos résultats sont supérieurs à ceux trouvés par **Rahmani, 2020** qui ont montré une teneur de flavonoïde est 0,54µgEQ/mgES. Les résultats obtenus par **Rezagui, 2021** dont la teneur en flavonoïdes est 59,09 µgEQ/mgES ne conforme pas avec nos résultats.

La différence entre les résultats peut être due aux conditions climatiques, les conditions d'extraction, les conditions de dosage, la saison de la récolte (**Ravel et al., 2005**). Ainsi la diversité structurale des composés phénoliques conduit à la variabilité des propriétés physico-chimiques, la différence des standards utilisés, les méthodes de conservation et d'exposition des plantes à la lumière peuvent affecter la teneur en composés phénoliques (**Mateus et al., 2003 ; Athamena et al., 2010**).

III. L'activité anti oxydante :

II.1. Détermination de l'activité anti-radicalaire au radical DPPH

Le test au DPPH (1,1 -diphényle-2-picrylhydrazyle) choisi dans cette étude est basé sur le piégeage du radical libre stable DPPH par une molécule antiradicalaire, ce qui entraîne la décoloration de ce dernier (**Molyneux, 2004**).

La couleur violette foncée de DPPH se transforme en jaune, ce qui est remarqué au cour de la réalisation de ce teste. La méthode est rapide et commode à mettre en œuvre, elle s'effectue à température ambiante, permettant d'éliminer tout risque de dégradation thermique de molécules testées.

L'activité anti-oxydante de l'extrait a été évaluée par le calcul de la valeur IC 50 qui indique la concentration nécessaire de l'extrait qui inhibe 50% du radical libre DPPH. Il est à noter que plus la concentration de l'extrait est petite plus l'extrait est un bon antioxydant (**Mghezzi Habellah et al.,**

2016). Sa permet d'évaluer et de comparer l'efficacité de notre échantillon. Par comparaison (Mediniet *al.*, 2013) ont montré que l'extrait éthanolique de la partie aérienne des *Cupressus sempervirens* L. possèdent une activité oxydante différente à celle de la vitamine C (standard) (IC 50 = 40 µg/ml) et (IC50 de la plante est 70 µg/ml) donc la plante à une activité anti-oxydante faible (voir **Tableau III**)

Tableau III : IC50 De l'extrait et du standard.

	Inhibition max (%)	Concentration(IC max) (µg/ml)	IC 50 (µg/ml)
Les résultats du DPPH	90	600	40
Les résultats de la plante	86	370	70

L'extrait éthanolique de *Cupressus sempervirens* L. possède une activité anti oxydante faible. Cependant, Dans la présente étude, Les résultats ont révélé une corrélation entre le contenu des polyphénols totaux et l'activité antioxydant de l'extrait étudié. Quelques auteurs ont démontré que cette activité antioxydant n'était pas uniquement dépendante de contenu des polyphénols mais ce peut être dû à d'autre phytoconstituents comme les triterpenoïdes ou à un effet combiner entre eux. Différents types de composés phénoliques ont une activité antioxydant différente qui dépend principalement de leur structure chimique.

IV. Le poids corporel :

Les résultats obtenus montrant une diminution significative concernant le poids chez les rats traités par la deltaméthrine (G4) par rapport au témoin (G1).

Nos résultats sont similaires à celui obtenu dans plusieurs travaux telles que (Emara et Praz, 2007 ; Zharg *et al.*, 2008)

Chez les lots traités par la deltaméthrine et la dose (100 et 200mg/kg /jour) de la plante on révèle une perturbation de poids par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement. Ainsi qu'une diminution significative par rapport au témoin.

Dans les premiers jours de traitement par la dose (100mg/kg/jour) de l'extrait de la plante on observe une augmentation significative du poids suivie d'une diminution à partir du 12^{ème} jour jusqu'au dernier jour par rapport aux témoins.

Aussi, dans les premiers jours de traitement par la dose (200mg/kg/jour) de l'extrait de la plante on observe un déséquilibre du poids des rats par rapport au témoin, suivie d'une diminution progressive à partir du 12^{ème} jour jusqu'au dernier jour, (**figure 31**)

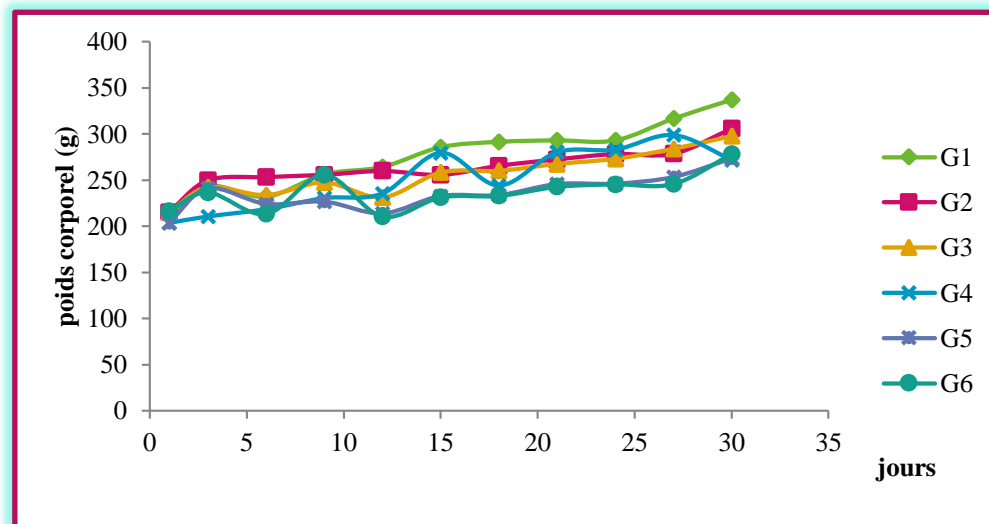


Figure 31: Variation du poids corporel (g) chez les rats témoins et les rats traités pendant 30 jours de traitement ($n^{\circ}=36$).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante.

L'étude de (Emara et Praz, 2007 ; Zharg *et al.*, 2008) a montré que (l'exposition à la deltaméthrine chez les rats a provoqué une diminution du poids corporel par rapport aux rats du lot témoin. Ce résultat est en accord avec plusieurs études où le même effet a été noté chez les animaux de laboratoire.

La réduction du poids corporel peut être le résultat également du phénomène anorexique que les animaux puissent subir avec le temps de l'exposition aux xénobiotiques et l'état de stress dans lequel vivant durant la période de cette exposition (Viviana, 2015 ; Chakroune *et al.*, 2016).

V. Les paramètres biochimiques

➤ Le glucose :

Les résultats obtenus révèlent une augmentation significative ($p < 0.05$) concernant le taux du glucose chez les rats traités par la deltaméthrine (G4) par rapport aux témoins (G1). Nos résultats sont similaires à celui obtenu dans plusieurs travaux telles que celle de (Daghmous, 2020) et (Manna *et al.*, 2005) et (Mezhoudi et Ounis, 2019).

Ainsi, chez les rats traités par la deltaméthrine et la dose (100 et 200mg/kg/jour) de la plante (G5) (G6) ; on observe une diminution significative ($p < 0.05$) par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement et par rapport aux témoins pour le lot (G6) par contre, aucune différence significative chez le lot (G5) par rapport au (G1).

De plus, nos résultats montrent qu'il y a une augmentation significative ($p < 0.01$) chez les lots traités par la dose (100 et 200mg/kg/jour) de la plante par rapport aux témoins (**Figure 32**).

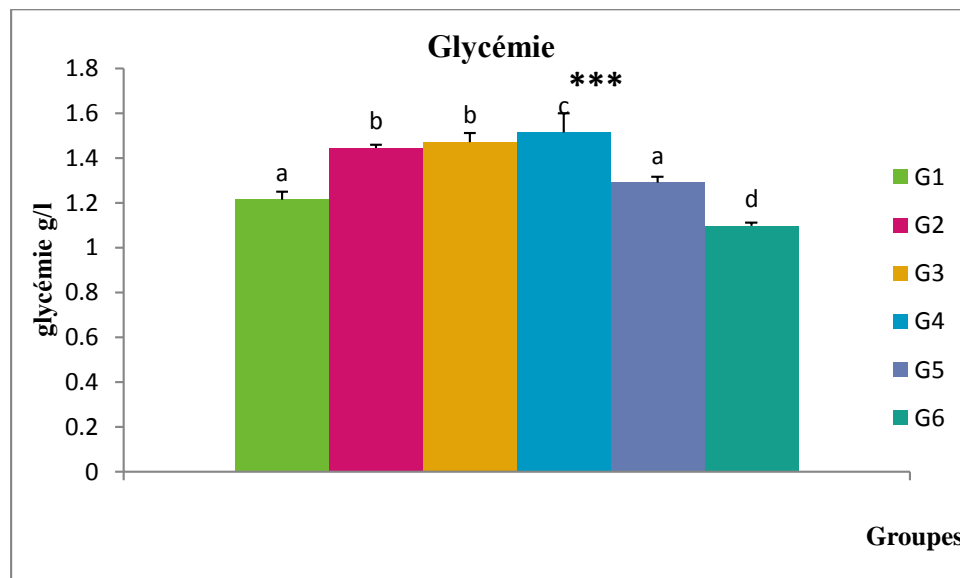


Figure 32 : La variation de la concentration sérique de la glycémie (g/l) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°=36).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante

$\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Le glucose est un substrat énergétique essentiel. Les sources de glucose sont représentées par les glucides alimentaires et la production endogène (principalement hépatique), par la glycogénolyse (libération de glucose stocké sous forme de glycogène) et la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir, par exemple, du lactate, du glycérol et la plupart des acides aminés). La concentration sanguine, ou la glycémie, dépend des proportions relatives de glucose entrant dans la circulation et de glucose utilisé (Marshall et Bangert, 2005).

Cette hyperglycémie est causée par la toxicité du deltaméthrine qui inhibe la production de l'insuline par les îlots de Langerhans ou il bloque l'utilisation du glucose par Les cellules et même à la présence d'une concentration élevée d'insuline ou en raison de perturbation dans la sécrétion de glucagon et même à la dégradation élevée du glycogène, offre nouvelle production de glucose à partir d'autres sources non glucidique comme les protéines (Daghmous, 2020).

D'autre part Khaldoun oularbi *et al.*, 2015 ont justifié l'hyperglycémie par la stimulation du phénomène de glycogénolyse au niveau des différents organes, et le phénomène de néoglucogenèse au niveau du foie. Tandis que (Gupta, 1974) a expliqué l'hyperglycémie induit par les pesticides par l'effet inhibiteur de Cholinestérase sur les sites neuroeffecteur dans la médullosurrénale menant à l'hypersecrétion d'adrénaline (adrénaline NFM) qui stimule la décomposition de glycogène en glucose. En plus, le niveau élevé de la glycémie à comme traduction immédiate de la production de radicaux libre qui Réduisent l'activité des enzymes de la glycolyse, (la glycéraldéhyde-3-phosphate-dehydrogénase (GAPDH)) (Leverve, 2006).

Les résultats obtenus par **(Kim et al, 2000)** montrent une hyperglycémie induit par l'obésité et ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulinorésistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus. La lipotoxicité résulte d'une accumulation ectopique de lipides dans le foie, mais aussi les muscles et le cœur seraient impliqués dans la résistance à l'insuline de ces différents tissus **(Despres et Lemieux, 2006)**. L'insulinorésistance (IR) se caractérise par une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale à une hyperinsulinisme **(Boden et Shulman, 2002)**.

➤ **Triglycérides et Cholestérol :**

D'après les résultats illustrés dans la **(Figure 33)**, on observe une augmentation significative ($p < 0.01$) concernant le taux du triglycérides et cholestérol chez les rats intoxiqués par la deltaméthrine par rapport aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de **(Ibiang et al, 2013)** et **(Manna et al, 2005)**.

En outre, les résultats du lot traité par la combinaison deltaméthrine et la dose (100mg/kg/jour) du plante (G5) montre une augmentation significative de taux de cholestérol ($P < 0.05$) par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement (G4). Par contre aucune différence significative de (G5) comparé aux témoins (G1). Et concernant le taux triglycérides on observe aucune différence significative du le lot (G5) par rapport aux lots (G4) et une légère augmentation significative ($P < 0.01$) par rapporte aux (G1).

Ainsi, aucune différence significative du taux de triglycérides et cholestérol chez le lot traité par la deltaméthrine et la dose (200mg/kg/jour) de la plante (G6) par rapport au (G4) et aussi par rapport au (G1).

Cependant, chez les rats traités par la dose (100mg/kg/jour) de la plante (G2), nous avons constaté une diminution significative ($p < 0.01$) du taux de cholestérol par rapport à celui enregistré chez les témoins (G1), par contre aucune différence significative du taux de triglycérides chez (G2) par rapport au (G1). Aussi chez les rats traités par la dose (200mg/kg/jour) de la plante (G3) on révèle une diminution et une augmentation significative respectivement du taux de cholestérol et triglycérides ($p < 0.01$) par rapport au (G1).

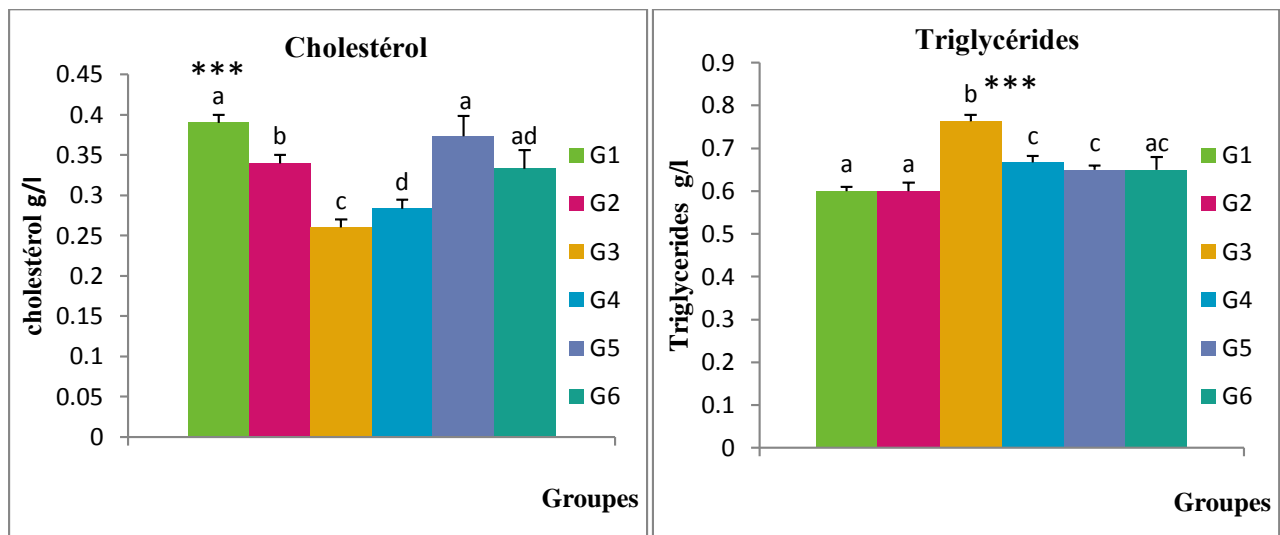


Figure 33 : Les variations de la concentration sérique des taux de cholestérol et des triglycérides (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°= 36).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante
 $\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Ce résultat est en désaccord avec les travaux des **Hamed et Abdel-Razik, 2015** pour l'abamectine, (**Kechrid et al., 2007**) pour le mancozebe, (**Kalender et al., 2005**) pour le diazinon, et (**Kalender et al., 2010**) pour le malathion, (**Kalender et al., 2005**) ont rapporté que la diminution du taux sérique du triglycéride est fréquente dans les maladies de parenchyme hépatique. D'autres études ont déjà enregistré une élévation de taux plasmatique de triglycéride après l'exposition aux pesticides. (**Yousef et al., 2006; Chiali et al., 2013**).

La réduction du cholestérol pourrait résulter de la réduction de la synthèse de ce dernier ou d'une diminution de l'apport alimentaire ou de l'accumulation de cholestérol dans les tissus.

Nombreux chercheurs ont déjà enregistré une élévation de taux de cholestérol sérique provoqué par l'exposition aux pesticides comme : le mancozebe (**Kechrid et al., 2007**), l'abamectine 52 (**Hamed et Abdel-Razik, 2015**). L'augmentation du cholestérol sérique peut être attribuée au blocage des canaux biliaires, ce qui cause la réduction ou la cessation de la sécrétion de cholestérol dans le duodénum (**Samir et al, 2000 ; Adham et al., 1997**) ont montré que l'hypercholestérolémie peut être attribuée aux effets des pesticides sur la perméabilité de la membrane cellulaire du foie.

Les triglycérides (TG) sont essentiels pour la structure et le fonctionnement de l'organisme, de sorte que les TG font partie des graisses de l'organisme, rapidement métabolisables pour fournir de l'énergie. Ils constituent la majeure partie des lipides alimentaires et des lipides de l'organisme stockés dans le tissu adipeux (**Dallongeville, 2006**).

L'augmentation des taux sériques en triglycérides peut être à cause de l'effet de la deuxième dose de la plante (200mg/kg/jour) sur la perméabilité de la membrane cellulaire hépatique et /ou la perturbation de la fonction du foie et donc la perturbation de l'activité des transaminases. Par contre, le pesticide n'a pas changé lourdement le taux du triglycéride.

➤ Protéines et Albumine

Nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0.01$) du taux de protéine et aucune différence significative du taux d'albumine chez les rats traités par la deltaméthrine (G4) par rapport aux témoins (G1).

La diminution du taux de protéine est conforme les résultats de **Hawazen, 2007 ; Paker et al., 1983**. Par contre les résultats de l'albumine sont l'inverse au ces études qui ont trouvé une diminution significative de ce dernier.

Le traitement par la deltaméthrine et la dose (100 et 200mg /kg/jour) de l'extrait de la plante présente une augmentation significative ($p < 0.01$) du taux de protéine et aucune différence significative du taux d'albumine par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement et aussi par rapport aux témoins(G1).

Cependant, aucune différence significative du taux de protéine et albumine chez les rats traités par la dose (100mg/kg/jour) de l'extrait de la plante par rapport au (G1). Par contre, on observe une augmentation significative ($p < 0.05$) chez les rats traités par la dose (200mg/kg/jour) par rapport au (G1). (**Figure 34**).

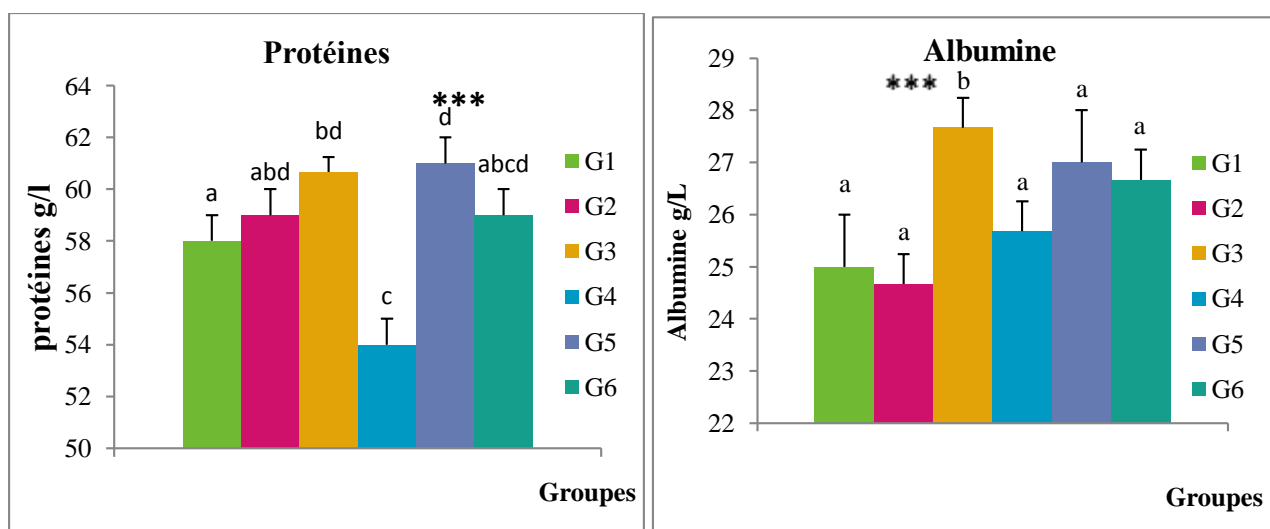


Figure 34 : Les variations de la concentration sérique du taux des protéines (g/L) et d'albumine (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement (n°= 36).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante

$\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Les protéines ont un rôle fondamental dans l'organisme de toutes les espèces biologiques vivantes connues. Ces dernières entrent dans diverses réactions et peuvent assurer la catalyse biochimique, la régulation hormonale et s'intègrent dans la cellule en tant qu'éléments structuraux (**Brik et Kahli, 2020**).

L'albumine est la protéine la Plus abondante dans le sang, sa fabrication est au niveau du foie est très sensible à Toute atteinte de cet organe, donc en cas d'insuffisance hépatique, La concentration Sanguine d'Albumine chute, (**Mira, 2008**). L'albumine possède une fonction importante de transporter en particulier pour les acides aminés libres, les acides gras, certaines hormones et quelques ions (Cu^{+2} , Zn^{+2} , Ca^{+2}) (**Bach-Ngouhou et al, 2004**)

Ont Signalé que la réduction des protéines plasmatiques, en particulier de l'albumine, chez les animaux traités avec des pesticides, pouvait être attribuée à des modifications du métabolisme des protéines et des acides aminés libres et à leur synthèse dans le foie. Également diminution observée des protéines plasmatiques pourrait être attribuée en partie à l'effet néfaste de la DLT sur le foie cellules comme le confirme l'augmentation des activités de AST, ALT et LDH plasmatiques (**Yousef et ces collaborateurs, 2003 ; Rivarola et Balegno, 1991**).

Cette diminution peut être provoquée par le déséquilibre entre le taux de protéines synthétisées et le taux des protéines dégradées dans le foie (**Abbassy et Mossa, 2012**). L'hypoprotéïnémie avec réduction simultanée de l'albumine est généralement considérée comme un indicateur non spécifique de la toxicité et peut être provoqué par plusieurs facteurs, y compris la réduction de l'apport alimentaire, la maladie de Foie chronique, et la perte rénale des protéines (**Jadhav et al., 2007**).

Le traitement des rats par *Cupressus sempervirens* démunie l'effet toxique de la deltaméthrine, ceci est confirmé par l'augmentation des protéines par rapport aux rats traité par la deltaméthrine. Et peut être due à l'utilisation de l'extrait de *Cupressus sempervirens* L. comme étant molécule hépato protectrice donc il a bien amélioré le taux des protéines.

➤ TGP et TGO :

Les résultats obtenus dans notre étude montrent qu'il y a une augmentation significative de l'activité TGP ($P < 0.01$) et de l'activité TGO ($P < 0.05$) chez les rats traités par la deltaméthrine (G4) par rapport aux témoins (G1).

L'augmentation de l'activité enzymatique de ces enzymes est en accord avec les résultats de plusieurs recherches suite à l'exposition au deltaméthrine d'une part (**Manna, et al., 2005; Salma et Belgasemi, 2021**) et à l'exposition aux différents insecticides d'autre part (**Khan et al., 2012**).

Ainsi, une diminution significative ($p < 0.01$) entre les rats traités par deltaméthrine et les deux doses (100 et 200mg/kg/jour) du l'extrait de la plante par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement (G4). Par contre, aucune différence significative de ces deux enzymes n'a été signalée pour les deux lots (G5) et (G6) par rapport aux témoins (G1).

Cependant, on remarque une diminution significative de l'activité TGP ($p < 0.01$) et une augmentation significative de l'activité TGO ($P < 0.05$) chez le lot traité par la dose (100mg/kg/jour) du plante (G2) par rapport aux témoins (G1), et une augmentation significative ($p < 0.01$) de l'activité TGO entre les rats traités par la dose (200mg/kg/jour) du plante (G3) et le lot du témoin (G1), tandis que il y a aucune différence significative de l'activité TGP chez ces deux lots (G3) et (G1). (Figure 35)

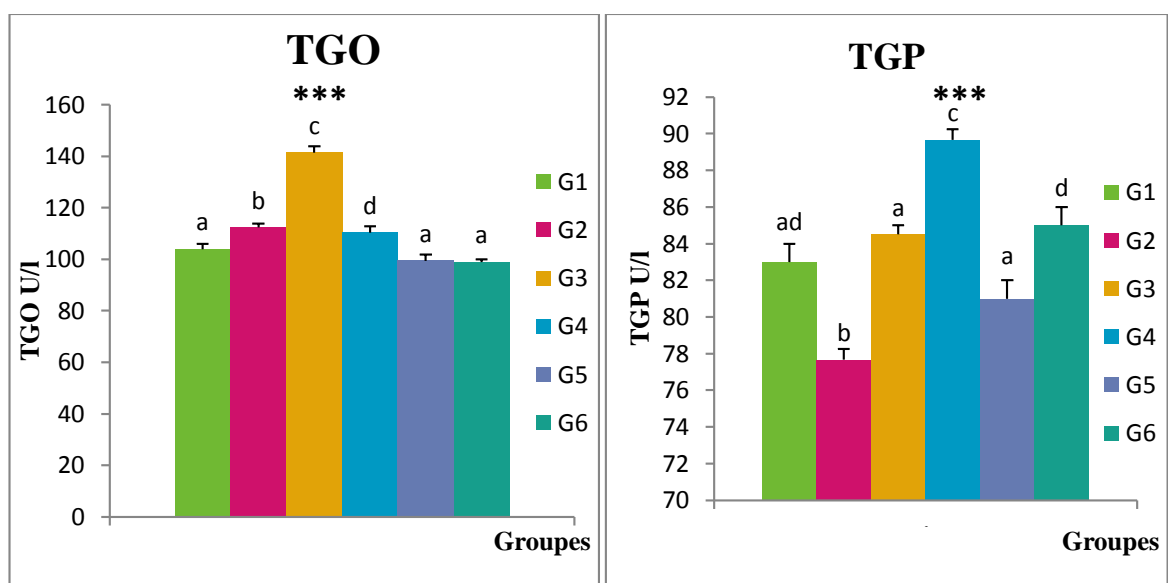


Figure 35 : Les variations de la concentration sérique des TGO et des TGP (U/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30j de traitement ($n^{\circ} = 36$)

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante

$\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Les enzymes plasmatiques TGO, TGP, sont des enzymes synthétisés au niveau du cytoplasme de la cellule et déchargées dans la circulation en cas de cellules endommagées (Singh *et al.*, 1998 ; Ozden *et al.*, 2009). Ces derniers sont considérés comme de bons indicateurs de la cytolyse hépatique. Ainsi, des taux élevés des enzymes du foie, notamment TGO et TGP, sont fréquemment attribués aux effets métaboliques et/ou toxiques de différentes drogues (Himmerich *et al.*, 2005). Cette augmentation peut être expliquée par l'effet cytotoxique sur les cellules hépatique, les transamines sont des enzymes essentielles de la cytolyse (Karra et labayle, 2008), ils sont actifs dans le foie, le cœur et les muscles, passant dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire (Descroix *et al.*, 2014).

L'augmentation des transaminases s'indique une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du tissu vers le plasma due à l'altération de la perméabilité membranaire (**Navarro et al., 1993**), et s'explique par l'accumulation des acides aminés comme l'alanine et l'acide glutamique dans le sang provenant de la dégradation des protéines du corps, ainsi ces acides aminés peuvent se transformés sous l'action des transaminases en composés carboxyliques tel que l'acide α céto-glutamique et l'acide pyruvique puis en glucose ce qui traduit la forte activité enzymatique des transaminases et ce qui explique l'augmentation du glycémie (**Pari et Murugavel, 2005**)

L'extrait de la plante pourrait affecter la perméabilité de la membrane cellulaire, provoquant une fuite cela induire la libération de ces enzymes dans le sang, cela est dû à la possibilité que la deuxième dose de la plante joué le rôle d'un agent nuisible.

➤ **Calcium :**

Selon les résultats obtenus chez les rats traités par la deltaméthrine (G4) on observe un taux de calcium élevé d'une façon significative ($P < 0.01$) par rapport aux témoins (G1). Alors que, on révèle une réduction de cet ion dans les rats traités par la deltaméthrine et la dose (100 et 200 mg/kg/jour) de la plante par rapport aux rats traités par la deltaméthrine uniquement (G4).

Cependant, aucune différence significative n'a été signalée chez les rats traités par la deltaméthrine et les deux doses (100 et 200 mg /kg/jour) de l'extrait de la plante par rapport aux témoins (G1).

En outre, chez le lot des rats recevant la dose (100 mg/kg/jour) de l'extrait de la plante (G2) aucune différence significative du taux de calcium par rapporte aux (G1). Par contre, une augmentation significative ($p < 0.01$) chez le lot des rats recevant la dose (200 mg/kg/jour) de la plante (G3) par rapport aux (G1). (**Figure 35**)

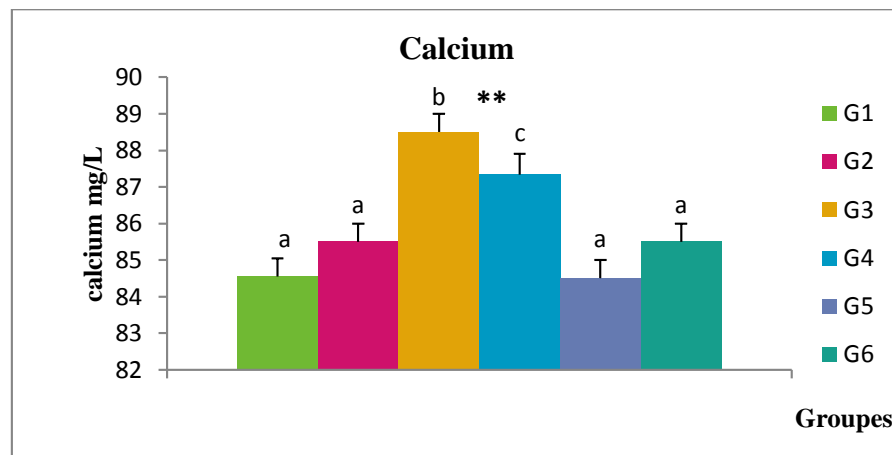


Figure 36 : La variation de la concentration sérique de calcémie (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 30j de traitement (n= 36).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante
 $\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

Le calcium est un ion ubiquitaire qui participe à la régulation de nombreux processus dans la cellule (PyabaloAKlessoKadala, 2011). La majeure partie du calcium de la cellule est séquestrée dans des organites comme le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Pour maintenir des niveaux bas de calcium dans le cytoplasme, cet ion est aussi expulsé vers l'espace extracellulaire pour revue (Berridge *et al.*, 2003).

Carrasco et Hidalgo, 2006 ont montré que la propension de la perméthrine à induire des variations du niveau de calcium cytoplasmique. Les variations de calcium intracellulaire induites par cet insecticide de la classe des pyréthriinoïdes, sont de nature à modifier l'homéostasie calcique neuronale. Outre l'altération de la transduction du signal qu'elles pourraient engendrer, les variations anormales du calcium cellulaire pourraient également aboutir au dérèglement de processus vitaux tels que l'expression génique.

En plus, la deltaméthrine peu bloqué les récepteurs de neurotransmetteur GABA (antagoniste non compétitif) dans les neurocytes et l'inhibition de ces récepteurs provoque une hyperexcitabilité neuronale et notamment une entrée massive de Ca^{+2} au niveau des récepteurs glutamatergique. (Pellerin *et al.*, 1994).

VI. Paramètres hématologiques

L'exposition des rats à la deltaméthrine a induit des changements au niveau des paramètres hématologiques par une augmentation significative du nombre de globules blancs (GB) ($P < 0.05$) et du pourcentage d'hématocrite (HT) ($P < 0.01$) et une augmentation significative du nombre de

globules rouges (GR) ($P < 0.01$) par contre aucune différence significative du taux d'hémoglobine (HB) par rapport aux témoins (G1).

Cependant, on remarque aucune différence significative du nombre de GR et HB et une diminution significative du nombre de GB ($P < 0.05$) et du pourcentage de HT ($P < 0.01$) chez les rats traités par la deltaméthrine et la dose (100mg/kg/jour) de l'extrait de la plante (G5) par rapport au lot (G4), par contre aucune différence significative de ces paramètres hématologiques chez le lot (G5) par rapport au lot (G1).

Ainsi, chez les lots traités par la combinaison deltaméthrine et la dose (200mg/kg/jour) de l'extrait de la plante ; on observe une diminution significative du nombre de GR et pourcentage de HT ($P < 0.01$) et du taux de HB ($P < 0.05$) par rapport au lot (G4) et aussi par rapport au lot (G1) sauf le nombre de GB on révèle aucune différence significative par rapport aux témoins (G1).

Le traitement par la dose (100mg/kg/jour) de la plante a entraîné une augmentation significative du nombre de GB ($P < 0.05$) et du pourcentage de HT ($P < 0.01$) et une légère diminution significative du RBC ($P < 0.05$), tandis qu'il y a aucune différence significative du nombre de HB par rapport aux témoins (G1). Ainsi, la dose (200mg/kg/jour) de l'extrait de la plante à provoqué une diminution significative du GR et HB ($P < 0.01$) et une augmentation significative du nombre de GB ($P < 0.05$). Par rapport aux témoins (G1). Par contre aucune différence significative n'a été signalée du taux de HT par rapport au (G1), (Figures 37 et 38).

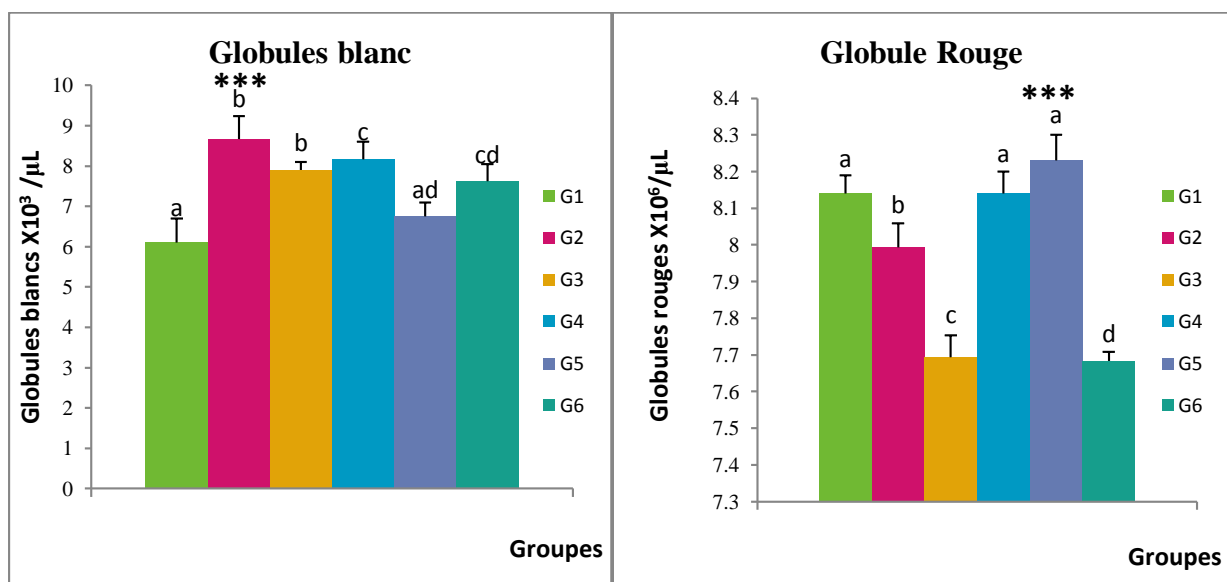


Figure 37 : La variation de le nombre de GB ($X10^3/\mu\text{L}$) et GR ($X10^6/\mu\text{L}$) chez les rats témoins et les rats traités après 30 j de traitement ($n^{\circ}=36$).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante

$\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

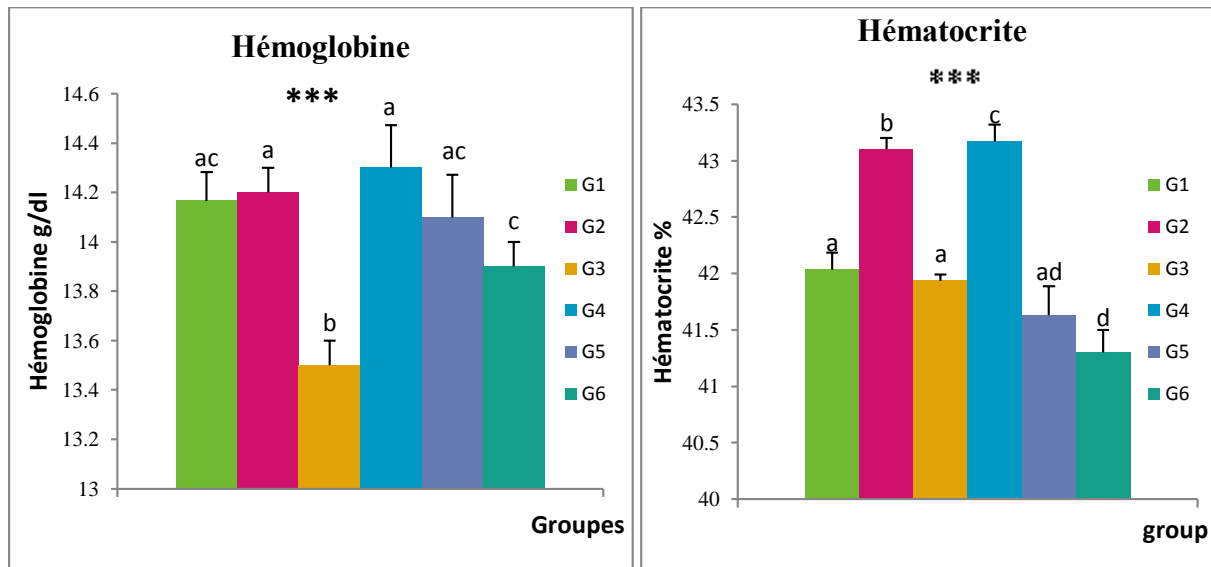


Figure 38 : La variation du taux de HB (g/dl) et d'HT% et chez les rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement ($n^{\circ}=36$).

(G1) : témoin, (G2) : la dose 100mg/kg/jour de la plante, (G3) : la dose 200mg/kg/jour de la plante, (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine+ la dose 100mg/kg/jour de la plante (G6) : deltaméthrine + la dose 200mg/kg/jour de la plante

$\alpha = P \leq 0.05$ la différence est significative, $\alpha = P \leq 0.01$ la différence est hautement significative

$\alpha = P \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

L'augmentation du nombre de GB est une réponse pathologique. Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Tewari et Gill, (2014)** qui ont montré que le traitement des souris par la deltaméthrine a entraîné une augmentation dans le nombre des globules blancs. Plusieurs études ont montré que le traitement avec les pesticides augmente les mécanismes de défense du système immunitaire de l'animal (**Yousef et al., 2003 ; Celik et al., 2009**).

La leucocytose peut être due à un recrutement accru de leucocytes et peut être directement proportionnel à la gravité du stress causal (**Celik et al., 2009**). L'augmentation de ces derniers pourrait être indicative de l'activation de la défense et de système immunitaire du corps et ont montré qu'il y avait un œdème et une inflammation dans les tissus (**Yousef et al., 2003**).

Haratym-Maj, 2002 a suggéré qu'une augmentation du nombre de leucocytes dans le sang des animaux pourrait résulter de la mobilisation du système immunologique et/ou d'un déplacement du pool leucocytaire de la rate vers le sang périphérique. Par contre nos résultats sont désaccord avec l'étude de **Basir et ses collaborateurs, 2011** qui ont rapporté que la lambda-cyhalothrine peut induire une diminution de nombre des globules blancs

La réduction des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite pourrait être due à l'inhibition de l'érythropoïèse et l'hémosynthèse et à une augmentation du taux de destruction d'érythrocytes destruction des organes hématopoïétiques.

Nos résultats sont aussi similaires à étude de **Velisek et ses associés**, qui ont montré qu'il y a une augmentation importante de nombre des globules rouges par rapport au groupe témoin (**Velisek et al., 2008**). De plus, **Shakoori et ses collaborateurs, 1992** à trouvé que, l'intoxication par le karaté chez les lapins a également provoqué une augmentation du taux de globules rouges et hématoците. Le niveau élevé d'hémoglobine pourrait être dû à l'altération de la biosécurité de l'hème dans la moelle osseuse, une augmentation du taux de destruction ou une réduction du taux de formation des globules rouges. Au contraire, **Khan et ses collaborateurs**, ont trouvé que les lapins traités à la cyperméthrine ont présenté une concentration réduite d'hémoglobine.

Riaz et Yousafzai, 2017 ont trouvé que le groupe intoxiqué par le malathion a montré une augmentation significative des concentrations d'hématocrite (HCT). Cette augmentation de l'HCT est directement liée à l'augmentation du nombre de globules rouges. **Riaz et Yousafzai, 2017** ont trouvé aussi que le groupe intoxiqué à la cyperméthrine a montré une diminution du niveau d'HT. Pourrait être due à une diminution des GR ou à leur contraction. Dans une autre étude, les lapins traités à la cyperméthrine ont présenté aussi une diminution des valeurs de l'hématocrite (**Yousef et al., 2003**).

VII. L'étude histologique :

Pour confirmer les résultats biochimiques obtenus, on a réalisé des coupes histologiques (au niveau des tissus du foie), qui permette d'avoir une idée générale sur le pouvoir des substances actives de l'espèce *Cupressus sempervirens* L. vis-à-vis de l'intoxication provoqué par la deltaméthrine (**figure 39**).

Le foie des rats témoins présente un aspect normal sans modification hépatique, avec un parenchyme d'architecture lobée. Chaque lobe est constitué d'hépatocytes agencés en travées de Remak disposé autour d'une veine centrale appelée veine centro-lobulaire qui reçoit le sang à partir du parenchyme hépatique au contact des sinusoides. Les travées de Remak sont constituées d'hépatocytes empilés en lames épithéliales d'une seule cellule d'épaisseur alors que les sinusoides occupent les espaces entre les travées.

L'observation des coupes du lot témoin ayant consommé la deltaméthrine seulement, nous révèle des hépatocytes nécrosés ainsi que des inflammations, surtout au tour des viens portes, les viens centro-lobulaires sont dilatées avec des formes irrégulières.

Chez le lot traité par la dose (100 et 200 mg/kg/jour) de l'extrait de *Cupressus sempervirens* L. et les lots traités par la deltaméthrine plus les doses de (100 et 200mg/kg/jour) de l'extrait de *Cupressus sempervirens* L. On observe des cellules hépatiques bien définis avec des noyaux basophiles de couleur bleu violacé, donc les coupes ne montre aucun changement significatif (G2), et présente un

parenchyme hépatique normal par rapport au lot témoin. Les coupes histologiques présentent les mêmes structures hépatiques que le lot témoin, avec des lésions au niveau des tissus hépatique, (G3). On observe aussi des nécroses entourées par des inflammations au niveau du tissu hépatique (G5) et aussi des lésions seulement au niveau des tissus des lots traités par la dose de 200 mg/kg/jour de l'extrait (G6).

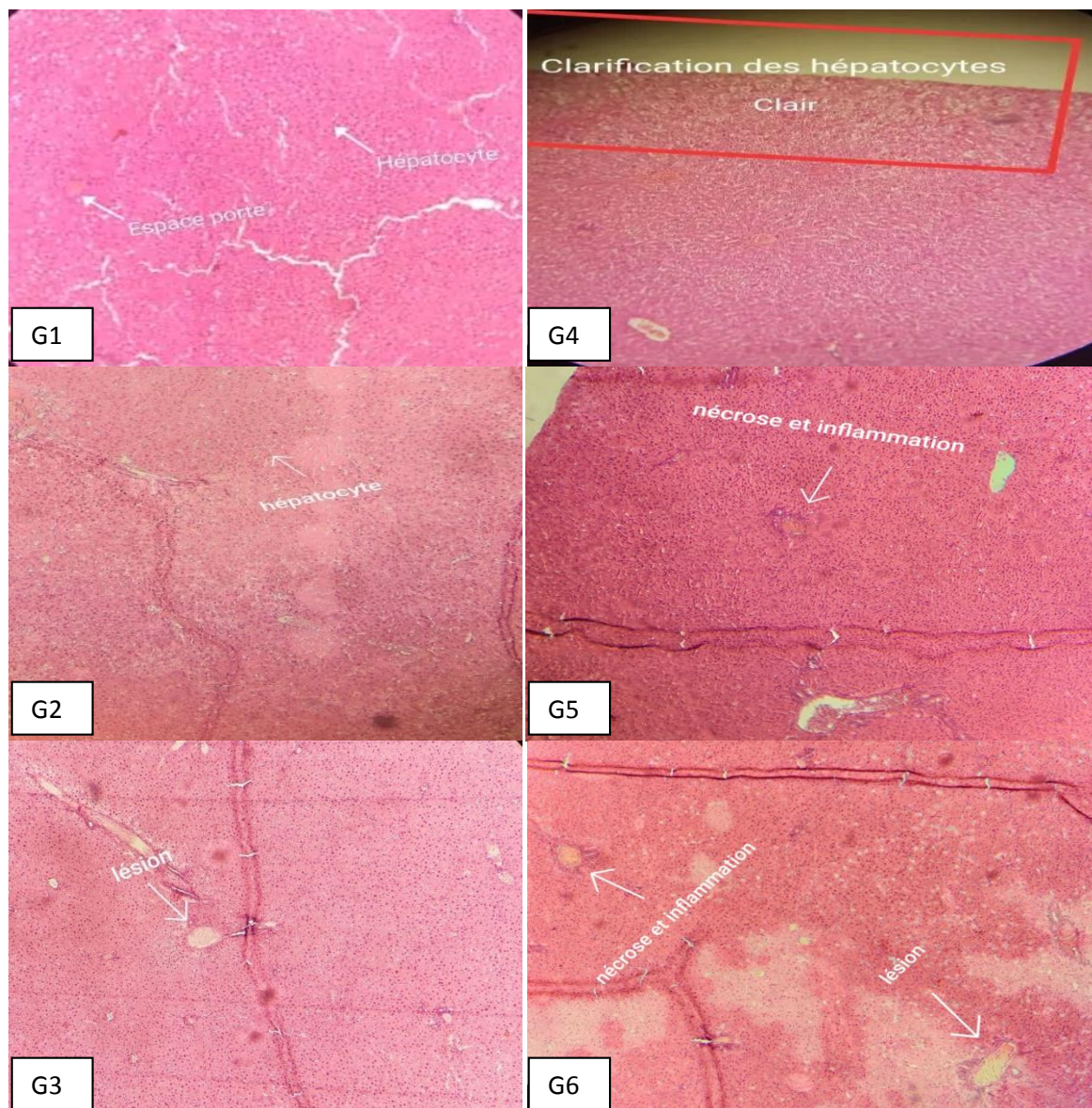


Figure 39 : Les coupes histologiques du foie des rats témoins et les rats traités après 30 jours de traitement ($n^{\circ}=36$). Grossissement **X10**

(G1) : témoin, (G2) : plante dose (100mg/kg/jour), (G3) : plante dose (200 mg/kg/jour), (G4) : lots traité de deltaméthrine, (G5) : deltaméthrine + la dose (100 mg/kg/jour) de la plante ,(G6) : deltaméthrine + la dose (200 mg/kg/jour) de la plante.

L'analyse histologique du foie affirme nos résultats, où on note que la deltaméthrine a induit des modifications structurales remarquables, qui ont mené à des perturbations des paramètres

biochimiques (**Djahra, 2014**). Les résultats histopathologiques enregistrés dans le présent travail ont indiqué que la deltaméthrine a induit de nombreuses altérations. Ces sont la vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes, une nécrose, une abondance remarquable d'infiltrations leucocytaires, de vaisseaux sanguins congestion et d'infiltrations graisseuses. Des observations similaires observations similaires ont été observées dans le foie de rats exposés au fenvalerate (**Lamfon, 2007**) et à la tétraméthrine (**Sakr, 2007**). tétraméthrine (**Sakr, 1999**). insecticide pyréthroïde, a induit de nombreux changements histopathologiques dans le foie de souris adultes de souris (**El-Banhawy et al., 2000**) et (**Goden et al., 2007**) ont rapporté que bien que les pesticides pyréthroïdes sont utilisés de préférence aux les organophosphates et les organochlorés en raison de leur grande efficacité, leur faible toxicité pour les organismes non ciblés et de leur biodégradabilité facile, ils peuvent également produire un stress oxydatif.

Les résultats de l'étude histologique ont révélé l'existence de diverses lésions au niveau du foie des animaux traités, comme chez les rats traités par la dose (200mg/kg/jour) de l'extrait de la plante confirment les activités plus élevées des transaminases et surtout aspartate amino transférases.

Elles se présentent sous forme de dilatations et de congestion des sinusoides et des veines Centrolobulaires, de nécrose dans certaines régions du foie, de quelques cellules binucléées, d'un nombre important de cellules Kupffer et d'infiltrats de cellules immunitaires. Des résultats comparables ont été répertoriés par divers auteurs tel que (**Caglar et Kolankaya 2008**) qui ont observé une infiltration de cellules mononucléaires, des nécroses focales, des congestions ainsi que des gonflements des hépatocytes chez les foies des rats ayant reçu par voie orale, un traitement subaigu et subchronique de 56 et 560 mg/kg pc de Glyphosate (Roundup). (**Benedetti et al., 2004**) ont remarqué une augmentation du nombre de cellules Kupffer dans les sinusoides hépatiques des rats traités par voie orale avec 487 mg / kg du même herbicide pendant 75 jours.

Conclusion

Conclusion :

L'exposition aux pesticides et autres polluants a ravivé la préoccupation des toxines environnementales avec les problèmes de santé associés aux pesticides, et leur potentiel de toxicité importante qui peut éventuellement conduire à un certain nombre de maladies.

La phytothérapie est l'ensemble des plantes médicinales ; permettant de remédier à des problèmes du quotidien de manière naturelle, elle est de plus en plus utilisée et son efficacité est reconnue. L'objectif de notre travail a été de contribuer à l'évolution de l'analyse phytochimique de l'espèce *Cupressus sempervirens* L. Aussi, nous sommes intéressés à l'étude des différents effets de la deltaméthrine et la plante étudiée sur la fonction hépatique chez 36 rats Wistar, ainsi la variation du poids corporel, quelques paramètres biochimiques (glucose, cholestérol et triglycérides, protéines totales et albumine, TGP et TGO, calcium), et quelques paramètres hématologiques (globules rouges, globules blancs, hémoglobine, hématocrites), et des coupes histologiques du foie.

L'analyse phytochimique de la partie aérienne de *Cupressus sempervirens* L. a montré un rendement de 13%, la concentration en composés phénoliques est estimée à 63.125 µg EAG/mg ES et la concentration en flavonoïdes est 17.75 µgEQ/mg ES.

Enfin l'évaluation de l'activité antioxydant de l'extrait de la plante par le piégeage du radical libre DPPH a donné une valeur de IC₅₀ est 70 µg/mg.

Après 30 jours successifs du traitement par gavage avec une dose de 15 mg/kg/jour (1/10 DL₅₀, DL₅₀ est 150 mg/kg/jour) pour la deltaméthrine et 100 et 200mg/kg/jour de l'extrait éthanolique de la plante, on a fait un prélèvement du sang pour l'étude biochimiques et hématologiques. A la lumière des résultats obtenus on peut conclure que ces paramètres étudiés atteignent des perturbations.

En ce qui concerne le poids corporel, nos résultats montrent que :

- La deltaméthrine a provoqué une diminution du poids corporel durant la période du traitement
- Des perturbations du poids des lots traités par les deux doses de l'extrait de la plante seules et qui sont en combinaison avec la deltaméthrine.

A propos de l'étude des paramètres biochimiques et hématologiques, nos résultats révèlent que :

- L'exposition à la deltaméthrine a provoqué une augmentation significative de la concentration sérique du glucose, d'albumine, calcium, et de l'activité des transaminases TGO et TGP, tandis qu'une diminution de la concentration du cholestérol, des protéines totales le même résultat dans les lots traités par la plante sauf que la plante augmente les protéines totales.
- Une augmentation significative de nombre des globules blancs dans tous les lots traités, ainsi une perturbation du taux d'hématocrite tandis que le nombre des globules rouges ne change pas, par contre il y a une diminution de ce dernier et du taux d'hémoglobine chez les rats traités par la plante.

En ce qui concerne l'étude histologique du foie, elle révèle que

- La deltaméthrine a provoquée des nécroses et des inflammations
- La dose (200mg/kg/jour) de l'extrait de la plante seule a montré des lésions au niveau de tissus du foie ce qui confirme l'élévation de l'activité des transaminases.
- Par contre, le tissu des rats traités par la combinaison deltaméthrine + plante rien n'a changé ; le tissu est sain ce qui confirme que la plante a améliorée un peu les dommages de la deltaméthrine.

Ce travail peut être considéré comme un de départ pour d'autres travaux de recherche sur les effets des extraits du *Cupressus sempervirens* L. Comme perspectives de ce travail, on propose :

- ✓ Tester l'effet antioxydant des extraits végétaux par d'autres méthodes de piégeage :FRAP, Caroténoïdes.
- ✓ Identification, caractérisation, et séparation des différentes fractions de l'extrait par les méthodes d'analyses chimiques : Chromatographie sur colonne, HPLC, CPG, RMN.
- ✓ Augmenter le nombre des rats.
- ✓ Utiliser d'autres espèces animales et modèles expérimentaux.
- ✓ Analyser d'autres enzymes hépatiques telles que la SOD, le glutathion, et la catalase...

ANNEXE

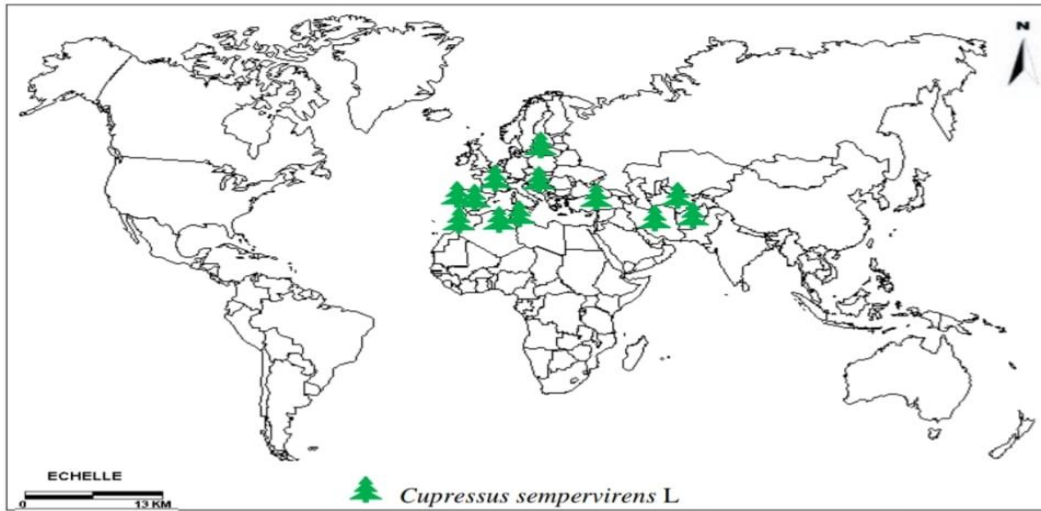


Figure 01: Aire de répartition du *Cupressus sempervirens* L. (Nichane, 2015) et (Dahah, 2020)

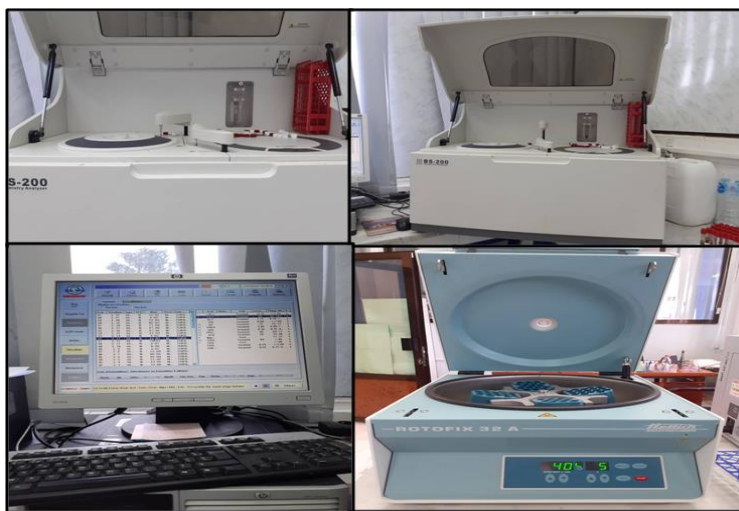


Figure 20 : La centrifugeuse et l'automate du laboratoire utilisé, (photos originales, 2022)



Figure 19 : L'automate de l'FNS (modèle sysmex) (photo originale, 2022)

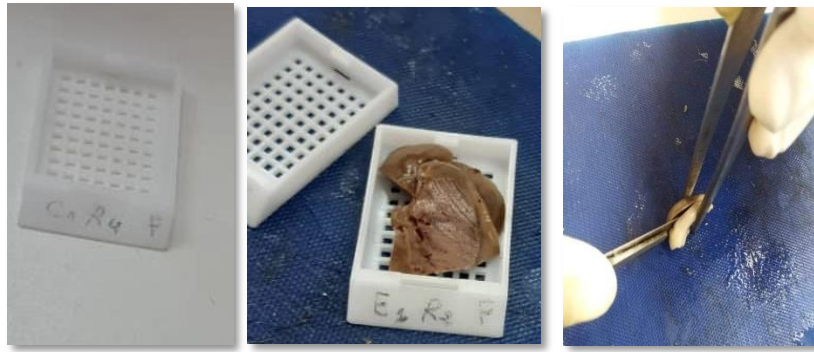


Figure 21 : La préparation des cassettes (photos originales, 2022)



Figure 22 : L'automate pour la circulation (photo originale , 2022).

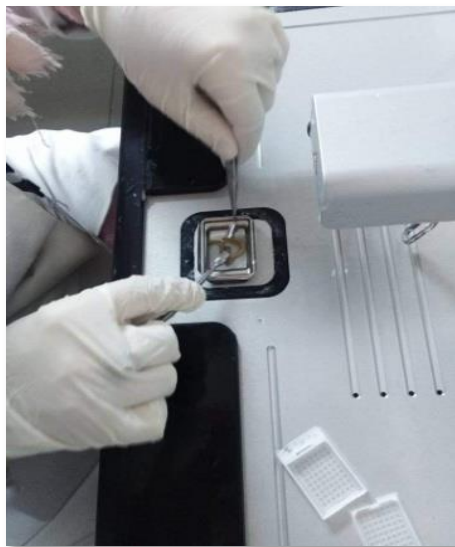


Figure 23 : Etape de l'enrobage (photo originale , 2022)



Figure 24 : Technique de préparation des coupes sur les lames **A-** le microtome **B-** le bain marie (photos originales, 2022)



Figure 25 : L'étuve (photo originale, 2022).



Figure 26 : Les étapes de coloration (photos originales, 2022)

Protocole de coloration des lames

Coloration H.E :

- Xylène.....10min
- Alcool.....15min
- Eau courante (robinet) jusqu'à la disparition de la teinte jaune
- Hemalun.....passage
- H2O(robinet).....passage
- Eau de robinet + 2 gouttes d'ammoniaque.....(2 plongées)
- H2O.....passage
- L'éosine à 1%.....4-5 min
- H2O +alcool +alcool.....passage
- Xylène acétone.....passage
- Xylène.....passage
- Xylène.....passage

Références bibliographiques

A

Abbassy MA, Mossa AH. 2012. Haemato-biochemical effects of formulated and technical Cypermethrin in deltamethrin insecticides in male rats, *J. Pharmacology Toxicology*7(7),312-321

Abdel-Daim M.M, M.A. AbdEldaim, M.M. Mahmoud, Trigonellafoenum

Graecum.2014.Protection against deltamethrin-induced toxic effects on

haematological, biochemical, and Oxidative stress parameters in rats, *Can. J. Physiol. Pharm.* 679–685.

Abdel-Daim M.M, S.M. Abuzead, S.M. Halawa 2013. Protective role of *Spirulina platensis* against acute deltamethrin-induced toxicity in rats, *PLoS One* 8 e72991.

Abou, B., Yapi H.F., Gnahoué G, Djyh ; B.N, (2015). Évaluation de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait éthanolique de *Gomphrena celosioides*. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*,5(4),2231-2560.

Adamou A, Abdoulaye A, Soumaïla M, Moussa I, Coly A, Tine A & Ikhiri K., 2010. Dégradation abiotique de la Deltaméthrine et de l'Étofenprox dans les eaux naturelles du Niger = Abiotic degradation of Deltamethrin and Etofenprox in Niger natural waters. *J. Soc. Ouest Afr. Chim.*, 29,45–54.

Adham, K., Khairalla, A., Abu-Shabana, M., Abdel-Maguid, N. and Moneim, A.A., 1997. Environmental stress in lakemaryut and physiological response of *Tilapia zilli* a Gerv., *Journal of Environmental Science & Health Part A*,32(9-10), pp.2585-2598.

Ahmad L, Khan A, Khan MZ, Hussain I 2009. Cypermethrin induced anaemia in male rabbits. *Pakistan Veterinary Journal*; 29:191-195.

Aissaoui, Y., Kichna, H., Boughalem, M., Drissi, K.N. (2013). Une intoxication peut en cacher une autre plus grave. Exemple d'une intoxication fatale à l'éthylène glycol masquée par une intoxication à un insecticide pyréthroïde. *Pan African Medical Journal*.

Ali SA, Rizk MZ, Ibrahim NA, Abdallah MS, Sharara HM and Moustafa MM. Protective role of *Juniperus phoenicea* and *Cupressus sempervirens* against CCl₄. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010;1 (16): 123-131.

Ali Ibrahim N, Rushdey H, Magdy M, Desoky M 2007. Phytochemical investigation and hepatoprotective activity of *Cupressus sempervirens* L. leaves growing in Egypt. *Natural Product Research*. Doi : 10.1080/14786410601132477.

Amara N., Boughérara Y.,2017. Activité Antimicrobienne de l'Huile Essentielle du Cyprès Vert(*Cupressus Sempervirens* L.). Algerian Journal of Natural Products, 5(2): 455-462.

AmiourCH.2017. étude de la toxicité chez les rats d'un mélange de pesticides commercialisés, thèse de magister, Université Mohamed SeddikBenyahia, 112p.

Athamena., Chalghem1., Kassah-Laouar ., Laroui&Khebri., 2010. Activité anti-Oxydante et antimicrobienne d'extraits de cuminumcuminum l. Lebanese Science Journal,

B

Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M 2004. Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. Ann Biol Clin; 62/4 : 395-403.

Bach-Ngohou K, Bettembourg A, Le Carrer D, Masson D, Denis M 2004.Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. Ann Biol Clin ; 62/4 : 395-403.

Basir A., Khan A., Mustafa R., Khan M Z., Rizvi F., Mahmood F., Yousaf A. 2011. Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Hum Exp Toxicol.30:591-602p.

Bavoux C, Bonnard N, Jargot D, Pillière F, Serre F INRS. 2007. Base de donner fiche Toxicologique n°193, Institut national de la recherche scientifique

Bavoux C, Bonnard N, Jargot D, Pillière F, Serre F INRS. 2007. base de donner fichetoxicologique n°193, Institut national de la recherche scientifique.

Bazzi LH. 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa, Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement, Université Ibn Zohr, Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, p139

Belhaouchet N. Evaluation de la toxicité du Spinosad « insecticide nouvellement Introduit en Algérie » sur un modèle expérimental bioindicateur de la pollution « *Helix Aspersa* ». These Doctorat LMD. Université Badji Mokhtar-Annaba. P 94.

Belgasemi M, Salma A 2021. Etude des effets toxiques du pesticide Deltamethrine sur les grandes fonctions dans l'organisme :une revue. Pharmacotoxicologie. Université de Larbi tébessi tébessa.56p.

Ben arbia S, Nebhi N 2020. L'effet antifongique des huiles essentielles du cyprès (*Cupressus sempervirens* L.) et du Genevrie (*Juniperus phoenicea* L.) sur *Fusarium*. phytopathologie. Université Akli Mouhand oulhadj bouira. 38p.

Bencheikh S. 2010. Les pesticides : définition, classification et données de toxicovigilance. Société Empreintes Edition. 4 : 1-16.

Benedetti, A.L., Vituri, C.L., Trentin, A.G., Domingues, M.A.C. and AlvarezSilva, M. (2004). The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicology Letters*, 153 (2) : 227–232.

Benzidan-c .2012. Effet toxique des résidus des pesticides sur la flore de la région de Sétif.

Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL 2003 . Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4:517-529

Boden G., Shulman G.I., 2002. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. Vol. 32(3):14-23.

Bodereau-Dubois B., 2011. Récepteurs nicotiques neuronaux d'insectes et insecticides : Caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des Neonicotinoïdes. Thèse de Doctorat, spécialité : Biologie des Organismes. Université Angers. P195.

Boualouana F 2013. Etude d'une plante médicinale *Cupressus sempervirens* Var *Horizontalis*. biotechnologie végétale. Université Saad dahleb blida. 148p.

BOUCHALA.F 2020. Les pyrethrinoides, fruit de synthés chimique [en ligne] Disponible à l'adresse : www.fmedecine.univ.setif.dz.

Bourbia, S. 2013. Évaluation de la toxicité de mélanges de pesticides sur un bio-indicateur de la Pollution des sols *Helix aspersa*, Thèse Doctorat. Univ Annaba. 177pp. 2013.

Bouyahyaoui A., 2017. Contribution à la valorisation des substances naturelles : Etude des huiles essentielles des cupressacées de la région de l'Atlas algérien. Thèse Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences biologique. Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 89p.

Bricks T. 2014. Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects , Thèse de doctorat, Université Technologique de Compiègne.

Brik Ch, Kahli M 2020. Rôle correcteur de l'extrait de *Citrullus colocynthis* sur l'hépatotoxicité induite par la deltaméthrine chez le rat wistar. pharmacotoxicologie. Université de Larbi tebessi tébessa.67

Bruckert E., Emmerich J., Delahaye F., Richard JL., Thomas D., 1992. Rôle des triglycérides dans les maladies cardiovasculaires. Arch Mal Coeur Vaiss. 85, p29-35.

C

Çağlar S., Kolankaya D. (2008). The effect of sub-acute and sub-chronic exposure of rats To the glyphosate-based herbicide Roundup. Environmental toxicology and pharmacology, 25(1) : 57-62.

Calvet, R. (2005). Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et Environnementales. France agricole éditions

Carrasco MA, Hidalgo C 2006. Calcium microdomains and gene expression in neurons and skeletal muscle cells. Cell Calcium. Calcium microdomains and the fine control of cell function 40:575-583.

Caudullo G., de Rigo D., 2016. *Cupressus sempervirens* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. European Atlas of Forest Tree Species, 3 :87-89.

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.

Celik, I., Yilmaz, Z., Turkoglu, V. 2009. Hematotoxic and hepatotoxic effects of dichlorvos at sublethal dosages in rats. Environ. Toxicol. 24, 128-132.

Chalasani ,N ., Hayashi , P. , Bonkovsky, H . , Navarro ,V ., Lee ,W and Fontana, R. (2014) . ACG Clinical Guideline : The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury . The American Journal of gastroenterology, v(109), pp : 950 – 966.

Chargui I, Grissa I, Bensassi F, Hrira Mohamed Y, Haouem S, Haouas z, Bencheikh H 2012. Oxidative Stress, Biochemical and Histopathological Alterations in the Liver and Kidney of Female Rats Exposed to Low Doses of Deltaméthrin (DM): A Molecular Assessment [J]. Biomedical and Environmental Sciences, 25(6): 672-683.

Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, Shahali Y, Sénéchal H, Poncet P 2019. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. Clin Rev Allergy Immunol. Apr;56(2):174-195.doi: 10.1007/s12016-017-8602-y. PMID: 28401436.

Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des Pesticides chez l'homme. Médecine & Longévité, 4(2), 68-74

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

Crozier, A., Clifford, M.N., and Ashihara, H 2006. Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. Blackwell Publishing Ltd.

Cutillo, F., DellaGreca, M., Gionti, M., Previtera, L., and Zarrelli, A 2006. Phenols and lignans from *Chenopodium album*. Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques, 2006. 17(5): p. 344-349.

Ⓓ

Dahah H 2020. Etude de l'effet antifongique des extraits de *Cupressus sempervirens* et *Lepidium sativum* sur *Colletotrichum sp* agent de l'antracnose de la tomate (*Lycopersicon esculentum mill*). biotechnologie et valorisation des plantes. Université Abdelhamid Ibn badis mostaganem.73p.

Dallongeville J., 2006. Le métabolisme des lipoprotéines Cah. Nutr. Diét.41(1), p12.

David D, George IA, Peter JV (2007). Toxicology of the newer neonicotinoid Insecticides : imidacloprid poisoning in a human. Clin Toxicol 45 : 48-56

DESCROIX V, FORTIN T, FRICAIN JC. 2014. Analyses biologiques d'intérêt en odontologie : Prescrire et interpréter pour les pathologies générales et lésions de la muqueuse buccale. Ed. Editions CdP, Paris.p104.

Després J.P., Lemleux I., 2006- Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. Vol. 444: 881-7.

Dion S., 2007. Guide de classement des ingrédients actifs par groupes chimiques. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec, 35 p.

Daghmous H 2020. Contribution à l'étude de l'hématotoxicité induite par la deltaméthrine et l'effet correspondant de l'extrait de *Citrullus colocynthis* chez le rat wistar. Pharmacotoxicologie. Université de Larbi Tébessi-tebessa. 89p.

Djahra, A.B. (2014). Etude phytochimique et activité antimicrobienne antioxydante, Antihépatotoxique du Marrube blanc ou *Marrubiumvulgare* L. These de Doctorat. Biologie Végétale. Université BADJI MOKHTAR-Annaba, Alger.PP 73

Dorothee, B. (2011). L'impact Des Pesticides Sur La Santé Humaine. Université Henri Poincare.

Djeridane A., Yous M., Nadjemi B., Boutassouna D.,Stacker p., Vidal N.(2006). Antioxidant activity is some Algerian medicinal plants extracts containing, phenolic compounds. Food chemistry, vol .97, pp 653-660.

E

Edzard E, Pitteler MH, Stevinson C, White A, Eisenberg D. 2005. Médecines Alternatives, le guide critique , Elsevier SAS,France,P49

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.

Ehrman DA,(2012). Polycyclic ovary Syndrome.NEngel J Med 352 ;1223.

ElAzzouzi H,2013. Processus physico-chimiques d'élimination des pesticides dans l'environnement :cas de l'Imazéthapyr thèse présentée pour obtenir le doctorat .

El Bakouri Hicham. 2006. Développement de nouvelles techniques de détermination des Pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par l'utilisation des Substances Organique Naturelle (S.O.N.), Op.cit, p21

El habib El., (2013). Processus physico-chimique d'élimination des pesticides dans l'environnement :cas de l'Imazéthapyr thèse de doctorat., univesité Mohammed V-AGDAL Rabat., Pp 109

El-Banhawy MA, Mahmoud A, Gaber AS, Mostafa M. 2000. Histopathological studies on liver of adult and embryonic stages of mice under the effect of Ezalo insecticide. J. Egypt. Ger. Soc. Zool., 32: 89-105.

Emara AM, Draz EL 2007. Immunotoxicological study of one of the most common over the counter pyrethroid insecticide products in Egypt inhalation toxicology 19 (12) :9971009.

F

Farnsworth NR, Akerele O ,Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. 1986. Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 64(2), p159-175.

Fiche conseil pour la matière active, Deltaméthrine (insecticide), Famille pyréthrinoïdes. 20/09/2013. Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger, Rédaction équipe Technique RECA et atelier de validation PPAAO.

G

Gardner D. C et al., 1996. Physical mapping of a centromere-proximal region of chromosome IV-L defines the placement of genes *uso1*, *mbp1*, *psa1* and *slc1* yeast 12(4), p411.

Gasmi Salim.2018. Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la Prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p

GAZENGEL J.M., ORECCHIONI A.M., 2000.Le préparateur en pharmacie, dossier 2, Botanique-Pharmacognosie, Phytothérapie Homéopathie, Edition Tec et Doc, p 10, p 17-18, p 108 , p 110, p 117, p 118.

Gandillet, A. 2004. Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse de doctorat en sciences du vivant, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. l'Université Louis Pasteur Strasbourg I, Strasbourg, France.

Georges,D 2006. Hépatoprotecteur. Dictionnaire médicale ,Medicopedia .En ligne [http://www.dictionnaire -Medical.net/terme/39036.1.xhtml](http://www.dictionnaire-Medical.net/terme/39036.1.xhtml).

Goden SJ, Crow JA, Scollon EJ, Hughes MF, DeVito MJ, Ross MK. 2007. Identification of rat and human cytochrome p450 isoforms and a rat serum esterase that metabolize the pyrethroid insecticides deltamethrin and esfenvalerate. Drug Metab. Dispos., 35(9): 1664 - 1671.

Gomez G 2006. Advances in the analysis of phenolics compounds in products derived from Bees. *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, (41) :1220-1234

Guler GO, Cakmak YS, Dagli Z, Aktumsek A and Ozparlak H (2010) Organochlorine Pesticide residues in wheat from Konya region, Turkey. *Food and Chemical Toxicology* 48 : 1218-1221

Gupta, P.K., 1974. Malathion induced biochemical changes in rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 35(3), pp.191-194.

H

Haluk J., Roussel C., 2000. Caractérisation et origine des tropolones responsables de la durabilité naturelle des Cupressacées. Application potentielle en préservation du bois. *Annals of Forest Science*, 57(2000) :819–829.

Hamed, N.A. and Abdel-Razik, R.K., 2015. Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus*. *Alexandria Science Exchange Journal*, 36(3), pp. 267-274.

Haratym-Maj, A., 2002. Hematological alternations after pyrethroids poisoning in mice. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 9: 199–206

Himmerich., Guoan H., Baoqui L., Huafang G., Younong Y., Shuai S. 2005. Antagonism of zinc and selenium to cadmium-induced lipid peroxidation in rats. *Shandong Yike Daxue Xuebao*. 32: 127.

Hireche B, Rerhat H 2019. Etude de l'effet inhibiteur des huiles essentielles de Cyprés (*Cupressus Sempervirens*. L) sur la corrosion de l'acier X70 (sans et avec soudure). *Physique des matériaux*. Université Mohamed Khider de Biskra. p118

Hoffman E.M. 2003. Etude du métabolisme des phenylpropanoïdes ; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3 -O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase l'HydroxyCinnamoyl-CoA : shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT).. *Biologie cellulaire*. Université Louis Pasteur Strasbourg I, Français.

I

Ibiang YB, Ekaluo UB, Nta Al, Ikpeme EV, Ekanem BE, Erem Fa. 2013. Effect of Deltamethrin and Ridomil on serum biochemical parameters in the rat (*Rattus Norvegicus*). *European Journal of Toxicological Sciences*, 5. ISSN 2052-5230.

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.

IPCS INCHEM 1990. Deltamethrin. Environmentalhealthcriteria EHC 97. WHO. Consultable sur le site www.inchem.org/docu-ments/ehc/ehc/ehc97.htm/

Iserin, P ; Masson, M ; Restellini, JP. 2001. Encyclopédie des plantes médicinales:Identification, préparation, soins. Edition : Larousse. 335p. ISBN : 2-03-5602521

J

Jadhav, S.H., Sarkar, S.N., Patil, R.D. and Tripathi, H.C., 2007. Effects of subchronic exposure via drinking water to a mixture of eight water-contaminating metals: a biochemical and histopathological study in male rats. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 53(4), pp.667-677

K

Kalender, S., Uzun, F.G., Durak, D., Demir, F. and Kalender, Y., 2010.Malathion-induced Hepatotoxicity in rats : the effects of vitamins C and E. Food and Chemical Toxicology, 48(2), pp.633-638.

Kalender, Y., 2005. Diazinon-inducedhepatotoxicity and protective effect of vitamin E on Somebiochemical indices and ultrastructuralchanges.Toxicology, 211(3), pp.197-206.

KARAA A, LABAYLE D. 2008. Pathologies digestives et soins infirmiers.Ed :5. Wolters Kluwer France, Paris. 223p.

Karkabounas S, Nikiforos KD, Zelovitis J, Skafida P, Demetzos C, Malamas M, Evangelou A 2003. Effects of *Cupressus sempervirens* cone extract on lipid parameters in wistar rats. In vivo, 17 :101-104.

Kechrid, Z., Layachi, N., Derai, E.H., Mellahi, L., Bouzerna, N., 2007. Effect of mancozebOn the metabolism and enzymaticactivities of transaminases and alkaline phosphatase in Albinowistar rats. AfricanCrop Science ConferenceProceedings, 8, 1709–1711

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Açikgoz, F., Durak, D., Ulusoy, Y. and Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Richeval, C., Lhermitte, M. and Djenas, N., 2015Emamectin benzoate (Proclaim®) mediatesbiochemical changes and

histopathological Damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), pp.72-80.

Kim J.K., Gavrilova O., Chen Y., Reitman M.L., Shulman G.I., 2000. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. Vol. 275: 8456-60.

L

Lamfon HA. 2007. Effect of melatonin on fenvalerate induced histological and histochemical alterations in rat liver. *Sci. J. Fac. Sci. Minufia Uni.*, XXI: 33-41

Lawan SM., Guangue K., Thiam DA., Thiam M. 2007. Guide pour la communauté pour la Protection de la santé et de l'environnement. Pesticide Action Network (PAN) Africa. 55 (2) :8-18.

LETREUCH-BELAROUCI N., 1991 - Les reboisements en Algérie et leurs perspectives d'avenir. Vols. 1 2. OPU, Alger, 641 p

Leverve, X., 2006. Stress oxydant et régulation de la glycémie : implications pour le Syndrome métabolique. *Obésité*, 1(1), pp.11-15.

M

Magy N, Lejealle C. 2013. Cours de sémiologie - appareil digestif [Internet]. Université médicale virtuelle francophone

Mairif Samah. 2015. Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} cycle en Sciences Biologiques ,Option, Santé, Eau et Environnement Contribution à l'étude de l'effet toxique des Pesticides à usage domestique utilisé en Algérie, UNIVERSITE 8 MAI 1945-GUELMA .

Manna S, Bhattacharyya D, Mandal T, Das S. 2005. Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats, *Indian J. Pharmacol.*, 37(3): 160-164.

Marshall W, Bangert J, Stephen. K 2005. Biochimie médicale .Physiopathologie et diagnostic. édition .Elsevier. Paris

Marcello I ; Paolo R ; Claudine A., 2004. Les espèces de Cyprès. CYPMED. INTERREG III B. MEDOCC. Corte, 100 p.

Marek -B, Jolanta -F, Monika - , Maciej -T. 2013. Pesticides ,en cyclopedia of environmental management.

Mateus, N., Carvalho, E., Carvalho, A. R .F., Melo, A., Gonzalez-Paramas, A. M., Santosbuelga, C., Silva, A.M. S., Freitas, V. 2003. Isolation and structural characterization of new acylatedanthocyanin– vinyl– flavanol pigments occurring in agingredwines. Journal of Agricultural and Food Chemistry.

MAUBOURGUET P., 1992. Le petit Larousse illustré, Edition Larousse, p 992, p 959.

Medini, H., Elaissi, A., Khouja, M. and Chemli, R. 2013. Phytochemical Screening and antioxidantactivity of Juniperusphoeniceassp. Phoenicea L. Extractsfrom Twotunisian locations. Journal of ExperimentalBiology and Agricultural Sciences. 1 (2) : 78- 8

Mezhoudi S, Ounis K 2019. Effet protecteur de Punica garantum de contre la toxicité de la deltamethrine au niv cérébrale chez souris. Toxicologie. Université larbi tébessi-tebessa.62p.

Mghezzi Habellah R.,Karoune S., KechebarM.S.A.,Bounab H.2016.Étude de composés phénoliques et des activités antioxydantesde l’acacia ehrenbergiana de la région de Tindouf . Journal Algérien des régions Arides,No13 :27-34.

Mira, J.P. 2008. L’albumine endogen un pouvoireanti-oxydant majeurs. Hôpital Cochin. France, Paris. Elsevier Masson. P : 7-9.

Molyeneux P.2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity songklanakar J. Sci. Technol., 26(2) : 211-219

Multinger,L2005. Effets retardes des pesticides sur la santé humaine , Environnement , risques and santé volume 4.

N

Navarro C.M, Montilla P.M. Martin A, Jimenez J. and Utrilla P.M. 2006. Free Radicalsscavenger and antihepatotoxicactivity of rosmarinus. Plant. Med : p (59)

Nichane M., 2015. Contribution à l’étude du dépérissement du Cyprès vert (*Cupressus sempervirens* L.) dans les monts des Traras Occidentaux (Wilaya de Tlemcen). Thèse de Doctorat. Université de Tlemcen, Algérie, 247 p.

P

Pandey A.K., Singh P., Palni U.T., Tripathi N.N., 2014- In vivo evaluation of two Essential oilbasedbotanical formulations (EOBBFs) for the use againststoredproduct Pathogens and

pests, *Aspergillus* species and *Callosobruchus* species (Coleoptera : Bruchidae), Journal O StoredProductsResearch

Pari L. and Murugavel P 2005. Role of diallyltetrasulfide in ameliorating the cadmium Inducedbiochemical changes in rats. Environ. Toxicol. Pharmacol .

Poirier, J., Coujard, R., & Racadot, J. 1980. Précis d'histologie humain. Presses Université Lava.

Poncet P, Charpin D, Sénéchal H 2021. Les cupressacées des cinq continents. Revue française d'allergologie. Vol 61. Issue 4,p198-201.

Pyabalo Aklesso Kadala 2011. Action des pyréthriinoïdes sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique *Apis mellifera*. Sciences agricoles.université d'Avignon, 2011. 132 .Français

R

Rahmani, Z.(2020). Contribution à l'étude phytochimique, Electrochimique et biologique des extraits de *cupressus sempervirens* L.

Raina Khan, 2012.Toxic effects of deltamethrin and fluoride on antioxidant parameters in rat Dubey, Raina, Khan 242

Rakhoun Malika, Bouatrous Meriem, BouhabilaHadjer . 2015. Effet protecteur de quelque Plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol , Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine,P3,10.

Rawel H.M, Meidther K, Kroll J 2005. Bindinf of selectedphenolic compounds toproteins. Journal Agriculture and Food Chemistry

Raynaud J 2005. Prescription et conseil en phytothérapie. Tec et Doc/ Lavoisier, Paris; p.72-4

Rebeix K 1999. Oligomeres flavonoliques de *Cupressus sempervirens* L., *Pinus maritima* L. et *Vitis vinifera* L. these pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges. 242pp

Ren, Q., Zhang, T., Li, S., Ren, Z., Yang, M., Pan, H., Chon, T.S. (2016).IntegrativeCharacterization of toxicResponse of Zebra Fish (*Daniorerio*) to DeltamethrinBased on AChEactivity and behaviorstrength. BiologyMedecinalResearch international.

Rey R. 2012. La disparition des abeilles (Colony Collapsus Disorder). Etat des lieux, analyse Des causes et des conséquences. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Victor Segalen Bordeaux 2,115p

Rezagui F, Chekhar M, Settara R 2021.Evaluation de l'activité antioxydant et antimicrobiennes des extraits de *Urtica pilulifera* L. et *Cupressus sempervirens* L. biochimie appliquée. Université 20 août 1955 skikda.52p.

Riaz M et Yousafzai M 2017.Toxic effects of insecticides malathion and cypermethrin on hematological parameters in blood of male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*).Journal of Entomology and Zoology Studi; 5(3): 154-158

Rivarola, V.A., Balegno, H.F1991. Effect of 2,4-dichlorophenxyacetic acid on polyamine synthesis in Chinese hamster ovary cells. Toxicol. Lett. 56, 151–157.

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.

Rudrapal, M. and Chetia, D 2017. Plant flavonoids as potential source of future antimalarial leads. Systematic Reviews in Pharmacy, 2017. 8(1): p. 13.

S

Sakr SA. 1999. Pyrethroid inhalation induced hepatotoxicity in albino rats. Oxford Res.Forum. J., 1(1): 27-31.

Sakr, S.A. and Saber, A., 2007. Ameliorative effect of ginger (*Zingiber officinale*) on Mancozeb fungicide induced liver injury in albino rats. Australian Journal of Basic and Applied Sciences,

Samba., B.2020, caractérisation de pesticides (Deltaméthrine et lambda cyhalothrine) dans les Eaux par la chromatographie en phase liquides à haute performance au laboratoire nationale De la santé de BAMAKO., thèse de doctorat., université de Bamako.,110p.

Samir, A., Eman, G., Talaat, E. and Somaia, Z., 2000. Carbamate toxicity and protective Effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male albino rats. Egyptian Journal Of Hospital Medicine, 1, pp.60-77

Satyajit, D. and Lutfun, N 2007. Chemistry for Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry. England: John Wiley & Sons Ltd.

Sayed I, Parvez S, Pandey S, Bin-Hafeez B, Haque R, Raisuddin S., 2003. Oxidative Stress biomarkers of exposure to deltamethrin in freshwaterfish, Channa

Schleier J.J. & Peterson R.K.D. 2012. The joint toxicity of type I, II and non-ester Pyrethroid insecticide. J. Econ. Entomol., 105(1) , 85–91.

Shakoori AR, Aslam F, Sabir M, Ali SS 1992. Effect of prolonged administration of insecticides (Cyhalothrin/Karate) on the blood and liver of rabbits. Folio. Biol (Karkow); 40:91-99.

Shivanoor, S.M., David, M. (2016). Reversal of deltamethrine-induced oxidative Damage in rat neural tissues by tumeric-diet : Fourier transform-infrared and Biochemical investigation. The journal of Basic and Zoology, 77, 56-68.

Shivanoor, SM, David M. 2014. Protective role of turmeric against deltamethrin induced renal oxidative damage in rats. Biomedicine & Preventive Nutrition 4: 543-553. 2014.

Singh AK, Saxena PN, Sharma HN.(2009). Stress induced by betacyfluthrin, a type-2 Pyrethroid, on brain biochemistry of Albino rat (*Rattus norvegicus*). Biol Med 1 :74–86.

Sophia J 2015. La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. Sciences pharmaceutiques. université Bordeaux 2. 155pp

T

Tamini LD, 1990. Etude de effet hepatoprotecteur du *Cocculus pendulus* diels (Menispermaceae). thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire (diplôme d'état). Université Cheikh anta diop Dakar. 79p.

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.

Tewari A, Gill JPS. 2014. Assessment of hemato-biochemical parameters on exposure to low level of deltamethrin in mouse model. Veterinary World, 7(3), 152-157.

Tomlin CDS. 2006. The Pesticide Manual. 13^{ème} édition. British Crop Protection Council, Surrey. P 697-698.

U

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

Velisek J., Svobodova Z., Piackova V., Novotny L., Blahova J., Sudova E., Maly V. 2008. Effects of metribuzin on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Veterinarni Medicina*.53:324–332

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.

Viviana VL, Angelica TB, Lina GM, Alejandro M, Marisol RL 2015. Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav Brain Res* 291 : 60-66.

W

Weinberg, J., 2009. Un guide pour les Organisation non gouvernementale (ONG) sur les Pesticides dangereux et l'approche stratégique de la gestion internationale des produits Chimiques (SAICM) : Un cadre d'action pour la protection de la santé humaine et de L'environnement contre les pesticides dangereux. 58 p.

Wong CC, Li HB, Cheng KW, Chen F, 2006. A systematic survey of Antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food chem*, 97 : 705-711.

Y

Yousef MI, Awad TI, Mohamed EH. 2006. Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. *Toxicology*, 227(3): 240–247.

Yousef MI, Demerdash FM, Kamei KI, Salhen KS. 2003. Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicol*, 189,223-234.

Youssef M A., Ashok Agrawala A., Udaya Shankar. 2003. Pervasive Computing and Communications Cited by 1060:143-150.

Z

Zhang J, Zhu W, Zheng Y, Yang JI, Zhu X 2008. The antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides cyfluthrin and beta cyfluthrin. *Reprod toxicol* 25 (4) :491-6.