



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
جامعة باجي مختار - عنابة  
UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR – ANNABA



FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE  
LABORATOIRE DE NEUROENDOCRINOLOGIE APPLIQUÉE  
Thèse En vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat  
Domaine : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE  
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUE  
Spécialité : NEUROBIOLOGIE ANIMALE

### Intitulé

**Le potentiel thérapeutique du Curcumin dans la neurotoxicité et les altérations comportementales suite à l'exposition à un perturbateur endocrinien (le Chlorpyrifos) chez le rat Wistar**

Présentée Par :

**M<sup>me</sup> MEMOUNI Rouya**

|                                 |                        |        |                     |
|---------------------------------|------------------------|--------|---------------------|
| <b>DIRECTRICE DE THÈSE :</b>    | <b>FERHATI Habiba</b>  | M.C.A. | Université d'Annaba |
| <b>CO DIRECTRICE DE THÈSE :</b> | <b>CHOUBA Ibtissem</b> | M.C.A. | Université d'Annaba |

### Devant le jury

|                       |                          |       |                      |
|-----------------------|--------------------------|-------|----------------------|
| <b>PRESIDENT :</b>    | <b>BAIRI Abdelmadjid</b> | Prof  | Université d'Annaba  |
| <b>EXAMINATRICE :</b> | <b>TADJINE Aicha</b>     | Prof  | Université d'EL Tarf |
| <b>EXAMINATRICE :</b> | <b>GRARA Nedjoud</b>     | Prof  | Université de Guelma |
| <b>EXAMINATRICE :</b> | <b>MESSIKH Samia</b>     | M.C.A | Université d'Annaba  |

**Année universitaire 2023-2024**

# Remerciement

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes remerciements et ma profonde gratitude avant tout à Dieu qui m'a donné le courage, la volonté et la santé afin d'élaborer ce travail scientifique.

Cela a été une grande fierté pour moi que **Pr BAIRI Abdelmadjid** préside mon jury de thèse, c'est un homme d'une grande compétence, noblesse et l'exemple d'un professeur qui donne beaucoup d'importance et d'amour à son domaine, son travail et ses étudiants, je lui exprime ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier vivement Mme **Ferhati Habiba**, Maitre de conférences A à l'université Badji Mokhtar Annaba pour la confiance qu'elle m'a témoignée en acceptant la direction scientifique de mes travaux. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier tout au long de ce travail de sa grande compétence, de sa rigueur intellectuelle, de son dynamisme, et de son efficacité certaine que je n'oublierai jamais. Soyez assuré de mon attachement et de ma profonde gratitude.

Je remercie chaleureusement ma co-directrice de thèse Mme **Chouba Ibtissem**, Maitre de conférences A à l'université Badji Mokhtar Annaba, pour sa disponibilité, son soutien, pour le temps qu'elle m'a consacré, pour tout le travail que vous m'avez apporté, vos corrections, votre accompagnement, votre patience et votre rigueur, veuillez recevoir toute ma gratitude.

Je suis très honoré à remercier de la présence à mon jury de thèse et je tiens à remercier :

- Mme TADJINE Aicha, Professeur à l'université Chadli Benjedid El Tarf qui nous honore de sa présence en examinant ce travail.
- Mme GRARA Nedjoud, Professeur à l'université 08 Mai 1945 Guelma, qui a bien voulu accepté de juger ce travail.
- Mme MESSIKH Samia, Maitre de conférences A à l'université Badji Mokhtar Annaba, qui a accepté de faire partie du jury.

Ma profonde reconnaissance est adressée à mes très chers parents, **Messaouda** et **Sami** pour votre amour, pour tous vos sacrifices, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis en témoignage de mon éternelle reconnaissance. Que dieu vous protège et vous prête bonne santé et une longue vie.

A ma sœur **Ibtissem**, En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration.

Je remercie également mes beaux-parents, mes belles-sœurs, mes beaux-frères pour leur présence, soutien et encouragement.

Mon affection et ma profonde reconnaissance sont adressées à mon mari **Boumendjel Med Yacine**. Je te dis simplement Merci, pour ton aide précieuse durant la réalisation de cette étude. Que Dieu te garde pour nous.

Je remercie profondément tous mes collègues qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail en particulier mes collègues **Boublata Nour El-Imen, Arkoub Fatima zahra et Boukarine Rahma.**

# ***Dédicaces***

A la mémoire de mon professeur **TAHRAOUI Abdelkrim**, paix a son âme qu'Allah l'accueille dans son vaste paradis.

A mes très chers parents

A ma très chère sœur et ses petits ange Aissa et Med Asser

A mon mari Med Yacine

A mon petit ange Anés

A toute ma famille....

## RÉSUMÉS

### **Abstract**

Organochlorine pesticides (OPs) have been used worldwide, and particularly in Africa, for several decades. OPs are characterized by their bioaccumulation in the environment, particularly in the food chain, from where they enter the human body. Many studies have reported positive associations between the use of OPs and neurological and reproductive disorders, as well as cancer risk. Our study focused on the toxicological impact of an endocrine disruptor, chlorpyrifos (CPF), on health, and on the reparative effect of an antioxidant, Curcuma (Tumeric), against this toxicity. The study was carried out on 40 male and 40 female Wistar rats. Analysis of the results showed that oral treatment with 20mg/kg chlorpyrifos produced adverse effects on the organism, with significant changes in biochemical parameters (ASAT, ALAT, blood albumin, urea, creatinine and total protein), haematological (WBC, RBC, Hb and platelets), hormonal (FT3, FT4, TSH), as well as neurological disorders analyzed via neurobehavioural tests (Open field, plus maze and the clear dark box). The administration of 80mg/kg curcumin orally (gastric gavage) mixed with 1ml/kg corn oil 3h before each administration of CPF reduces the toxic effect induced by CPF, acting as an antioxidant and having a major therapeutic effect against this toxicity.

**Key words:** Toxicity, curcumin, behavior, endocrine disruptor, therapeutic effect, Wistar rats.

## الملخص

تم استخدام مبيدات الآفات الكلورية العضوية (OPS) في جميع أنحاء العالم ، وخاصة في إفريقيا ، لعدة عقود. تتميز هذه المبيدات بتراكمها الأحيائي في البيئة، ولا سيما في السلسلة الغذائية ، حيث تدخل إلى جسم الإنسان. أظهرت العديد من الدراسات عن وجود ارتباطات إيجابية بين استخدام OPS والاضطرابات العصبية والاضطرابات الإنجابية وكذلك مخاطر الإصابة بالسرطان . يركز عملنا من ناحية على التأثير السمي لمسبب اضطراب الغدد الصماء: الكلوربيريفوس (CPF) على الصحة ومن ناحية أخرى على دراسة التأثير الإصلاحي لمضاد الأكسدة وهو الكركمين ضد هذه السمية. أجريت الدراسة على 40 من ذكور الفئران و 40 أنثى من الفئران من نوع Wistar. أظهر تحليل النتائج التي تم الحصول عليها أن العلاج عن طريق الفم مع 20 مغ / كغ من الكلوربيريفوس يسبب آثارًا ضارة على مستوى الكائنات الحية مما يؤدي إلى تغييرات كبيرة في المعلمات البيوكيميائية (ASAT ، ALAT ، اليوريا ، الكرياتينين والبروتينات الكلية) ، أمراض الدم (كريات الدم البيضاء، كريات الدم الحمراء، ألبومين الدم والصفائح الدموية) ، الهرمونية (FT3 ، FT4 ، TSH)، وكذلك الاضطرابات العصبية التي تم تحليلها عن طريق اختبارات السلوك العصبي(المجال المفتوح ، بالإضافة إلى المتاهة والصندوق المضيء والمظلم). إن إعطاء 80 ملغ / كغ من الكركمين عن طريق الفم (التزقيم المعدي) ممزوجًا ب 1 مل / كغ من زيت الذرة قبل 3 ساعات من كل إعطاء من مادة CPF يقلل من التأثير السام الناجم عن CPF ، وهو يعمل كمضاد للأكسدة وله تأثير علاجي كبير ضد هذه السمية.

**الكلمات المفتاحية:** السمية ، الكركمين ، السلوك ، اضطراب الغدد الصماء ، التأثير العلاجي ، فئران ويستار.

## Résumé

Les pesticides organochlorés (OPs) sont utilisés dans le monde entier, et en particulier en Afrique, depuis plusieurs décennies. Les OPs se caractérisent par leur bioaccumulation dans l'environnement, en particulier dans la chaîne alimentaire, d'où ils pénètrent dans le corps humain. De nombreuses études ont signalé des associations positives entre l'utilisation d'OPs et les troubles neurologiques, troubles de reproductions, ainsi que le risque de cancer. Notre travail s'intéresse d'une part sur l'impact toxicologique d'un perturbateur endocrinien : le chlorpyrifos (CPF) sur la santé et d'une autre part étudier l'effet réparateur d'un antioxydant qu'est la curcumine contre cette toxicité. L'étude a été menée sur 40 rats males et 40 rats femelles de type Wistar. L'analyse des résultats obtenus a montré que le traitement orale par 20mg/kg de chlorpyrifos provoque des effets nocifs au niveau de l'organisme se traduisant par des changements significatifs sur les paramètres biochimique (ASAT, ALAT, albumine sanguine, d'urée, créatinine et protéines totales), hématologique (GB, GR, Hb et plaquettes sanguines), hormonaux (FT3, FT4, TSH), ainsi des troubles neurologiques analysé via des tests neurocomportementaux (Open field, plus maze et la boîte claire obscur). L'administration de 80mg/kg de curcumine par voie orale (gavage gastrique) mélangé avec 1ml/kg de l'huile de maïs 3h avant chaque administration de CPF réduit l'effet toxique induit par le CPF, il agit comme un antioxydant et a un effet thérapeutique majeur contre cette toxicité.

**Mot clés :** Toxicité, curcumine, comportement, perturbateur endocrinien, effet thérapeutique, rats Wistar.

## LISTE DES FIGURES

| <b>Figure</b> | <b>Titre</b>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Page</b> |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>01</b>     | Devenir des pesticides dans l'environnement (Lissalde, 2010).                                                                                                                                                                      | <b>05</b>   |
| <b>02</b>     | Mode d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CCP, 2002).                                                                                                                                                        | <b>05</b>   |
| <b>03</b>     | Schéma de la métabolisation du CPF (Timchalk <i>et al.</i> , 2006).                                                                                                                                                                | <b>11</b>   |
| <b>04</b>     | Mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés.                                                                                                                                                         | <b>12</b>   |
| <b>05</b>     | Systématiques du curcuma longa (Carol, 1995)                                                                                                                                                                                       | <b>12</b>   |
| <b>06</b>     | Photographie de la plante Curcuma longa L (Jean, 2016)                                                                                                                                                                             | <b>13</b>   |
| <b>07</b>     | Photo des rats wistar (photo personnelle)                                                                                                                                                                                          | <b>16</b>   |
| <b>08</b>     | Conditionnement des rats dans l'animalerie (Photo personnelle)                                                                                                                                                                     | <b>16</b>   |
| <b>09</b>     | Photo du curcuma long (racine et en poudre) (Google image)                                                                                                                                                                         | <b>18</b>   |
| <b>10</b>     | photo du curcuma longa en poudre utilisé dans notre étude (produit sigma aldrich : photo personnel)                                                                                                                                | <b>18</b>   |
| <b>11</b>     | Illustration schématique du champ ouvert (Open field) (Hall, 1934).                                                                                                                                                                | <b>19</b>   |
| <b>12</b>     | Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze) (Patin et al, 2005).                                                                                                                                 | <b>20</b>   |
| <b>13</b>     | Illustration schématique de la boîte claire/obscur (Estanislau et Morato, 2005).                                                                                                                                                   | <b>21</b>   |
| <b>14</b>     | Activité enzymatique d'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rats témoins (T), véhicule (V), traités par le curcuma (Cur), contaminés au chlorpyrifos (cpf) et contaminés au chlorpyrifos et traité par le curcuma (cpf+Cur). | <b>31</b>   |
| <b>15</b>     | Activité enzymatique d'alanine aminotransférase (AlAT) chez les rats témoins (T), véhicule (V), traités par le curcuma (Cur), contaminés au chlorpyrifos (cpf) et contaminés au chlorpyrifos et traité par le curcuma (cpf+Cur).   | <b>31</b>   |
| <b>16</b>     | Activité enzymatique de l'albumine (ALB) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traité par le curcuma (cpf+cur).        | <b>32</b>   |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                        |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>17</b> | Changement du taux des protéines totales (g/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traité par le curcuma (cpf+cur)                       | <b>33</b> |
| <b>18</b> | Changement du taux d'urée sanguine (g/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                             | <b>33</b> |
| <b>19</b> | Changement du taux de créatinine sanguine (mg/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                     | <b>34</b> |
| <b>20</b> | Changement du nombre des globules blancs (GB) (103/ $\mu$ l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)         | <b>35</b> |
| <b>21</b> | Changement du nombre des globules rouges (GR) (106/ $\mu$ l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)         | <b>35</b> |
| <b>22</b> | Changement du taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                | <b>36</b> |
| <b>23</b> | Changement du nombre des plaquettes sanguines (103/ $\mu$ l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)         | <b>37</b> |
| <b>24</b> | Changement du taux de la thyroxine libre (FT4) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)              | <b>37</b> |
| <b>25</b> | Changement du taux de la triiodothyronine libre (FT3) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur).      | <b>38</b> |
| <b>26</b> | Changement du taux d'hormone thyro-stimulante (TSH) ( $\mu$ UI/ml) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur). | <b>39</b> |
| <b>27</b> | Variation des paramètres de l'open field chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                             | <b>40</b> |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>28</b> | Variation des paramètres du test plus maze chez les rats témoins, véhicule (V) les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                                              | <b>41</b> |
| <b>29</b> | Variation des paramètres du test clair/obscur chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)                                          | <b>42</b> |
| <b>30</b> | Activité enzymatique d'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rattes témoins (T), véhicule (V), traitées par le curcuma (Cur), contaminées au chlorpyrifos (cpf) et contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+Cur).                                | <b>43</b> |
| <b>31</b> | Activité enzymatique d'alanine aminotransférase (AlAT) chez les rattes témoins (T), véhicule (V), traitées par le curcuma (Cur), contaminées au chlorpyrifos (cpf) et contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+Cur).                                  | <b>44</b> |
| <b>32</b> | Activité enzymatique de l'albumine (ALB) chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                                          | <b>45</b> |
| <b>33</b> | Changement du taux des protéines totales (g/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                                   | <b>46</b> |
| <b>34</b> | Changement du taux d'urée sanguine (g/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                                         | <b>47</b> |
| <b>35</b> | Changement du taux de créatinine sanguine (mg/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                                 | <b>48</b> |
| <b>36</b> | Changement du nombre des globules blancs (GB) (10 <sup>3</sup> /µln) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)             | <b>48</b> |
| <b>37</b> | Changement du nombre des globules rouges (GR) (10 <sup>6</sup> /µl) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les con véhicule (V)taminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur) | <b>49</b> |
| <b>38</b> | Changement du taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) chez les rats témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                               | <b>50</b> |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>39</b> | Changement du nombre des plaquettes sanguines (103/ $\mu$ l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)      | <b>50</b> |
| <b>40</b> | Changement du taux de la thyroxine libre (FT4) (pmol/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)           | <b>51</b> |
| <b>41</b> | Changement du taux de la triiodothyronine libre (FT3) (pmol/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)    | <b>52</b> |
| <b>42</b> | Changement du taux d'hormone thyro-stimulante (TSH) ( $\mu$ UI/ml) chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur) | <b>53</b> |
| <b>43</b> | Changement des paramètres du test Open field chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                       | <b>54</b> |
| <b>44</b> | Changement des paramètres du test EPM chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)                              | <b>56</b> |
| <b>45</b> | Changement des paramètres du test boîtes claire/obscur chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)             | <b>57</b> |

## LISTE DES TABLEAUX

| Tableau | Titre                                                                                                                     | Page |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 01      | Croisements entre la classification chimique et la classification biologiques des pesticides (Calvet, 2005).              | 03   |
| 02      | Valeurs des DL50 du chlorpyrifos par voie orale chez différentes espèces (Braquenier, 2008 ; Eaton <i>et al.</i> , 2008). | 08   |

## Liste des abréviations

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| <b>ADP</b>      | Adénosine diphosphate                           |
| <b>ALAT/ALT</b> | Alanine aminotransférase                        |
| <b>ASAT/AST</b> | Aspartate aminotransférase                      |
| <b>ATP</b>      | Adénosine-5'-triphosphate                       |
| <b>BSA</b>      | Bis (triméthylsilyl) acétamide                  |
| <b>CPF</b>      | Chlorpyrifos                                    |
| <b>CUR</b>      | Curcumin                                        |
| <b>DDVP</b>     | Dichlorvos                                      |
| <b>DFP</b>      | Déficit Fonctionnel Permanent                   |
| <b>DL50</b>     | Dose létale médiane                             |
| <b>EDTA</b>     | Ethylène diamine tétra acétique                 |
| <b>EPM</b>      | Elevated Plus Maze                              |
| <b>FT3</b>      | Tri-iodothyronine libre                         |
| <b>FT4</b>      | Thyroxine libre                                 |
| <b>GB</b>       | Globules blancs                                 |
| <b>GR</b>       | Globules rouges                                 |
| <b>Hb</b>       | Hémoglobine sanguine                            |
| <b>H2O2</b>     | Peroxyde d'hydrogène                            |
| <b>H2SO4</b>    | Acide sulfurique                                |
| <b>HM</b>       | Huile de maïs                                   |
| <b>MDH</b>      | Malate déshydrogénase                           |
| <b>MIT</b>      | 3'-monoiodothyronine                            |
| <b>NaCl</b>     | Chlorure de sodium                              |
| <b>NAD</b>      | Coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide      |
| <b>NH2</b>      | Groupements amines                              |
| <b>OMS</b>      | Organisation mondiale de la santé               |
| <b>OP</b>       | Open Field                                      |
| <b>OPIDN</b>    | Organophosphate-induced delayed neuropathy      |
| <b>OPs</b>      | Organophosphorés                                |
| <b>PAL</b>      | Phosphatases alcaline                           |
| <b>PLT</b>      | Plaquette sanguine                              |
| <b>T</b>        | Lot rats Témoins                                |
| <b>T3</b>       | Triiodothyronine                                |
| <b>T4</b>       | Thyroxine totale                                |
| <b>TGO</b>      | Transaminase Glutamo-oxalo-acétique             |
| <b>TGP</b>      | Transaminase glutamopyruvique                   |
| <b>Tris</b>     | : 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol       |
| <b>TSH</b>      | Thyréostimuline                                 |
| <b>V</b>        | Lot rats traitées seulement par l'huile de maïs |

# SOMMAIRE

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Introduction.....</b>                                                  | <b>1</b>  |
| <b>2. Materiel et Methodes.....</b>                                          | <b>16</b> |
| <b>2.1 Matériel.....</b>                                                     | <b>16</b> |
| 2.1.1 Matériel biologique .....                                              | 16        |
| 2.1.2 Elevage des animaux .....                                              | 16        |
| 2.1.3 Lotissement des animaux .....                                          | 17        |
| <b>2.2 Méthodes.....</b>                                                     | <b>17</b> |
| 2.2.1 Traitements des animaux .....                                          | 17        |
| 2.2.1.1 Administration du Chlorpyrifos .....                                 | 17        |
| 2.2.1.2 Administration de l'antioxydant .....                                | 17        |
| 2.2.2 L'Evolution pondérale.....                                             | 18        |
| 2.2.3 Etude comportementale .....                                            | 18        |
| 2.2.3.1 Test du champ ouvert (Open Field, OF).....                           | 19        |
| 2.2.3.2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze ; EPM)..... | 20        |
| 2.2.3.3 Test de la boîte claire et obscure (Dark/light BOX) .....            | 21        |
| 2.2.4 Préparation des prélèvements .....                                     | 22        |
| 2.2.5 Dosage biochimique .....                                               | 22        |
| 2.2.5.1 Exploration de la fonction hépatique .....                           | 22        |
| 2.2.5.1.1 Dosage de l'aspartate aminotransférases (ASAT) .....               | 22        |
| 2.2.5.1.2 Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT).....                   | 23        |
| 2.2.5.1.3 Dosage de l'albumine. ....                                         | 24        |
| 2.2.5.1.4 Dosage des protéines totales. ....                                 | 25        |
| 2.2.5.2 Exploration de la fonction rénale. ....                              | 26        |
| 2.2.5.2.1 Dosage de la créatinine .....                                      | 26        |
| 2.2.5.2.2 Dosage de l'urée.....                                              | 27        |
| 2.2.6 Exploration de la fonction thyroïdienne.....                           | 28        |
| 2.2.6.1 Dosage de la thyroxine libre (FT4). ....                             | 28        |
| 2.2.6.2 Dosage de la triiodothyronine libre FT3. ....                        | 28        |
| 2.2.6.3 Dosage de la TSH :.....                                              | 28        |
| 2.2.7 Dosage des paramètres hématologiques .....                             | 28        |
| <b>2.3 Protocol expérimental .....</b>                                       | <b>29</b> |
| <b>2.4 Analyse des données .....</b>                                         | <b>30</b> |

### **3. Résultats ..... 31**

#### **3.1 Résultats chez les mâles.....31**

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.1 Effets sur les paramètres biochimiques .....                     | 31 |
| 3.1.1.1 La fonction hépatique .....                                    | 31 |
| 3.1.1.1.1 Les transaminases .....                                      | 31 |
| 3.1.1.1.2 Albumine sanguine (g/l) .....                                | 32 |
| 3.1.1.1.3 Protéines totales (g/l) .....                                | 33 |
| 3.1.1.2 Fonction rénale .....                                          | 33 |
| 3.1.1.2.1 Urée sanguine (g/l) .....                                    | 33 |
| 3.1.1.2.2 Créatinine sanguine (mg/l) .....                             | 34 |
| 3.1.2 Effet sur les paramètres hématologiques .....                    | 35 |
| 3.1.2.1 Nombre de globule blanc (GB) ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) .....    | 35 |
| 3.1.2.2 Nombre de globule rouge (GB) ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) .....    | 35 |
| 3.1.2.3 Taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) .....                  | 36 |
| 3.1.2.4 Nombre des plaquettes sanguines ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) ..... | 37 |
| 3.1.3 Effet sur les paramètres hormonaux.....                          | 37 |
| 3.1.3.1 La thyroxine libre (FT4) .....                                 | 37 |
| 3.1.3.2 La triiodothyronine libre FT3 .....                            | 38 |
| 3.1.3.3 Hormone thyro-stimulante TSH : .....                           | 39 |
| 3.1.4 Effet sur le comportement (via les tests comportementaux) .....  | 40 |
| 3.1.4.1 Variation des paramètres du test de l'Open Field (OPF) : ..... | 40 |
| 3.1.4.2 Variation des paramètres du test plus maze .....               | 41 |
| 3.1.4.3 Variation des paramètres du test clair-obscur .....            | 42 |

#### **3.2 Résultats chez les femelles.....43**

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1 Effet sur les paramètres biochimiques.....                       | 43 |
| 3.2.1.1 La fonction hépatique .....                                    | 43 |
| 3.2.1.1.1 Les transaminases (ASAT, ALAT).....                          | 43 |
| 3.2.1.1.2 Albumine sanguine (g/l) .....                                | 45 |
| 3.2.1.1.3 Protéine totales (g/l) .....                                 | 46 |
| 3.2.1.2 Fonction rénale .....                                          | 47 |
| 3.2.1.2.1 Urée sanguine (g/l) .....                                    | 47 |
| 3.2.1.2.2 Créatinine sanguine mg/l .....                               | 48 |
| 3.2.2 Effet sur les paramètres hématologique .....                     | 48 |
| 3.2.2.1 Nombre de globule blanc (GB) ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) .....    | 48 |
| 3.2.2.2 Nombre de globule rouge (GR) ( $10^6 / \mu\text{l}$ ) .....    | 49 |
| 3.2.2.3 Taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) .....                  | 50 |
| 3.2.2.4 Nombre des plaquettes sanguines ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) ..... | 50 |
| 3.2.3 Effet sur les paramètres hormonaux.....                          | 51 |
| 3.2.3.1 La thyroxine libre (FT4) .....                                 | 51 |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.3.2 La triiodothyronine libre FT3 .....                            | 52        |
| 3.2.3.3 Hormone thyro-stimulante TSH : .....                           | 53        |
| 3.2.4 Effet sur le comportement (via les tests comportementaux) .....  | 54        |
| 3.2.4.1 Variation des paramètres du test de l'Open Field (OPF) : ..... | 54        |
| 3.2.4.2 Variation des paramètres du test plus maze .....               | 56        |
| 3.2.4.3 Variation des paramètres du test clair-obscur .....            | 57        |
| <b>4. Discussion .....</b>                                             | <b>59</b> |
| <b>5. Conclusion et Perspectives.....</b>                              | <b>69</b> |
| <b>Références Bibliographiques .....</b>                               | <b>71</b> |

## **Annexes**

### **Publication**

### **Communications**

# **INTRODUCTION**

## 1. Introduction.

L'utilisation extensive de pesticides dans les programmes agricoles et de santé publique peut engendrer divers risques pour l'environnement et la santé, notamment des cas d'intoxication humaine aiguë et chronique. (**Kamath et Rajini, 2007**).

Selon les données de l'Institut National de la Protection des Végétaux (INPV), plus de 480 pesticides sont actuellement homologués et mis en vente en Algérie, sous l'appellation acceptée d'utilisation agricole. Cette utilisation s'est largement répandue avec le développement de l'agriculture (**Bouziani, 2007**). Bien que l'utilisation de pesticides ait démontré des avantages indéniables, tels que l'augmentation des rendements agricoles par la suppression ou la réduction des prédateurs des cultures, elle comporte également des effets insidieux aux conséquences néfastes pour l'environnement, la qualité des produits agricoles et la santé publique. De plus, les laboratoires nationaux effectuent rarement des analyses sur les produits alimentaires pour évaluer leur teneur en pesticides, en raison d'un manque d'équipements appropriés. La surveillance et la gestion de ces produits toxiques échappent largement au contrôle public. Il est également préoccupant de constater que des pesticides interdits dans l'Union Européenne depuis les années 70, tels que le Chlorpyrifos (CPF) (**Merhi, 2008**), sont toujours présents en Algérie.

Le terme "pesticide" a son origine dans la combinaison du mot anglais "pest", dérivé du latin "pestis" qui signifie fléau ou calamité. Il englobe une diversité d'organismes tels que les animaux, insectes, plantes, virus, bactéries, champignons, vers, mollusques, insectes, rongeurs, oiseaux et mammifères, susceptibles d'être nuisibles à l'homme et à son environnement. Cette association est renforcée par le suffixe "-cide", dérivé du latin "-cida" issu du verbe latin "caedo, caedere", signifiant tuer, indiquant ainsi que les pesticides sont des substances conçues pour éliminer ces organismes indésirables (**Cotonat, 1996 ; Couteux et Salaün, 2009**). Ceux utilisés pour la protection des végétaux sont désignés par la réglementation européenne sous le terme de produits phytopharmaceutiques ou produits phytosanitaires. (**Onil et al., 2002**).

La pluralité des pesticides actuellement présents sur le marché se caractérise par une grande variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activités, rendant leur classification complexe (cf. tableau 01). De manière générale, leur catégorisation peut se faire en fonction de la nature des espèces ciblées, mais également en fonction de la composition chimique prédominante de leur principale substance active (**Merhi, 2008**).

### ➤ Les pesticides inorganiques.

Certaines substances pesticides, bien que peu nombreuses, sont largement utilisées, parmi lesquelles le soufre et le cuivre. Ces produits sont parmi les premiers pesticides, ayant été employés bien avant l'avènement de la chimie organique de synthèse. À ce jour, un seul herbicide de cette époque, le chlorate de sodium, est toujours utilisé comme dés herbant total, et quelques fongicides à base de soufre et de cuivre, comme la bouillie bordelaise, persistent dans l'agriculture moderne (**Fillatre, 2011**).

### ➤ Les pesticides organométalliques.

Ce sont des fongicides dont la molécule est composée d'un complexe métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (exemple: mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse) (**Fillatre, 2011**).

### ➤ Les pesticides organiques.

Ils sont nombreux, provenant de diverses 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 pyrèthrinoïdes, les triazines, les benzimidazoles et d'autres groupes (tels que le dérivé dipiridiniques, organomercuriels, organocinacides, fenoxo acétiques, pyrèthrines et les dérivés triaziniques) (**Bazzi, 2010**).

### ➤ Classification biologique.

En utilisant le deuxième critère, qui concerne leur action spécifique sur les parasites, les pesticides sont classés en plusieurs catégories, parmi lesquelles figurent les insecticides, acaricides, fongicides, antibiotiques à usage agricole, herbicides, molluscicides, rodenticides, nematocides, et corvicides. (**El Bakouri, 2006; Bazzi, 2010**).

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour faire face aux organismes vivants nuisibles, on recourt à des pesticides, classés en six catégories selon leur destination spécifique. De traitement, à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation, l'homme et les animaux.

L'utilisation la plus intensive de pesticides se retrouve de manière prédominante dans le domaine de l'agriculture. L'emploi non agricole ne représente en effet que 12% du marché global (**Fillatre, 2011**).

**Tableau 01 : Croisements entre la classification chimique et la classification biologiques des pesticides (Calvet, 2005).**

| Groupe                                                       | Classe chimique           | Exemples de molécules                                                              |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiparasitaires<br/>(insecticides et anticoccidiens)</b> | Insecticides minéraux     | Arséniate de plomb, fluorure d'aluminium, composés soufrés, mercuriques, sélénisés |
|                                                              | Organochlorés             | DDT<br>HCH dont le lindane                                                         |
|                                                              | Organophosphorés          | Dichlorvos, chlorfenvinphos, phorate                                               |
|                                                              | Carbamates                | Aldicarbe, carbofuran, carbaryl, benfuracarbe,                                     |
|                                                              | Pyréthrinoïdes            | Perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine                                          |
|                                                              | Macrolides endectocides   | Ivermectine, doramectine, abamectine, moxidectine, sélénamectine, éprinomectine    |
| <b>Herbicides</b>                                            | Herbicides minéraux       | Sulfates, nitrates, chlorures, chlorates, cyanamide                                |
|                                                              | Phytohormones             | Pichloranne, trichlopyr, fluroxypyr, glyphosate,                                   |
|                                                              | Carbamates                | Asulame, diallate, sulfallate                                                      |
|                                                              | Dérivés de l'urée         | Monuron, diuron, linuron                                                           |
|                                                              | Divers                    | Triazines, dinitrophénols, aminotriazole,                                          |
| <b>Fongicides</b>                                            | Dithiocarbamates          | Mancozèbe, manèbe, zinèbe, propinèbe                                               |
|                                                              | Carbamates benzimidazolés | Bénomyl, carbendazime                                                              |
|                                                              | Dérivés de l'imidazole    | Kétoconazole, niconazole, imazalil, prochloraz                                     |

L'emploi massif de produits phytosanitaires en agriculture a entraîné la pollution de l'environnement. Après leur application, ces substances peuvent migrer hors du site d'origine, se transformant ainsi en micropolluants organiques responsables de la pollution dans tous les compartiments environnementaux (Schrack *et al.*, 2009). En raison de leur toxicité écologique et de leur potentiel de bioaccumulation, ces composés représentent une menace pour l'environnement dans son ensemble (Wendt-Rasch *et al.*, 2004 ; Capkin *et al.*, 2006). Ils peuvent ainsi être soumis à divers processus (Figure 01).

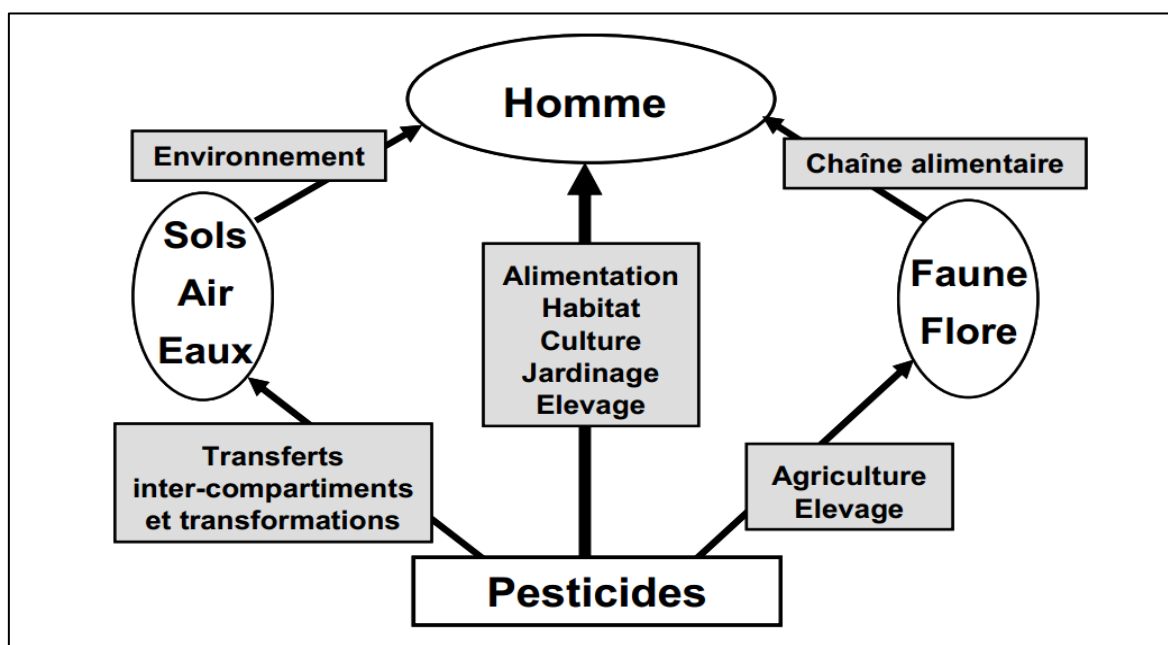
- La dégradation photochimique, évoquée par Marcheterre (Marcheterre *et al.*, 1988) ; survient aussi bien dans l'air, en surface du sol, dans l'eau que sur la plante. Les liaisons chimiques entre les atomes des pesticides peuvent être rompues par le processus de photodégradation sous l'influence des rayons ultraviolets et des rayons X (Scheunert, 1992).
- La dégradation des pesticides par le phénomène d'hydrolyse aqueuse ; les réactions se produisent principalement dans la phase aqueuse du sol et peuvent représenter les processus de dégradation chimique les plus significatifs. (Marlière, 2001).

- La dégradation biotique, résultant de la biodégradation, est facilitée par l'activité des micro-organismes présents dans le sol. Les paramètres environnementaux tels que le pH, la température, l'aération et l'humidité jouent un rôle crucial dans le soutien du développement bactérien, accélérant ainsi les processus de biodégradation. La présence de matières organiques agit également comme un substrat, favorisant la dégradation biotique et contribuant simultanément à la rétention des produits, comme mentionné par Colin (**Colin, 2000**).
- La rétention dans le sol, depuis la fixation initiale jusqu'à la formation de résidus associés par adsorption (tel que l'accumulation des fongicides contenant du cuivre), désigne la capacité du sol à retenir les pesticides, limitant ainsi leur déplacement à l'intérieur ou à l'extérieur de la structure du sol. Les sols présentant une teneur élevée en matière organique ont la capacité d'adsorber les produits phytosanitaires, restreignant de ce fait leur migration avec l'eau qui s'infiltre en surface. Cette propriété contribue à préserver les milieux aquatiques en évitant les risques potentiels associés à la dispersion des pesticides (**Calvet et al., 2005**).
- Les pesticides peuvent être transportés vers d'autres compartiments environnementaux à travers des processus physicochimiques tels que la volatilisation. Ce phénomène est largement influencé par les propriétés intrinsèques du composé, bien que les conditions météorologiques telles que la température, l'humidité et l'ensoleillement, ainsi que la nature de la surface d'adsorption des pesticides, puissent également exercer une influence (**Marinovich et al., 1996**). Le transfert vers l'atmosphère peut être suivi de retombées sur le sol ou dans les eaux de surface. Les molécules volatilisées ont la capacité de se déplacer sur de longues distances et de persister dans l'atmosphère pendant une certaine période (**Levine et Oris, 1999**). Par ailleurs, l'eau joue un rôle de vecteur à travers des processus tels que la lixiviation ou le ruissellement (**Van Der Werf, 1996**). Lorsque l'eau excédentaire est présente, elle peut mobiliser les produits phytosanitaires et les faire migrer vers les ressources en eau. Ainsi, la caractérisation polluante d'un produit est souvent liée à la capacité du sol à le retenir ou à le dégrader avant qu'il ne soit dispersé dans l'environnement sous l'effet de l'eau (**Meyer et al., 2003**). Ce transfert peut se produire soit latéralement par ruissellement, soit verticalement par lixiviation (**Marinovich et al., 1996**).



**Figure 01.** "Dynamique Environnementale des Pesticides : Un Aperçu selon Lissalde" (Lissalde, 2010).

Les pesticides ne sont pas uniquement utilisés en agriculture ; leur utilisation s'étend à divers secteurs tels que l'industrie, les collectivités territoriales, ainsi qu'à des fins domestiques et vétérinaires. Des préoccupations liées à la présence de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont également soulevées. L'exposition aux pesticides se caractérise par la diversité des voies par lesquelles ces substances peuvent pénétrer dans l'organisme, à savoir le contact cutané, l'ingestion et l'inhalation. L'évaluation de l'exposition des populations, qu'il s'agisse de professionnels exposés (agriculteurs ou manipulateurs) ou de la population générale, est rendue complexe en raison de la grande variété de produits (Merhi, 2008). Trois voies principales d'exposition de l'homme aux pesticides sont identifiées : orale (via l'alimentation), respiratoire (par l'air) et cutanée (voir Figure 02).



**Figure 02 :** "Analyse du Mode d'Exposition Humaine et Environnementale aux Pesticides selon le Rapport du Comité de Protection des Plantes " (CPP, 2002).

Comme le souligne Van Balen, Les agriculteurs et les éleveurs sont les personnes les plus exposées aux divers produits phytosanitaires, en raison de leur rôle dans l'application de ces substances sur les sols et les cultures. De plus, lors des activités de récolte et de manipulation des denrées stockées, ainsi que dans la préparation des rations pour les animaux d'élevage, des poussières peuvent se dégager. Les effets observés au sein de cette population résultent tant de conséquences à court terme qu'à long terme (**Van Balen, 2006**).

Il est essentiel de ne pas négliger l'impact des xénobiotiques sur les enfants, qui sont exposés de manière plus significative à ces substances. En raison de leurs besoins liés à la croissance, les enfants consomment et ingèrent proportionnellement plus que les adultes (**Landrigan et Kimmel, 2004**).

L'enfant peut être exposé aux pesticides dès les premiers stades de développement, à travers le placenta pendant la grossesse suite à l'exposition de la mère (**Saunders et al., 2004**). Cette exposition peut se poursuivre après la naissance, soit directement via des sources de contamination domestique telles que les pesticides utilisés dans la maison ou le jardin, ou en habitant dans une zone agricole (**EEA et WHO, 2002**). De plus, l'alimentation, y compris le lait maternel, peut constituer une voie d'exposition (**Jurewicz et al., 2006**). Les enfants de parents exposés professionnellement, comme les agriculteurs, peuvent également être indirectement touchés. Il est important de souligner que l'alimentation a été identifiée comme une source majeure d'exposition des enfants aux pesticides organophosphorés (**Lu et al., 2006; 2008**).

Selon Achour, l'intoxication aux pesticides peut contribuer de manière significative à la morbidité (maladies) et à la mortalité dans le monde. (**Achour et al., 2011**).

Il semble que Multigner distingue trois formes d'exposition aux pesticides : (**Multigner, 2005**).

1. **Exposition unique, intense et de courte durée** : Cette forme d'exposition concerne les personnes qui sont confrontées à une forte concentration de pesticides de manière soudaine et brève. Cela peut se produire lors d'accidents tels que des déversements ou des fuites pendant la préparation, l'épandage ou d'autres activités liées aux pesticides. Les travailleurs impliqués dans ces incidents peuvent subir une exposition aiguë aux produits chimiques.
2. **Exposition intense et prolongée** : Cette catégorie concerne les individus exposés de manière continue et prolongée à des concentrations élevées de pesticides. Cela peut inclure les travailleurs agricoles impliqués dans la préparation, l'épandage et la récolte des cultures traitées avec des pesticides. L'exposition prolongée peut augmenter les risques pour la santé, car les substances chimiques ont plus de temps pour s'accumuler dans le corps.
3. **Exposition faible et prolongée** : Cette forme d'exposition concerne une exposition continue mais à des concentrations plus faibles de pesticides. Les populations vivant à proximité de zones agricoles ou utilisant des produits traités aux pesticides peuvent être exposées à de faibles niveaux sur une période prolongée. Bien que les concentrations soient plus faibles, l'exposition à long terme peut encore avoir des conséquences sur la santé, en particulier en raison de l'accumulation progressive des substances chimiques dans le corps.

### Effets aigus

L'intoxication aiguë par des pesticides se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps après une exposition à ces produits. Les signes d'intoxication sont divers et parfois difficiles à reconnaître, car ils ne sont pas toujours spécifiques. Les malaises ressentis peuvent être attribués à d'autres causes, car les symptômes peuvent varier en fonction du type de pesticide utilisé et de la voie d'exposition, que ce soit par inhalation, ingestion ou contact cutané. Les risques les plus élevés d'intoxication se présentent principalement lors de la manipulation de produits pesticides. Les voies de contamination suspectées englobent la peau, les systèmes respiratoire et digestif. Les symptômes les plus couramment rencontrés lors d'une intoxication aiguë comprennent des céphalées, des nausées, des vomissements, des étourdissements, de la fatigue, une perte d'appétit, ainsi que des irritations cutanées ou oculaires. Des difficultés respiratoires, des convulsions et même un état de coma peuvent également se manifester (**Samuel et Michaud, 2000**). Il est à noter que ces effets nocifs peuvent être réversibles ou irréversibles (**Bliefert et Perraud, 2001**).

### Effets chroniques

La toxicité chronique est moins étudiée et plus complexe à identifier que l'intoxication aiguë. Elle peut découler de l'absorption sur une longue période de petites quantités de pesticides présentes dans différents milieux. Cette exposition prolongée peut entraîner divers problèmes de santé, tels que des cancers, des problèmes de reproduction et de développement, une diminution de l'efficacité du système immunitaire, des perturbations hormonales et neurologiques (**Stéphanie, 2006**). L'évaluation des effets toxiques à long terme est compliquée en raison de plusieurs facteurs, dont la nature des composés, leurs propriétés toxicodynamiques, leurs interactions synergiques, les divers types d'expositions, etc. (**Samuel, 2001**).

### Effets neurologiques et neurocomportementaux

Certains pesticides, notamment les organophosphorés qui inhibent l'activité de l'acétylcholinestérase, ainsi que les carbamates, exercent leurs effets à travers des mécanismes neurologiques et neurocomportementaux. La neurotoxicité représente le mode d'action central de ces substances (**Kamel et Hoppin, 2004**). Les pyréthrinoides, par exemple, ont la capacité d'induire des paresthésies et des convulsions à des doses massives. Les dérivés de l'urée sont associés à diverses altérations, telles que des troubles neurologiques centraux et une polyneuropathie. Les anciens organochlorés, comme le DDT, peuvent provoquer des convulsions épileptiformes. Des études écologiques et épidémiologiques ont établi une corrélation entre l'utilisation professionnelle de pesticides, en particulier les organochlorés, organophosphorés et carbamates, et le risque de développer la maladie de Parkinson (**Baldi et al., 2003 ; Brown et al., 2006 ; Hancock et al., 2008**).

### Effets sur l'immunité

Les pesticides ont la capacité d'influer sur le système immunitaire à travers divers mécanismes, entraînant une prévalence plus élevée de pathologies immunitaires chez les enfants que chez les adultes (**Duramad et al., 2007**). Les résultats d'études épidémiologiques indiquent que l'exposition chronique aux pesticides peut contribuer au développement de certaines affections respiratoires, telles que l'asthme et la bronchite chronique (**Whalen et al., 2003 ; Rowe et al., 2007**). D'après des recherches menées par (**Fournier et al., 1992, Theus et al., 1992 et Filipov et al., 2005**), certains pesticides semblent agir principalement in utero en altérant l'activité des macrophages et en

réduisant la quantité de lymphocytes au niveau de la rate et du thymus foetal. De plus, ces produits phytosanitaires induisent également, chez des animaux adultes, une diminution de la production d'immunoglobulines et de la prolifération des lymphocytes T (**Fournier et al., 1992**).

Les composés organophosphorés (OPs) sont actuellement parmi les pesticides les plus utilisés et diversifiés sur le marché, constituant plus de 40 % des insecticides utilisés à l'échelle mondiale (**Andreescu et al., 2002**). Le chlorpyrifos (CPF), en particulier, est un insecticide organophosphoré à large spectre. Il est employé pour éliminer divers organismes tels que les moustiques, cancrelats, larves de scarabées, puces, mouches, termites, fourmis et poux. Son utilisation s'étend à des cultures comme les graines, le coton, les fruits et les noix dans les champs et les vergers, ainsi qu'aux pelouses et plantes ornementales. Classé également comme antiparasitaire, il est directement appliqué sur les moutons et les dindes, et indirectement utilisé pour traiter des sites tels que les écuries, les niches pour chiens, les poubelles de stockage et les établissements commerciaux. Le chlorpyrifos a été largement utilisé dans les quartiers urbains et les fermes artificielles, notamment pour des applications sur gazon (**Whyatt et al., 2007 ; Braquenier, 2009**).

Le chlorpyrifos (CPF) présente une forte affinité pour être absorbé par le sol et maintient sa persistance sur une plage de 60 à 120 jours. Sa décomposition est principalement due à l'activité microbienne, générant des produits de dégradation tels que le trichloro-3,5,6 pyridinol-2, qui, à son tour, se divise en composés organochlorés et dioxyde de carbone. La vitesse d'hydrolyse du CPF dans l'eau est influencée par le pH, la température et la présence de cuivre. En phase aqueuse, de 30 à 60 % du CPF peut disparaître en moins de 24 heures par des mécanismes d'adsorption, de dégradation et de vaporisation (**Hughes et al., 1980**).

Cet insecticide, le chlorpyrifos, est responsable d'effets cholinergiques aigus, agissant par le biais de son métabolite actif, le CPF-oxon. Ce dernier inhibe l'enzyme AChE, perturbant ainsi le processus d'hydrolyse de l'acétylcholine, entraînant une stimulation importante des récepteurs cholinergiques. Les signes de toxicité incluent des dysfonctionnements autonomes, des fasciculations musculaires, des crises et des convulsions, ainsi qu'une détresse respiratoire (**Abou-Donia et al., 2006 ; Saulsbury, 2009 ; Stapleton et Chan, 2009**). Il convient de noter que les études se sont principalement concentrées sur les effets des molécules individuelles, et l'évaluation des risques associés aux mélanges de pesticides demeure largement sous-estimée (**Ross et al., 2006**).

La toxicité aiguë du chlorpyrifos chez les mammifères est considérée comme modérée. Le tableau 02 présente les différentes doses létales par voie orale (DL50), représentant la quantité nécessaire pour entraîner la mortalité de 50 % des individus, selon différentes espèces.

**Tableau 2 : Valeurs des DL50 du chlorpyrifos par voie orale chez différentes espèces (Braquenier, 2008 ; Eaton *et al.*, 2008).**

| Espèces         | DL50 (mg/kg) |
|-----------------|--------------|
| Dow-Wistar rats |              |
| Mâle            | 163          |
| Femelle         | 135          |
| Sherman rats    |              |
| Male            | 118          |
| Femelle         | 155          |
| Souris          | 60           |
| Poulet          | 32           |
| Lapin           | 1000         |
| Mouton          | 800          |
| Canard          | 76           |
| Pigeon          | 10           |

La toxicité du chlorpyrifos chez les mammifères de plus grande taille demeure relativement modérée, avec des valeurs de DL50 de 1000 mg/kg chez le lapin et de 800 mg/kg chez le mouton. Il est intéressant de noter que la toxicité du chlorpyrifos pour les oiseaux semble indépendante de leur taille, présentant une DL50 orale de 76 mg/kg chez le canard. En revanche, chez les oiseaux de petite taille, tels que le pigeon, sa toxicité est significativement plus élevée, avec une DL50 orale de 10 mg/kg (Braquenier, 2008).

La voie dominante d'exposition au chlorpyrifos chez la population générale se fait par voie orale, principalement par la consommation d'aliments, tels que les fruits et les légumes, ainsi que de boissons (Saunders, 2012). Une autre voie d'exposition non alimentaire résulte du comportement exploratoire et oral, notamment chez les enfants, qui peuvent ingérer le chlorpyrifos par contact avec le sol, la poussière, et des objets divers (INSERM, 2013).

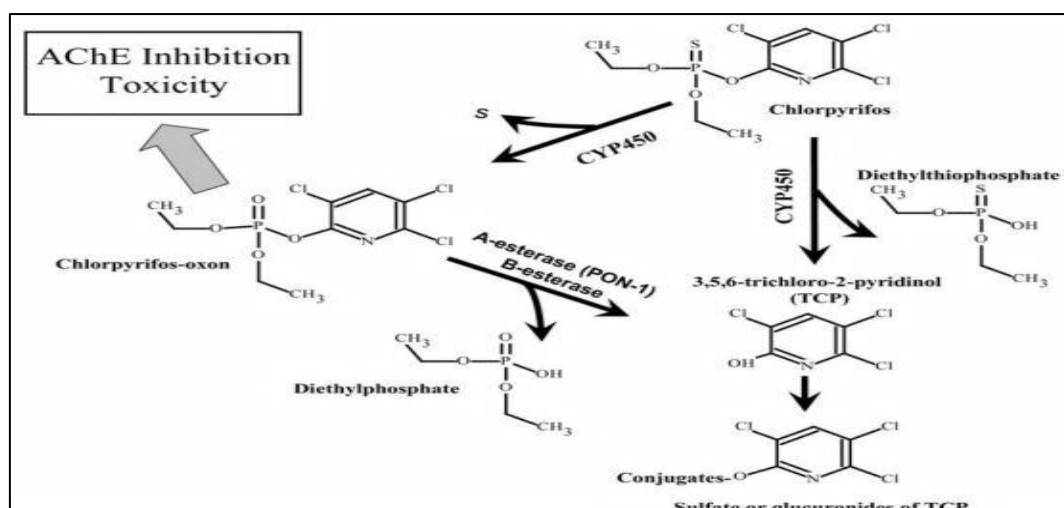
Chez les êtres humains, le chlorpyrifos (CPF) est absorbé de manière relativement efficace par l'intestin, et la transmission de cette substance aux nourrissons par le biais de l'allaitement n'a pas encore été suffisamment explorée. En 1984, Nolan a évalué la biodisponibilité du CPF chez des volontaires humains soumis à une administration par voie orale, concluant à une détection d'au moins 70 % de la dose dans les urines après une seule administration. Il convient de souligner que la biodisponibilité réelle pourrait être plus élevée, car une partie de la dose peut être éliminée par d'autres voies, telles que la bile et les fèces, ou retenue dans le corps, notamment dans les lipides ou liée à des protéines. En cas d'exposition accidentelle à une dose massive, les symptômes tels que la confusion, la migraine, les nausées, et les vomissements apparaissent rapidement, indiquant une absorption rapide et une distribution rapide au cerveau après une exposition à une forte dose (Cochran, 2002). En ce qui concerne la détection de chlorpyrifos (CPF) dans le lait maternel, les résultats de l'équipe de Sanghi en 2013 ont révélé des niveaux de pesticides excédant les doses journalières autorisées par l'Organisation mondiale de la santé. Cette sphère de recherche demande une investigation plus approfondie et pourrait représenter une voie d'exposition supplémentaire pour les nourrissons (Rauh *et al.*, 2015), d'autant plus que l'on sait que le fœtus est particulièrement vulnérable au transfert

placentaire du chlorpyrifos, en raison de l'échec du placenta en tant que barrière efficace contre les composés organophosphorés lipophiles. Des études prénatales ont, par exemple, identifié la présence d'organophosphorés dans l'amnios (**Loyant, 2017**).

La plus grande concentration de chlorpyrifos (CPF) est principalement localisée dans les tissus adipeux, avec une présence significative également observée dans le cerveau. En raison de son fort attrait pour les lipides, le CPF a tendance à s'accumuler de manière préférentielle dans les tissus adipeux par rapport à d'autres types de tissus, comme l'ont démontré des recherches antérieures (**Bakke, 1976 ; Timchalk, 2002**). Il a la capacité de se lier à différentes protéines, notamment l'albumine présente dans le plasma sanguin. Ainsi, la proportion de CPF libre dans la circulation sanguine, disponible pour se répartir dans d'autres parties du corps, reste relativement limitée. Les analyses indiquent que la concentration de chlorpyrifos dans les tissus riches en lipides, incluant le cerveau, est notoirement plus élevée et plus stable que sa concentration dans le sang (**Barr, 2006**).

Il existe un nombre limité d'études consacrées à la répartition du chlorpyrifos (CPF) et de ses métabolites dans les tissus humains. Cependant, il est observé que le CPF a la capacité de se concentrer dans le lait maternel. Une étude épidémiologique réalisée sur des femmes enceintes et leurs nouveau-nés, exposés au CPF par le biais de l'utilisation résidentielle, a révélé des concentrations comparables et fortement corrélées de CPF dans le sang des mères et dans le cordon ombilical. Ces résultats suggèrent que le CPF peut traverser le placenta (**Whyatt, 2005**). Une étude menée en Inde a également détecté des niveaux relativement élevés de chlorpyrifos dans le lait maternel pendant l'allaitement (**Sanghi, 2003**).

En particulier chez les mammifères, les insecticides organophosphorés subissent une métabolisation rapide, principalement dans le foie, bien qu'une petite proportion soit conservée dans les tissus adipeux (**Bakke et Price, 1976**). Cette transformation métabolique se réalise à travers différentes voies. L'une d'entre elles implique la désulfuration oxydative de la double liaison avec le phosphore par un cytochrome P450 hépatique spécifique à ces composés (organophosphorés), donnant ainsi naissance au métabolite actif oxon. Ainsi, le chlorpyrifos, par exemple, est converti en Chlorpyrifos-Oxon (CPO) par le biais de cette bioactivation réalisée par un cytochrome P450. Ce métabolite peut ensuite subir une hydrolyse par une A-estérase (comme la PON-1) ou une B-estérase, se transformant en diéthylphosphate (DEP) et 3,5,6-trichloro-2-pyridinal (TCP), ce dernier étant un métabolite inactif. Il existe une autre voie de détoxification dans laquelle le chlorpyrifos peut être directement hydrolysé en diéthylthiophosphate et TCP. Enfin, ce dernier métabolite est éliminé dans les urines sous forme de sulfates ou de glucuronides de TCP (**Barr et Angerer, 2006 ; Timchalk et al., 2006 ; Khokhar et Tyndale, 2012**).



**Figure 03 :** Réarrangement métabolique du Chlorpyrifos (CPF) selon (Timchalk *et al.*, 2006).

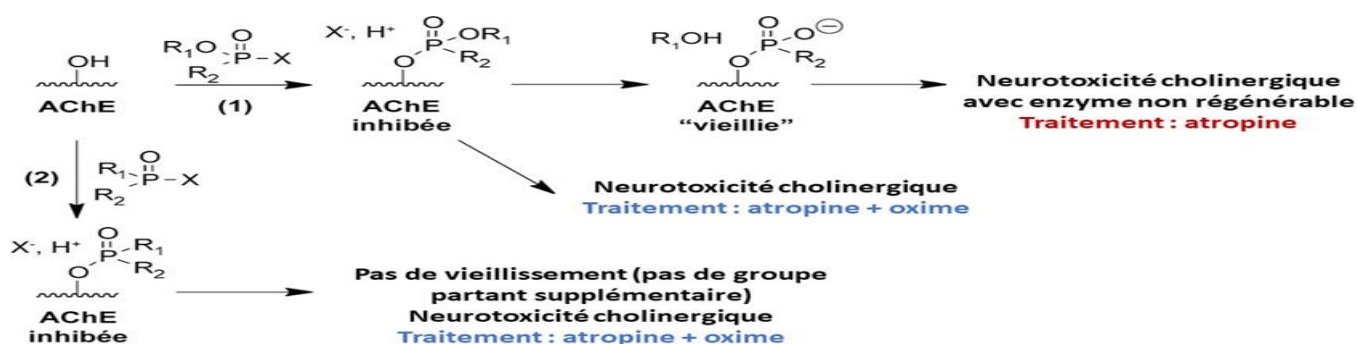
La transformation principale du Chlorpyrifos (CPF) se déroule principalement dans le foie, avec une contribution mineure provenant des entérocytes du petit intestin, comme l'a rapporté Poet (Poet, 2003). Cette différence dans le métabolisme semble découler de la distribution inégale des activités entre les enzymes responsables de la bioactivation et de la détoxification. Plus précisément, (Braquenier, 2009) a souligné que l'enzyme PON1, qui joue un rôle dans la désactivation du Chlorpyrifos-Oxon (CPO), présente une activité environ 100 fois plus faible dans les entérocytes par rapport au foie.

L'activité des enzymes impliquées dans la métabolisation des organophosphorés (OPs) dans le foie, telles que le cytochrome P450, la PON-1 et les B-estérases, est plus faible chez les nouveau-nés et les jeunes individus par rapport aux adultes, aussi bien chez les humains que chez les rongeurs (Mueller *et al.*, 1983 ; Johnson, 2003 ; Eaton *et al.*, 2008). Cette diminution de l'activité enzymatique chez les jeunes influence l'équilibre entre la bioactivation métabolique du Chlorpyrifos (CPF) et sa désactivation ou détoxification, jouant ainsi un rôle dans la susceptibilité à la toxicité des OPs. En conséquence, il y a une plus grande bioactivation, conduisant à une production accrue de Chlorpyrifos-Oxon (CPO), chez les jeunes par rapport aux adolescents et aux adultes (Ma et Chambers, 1994).

Les organophosphorés subissent une métabolisation rapide et sont essentiellement éliminés dans les urines, comme indiqué par Aprea (Aprea, 2000). La clairance du Chlorpyrifos (CPF) du sang est très rapide, mais il existe une élimination plus lente à partir d'un compartiment secondaire en raison de la liaison à des protéines plasmatiques et de la distribution du CPF dans les tissus adipeux peu perfusés. Les métabolites résultants sont excrétés dans les urines dans les 48 heures ou se conjuguent en glycurono- et sulfoconjugués, qui sont également excrétés dans les urines, comme l'ont souligné Eaton et al. en 2008, (Eaton *et al.*, 2008).

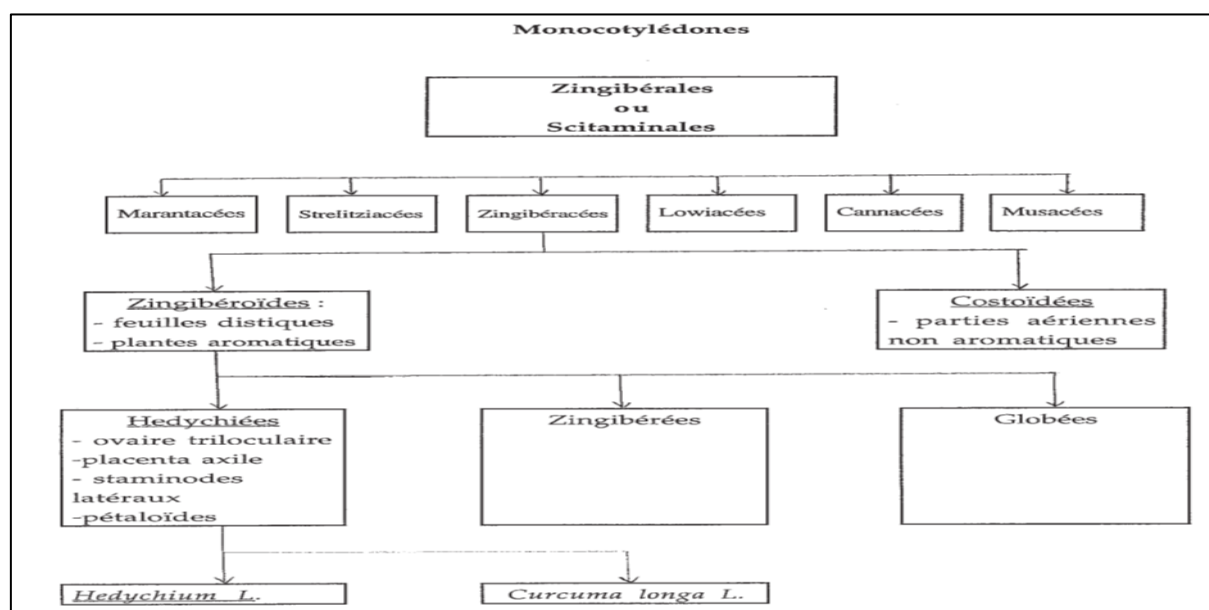
Les organophosphorés (OP), fortement lipophiles, traversent aisément les barrières biologiques et se lient de manière covalente aux cholinestérases présentes dans la jonction synaptique des fibres du système nerveux central. Ces cholinestérases ne sont généralement pas mesurables dans les pratiques courantes. De plus, les OP se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires (AChE-Er) et aux pseudocholinestérases du foie et du plasma. En ce qui concerne le chlorpyrifos

(CPF), son action repose principalement sur son métabolite actif, le CPF oxon (CPO), qui interagit de manière covalente avec l'acétylcholinestérase par phosphorylation de la sérine du centre catalytique. L'inhibition de l'AChE entraîne une accumulation rapide d'acétylcholine dans les synapses, provoquant une surstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Ces effets, tels que la paralysie et même la mort, résultent de cette perturbation du système cholinergique (Bismuth, 1993 ; Worek *et al.*, 2005 ; Lotti, 1995 ; Costa, 2006 ; Matozzo *et al.*, 2005).



**Figure 04 :** Inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés : Une analyse basée sur les travaux de Richardson et Makhaeva (Richardson et Makhaeva, 2014)

Le choix du traitement s'est porté sur le *Curcuma longa*, une plante appartenant à la famille des Zingibéracées. Cette famille, regroupant environ cinquante genres, offre une diversité de vertus et de bienfaits. Les Zingibéracées sont des plantes herbacées vivaces caractérisées par un rhizome souterrain muni de racines présentant des tubercules. Ces rhizomes sont couramment utilisés pour aromatiser nos plats, pour des applications médicales et pour embellir notre environnement domestique, parmi d'autres usages (Claire, 2012). Le genre *Curcuma*, faisant partie de la famille des Zingibéracées, est classé selon la systématique actuelle.



**Figure 05 :** systématiques du *curcuma longa* (Carol, 1995)

On trouve dans les officines deux variétés de curcuma : « rond » et le « long » tous fournis par le rhizome de la même plante.

- Le curcuma rond est caractérisé par des tubercules ovoïdes de la forme d'un œuf de pigeon légèrement pointus aux deux extrémités.
- Originaire d'Inde et d'Asie du Sud, le curcuma long est largement cultivé à travers toute l'Asie du Sud-Est. Sa propagation se réalise par bouturage de la racine, idéalement sur des sols bien drainés et dans des conditions climatiques humides. Les tubercules de cette plante présentent une forme généralement moins épaisse, avec des fragments plus ou moins cylindriques ou fusiformes, parfois incurvés, atténués ou arrondis aux deux extrémités (**Carol, 1995**).

Cette plante persistante, dont la hauteur varie entre 60 et 100 cm, présente une tige courte et des feuilles engainantes de grande longueur. Les feuilles, disposées en touffes, sont caractérisées par des lames elliptiques pouvant mesurer jusqu'à 1 m ou plus. Le pétiole, effilé à la base, peut atteindre la même longueur que la lame. Les fleurs, habituellement jaunes, sont regroupées en épi. (**Jean, 2016**)



**Figure 06** : photographie de la plante *Curcuma longa* L (**Jourdan, 2016**)

Le curcuma est largement utilisé en cuisine, notamment dans les restaurants indiens ou asiatiques, que ce soit sous forme séchée, en poudre, ou entière pour aromatiser divers plats. Les huiles essentielles dérivées du curcuma peuvent également être employées pour rehausser la saveur des mets. Au-delà de ses usages culinaires, le curcuma offre des bienfaits significatifs pour la santé.

Cette plante est particulièrement riche en principes actifs, tels que la curcumine et les curcuminoïdes, qui sont reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires (**Jurenka, 2009**). Depuis des millénaires, les médecines traditionnelles exploitent les vertus du curcuma pour traiter divers troubles inflammatoires et douloureux. Actuellement, il reste fortement recommandé aux personnes souffrant de ces problèmes, capable de soulager les douleurs associées aux inflammations chroniques, telles que les rhumatismes, l'arthrose, les lombagos, ou encore les tendinites. Le curcuma se révèle aussi efficace en prévention qu'en traitement de ces affections.

D'un autre côté, le curcuma présente des propriétés régénérantes, le rendant utile après un traumatisme tel qu'un effort physique intense ou un accident/blessure. Les composés actifs du curcuma, tels que la curcumine, interviennent pour aider le corps à récupérer plus rapidement du choc et des douleurs, favorisant ainsi la récupération post-entraînement et en période de convalescence. Les curcuminoïdes du curcuma ont également un effet bénéfique sur la circulation sanguine,

accélérant ainsi le processus de cicatrisation. Cette approche naturelle s'avère adaptée à la plupart des blessures physiques.

Par ailleurs, dans le contexte des affections inflammatoires telles que la fibromyalgie, le curcuma est utilisé pour atténuer les symptômes. Les douleurs inflammatoires, souvent intenses, peuvent significativement altérer la qualité de vie des personnes atteintes de cette condition. Des solutions naturelles comme le curcuma ont démontré leur capacité à soulager ces douleurs et à les réduire. En Asie, le curcuma est utilisé depuis des millénaires pour soulager les douleurs inflammatoires et traiter diverses inflammations (**Nita Chainani-Wu, 2004**). Dans ce domaine, le curcuma se positionne comme une alternative aux médicaments anti-inflammatoires.

L'utilisation du curcuma pour traiter les troubles digestifs englobe également les problèmes liés au foie et à sa région, particulièrement les douleurs qui y sont associées. Cette plante s'avère bénéfique pour soulager les individus éprouvant des douleurs abdominales localisées dans cette zone. Le curcuma peut être consommé à des fins préventives et curatives contre diverses affections hépatiques, telles que les calculs biliaires (**Niederau et Göpfert, 1999**). En stimulant la sécrétion de bile pendant le processus digestif, le curcuma améliore son efficacité. Cela se traduit par une meilleure digestion des aliments et une sensation générale de digestion améliorée.

Les curcuminoïdes et la curcumine présents dans le curcuma ne se limitent pas seulement à lui conférer sa couleur distinctive, mais ils agissent également en tant que puissants antioxydants. Ces composés jouent un rôle crucial dans l'élimination des radicaux libres excessifs dans l'organisme. Bien que les radicaux libres soient essentiels à notre organisme, leur accumulation excessive peut conduire au vieillissement accéléré des cellules, contribuant ainsi à divers problèmes de santé et maladies. Des facteurs internes et externes tels que la pollution, la consommation d'alcool, le tabagisme et le stress peuvent influencer leur production.

L'élimination efficace de l'excès de radicaux libres favorise un fonctionnement optimal de l'organisme et de ses différentes fonctions. En plus des curcuminoïdes, le curcuma est également riche en vitamines C et E, qui possèdent des propriétés antioxydantes. Par ailleurs, l'efficacité de la curcumine est renforcée lorsqu'elle est associée au poivre noir.

Les bienfaits du curcuma s'étendent également à notre cerveau et à l'ensemble du système nerveux, en grande partie grâce aux antioxydants présents dans la plante, ainsi qu'à ses nombreux nutriments. Le curcuma peut être intégré à notre alimentation dans le but de prévenir les maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, dont la prévalence est plus faible dans les régions du monde où le curcuma est consommé en quantité importante (**Vas et al., 2001**).

Les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du curcuma jouent un rôle crucial dans ce contexte. On estime que le curcuma et ses composants sont bénéfiques pour traiter les troubles de la mémoire et certaines maladies dégénératives (**Marjan et Susan, 2018**).

De plus, le rhizome de curcuma joue un rôle essentiel dans le drainage des métaux lourds présents dans notre organisme, contribuant ainsi à sa purification. Cette action facilite l'élimination des plaques amyloïdes, des agrégats de protéines qui se déposent sur les tissus nerveux et peuvent causer des dommages, et tout cela se déroule de manière naturelle.

L'anxiété, un symptôme fréquemment associé à des affections telles que la fibromyalgie ou les états dépressifs, peut être atténuée grâce au curcuma. Le lien entre le curcuma et la fibromyalgie est étroit, car cette épice s'avère efficace pour traiter de nombreux symptômes de cette condition. Quelle que soit son origine, l'anxiété peut trouver un soulagement dans des solutions naturelles, parmi lesquelles le curcuma occupe une place importante. Le curcuma renferme du magnésium et de la vitamine B6, deux molécules reconnues pour leurs effets relaxants et apaisants sur l'organisme. Ainsi, le curcuma contribue à améliorer le bien-être général et l'humeur de ceux qui le consomment régulièrement, grâce à ses principes actifs (**Shabbir F et al., 2013**). La vitamine B6 influence l'équilibre émotionnel, tandis que le magnésium fournit de l'énergie et favorise la transmission de l'influx nerveux, le tout soutenu par les vertus antioxydantes des autres composants du curcuma. En somme, cette plante se révèle être une grande alliée pour le moral et la bonne humeur.

L'objectif de notre étude est double : d'une part, examiner l'impact des pesticides, en particulier du chlorpyrifos, sur des aspects tels que l'hématologie, la fonction hépatique, rénale, thyroïdienne, et le comportement chez les rats mâles et femelles. D'autre part, nous avons pour dessein d'évaluer l'effet préventif du *Curcuma longa* sur ces mêmes paramètres mentionnés précédemment.

## **MATERIEL ET METHODES**

## **2. Matériel et Méthodes**

### **2.1 Matériel**

#### **2.1.1 Matériel biologique**

Notre étude expérimentale a été menée en utilisant des rats blancs de type Albinos Wistar fournis par l'Institut Pasteur d'Alger. Le rat Wistar, appartenant à l'ordre des rongeurs et à l'espèce des mammifères nocturnes, est fréquemment choisi comme sujet dans les investigations scientifiques.



**Figure 07 :** Photo des rats wistar (photo personnelle)

#### **2.1.2 Elevage des animaux**

Les animaux ont été élevés dans des cages en polyéthylène, équipées d'une litière composée de copeaux de bois, avec un nettoyage régulier des cages et un remplacement de la litière toutes les 48 heures.

Afin de les acclimater à l'environnement de l'animalerie, les conditions ont été maintenues à une température constante de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , avec une humidité de 50%, reproduisant une photopériode naturelle similaire au printemps. Les animaux ont été nourris avec des bâtonnets élaborés à partir de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés. L'alimentation et l'eau étaient disponibles en quantité illimitée pour les animaux.



**Figure 08 :** Conditionnement des rats dans l'animalerie (Photo personnelle)

### 2.1.3 Lotissement des animaux

À l'issue d'une période d'adaptation de trois semaines, nous avons choisi 80 rats, répartis équitablement entre les sexes, avec 40 mâles et 40 femelles, en prenant en considération un poids moyen d'environ 220 grammes. Ces animaux ont été subdivisés en 10 groupes expérimentaux distincts, permettant ainsi la réalisation de deux séries d'expérimentations distinctes. Cette approche a été adoptée en vue de comparer les résultats obtenus lors des expérimentations menées chez les mâles et les femelles.

La subdivision des lots se fait comme suit (5 lots mâles et 5 lots femelles) :

- un lot témoin (T) [n=8]
- un lot toxique (CPF) [n=8]
- un lot toxique traité à la curcumine (CPF-CUR) [n=8]
- un non toxique traité à la cucumine (CUR) [n=8]
- un lot non toxique traité au véhicule : l'huile de maïs (HM) [n=8]

## 2.2 Méthodes

### 2.2.1 Traitements des animaux

#### 2.2.1.1 Administration du Chlorpyrifos

Le chlorpyrifos, connu sous le nom de diéthoxy-sulfanylidène-(3,5,6-trichloropyridin-2-yl) oxyphosphorane, est un membre de la famille des pesticides organophosphorés. Il est utilisé comme ingrédient actif dans différentes formulations phytosanitaires disponibles sur le marché, telles que la poudre, les granulés, les suspensions micro-encapsulées et le gel (**Eaton, 2008**). Deux variantes du chlorpyrifos sont distinguées : le chlorpyrifos méthyl et le chlorpyrifos-éthyl (**INERIS, 2006**). Pour les besoins de cette étude, l'attention se porte sur la forme éthyl, notée CPF, qui sera utilisée tout au long de la recherche.

L'administration du chlorpyrifos a été effectuée par gavage gastrique à une dose de 20mg/kg (**Chen et al., 2011 ; Kalender et al., 2012**) durant 21jrs.

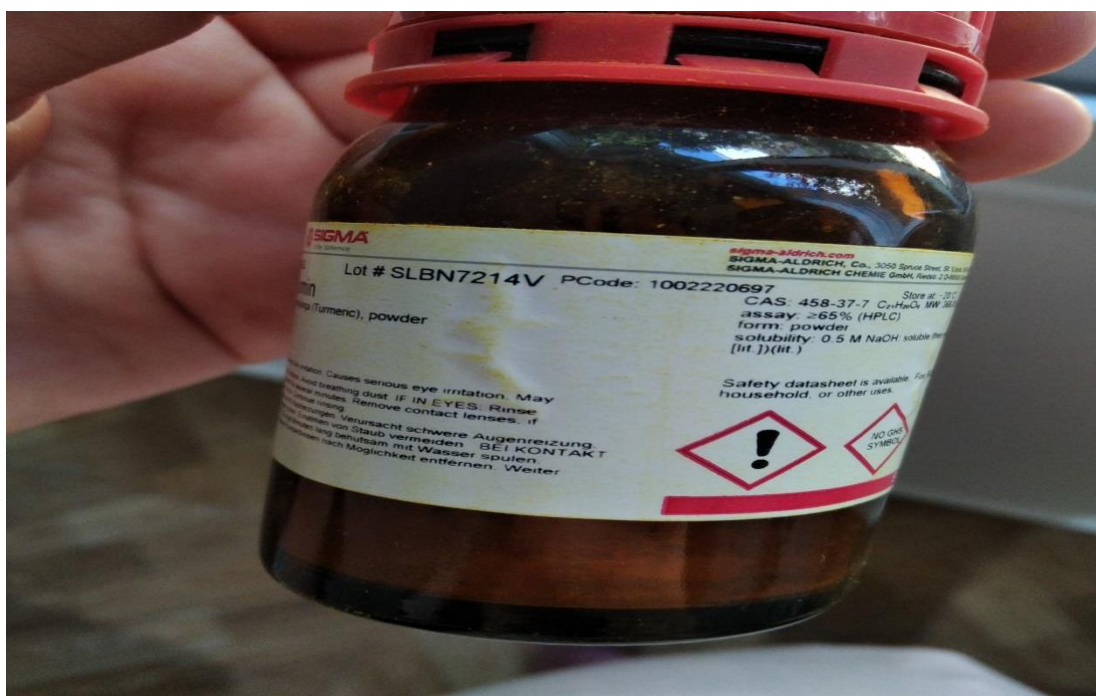
#### 2.2.1.2 Administration de l'antioxydant

La curcumine utilisée dans le traitement des rats provient de chez SIGMA ALDRICH et se présente sous forme de poudre jaune. La préparation de la quantité adéquate a été réalisée à l'aide d'une balance de précision, en ajustant la dose à 80 mg/kg, en suivant la méthode de Kulkarni et Dhir (**Kulkarni et Dhir, 2010**). Les doses mesurées ont été placées dans des tubes Eppendorf pour être dissoutes dans le véhicule, qui était de l'huile de maïs.

Avant l'administration, les tubes eppendorfs sont bien agités avec un agitateur spécial (au laboratoire) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. L'administration de la curcumine se fait par gavage gastrique 3h avant l'administration du chlorpyrifos (**Guido Shoba et al., 1998 ; Ravindranath et Chandrasekhara ,1980**) pendant 21jours (dès le début de l'expérimentation).



**Figure 09** : Photo du curcuma long (racine et en poudre) (Google image)



**Figure 10** : photo du curcuma longa en poudre utilisé dans notre étude (produit sigma aldrich : photo personnel)

### 2.2.2 L'Evolution pondérale

À la fin de chaque journée pendant la phase de traitement, nous procédons à la mesure du poids individuel de chaque rat.

### 2.2.3 Etude comportementale

Le comportement anxieux inné, constituant une facette essentielle du comportement global des rongeurs, se traduit par une réaction de peur lorsqu'ils sont placés, sans expérience antérieure, dans un environnement non sécurisé. Dans le cadre de notre étude, cette évaluation du comportement anxieux a été réalisée au moyen de dispositifs expérimentaux validés, parmi lesquels figurent les plus

fréquemment utilisés tels que le champ ouvert (OF), le labyrinthe en croix surélevé (EPM), ainsi que le test de la boîte claire et obscure.

### 2.2.3.1 Test du champ ouvert (Open Field, OF)

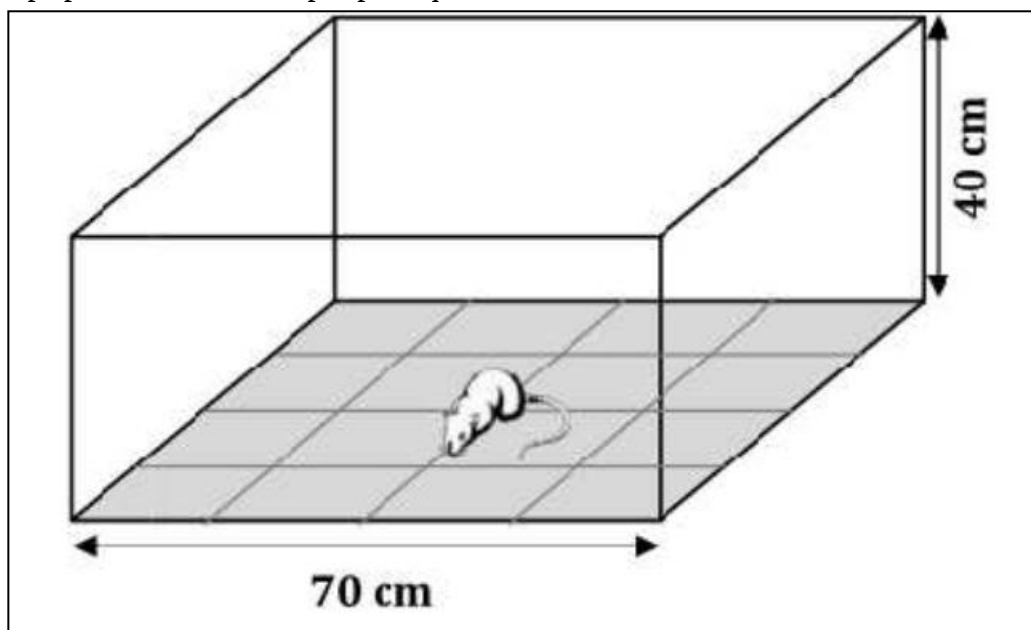
#### Le Principe de réalisation

Le test du champ ouvert est largement utilisé pour évaluer les comportements anxieux chez les animaux (**Fourrier, 2016 ; Desousa et al., 2020**). Il est fréquemment employé en pharmacologie pour mettre en évidence l'activité anxiolytique de nouvelles substances, offrant ainsi une mesure du degré d'anxiété chez les rongeurs (**Rebai, 2017**). Ce test présente l'avantage d'évaluer simultanément l'habituation à un nouvel environnement, l'activité locomotrice des rongeurs et les comportements anxieux (**Fourrier, 2016 ; Ali et al., 2016 ; Desousa et al., 2020**).

Le dispositif consiste en une enceinte carrée en plexiglas de 70 cm de largeur et 40 cm de hauteur, divisée en deux parties égales : une zone centrale et une zone périphérique (**Rebai, 2017**). Après chaque passage des rats, le dispositif est nettoyé avec de l'éthanol à 5% pour éliminer les odeurs et les traces des sujets précédents, évitant ainsi tout biais comportemental (**Bairamian, 2018 ; Desousa et al., 2020**). Le test implique de placer le rat au centre du dispositif et de filmer ses mouvements pendant 5 minutes. Un rat anxieux tend à éviter la zone centrale au profit de la périphérie, de sorte qu'un comportement moins anxieux se manifestera par une exploration plus marquée de la zone centrale (**Rebai, 2017**). Ainsi, un temps prolongé et un nombre accru d'entrées dans la zone centrale indiquent un niveau d'anxiété moindre (Bairamian, 2018). Les indices d'anxiété incluent également les entrées, le temps et la distance parcourue dans la zone centrale au cours des 5 minutes du test (**Gomes, 2019**).

Variables mesurées :

- Nombre de carreaux traversés.
- Nombre de redressements.
- Temps passé dans la zone centrale.
- Temps passé dans la zone périphérique.



**Figure 11** : Représentation schématique du dispositif du champ ouvert (Open field) selon (**Hall, 1934**).

### 2.2.3.2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze ; EPM)

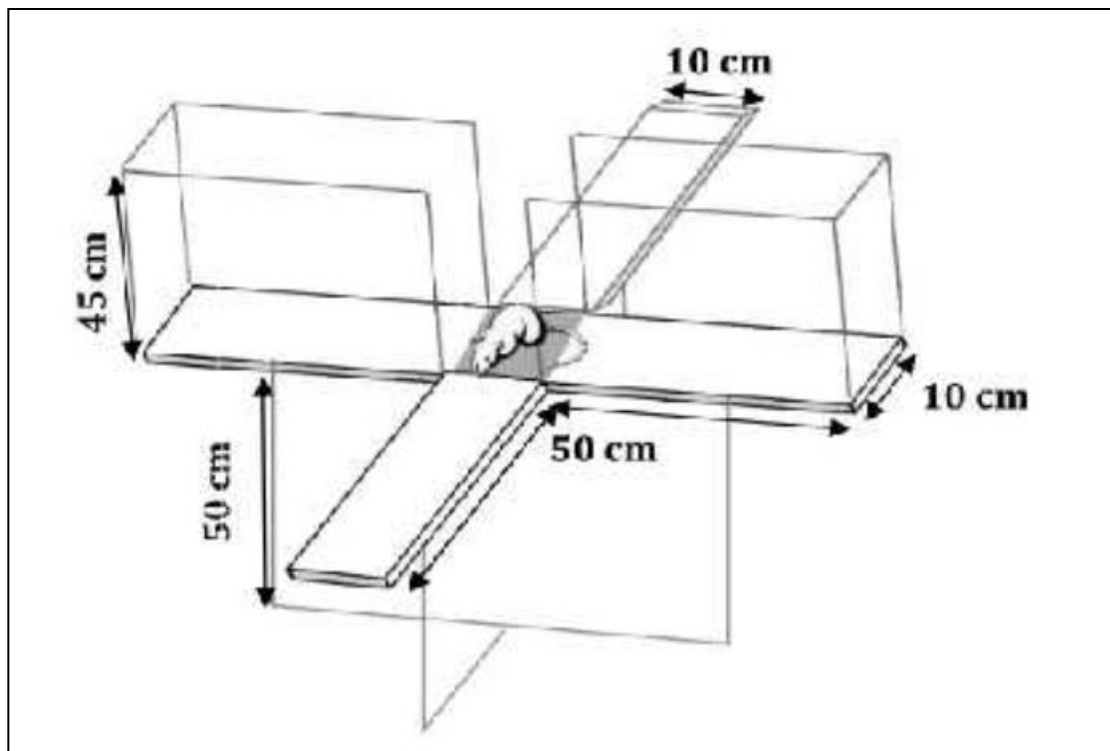
#### Le Principe de réalisation

Le labyrinthe en croix surélevé, un outil couramment employé pour évaluer le degré d'anxiété chez les rongeurs (**Handley et Mithami, 1984**), se compose d'une structure surélevée à 50 cm du sol, comprenant quatre bras en bois. Deux de ces bras sont ouverts (50×10 cm), disposés perpendiculairement à deux autres bras fermés (50×10 cm) dotés de parois en plexiglas de 40 cm de hauteur à partir du sol, formant ainsi une intersection centrale de 10 cm (**Montgomery, 1955 ; Roy, 2002 ; Patin et al., 2005**).

Le test du labyrinthe en croix surélevé dure 5 minutes, l'animal étant placé dans la zone centrale, orienté vers l'un des bras ouverts. Étant donné que les rats ont une aversion pour les espaces ouverts et élevés, leur exploration des bras ouverts est interprétée comme un comportement moins anxieux. À l'inverse, la présence accrue dans les bras fermés est associée à un comportement plus anxieux (**Pellow et al., 1985**).

À la fin du test, les paramètres suivants sont mesurés :

- Le temps passé dans les bras ouverts.
- Le temps passé dans les bras fermés.
- Le nombre d'entrées dans les bras ouverts.
- Le nombre d'entrées dans les bras fermés.



**Figure 12** Schématisation du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze) telle que décrite par (**Patin et al., 2005**).

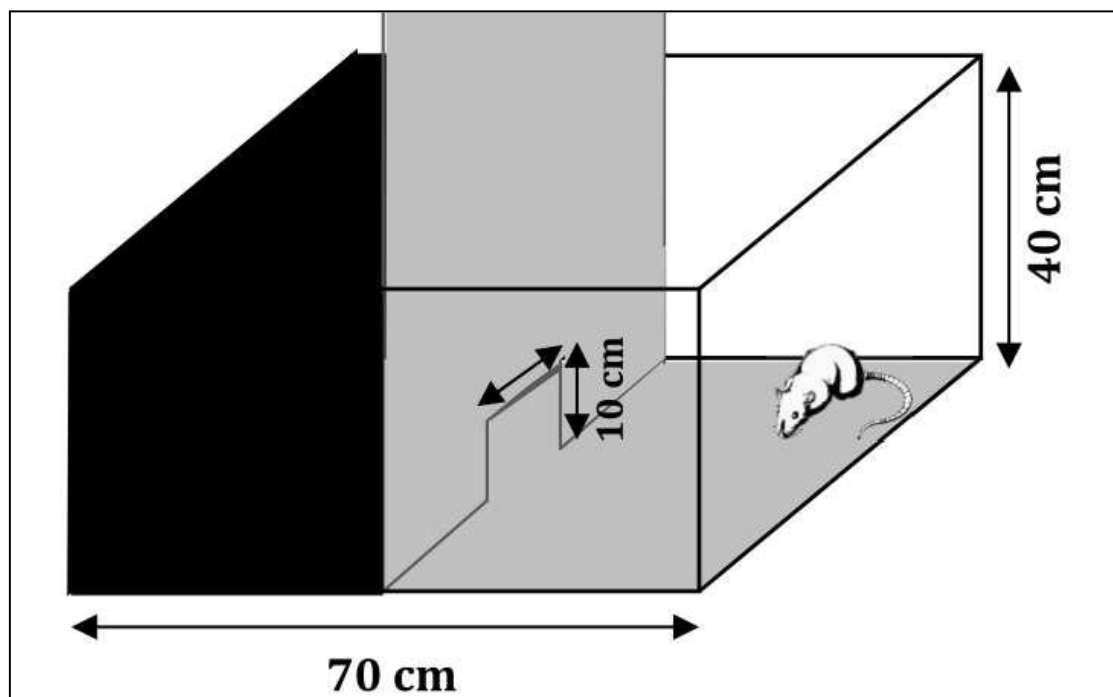
### 2.2.3.3 Test de la boîte claire et obscure (Dark/light BOX)

#### Le Principe de réalisation

Il existe de nombreux cadres comportementaux visant à modéliser l'anxiété chez les animaux, en se basant sur des contextes de conflit, des interactions sociales variées ou des explorations de nouveaux milieux. Costall et ses collègues ont décrit un modèle innovant reposant sur les propriétés aversives d'un open field, ainsi que sur la comparaison des activités exploratoires dans des compartiments éclairés et sombres sous l'influence de substances anxiolytiques (Arrant *et al.*, 2013).

Le test de la boîte clair/obscurité, dérivé du modèle original de Crawley et Goodwin en 1980, explore le dilemme entre le penchant naturel des rongeurs pour l'exploration et leur appréhension de la lumière. Naturellement enclins à privilégier les zones sombres tout en évitant les endroits lumineux, les rongeurs sont soumis à ce test pour évaluer leurs réponses. Dans la mise en œuvre de ce test, le plancher est divisé en deux compartiments : l'un obscur, peint en noir, et l'autre clair, peint en blanc et exposé à la lumière du jour. Une ouverture agissant comme une porte est créée entre les deux compartiments (10 cm × 10 cm). Au début du test, le rat est placé dans le compartiment clair, et ses activités comportementales sont enregistrées pendant une période de 5 minutes (Ottoni *et al.*, 2000).

Les variables mesurées incluent le temps passé dans la zone obscure, le temps passé dans la zone claire, le nombre d'entrées dans la zone obscure et le nombre d'entrées dans la zone claire. Ces mesures offrent des indicateurs précieux du comportement anxieux des rats dans ce contexte spécifique.



**Figure 13** : Schématisation de la Boîte Claire/Obscure selon (Estanislau et Morato, 2005).

## 2.2.4 Préparation des prélèvements

### ➤ Décapitation et prélèvement sanguin

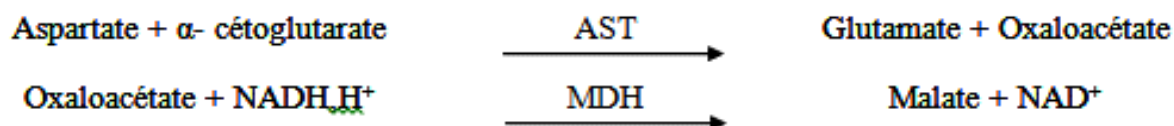
Les rats ont été décapités le jour 30 à l'aide de lames de bistouri stériles. Le prélèvement sanguin a été réalisé à l'aide de tubes secs, héparinisés et contenant de l'EDTA. Les tubes secs et héparinisés ont ensuite été centrifugés directement à 3000 tours/min pendant 15 minutes, et le plasma obtenu a été divisé en plusieurs fractions dans des tubes Eppendorf. Ces échantillons ont été conservés à -18°C en vue de la mesure des paramètres biochimiques et hormonaux. Parallèlement, les tubes contenant de l'EDTA ont été centrifugés directement à 5000 tours/min pendant 25 minutes, et le plasma ainsi obtenu a été fractionné dans des tubes Eppendorf. Ces échantillons ont été conservés à -18°C pour la mesure des paramètres hématologiques.

## 2.2.5 Dosage biochimique

### 2.2.5.1 Exploration de la fonction hépatique

#### 2.2.5.1.1 Dosage de l'aspartate aminotransférases (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT), également appelée glutamate-oxaloacétate transaminase (GOT), est une enzyme qui facilite le transfert réversible d'un groupe aminé de l'aspartate vers l' $\alpha$ -cétoglutarate, conduisant à la formation de glutamate et d'oxaloacétate. Ensuite, l'oxaloacétate subit une réduction en malate par l'action de la malate déshydrogénase (MDH) et le cofacteur NADH+H<sup>+</sup>. Ces réactions sont essentielles dans divers processus biologiques, participant notamment au métabolisme des acides aminés et à la régulation du cycle de l'acide citrique.



Le taux de diminution de la concentration en NADH+H<sup>+</sup>, mesuré par photométrie, est proportionnel à l'activité catalytique de l'aspartate aminotransférase (Murray, 1984b).

### 🔧 Réactifs

|            |                              |           |
|------------|------------------------------|-----------|
| Réactif 1: | TRIS pH 7,8                  | 80 mM/l   |
| Tampon     | L-Aspartate                  | 200 mM/l  |
| Réactif 2: | NADH                         | 0,18 mM/l |
| Substrat   | Lactate déshydrogénase (LDH) | 800 U/l   |
|            | Malate déshydrogénase (MDH)  | 600 U/l   |
|            | $\alpha$ -cétoglutarate      | 12 mM/l   |

**Réactif de travail :** dissoudre un comprimé de R2 dans un flacon de R1 et mélanger légèrement. Ce réactif est stable pendant 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à 15-25°C.

### Mode opératoire

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Réactif de travail (ml) | 1,0 |
| Échantillon (µl)        | 100 |

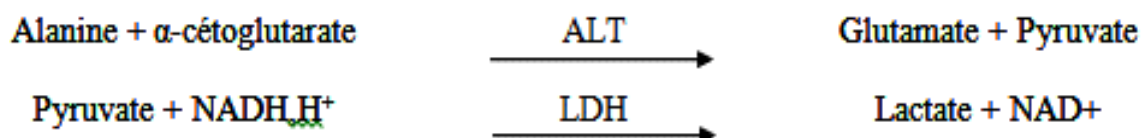
Mélanger et incuber pendant 1 minute. Lire l'absorbance initiale (A) de l'échantillon à 340 nm. Lancer le chronomètre et lire les absorbances pendant 3 minutes à une minute d'intervalle.

### Calcul de la concentration

L'activité catalytique de l'ASAT est calculée par la formule suivante : Activité de ASAT (U/l) =  $\Delta DO/min \times 1750$ .

#### 2.2.5.1.2 Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

L'alanine aminotransférase (ALAT), ou encore la glutamate-pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme qui facilite le transfert réversible d'un groupe aminé de l'alanine vers l' $\alpha$ -cétoglutarate, formant ainsi du glutamate et du pyruvate. Par la suite, le pyruvate subit une réduction en lactate grâce à l'action du lactate déshydrogénase (LDH) en présence du cofacteur  $NADH+H^+$ . Ces réactions sont d'une importance capitale dans divers processus biologiques, contribuant notamment au métabolisme des acides aminés et à la régulation des voies métaboliques impliquées dans la production d'énergie.



Le taux de la diminution de la concentration en  $NADH, H^+$ , mesuré par photométrie, est proportionnel à l'activité catalytique de l'alanine aminotransférase (Murray, 1984c).

### Réactifs

|            |                              |           |
|------------|------------------------------|-----------|
| Réactif 1: | TRIS pH 7,8                  | 100 mM/l  |
| Tampon     | L-Alanine                    | 500 mM/l  |
| Réactif 2: | NADH                         | 0,18 mM/l |
| Substrat   | Lactate déshydrogénase (LDH) | 1200 U/l  |
|            | $\alpha$ -cétoglutarate      | 15 mM/l   |

**Réactif de travail :** dissoudre un comprimé de R2 dans un flacon de R1 et mélanger légèrement. Ce réactif est stable pendant 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à 15-25°C.

**Mode opératoire**

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Réactif de travail (ml) | 1,0 |
| Échantillon (µl)        | 100 |

Mélanger et incuber pendant 1 minute. Lire l'absorbance initiale (A) de l'échantillon à 340 nm. Lancer le chronomètre et lire les absorbances pendant 3 minutes à une minute d'intervalle.

**Calcul de la concentration**

L'activité catalytique de l'ALAT est calculée par la formule suivante : Activité de ALAT (U/l) =  $\Delta DO/min \times 1750$ .

**2.2.5.1.3 Dosage de l'albumine.**

La détermination de la concentration de l'albumine a été réalisée par la méthode colorimétrique.

**Principe**

L'interaction entre l'albumine et le vert de bromocrésol (BCG) conduit à la formation d'un complexe coloré. Le pH du milieu est maintenu à 4,2 grâce à l'adjonction d'un tampon. Après la période d'incubation, la mesure de l'absorbance du mélange est effectuée à une longueur d'onde de 628 nm, conformément à la méthode élaborée par Doumas (**Doumas, 1971**). Cette approche permet de quantifier la concentration d'albumine dans l'échantillon, la coloration développée étant proportionnelle à la quantité d'albumine présente.

**Réactifs**

|                   |                                 |          |
|-------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Réactif 1:</b> | Vert de bromocrésol             | 0.14 g/l |
|                   | Tampon succinate pH 4,2         | 75mmol/l |
|                   | Brige 35                        | 7 ml/l   |
| <b>Calibrant</b>  | Sérum albumine bovin (standard) | 50 g/l   |

**Mode opératoire**

|                         | <b>Blanc</b> | <b>Etalon</b> | <b>Echantillon</b> |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------------|
| <b>Réactif (ml)</b>     | 5            | 5             | 5                  |
| <b>Étalon (µl)</b>      | -            | 20            | -                  |
| <b>Échantillon (µl)</b> | -            | -             | 20                 |

Mélanger, incuber pendant 5 min à 370 C. Lire les densités optiques contre le blanc à 628 nm

#### ✚ Calcul de la concentration.

La concentration d'albumine est calculée par la formule suivante :

$$\text{Albumine (g/l)} = \frac{\text{DO Échantillon}}{\text{DO Échantillon}} \times \text{Concentration de l'étalon (50g/l)} \frac{\text{DO Étalons (50g/l)}}{\text{DO Étalons (50g/l)}}$$

#### 2.2.5.1.4 Dosage des protéines totales.

Le dosage des protéines a été effectué selon la méthode colorimétrique décrite dans la fiche technique de Spinreact. Dans ce procédé, les protéines réagissent avec les ions de cuivre dans un milieu alcalin, formant un complexe coloré d'un bleu violet intense. La force de cette couleur est proportionnelle à la concentration totale de protéines présentes dans l'échantillon, comme indiqué par les travaux de (Koller, 1984 ; Burtis *et al.*, 2005).

#### ✚ Réactifs

|                         |                              |            |
|-------------------------|------------------------------|------------|
| <b>Réactif (Biuret)</b> | Tartrate de potassium sodium | mmol/l     |
|                         | Iodure de sodium             | 100 mmol/l |
|                         | Iodure de potassium          | 5 mmol/l   |
|                         | Sulfate de cuivre            | 19 mmol/l  |
| <b>Étalons</b>          | Sérum albumine bovin         | 7 g/dl     |

#### ✚ Mode opératoire

|                                | Blanc | Étalons | Échantillons |
|--------------------------------|-------|---------|--------------|
| <b>Réactif de travail (ml)</b> | 1.0   | 1.0     | 1.0          |
| <b>Étalons (µl)</b>            | --    | 25      | --           |
| <b>Échantillons (µl)</b>       | --    | --      | 25           |

Combinez les échantillons et l'étalon, puis réalisez une agitation vigoureuse suivie d'une incubation de 5 minutes à 37 °C ou de 10 minutes à la température ambiante (15-25 °C).

Mesurez ensuite les absorbances des échantillons et de l'étalon en les comparant au blanc réactif à une longueur d'onde de 540 nm.

Il est à noter que la coloration finale reste stable pendant au moins 30 minutes, offrant ainsi une fenêtre de temps suffisante pour effectuer les mesures nécessaires.

## Calcul de la concentration

La concentration des protéines totales est calculée par la formule suivante :

$$\text{Protéines totales (g/dl)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times \text{concentration de l'étalon (7 g/dl)}$$

### 2.2.5.2 Exploration de la fonction rénale.

#### 2.2.5.2.1 Dosage de la créatinine

##### 1- Principe

En présence d'un milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique pour former un composé de couleur jaune orangé. L'absorbance, mesurée à des intervalles de temps prédéterminés pendant la réaction, est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon. Cette méthode colorimétrique offre ainsi une mesure indicative de la quantité de créatinine présente, avec l'intensité de la couleur formée reflétant la concentration de manière fiable au cours de la réaction (Newman et Price, 1999).

##### 2- Réactifs

|                                            |                                  |
|--------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Réactif1</b><br><b>Réactif picrique</b> | Solution picrate .....25 mmol/l  |
| <b>Réactif2</b><br><b>Réactif Alcaline</b> | Hydroxyde Sodium .....0,29 mol/l |
| <b>Standard</b>                            | Créatinine aqueux .....2 mg/dl   |

##### 3- Réactifs de travail

Dissoudre le contenu d'un flacon R1 dans le contenu d'un flacon R2 et mélanger légèrement. Cette solution est stable 10 jours entre 15-25°C.

##### 4- Mode opératoire

|                                 | Blanc | Etalon | Echantillon |
|---------------------------------|-------|--------|-------------|
| <b>Standard (µl)</b>            | ..    | 100    | ..          |
| <b>Echantillon (µl)</b>         | ..    | ..     | 100         |
| <b>Solution de travail (ml)</b> | 1.0   | 1.0    | 1.0         |

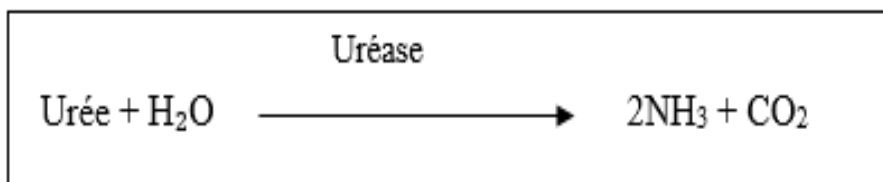
La lecture de l'absorbance 1 (Abs1) après 30 secondes et après 90 secondes de l'addition de l'échantillon.

### 2.2.5.2.2 Dosage de l'urée

#### 1-Principe

L'urée est hydrolysée en présence d'H<sub>2</sub>O et d'uréase. Cette réaction produit de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec le salicylate et l'hypochlorite pour former l'indophénol vert. La couleur de celle-ci est proportionnelle à la concentration de l'urée.

(Thomas, 1998).



#### 2-Réactifs

|           |                      |            |
|-----------|----------------------|------------|
| Réactif 1 | Tampon               |            |
| Réactif 2 | Phosphate PH 6,7     | 50 mmol/l  |
|           | EDTA                 | 2 mmol/l   |
|           | Sodium salycilate    | 60 mmol/l  |
|           | Sodium Nitroprusiate | 32 mmol/l  |
|           | Uréase               | 30000 U/l  |
| Réactif 3 | Urée aqueux          | 0,50 g/l   |
| Réactif 4 | Sodium Hypochlorite  | 40 mmol/l  |
|           | Sodium Hydroxyde     | 150 mmol/l |

#### 3-Réactifs de travail

Dissoudre le contenu d'un flacon enzymes R3 dans un flacon tampon R1.

#### 4- Mode opératoire

|                                                                                       | Blanc | Standard | Echantillon |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|-------------|
| R1+R3 (ml)                                                                            | 1.0   | 1.0      | 1.0         |
| Standard (µl)                                                                         | ..    | 10       | ..          |
| Echantillon (µl)                                                                      | ..    | ..       | 10          |
| Mélanger et incuber à 37°C 5 min ou 10 min à 15 - 25°C.<br>Puis ajouter le réactif 2. |       |          |             |
| Réactif 4 (ml)                                                                        | 1.0   | 1.0      | 1.0         |

## **2.2.6 Exploration de la fonction thyroïdienne.**

### **2.2.6.1 Dosage de la thyroxine libre (FT4).**

La thyroxine (T4), une hormone produite par la thyroïde, est libérée en réponse à la thyroïdostimuline (TSH) émise par l'hypophyse. Elle est converti en T3 dans le sang (T4= forme de réserve des hormones thyroïdiennes). La T4 est majoritairement liée à la thyroxine binding globulin TGB en circulant dans le sang.

La méthode de dosage repose sur la combinaison d'une technique immuno-enzymatique par compétition, suivie d'une détection finale à l'aide de la fluorescence, couramment désignée sous le nom d'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

### **2.2.6.2 Dosage de la triiodothyronine libre FT3.**

La triiodothyronine (T3) sécrétée par la thyroïde et elle aussi liée à la TGB. Cette hormone présente une action plus puissante que la T4.

Le dosage repose sur l'intégration d'une méthode immuno-enzymatique par compétition, suivie d'une détection finale par fluorescence, connue sous le nom d'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

### **2.2.6.3 Dosage de la TSH :**

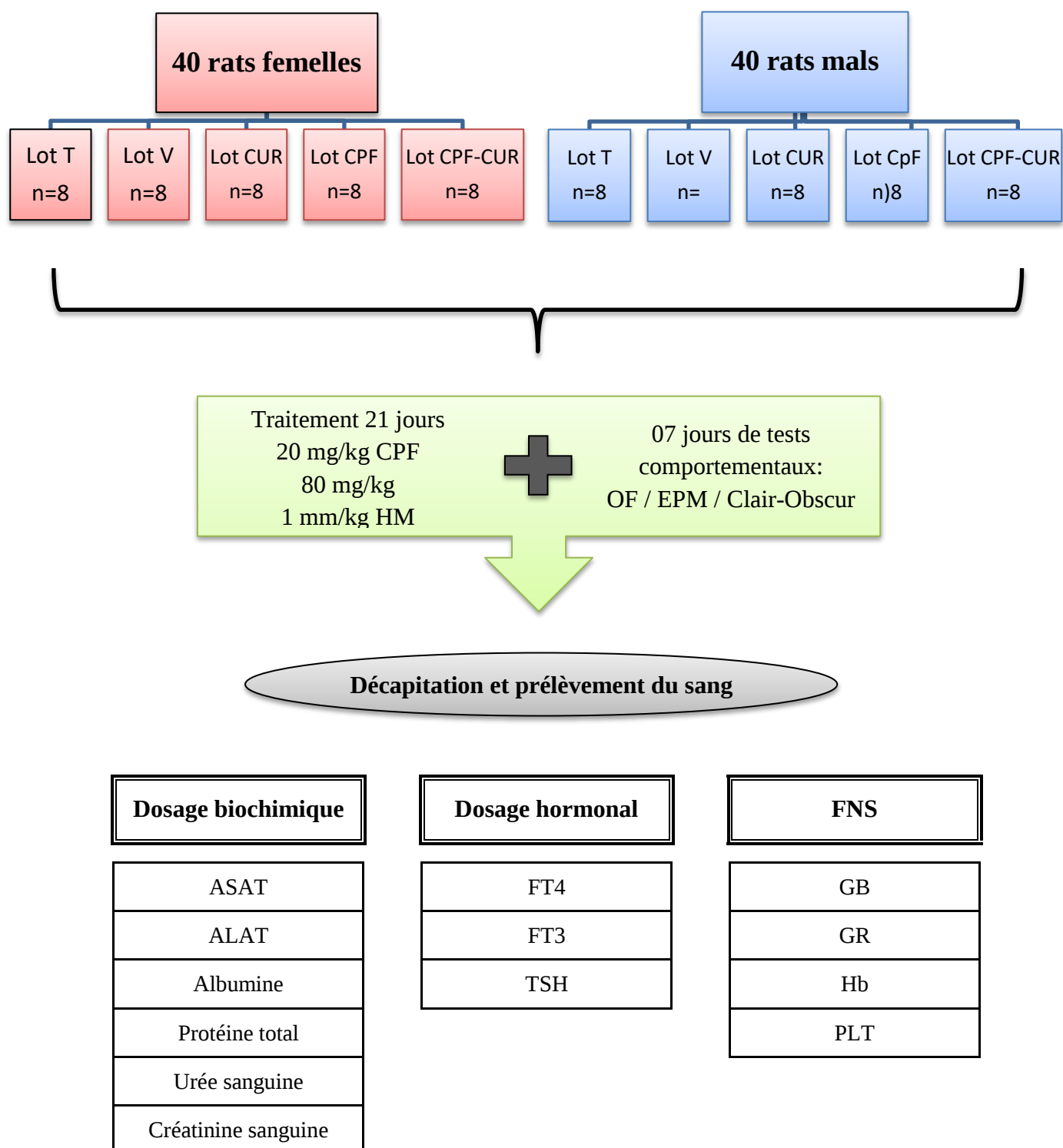
L'hypophyse est responsable de la sécrétion de l'hormone thyroïdostimuline (TSH) et stimule la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Le principe du dosage repose sur la combinaison de la méthode immuno-enzymatique par compétition avec une détection finale en fluorescence, couramment désignée sous le terme d'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

## **2.2.7 Dosage des paramètres hématologiques**

La numération sanguine complète (FNS) a été réalisée à l'aide d'un automate d'hématologie. Le sang, prélevé dans un tube contenant de l'EDTA, est introduit dans l'automate, déclenchant ainsi la mesure de la FNS. Les résultats sont ensuite affichés sur l'écran en l'espace de seulement 2 minutes. Plusieurs paramètres hématologiques tels que les globules rouges (GR), les globules blancs (GB), l'hémoglobine (Hb) et les plaquettes (PLT) ont été mesurés.

## 2.3 Protocole expérimental



## **2.4 Analyse des données**

Les résultats ont été examinés à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA), suivie du test de Tukey, pour comparer les divers groupes traités, incluant les paramètres biochimiques, le poids corporel, ainsi que le poids des reins et du foie. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen de GraphPad Prism (version 8).

Les différences entre les groupes sont interprétées comme suit :

Considérées significatives à une valeur de  $p \leq 0,05$ .

Hautement significatives à une valeur de  $p \leq 0,01$ .

Très hautement significatives à une valeur de  $p \leq 0,001$ . (avec p représentant le seuil de signification).

## **RESULTATS**

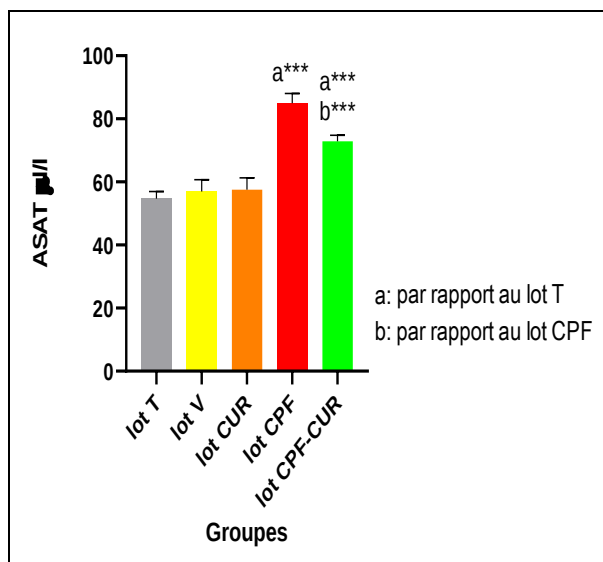
### 3. Résultats

#### 3.1 Résultats chez les mâles

##### 3.1.1 Effets sur les paramètres biochimiques

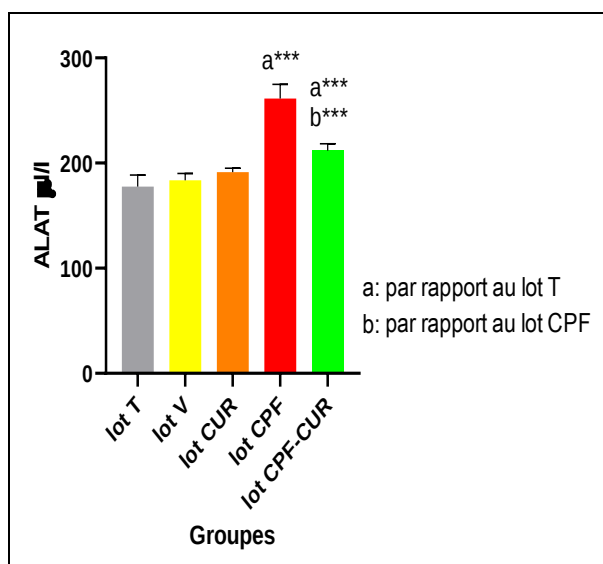
##### 3.1.1.1 La fonction hépatique

##### 3.1.1.1.1 Les transaminases



**Figure 14 :** Activité enzymatique d'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rats témoins (T), véhicule (V), traités par le curcuma (Cur), contaminés au chlorpyrifos (cpf) et contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+Cur).

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

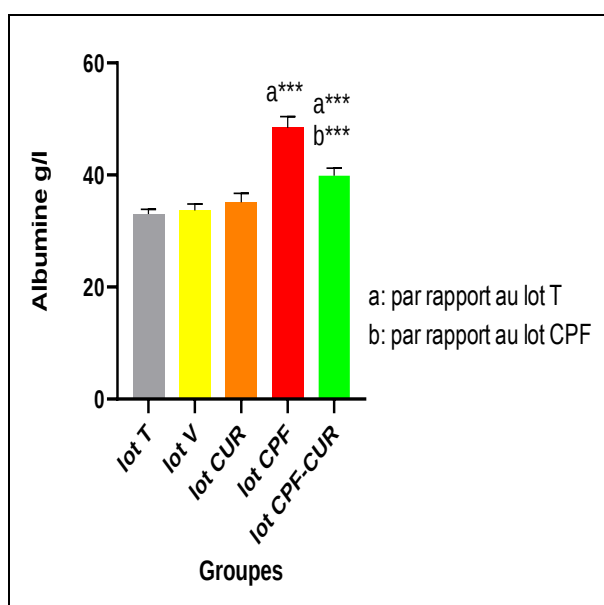


**Figure 15 :** Activité enzymatique d'alanine aminotransférase (ALAT) chez les rats témoins (T), véhicule (V), traités par le curcuma (Cur), contaminés au chlorpyrifos (cpf) et contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+Cur).

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- Les résultats obtenus indiquent une augmentation très hautement significative du taux d'ASAT dans le groupe traité au curcuma (CUR) par rapport au groupe témoin (a\*\*\*). Par contre, une diminution du taux d'ASAT est observée dans le groupe traité au mélange de curcuma et de CPF (CPF-CUR) par rapport au groupe traité au CPF seul (b\*\*\*), mais cette diminution est accompagnée d'une augmentation très hautement significative par rapport au groupe témoin (a\*\*\*).
- On observe une augmentation très hautement significative du taux d'ALAT dans le groupe CPF par rapport au groupe témoin (a\*\*\*). Cependant, une diminution très hautement significative est remarquée dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe CPF (b\*\*\*). Dans le même contexte, une augmentation très hautement significative est notée dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe témoin (a\*\*\*).

### 3.1.1.1.2 Albumine sanguine (g/l)

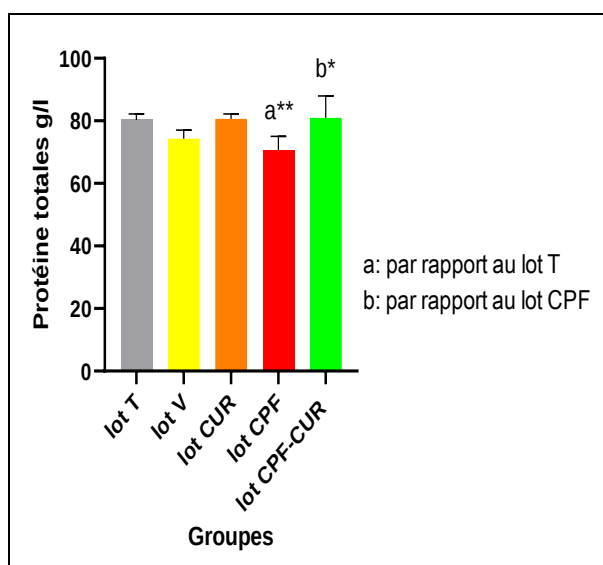


**Figure 16 :** Activité enzymatique de l'albumine (ALB) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- La figure met en évidence une augmentation très hautement significative du taux d'albumine sanguine dans le groupe CPF par rapport au groupe témoin (a\*\*\*). En revanche, on observe une diminution très hautement significative de ce paramètre dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe CPF (b\*\*\*), avec simultanément une augmentation très hautement significative dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe témoin (a\*\*\*).

### 3.1.1.1.3 Protéines totales (g/l)



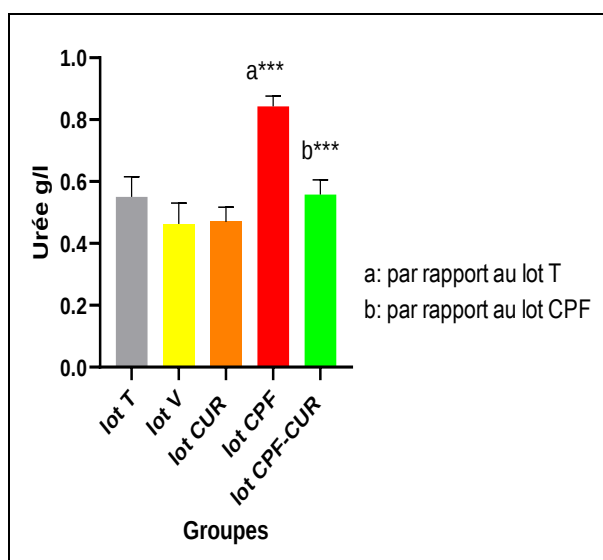
**Figure 17 :** Changement du taux des protéines totales (g/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Nos résultats montrent une diminution hautement significative du taux des protéines totales dans le groupe CPF comparativement au groupe témoin (a\*\*), contrairement on note une augmentation significative du taux des protéines totales dans le groupe CPF-CUR comparativement au groupe CPF seul et aucune différence est noté dans ce dernier par rapport au groupe témoin.

### 3.1.1.2 Fonction rénale

#### 3.1.1.2.1 Urée sanguine (g/l)

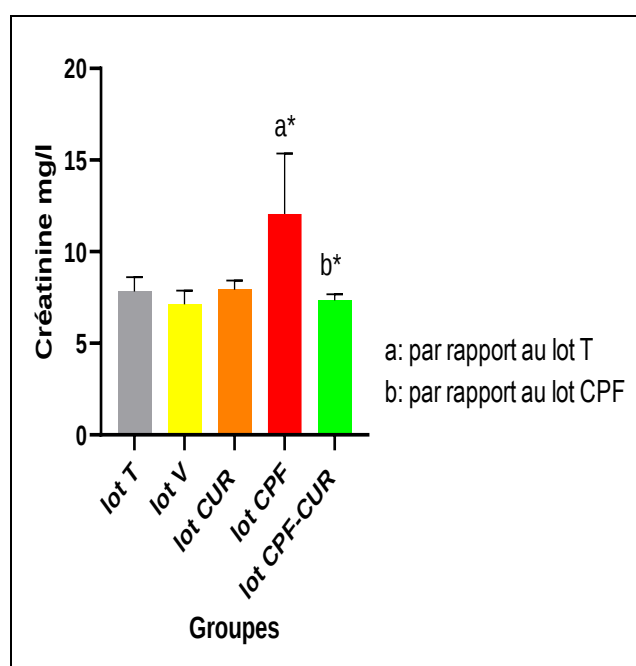


**Figure 18 :** Changement du taux d'urée sanguine (g/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Le niveau d'urée sanguine affiche une augmentation très hautement significative dans le groupe CPF par rapport au groupe témoin (a\*\*\*). En revanche, une diminution très hautement significative est observée à la fois dans le groupe CPF-CUR et le groupe CPF (b\*\*\*), sans qu'aucune différence significative ne soit relevée entre les groupes CPF-CUR et le groupe témoin.

### 3.1.1.2.2 Créatinine sanguine (mg/l)



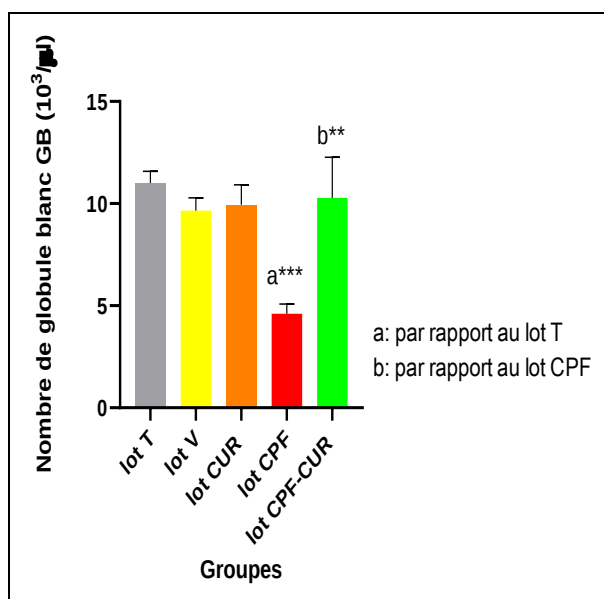
**Figure 19 :** Changement du taux de créatinine sanguine (mg/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Nos résultats montrent une augmentation significative la créatinine sanguine dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*), une diminution de ce même paramètre dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*), et aucune différence dans ce même lot par rapport au lot témoin.

### 3.1.2 Effet sur les paramètres hématologiques

#### 3.1.2.1 Nombre de globule blanc (GB) ( $10^3/\mu\text{l}$ )

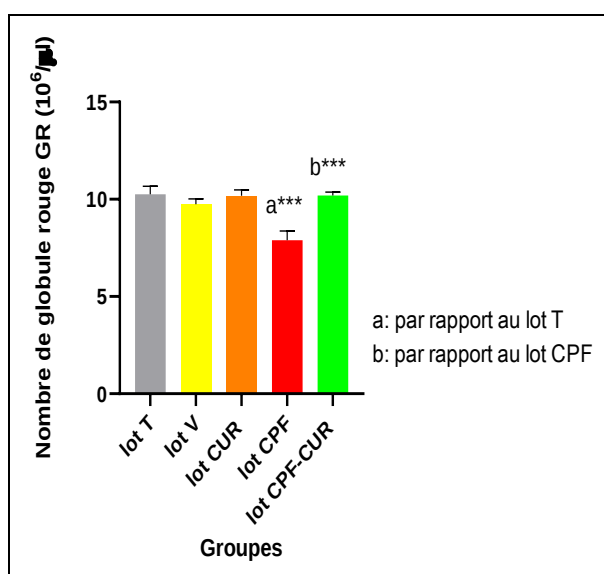


**Figure 20 :** Changement du nombre des globules blancs (GB) ( $10^3/\mu\text{l}$ ) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p>0.05$ )\* ;( $p>0.01$ ) \*\* ;( $p>0.001$ ) \*\*\*

➤ Le nombre de GB montre Une baisse extrêmement significative dans le lot CPF vis-à-vis le lot témoin (a\*\*\*), alors qu'il montre une augmentation hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*) et aucune différence dans ce même lot par rapport au lot témoin.

#### 3.1.2.2 Nombre de globule rouge (GR) ( $10^6/\mu\text{l}$ )

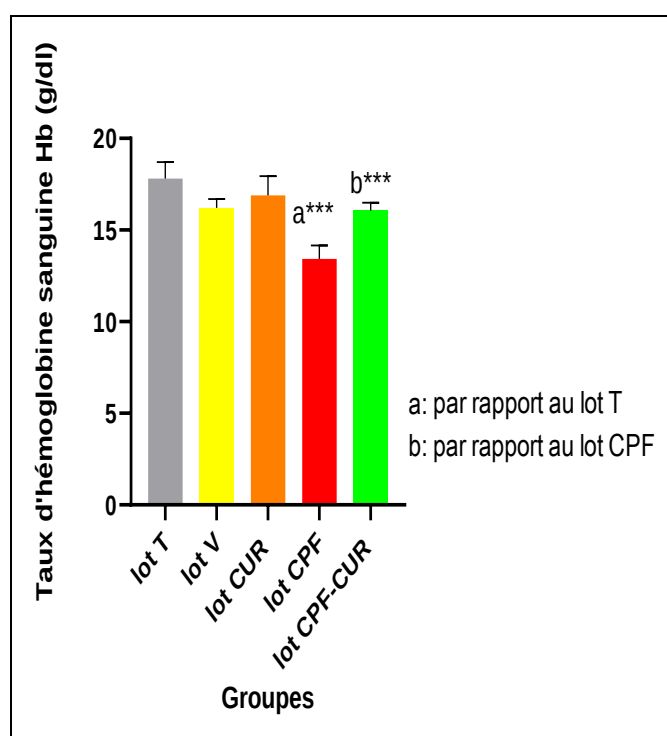


**Figure 21 :** Changement du nombre des globules rouges (GR) ( $10^6/\mu\text{l}$ ) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p>0.05$ )\* ;( $p>0.01$ ) \*\* ;( $p>0.001$ ) \*\*\*

➤ Cette figure montre une réduction extrêmement significative du nombre des GR dans le lot CPF à l'égard du lot témoin (a\*\*\*), on souligne aussi une baisse très hautement significative de ce même paramètre dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et aucune différence significative dans ce même lot par rapport au lot témoin.

### 3.1.2.3 Taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl)

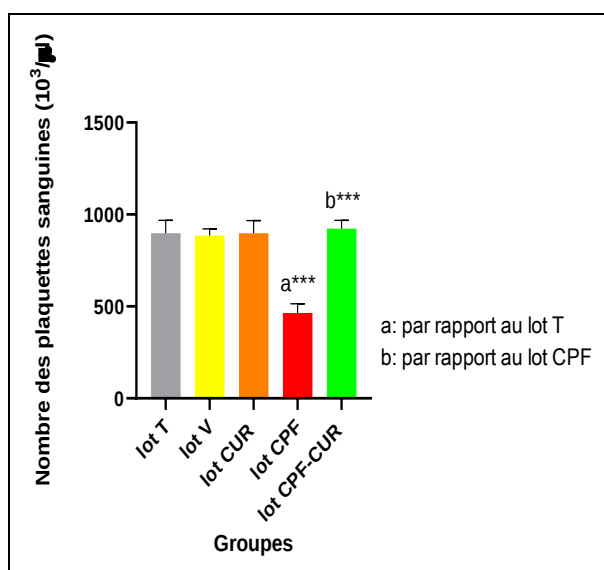


**Figure 22 :** Changement du taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) chez les rats témoins, véhicule (V) les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ On note une régression très hautement significative du taux d'Hb dans le lot CPF en comparaison avec le lot témoin (a\*\*\*), cependant on note une diminution très hautement significative d'Hb dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et aucune différence significative chez ce lot comparativement au lot témoin.

### 3.1.2.4 Nombre des plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ )



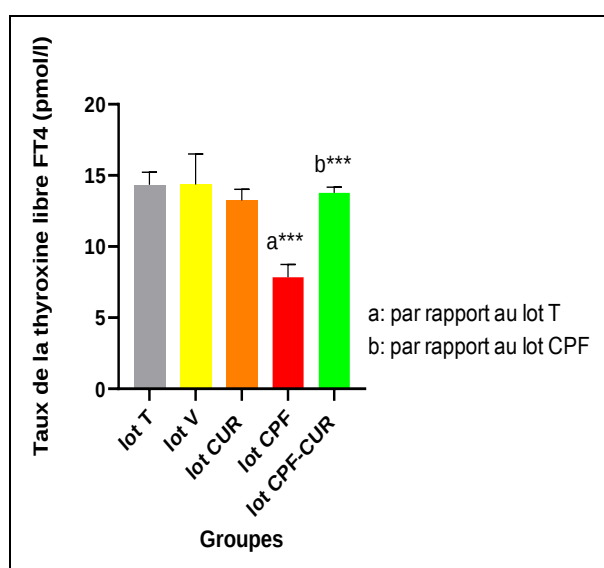
**Figure 23 :** Changement du nombre des plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ ) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p>0.05$ )\* ;( $p>0.01$ ) \*\* ;( $p>0.001$ ) \*\*\*

➤ Nos résultats montrent une diminution très hautement significative du nombre des plaquettes sanguines dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*), contrairement dans le lot CPF-CUR, on remarque une progression très hautement significative chez le lot CPF (b\*\*\*), et aucune différence significative par rapport au lot témoin.

### 3.1.3 Effet sur les paramètres hormonaux

#### 3.1.3.1 La thyroxine libre (FT4)

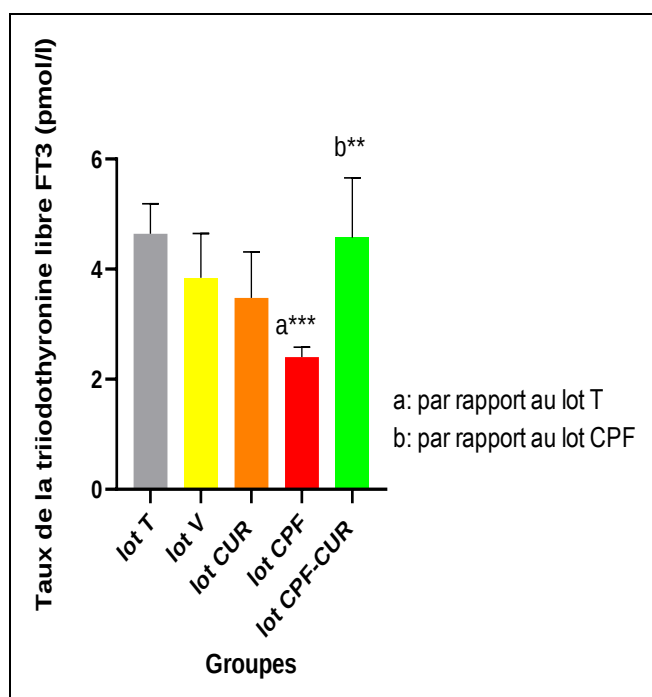


**Figure 24 :** Changement du taux de la thyroxine libre (FT4) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p>0.05$ )\* ;( $p>0.01$ ) \*\* ;( $p>0.001$ ) \*\*\*

➤ On note une baisse très prononcée du taux d'FT4 dans le groupe CPF comparativement au groupe témoin (a\*\*\*), contrairement on remarque une hausse particulièrement significative du taux d'FT4 dans le groupe CPF-CUR comparativement au groupe CPF et aucune différence significative relativement au groupe témoin.

### 3.1.3.2 La triiodothyronine libre FT3

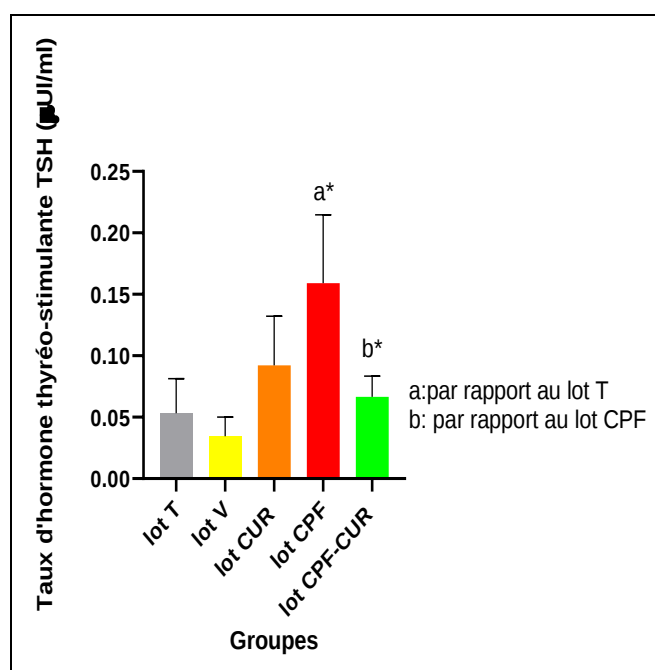


**Figure 25 :** Changement du taux de la triiodothyronine libre (FT3) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Cette figure montre une diminution très hautement significative du taux de FT3 dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*), tandis qu'elle montre une augmentation hautement significative d'FT3 dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin.

### 3.1.3.3 Hormone thyro-stimulante TSH :



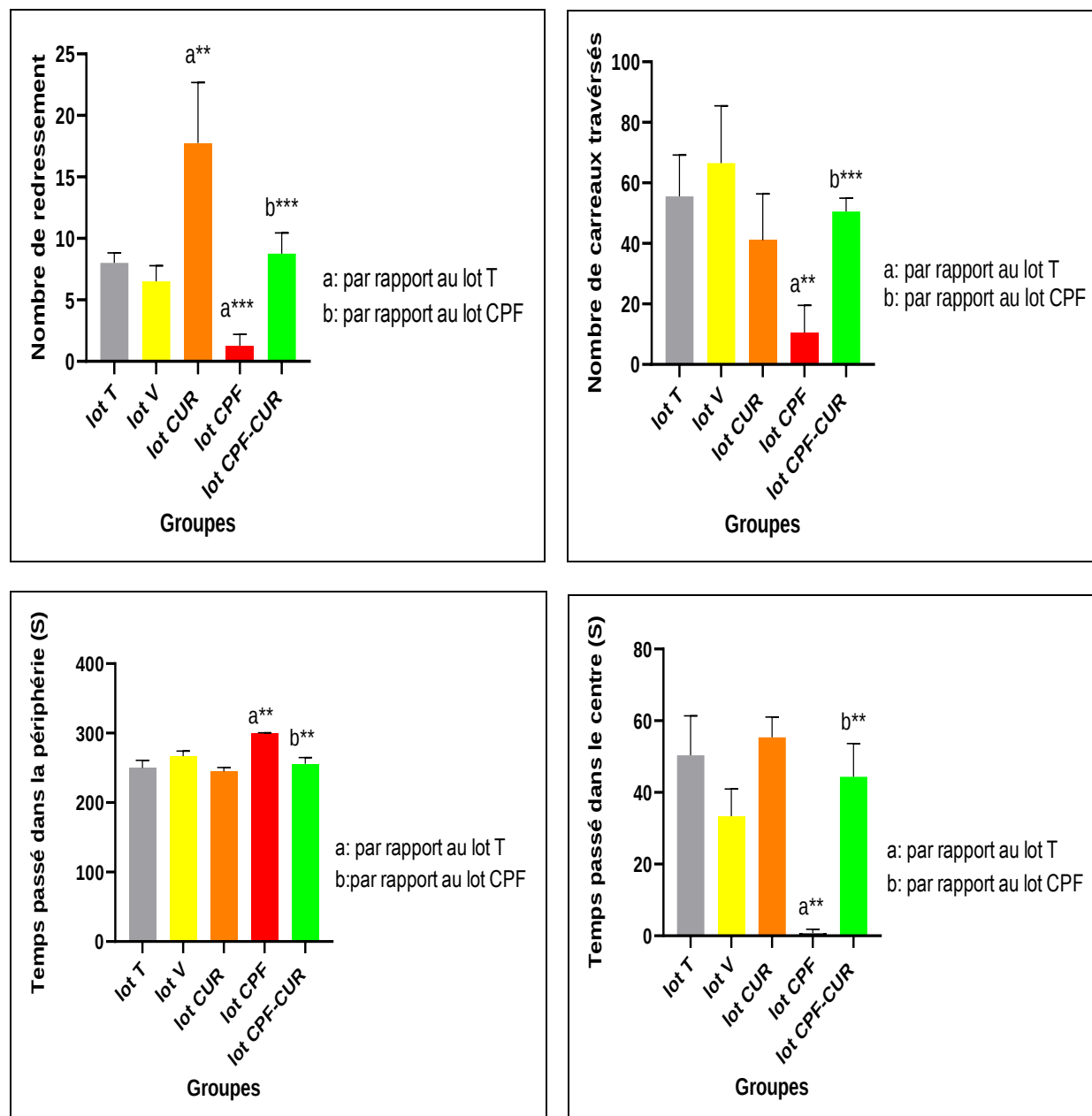
**Figure 26 :** Changement du taux d'hormone thyro-stimulante (TSH) (μUI/ml) chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ )\* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- Les résultats obtenus révèlent une augmentation significative du taux de TSH dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*), alors qu'on note une diminution significative du taux de TSH dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin.

### 3.1.4 Effet sur le comportement (via les tests comportementaux)

#### 3.1.4.1 Variation des paramètres du test de l'Open Field (OPF) :



**Figure 27 :** Variation des paramètres de l'open field chez les rats témoins véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

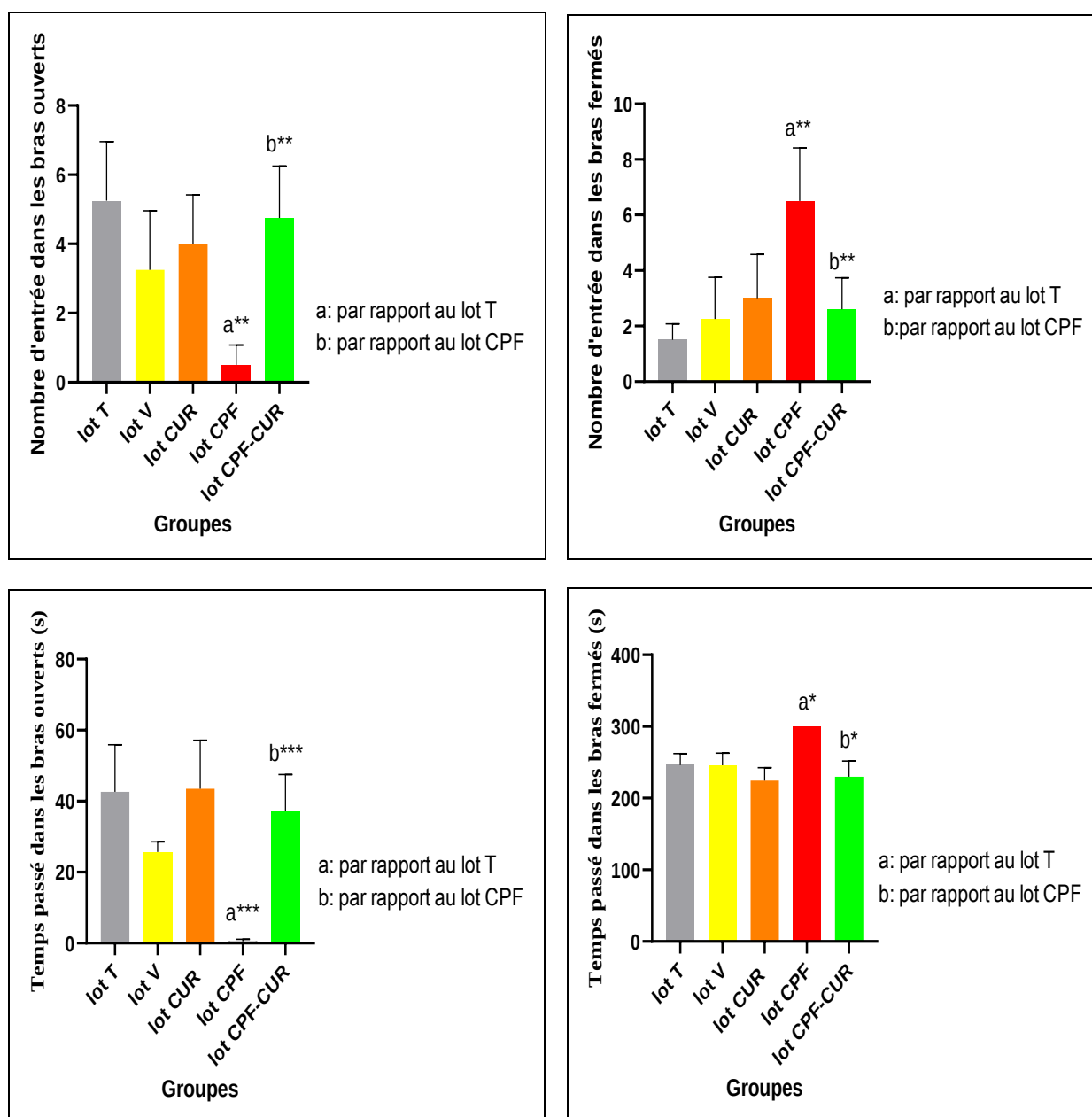
Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

➤ La figure 27 démontrent une diminution particulièrement significative du nombre de redressement chez les rats du groupe CPF par rapport au groupe témoin (a\*\*\*) et une diminution hautement significative du nombre de carreaux traversés dans ce même groupe par rapport au groupe témoin (a\*\*) et cela explique la baisse de l'activité locomotrice induite par le chlorpyrifos, tandis qu'on remarque une augmentation très hautement significative de ces mêmes paramètres dans le

groupe CPF-CUR par rapport au groupe CPF (b\*\*\*) et aucune différence dans ce dernier par rapport au groupe témoin.

➤ Nos résultats montrent une baisse très significative du temps passé dans la périphérie et du temps passé dans le centre dans le groupe CPF vis à vis au groupe témoin (a\*\*) ce qui confirme l'effet anxieux du CPF, alors qu'on note une augmentation hautement significative de ces mêmes paramètres dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe CPF (b\*\*) et aucune différence dans ce dernier à l'égard de groupe témoin, ces résultats confirment l'effet réparateur du curcumin.

### 3.1.4.2 Variation des paramètres du test plus maze

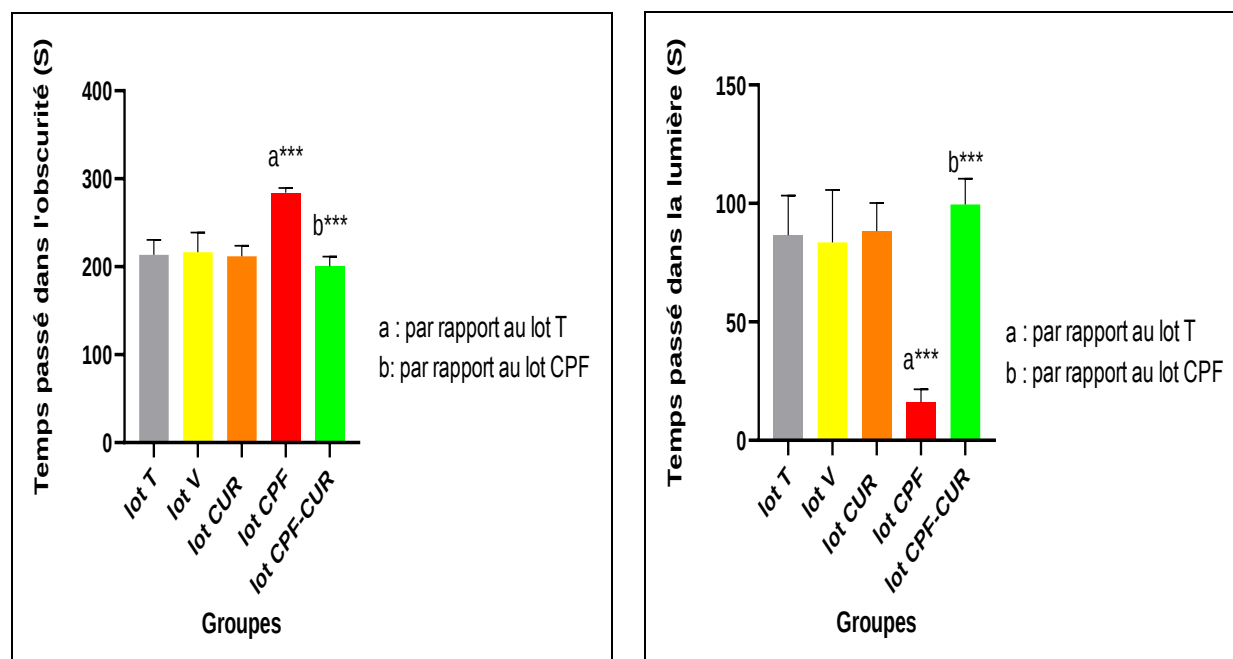


**Figure 28 :** Variation des paramètres du test plus maze chez les rats témoins, véhicule (V) les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- L'exposition au CPF induit une augmentation hautement significative du nombre d'entrée dans le bras fermés (a\*\*) et une augmentation hautement significative du nombre d'entrée dans les bras ouverts (a\*\*) dans le groupe CPF par rapport au groupe témoin, tandis que le curcumin induit une diminution hautement significative du nombre d'entrée dans les bras fermés (b\*\*) et une augmentation du nombre d'entrée dans les bras ouverts (b\*\*) dans le groupe CPF-CUR par rapport au groupe CPF, aucune différence significative est noté dans ce dernier par rapport au groupe témoin.
- La figure montre une diminution très hautement significative du temps passé dans les bras ouverts (a\*\*\*) et une augmentation significative du temps passé dans les bras fermés (\*) dans le groupe CPF comparativement au groupe témoin, alors qu'on note une augmentation très hautement significative du temps passé dans les bras ouverts (b\*\*\*) et une diminution significative du temps passé dans les bras fermés (b\*) dans le groupe CPF-CUR comparativement au groupe CPF et aucune différence significative est observé par rapport au groupe témoin.

### 3.1.4.3 Variation des paramètres du test clair-obscur



**Figure 29 :** Variation des paramètres du test clair/obscur chez les rats témoins, véhicule (V), les traités par le curcuma (cur), les contaminés au chlorpyrifos (cpf) et les contaminés au chlorpyrifos et traités par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- Les résultats de ce test montrent que les rats du lot exposé au CPF seul passe plus du temps dans l'obscurité que dans la lumière et ces résultats sont notés par une augmentation très hautement significative du temps passé dans l'obscurité (s) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*) et par une diminution très hautement significative du temps passé dans la lumière (s) dans ce même lot par rapport au lot témoin

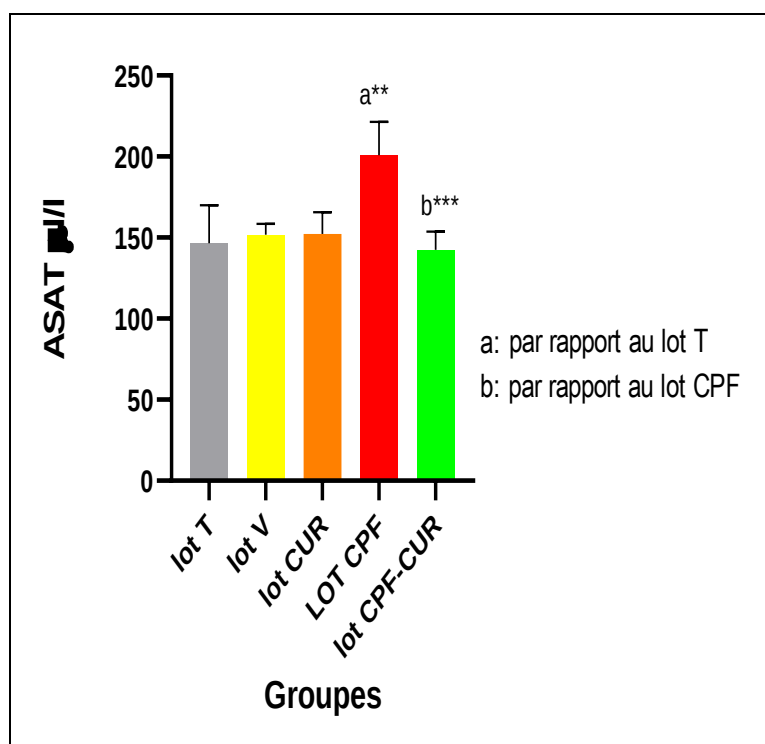
➤ Nos résultats montrent aussi que les rats exposés au CPF et traités par le curcumin passe plus du temps dans la lumière que dans l'obscurité par rapport au lot exposé au CPF seul, ces résultats sont traduit par l'augmentation très hautement significative du temps passé dans la lumière dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CUR (\*\*\*) et la diminution très hautement significative du temps passé dans l'obscurité du lot CPF-CUR par rapport au lot CUR (b\*\*\*).

## 3.2 Résultats chez les femelles

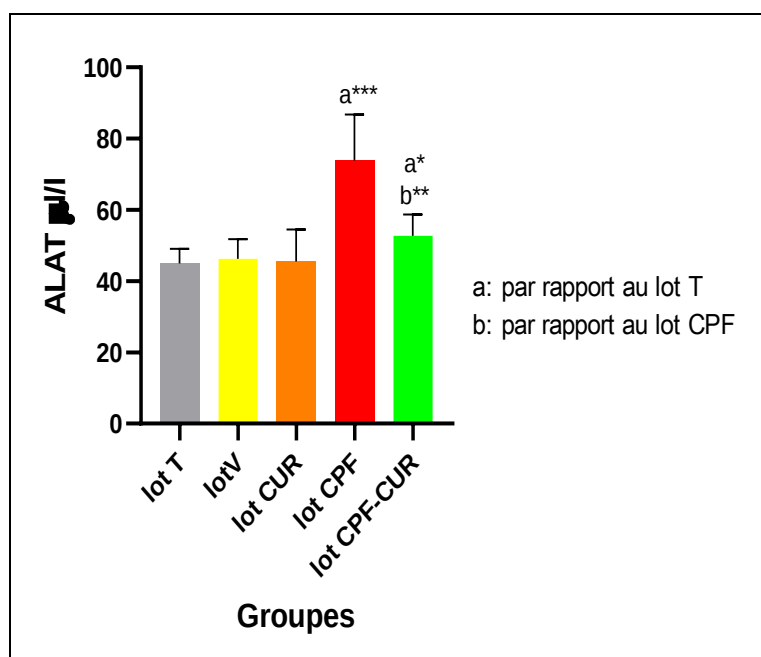
### 3.2.1 Effet sur les paramètres biochimiques

#### 3.2.1.1 La fonction hépatique

##### 3.2.1.1.1 Les transaminases (ASAT, ALAT)



**Figure 30 :** Activité enzymatique d'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rattes témoins (T), véhicule (V), traitées par le curcuma (Cur), contaminées au chlorpyrifos (cpf) et contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+Cur).

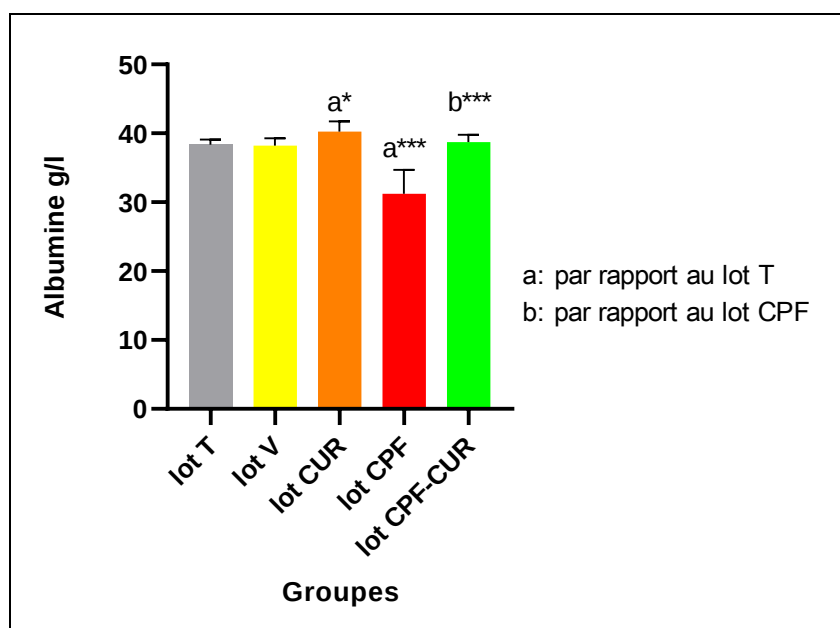


**Figure 31 :** Activité enzymatique d’alanine aminotransférase (AlAT) chez les rattes témoins (T), véhicule (V), traitées par le curcuma (Cur), contaminées au chlorpyrifos (cpf) et contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+Cur).

Différence significative : ( $p > 0.05$ )\* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- Le chlorpyrifos induit une augmentation hautement significative du taux d’aspartateaminotransférase dans le lot traité par le chlorpyrifos(CPF) par rapport au lot témoin (a\*\*), en revanche le curcumin a réglé cette augmentation par une diminution très hautement significative dans ce même paramètre dans le lot combinaison chlorpyrifos-curcumin (CPF-CUR) par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin
- L’exposition au chlorpyrifos conduit à une augmentation très hautement significative du taux d’alanine aminotransférase dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*) ; de même une augmentation significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot témoin (a\*) et le traitement par le curcumin établit le taux d’alanineaminotransférases par une diminution hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*)

### 3.2.1.1.2 Albumine sanguine (g/l)

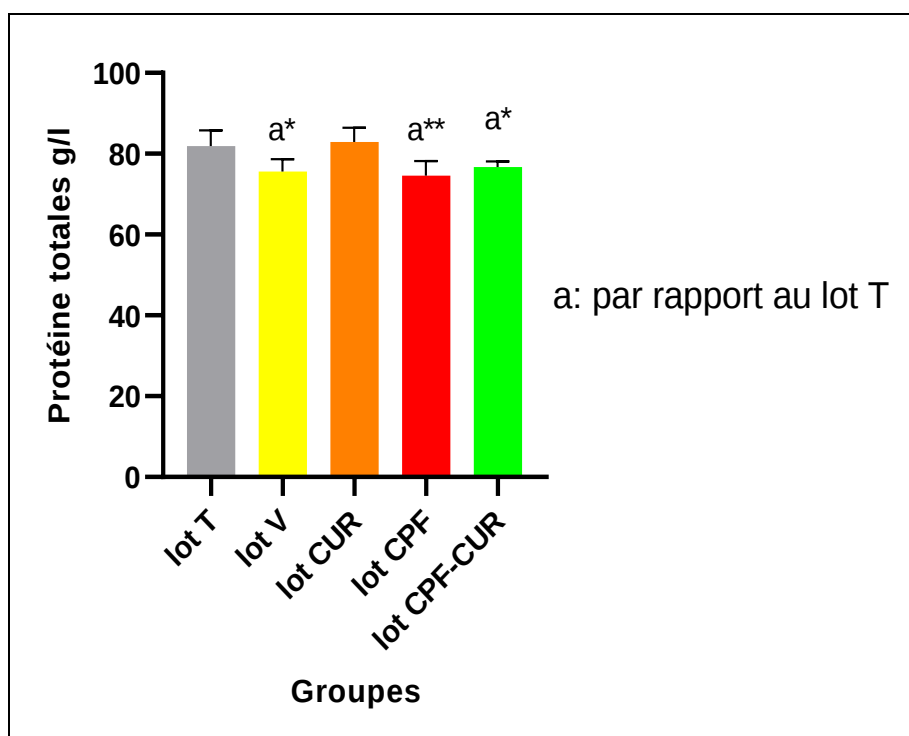


**Figure 32 :** Activité enzymatique de l'albumine (ALB) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- L'administration du chlorpyrifos provoque une diminution très hautement significative du taux d'albumine sanguine dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*); par contre l'effet thérapeutique de curcumin ordonne le taux d'albumine par une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*); de même aucune différence significative par rapport au lot témoin

### 3.2.1.1.3 Protéine totales (g/l)



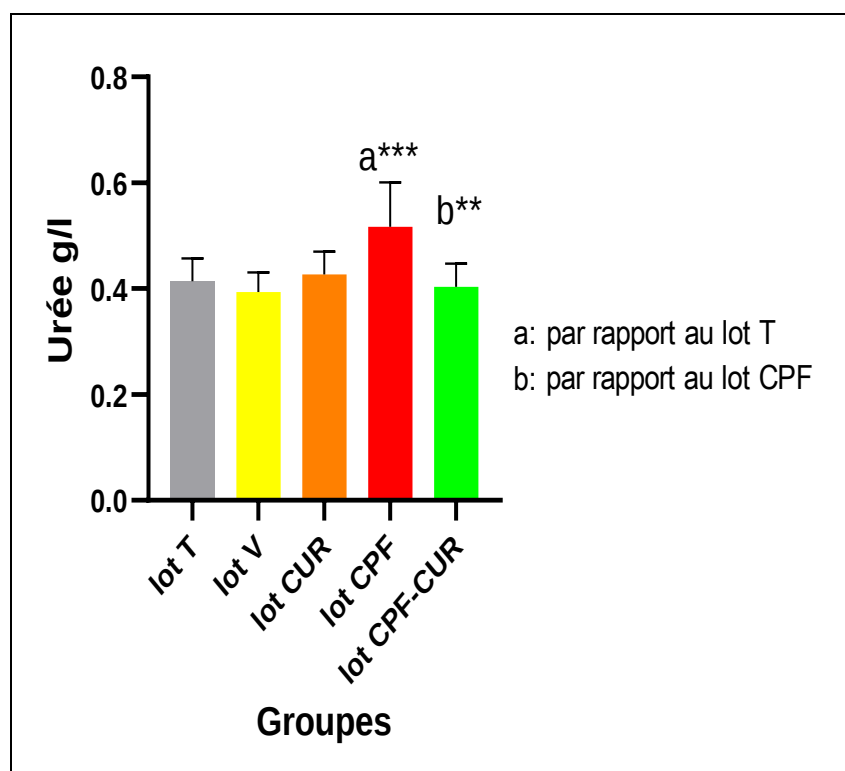
**Figure 33 :** Changement du taux des protéines totales (g/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

- Le chlorpyrifos entraîne une diminution hautement significative du taux des protéines totales dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*) ; ainsi que le curcumin ajuste le taux des protéines par une diminution significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot témoin (a\*) et aucune différence significative par rapport au lot CPF

### 3.2.1.2 Fonction rénale

#### 3.2.1.2.1 Urée sanguine (g/l)

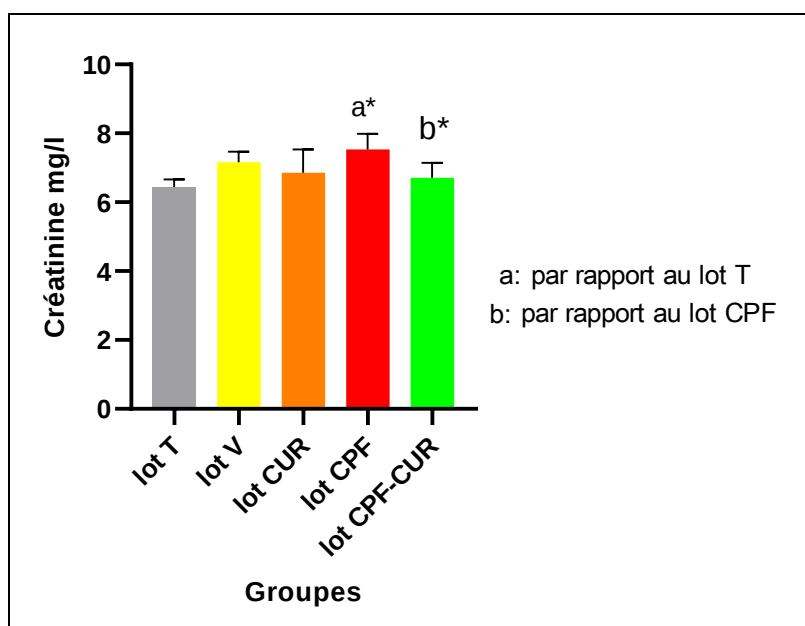


**Figure 34 :** Changement du taux d'urée sanguine (g/l) chez les rattes témoins, véhicule (V) les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- L'administration du chlorpyrifos cause une augmentation très hautement significative du taux d'urée sanguine dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*) ; par contre l'administration du curcumin normalise le taux d'urée par une diminution hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin.

### 3.2.1.2.2 Créatinine sanguine mg/l



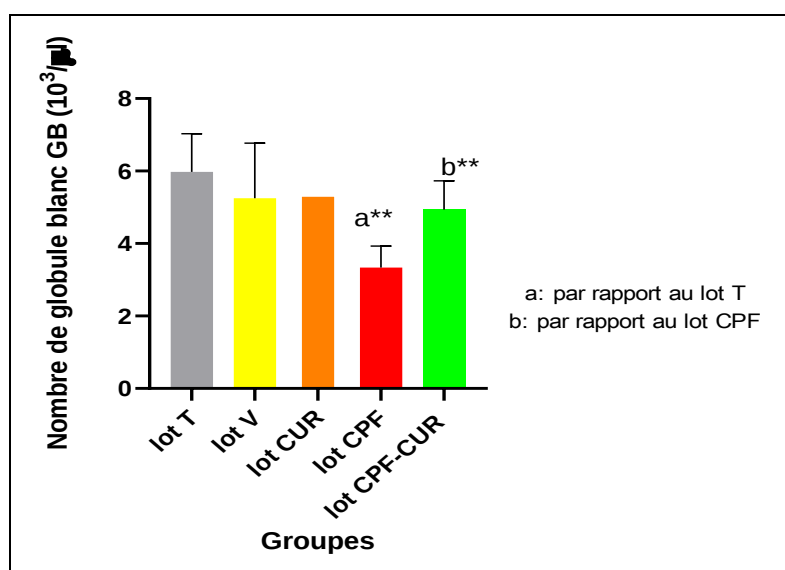
**Figure 35 :** Changement du taux de créatinine sanguine (mg/l) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- Le chlorpyrifos engendre une augmentation significative du taux de créatinine sanguine dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*) ; et le curcumin aboutit à une diminution significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*), alors qu'aucune différence est montrée par rapport au lot témoin

### 3.2.2 Effet sur les paramètres hématologique

#### 3.2.2.1 Nombre de globule blanc (GB) ( $10^3/\mu\text{l}$ )

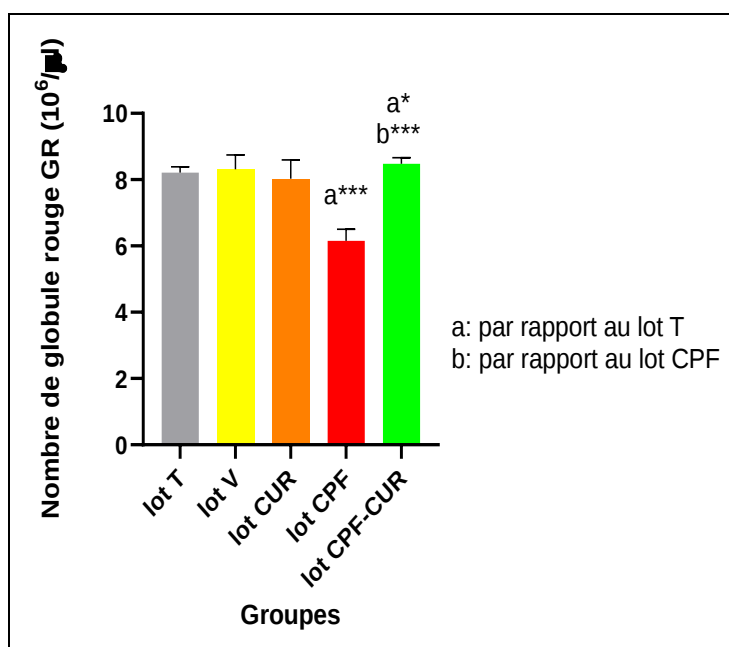


**Figure 36 :** Changement du nombre des globules blancs (GB) ( $10^3/\mu\text{l}$ ) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- Le chlorpyrifos entraîne une diminution hautement significative du nombre des globules blancs (GB) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*) ; ainsi que le curcumin ajuste le nombre des GB par une augmentation hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*)

### 3.2.2.2 Nombre de globule rouge (GR) ( $10^6/\mu\text{l}$ )

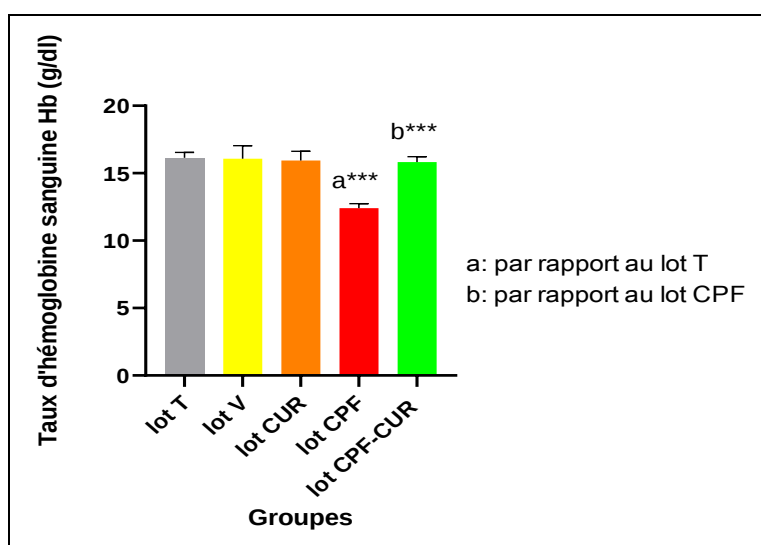


**Figure 37 :** Changement du nombre des globules rouges (GR) ( $10^6/\mu\text{l}$ ) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- Le chlorpyrifos engendre une diminution très hautement significative du nombre des globules rouge (GR) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*) ; alors que le curcumin aboutit à la régulation du nombre des GR par une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*), et même par une augmentation hautement significative par rapport au lot témoin (a\*)

### 3.2.2.3 Taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl)

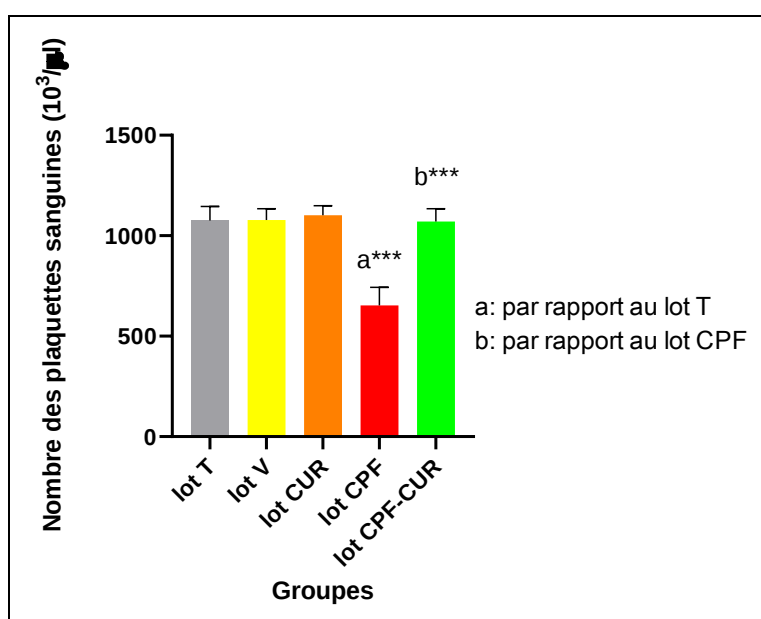


**Figure 38 :** Changement du taux d'hémoglobine sanguine (Hb) (g/dl) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ )\* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

➤ L'administration du chlorpyrifos cause une diminution très hautement significative du taux d'hémoglobine sanguine (Hb) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*); par contre l'administration du curcumin normalise le taux d'Hb sanguine par une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin

### 3.2.2.4 Nombre des plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ )

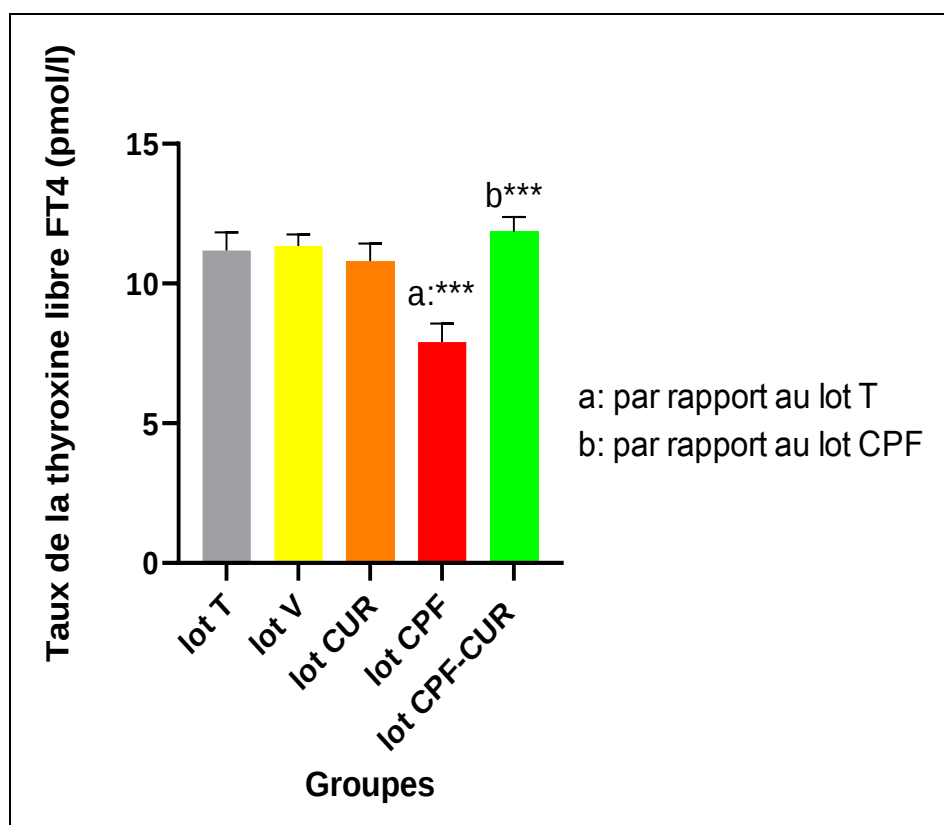


**Figure 39 :** Changement du nombre des plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ ) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

➤ L'administration du chlorpyrifos provoque une diminution très hautement significative nombre des plaquettes sanguine dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*) ; par contre l'effet thérapeutique de curcumin ordonne le par une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*) ; de même aucune différence significative par rapport au lot témoin

### 3.2.3 Effet sur les paramètres hormonaux

#### 3.2.3.1 La thyroxine libre (FT4)

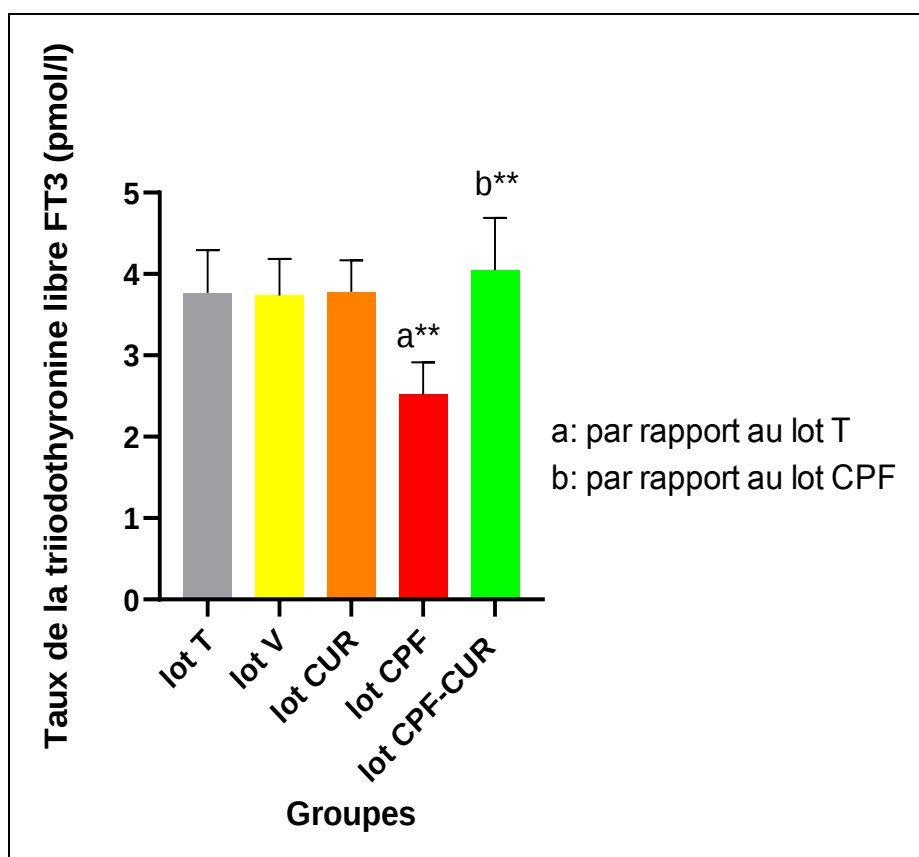


**Figure 40 :** Changement du taux de la thyroxine libre (FT4) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Le chlorpyrifos induit une diminution très hautement significative du taux de la thyroxine libre FT4 dans le lot traité par le chlorpyrifos (CPF) par rapport au lot témoin (a\*\*\*), en revanche le curcumin a réglé cette diminution par une augmentation très hautement significative dans ce même paramètre dans le lot combinaison chlorpyrifos-curcumin (CPF-CUR) par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et aucune différence significative par rapport au lot témoin

## 3.2.3.2 La triiodothyronine libre FT3

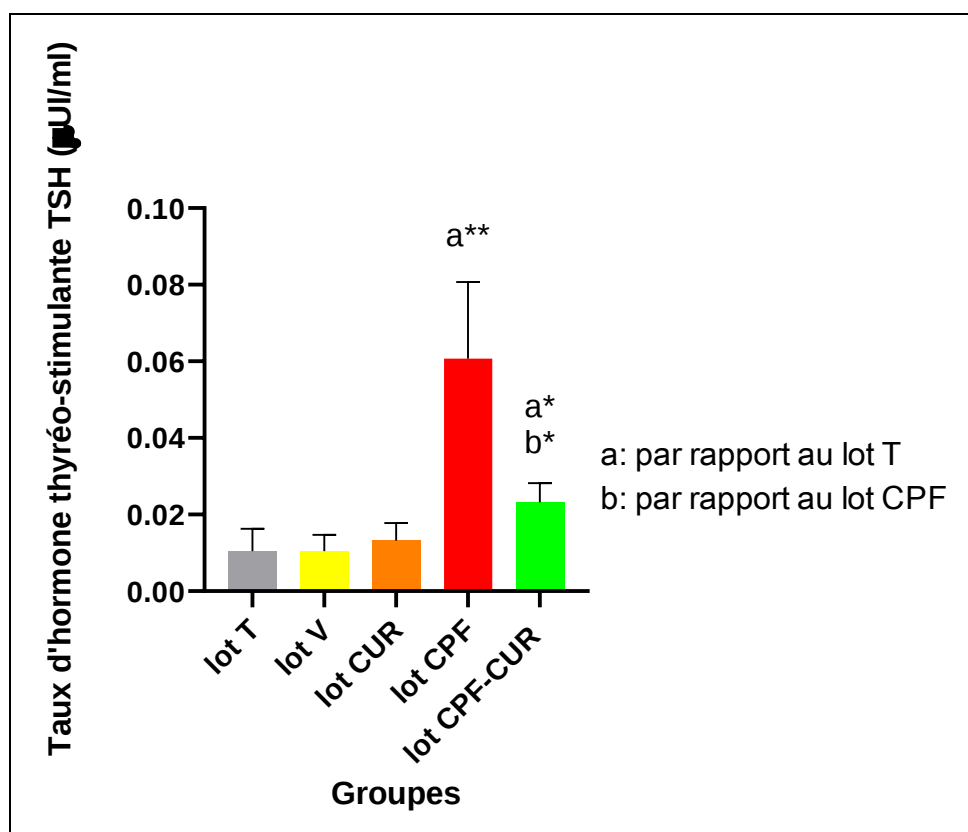


**Figure 41 :** Changement du taux de la triiodothyronine libre (FT3) (pmol/l) chez les rats témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

➤ L'exposition au chlorpyrifos conduit à une diminution hautement significative du taux triiodothyronine FT3 dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*) ; et le traitement par le curcumin établit le taux FT3 par une augmentation hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*), on note aucune différence significative dans ce même lot par rapport au lot témoin.

### 3.2.3.3 Hormone thyro-stimulante TSH :



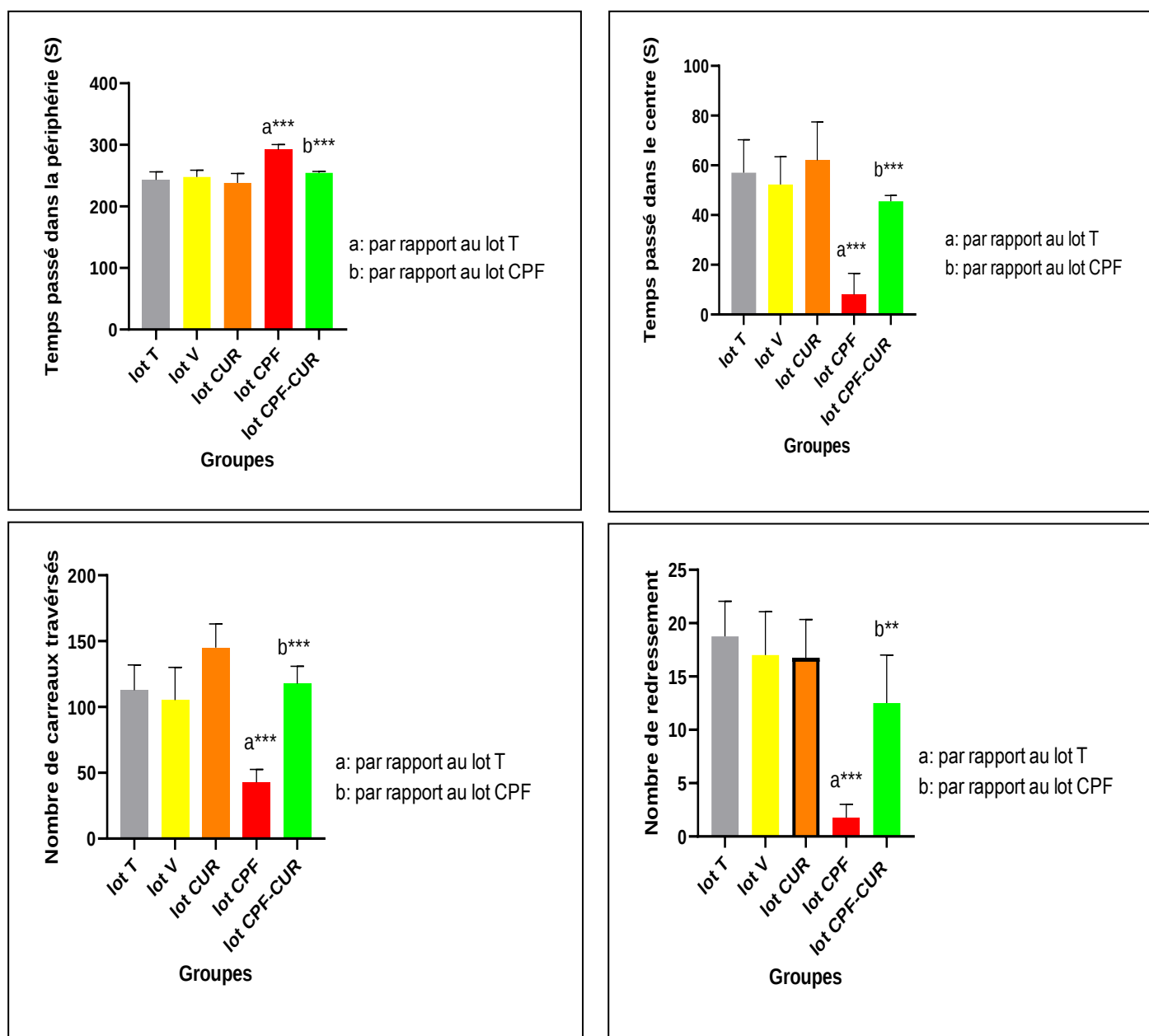
**Figure 42 :** Changement du taux d'hormone thyro-stimulante (TSH) (μUI/ml) chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Le chlorpyrifos provoque une augmentation hautement significative du taux d'hormone thyro-stimulante TSH dans le lot traité par le chlorpyrifos (CPF) par rapport au lot témoin (a\*\*), en revanche le curcumin freine la sécrétion de cette hormone et on arrive à une diminution significative du taux de TSH dans le lot combinaison chlorpyrifos-curcumin (CPF-CUR) par rapport au lot CPF (b\*), aussi on note quand-même une augmentation significative dans ce dernier lot (CPF-CUR) par rapport au lot témoin (T). Ce qui explique le grand impact du chlorpyrifos sur la thyroïde.

### 3.2.4 Effet sur le comportement (via les tests comportementaux)

#### 3.2.4.1 Variation des paramètres du test de l'Open Field (OPF) :



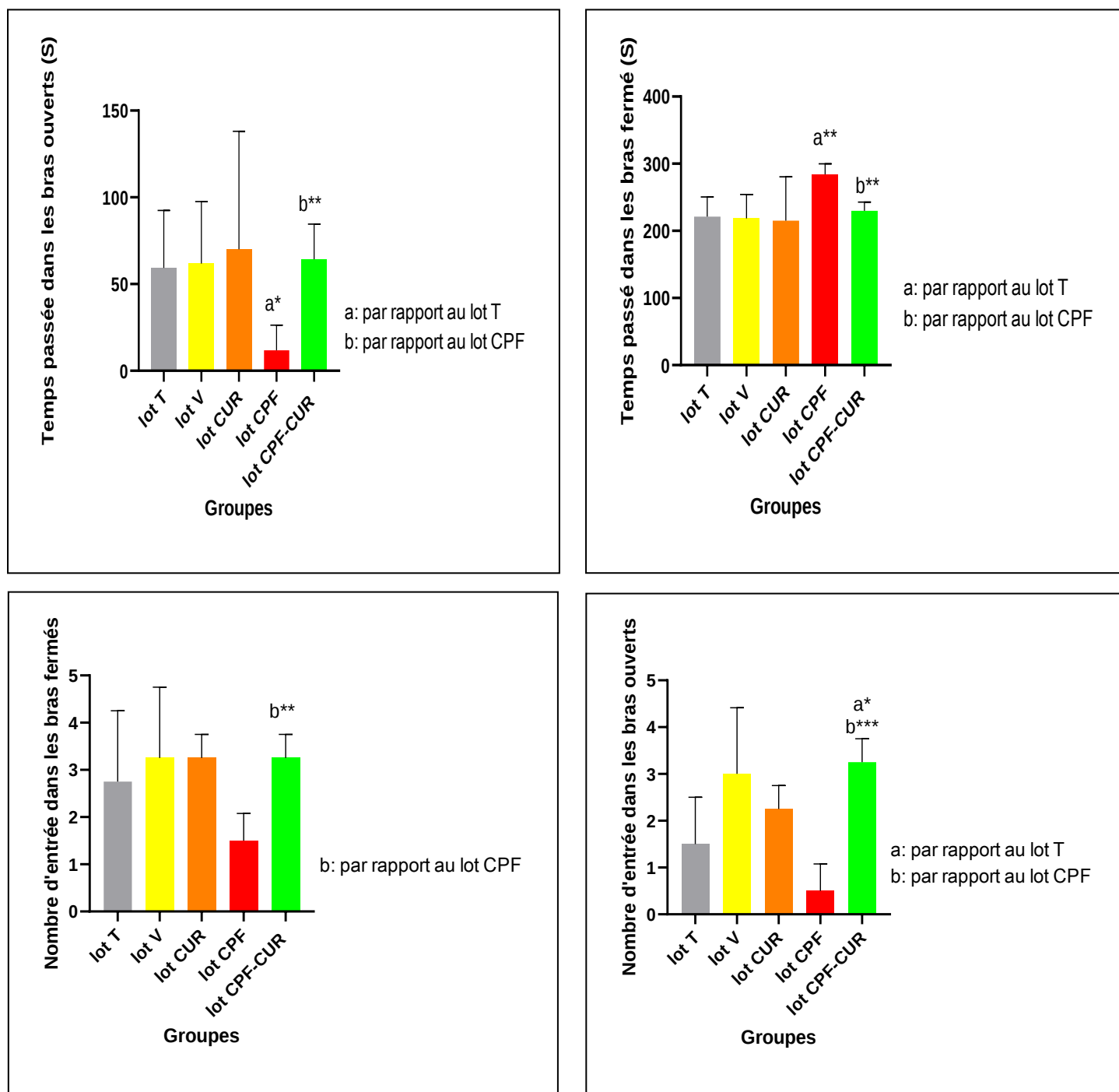
**Figure 43 :** Changement des paramètres du test Open field chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

➤ Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative provoquée par l'exposition au chlorpyrifos du temps passé dans la périphérie (s) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*), tandis qu'on note une diminution très hautement significative dans ce même paramètre suite à la prise du curcumin dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF seul (b\*\*\*), alors qu'il y a aucune différence significative observée dans le lot CPF-CUR par rapport au lot témoin, ce qui explique l'effet curatif du curcumin.

- On note une diminution très hautement significative du temps passé au centre dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*), alors qu'on observe une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF et aucune différence entre le lot CPF-CUR et le lot témoin.
- On remarque que le chlorpyrifos a provoqué une diminution très hautement significative du nombre de carreaux traversés dans le lot CPF seul par rapport au lot témoin, alors que dans le lot CPF-CUR grâce aux effets thérapeutiques du curcumin on note une augmentation très hautement significative du nombre des carreaux traversés par rapport au lot CUR seul, aucune différence n'est notée dans le lot CPF-CUR comparativement au lot témoin
- On note une diminution très hautement significative du nombre de redressement dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*\*\*); cette diminution est due à l'effet neuro dépressif du chlorpyrifos, alors qu'on observe une augmentation très hautement significative dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF et aucune différence entre le lot CPF-CUR et le lot témoin. Ces derniers résultats expliquent l'effet régulateur du curcumin contre les perturbations induites par le CPF.

### 3.2.4.2 Variation des paramètres du test plus maze



**Figure 44 :** Changement des paramètres du test EPM chez les ratte témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

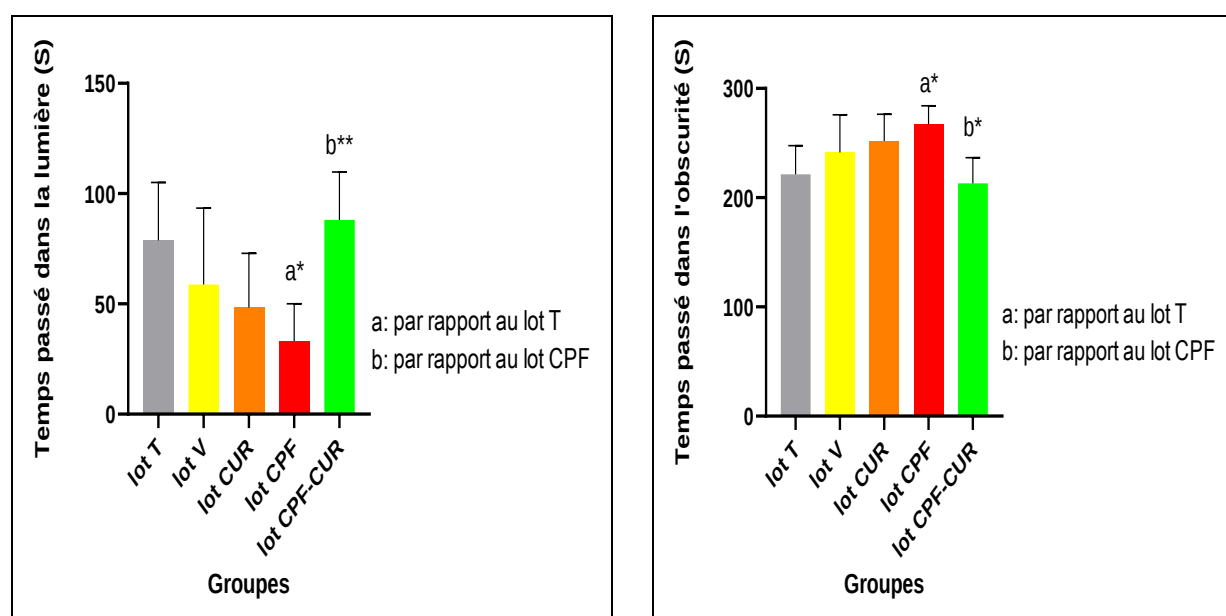
Différence significative : ( $p > 0.05$ ) \* ; ( $p > 0.01$ ) \*\* ; ( $p > 0.001$ ) \*\*\*

➤ Nos résultats montrent une augmentation hautement significative du temps passé dans les bras fermés dans le lot CPF seul par rapport au lot témoin (a\*\*) et une diminution hautement significative du temps passé dans les bras ouverts dans ce même lot par rapport au lot témoin (a\*), cette différences est dû au comportement anxieux provoqué par l'exposition au CPF, tandis qu'on note une diminution

hautement significative du temps passé dans les bras fermés dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF(b\*\*) et aucune différence est remarqué dans ce même lot par rapport au lot témoin, dans ce même contexte on note une augmentation hautement significative du temps passé dans les bras ouverts dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*) et pas de différence significative dans le lot CPF-CUR et le lot témoin.

- On note une augmentation très hautement significative du nombre d'entrée dans les bras ouvert dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CPF (b\*\*\*) et une augmentation significative dans ce même lot par rapport au lot témoin (a\*), de plus une augmentation hautement significative du nombre d'entrée dans les bras fermés dans le lot CPF-CUR par rapport lot CPF (b\*\*)
- Ces résultats révèlent aussi une légère augmentation non significative du nombre d'entrée dans les bras ouverts et fermés dans le lot CUR par rapport au lot témoin, cette différence confirme que le curcumin a augmenté la capacité locomotrice des rats.

### 3.2.4.3 Variation des paramètres du test clair-obscur



**Figure 45 :** Changement des paramètres du test boîte clare/obscur chez les rattes témoins, véhicule (V), les traitées par le curcuma (cur), les contaminées au chlorpyrifos (cpf) et les contaminées au chlorpyrifos et traitées par le curcuma (cpf+cur)

Différence significative : (p>0.05)\* ;(p>0.01) \*\* ;(p>0.001) \*\*\*

- Les résultats de ce test montrent que les rats du lot exposé au CPF seul passe plus du temps dans l'obscurité que dans la lumière et ces résultats sont notés par une augmentation significative du temps passé dans l'obscurité (s) dans le lot CPF par rapport au lot témoin (a\*) et par une diminution significative du temps passé dans la lumière (s) dans ce même lot par rapport au lot témoin
- Les résultats de ce test montrent aussi que les rats exposés au CPF et traité par le curcumin passe plus du temps dans la lumière que dans l'obscurité par rapport au lot exposé au CPF seul, ces résultats sont traduit par l'augmentation hautement significative du temps passé dans la lumière dans le lot CPF-CUR par rapport au lot CUR (\*\*) et la diminution significative du temps passé dans l'obscurité du lot CPF-CUR par rapport au lot CUR (b\*).

## **DISCUSSION**

## 4. DISCUSSION

Le chlorpyrifos est l'un des produits chimiques les plus utilisés comme insecticide dans l'agriculture et l'industrie. Le chlorpyrifos produit un stress oxydatif qui induit des dommages pathologiques dans les tissus (**El-Kerdasy et al., 2021**). Certains individus sont exposés aux pesticides à travers leur profession, telle que celle d'agriculteur, de membre d'une famille d'agriculteur, ou de manipulateur de produits. D'autre part, l'environnement contaminé peut également entraîner une exposition humaine par le biais de la consommation des résidus de pesticides présents dans les aliments et l'eau potable (**OMS, 2010**).

Les pesticides sont présents à divers endroits, affectant l'eau, l'air et le sol, et leur persistance est également constatée dans le corps humain, se manifestant dans le sang, le cordon ombilical et le lait maternel. Cette ubiquité souligne la difficulté de leur dégradation. Il est essentiel de noter que même à des concentrations minimales, les pesticides demeurent toxiques, posant ainsi des risques tant pour ceux qui les utilisent que pour la population générale (**Samuel et Laurent, 2001**). Cette situation souligne la nécessité de prendre des mesures appropriées pour minimiser l'exposition aux pesticides et atténuer leurs effets néfastes sur la santé humaine et l'environnement.

L'exposition aux pesticides a été associée à des augmentations de risque significatives pour plusieurs pathologies. Cette corrélation varie en fonction de la catégorie d'usage des pesticides tels que les insecticides, herbicides et fongicides. De plus, certaines familles chimiques spécifiques et substances actives présentent également des liens avec ces risques (**Gérin et al., 2003**). Ces résultats soulignent l'importance de comprendre les divers impacts de l'exposition aux pesticides sur la santé et encouragent des approches ciblées pour atténuer ces risques potentiels.

Un grand nombre de pesticides présente des risques potentiels, incluant la possibilité de provoquer le cancer, de compromettre la reproduction, et d'avoir des impacts néfastes sur les systèmes nerveux, immunitaire, et hormonal. Ces conclusions sont étayées par les travaux de recherche menés par Garrido et al., ainsi que par les études d'Oit (**Garrido et al., 2004 ; Oit, 2010**). Ces constats soulignent la diversité des impacts sur la santé associés à l'utilisation de pesticides, ce qui accentue la nécessité d'une gestion et d'une utilisation prudentes de ces substances pour prévenir des effets indésirables sur la santé humaine et environnementale.

Les insecticides sont source de préoccupation en raison de leurs mécanismes d'action initialement conçus pour cibler les insectes, mais qui peuvent également perturber le métabolisme humain. Ces produits présentent le risque de provoquer des effets neurologiques graves, entraînant potentiellement des séquelles sévères voire la mortalité (**Gérin et al., 2003**). Cette constatation souligne l'importance de comprendre les conséquences potentielles des insecticides sur la santé humaine et souligne la nécessité de réglementations et de pratiques d'utilisation plus rigoureuses pour minimiser les risques pour la population.

Les composés organophosphorés et les carbamates sont fréquemment associés à des cas d'intoxications aiguës, principalement en raison de leur utilisation répandue comme pesticides et insecticides. Il est important de noter que ces incidents ne sont généralement pas le résultat d'une intention délibérée, mais plutôt de l'exposition involontaire à ces produits chimiques. Les personnes

les plus touchées par de telles intoxications sont généralement âgées entre 20 et 30 ans (**Bijjana et al., 2008**).

Parmi ces insecticides le chlorpyrifos (CPF) qui un organophosphoré utilisé pour lutter contre de nombreux types de ravageurs, notamment les termites, les moustiques et les vers ronds.

La toxicité du chlorpyrifos (CPF), un pesticide largement utilisé, semble affecter aussi bien les oiseaux de grande taille que les petits mammifères. Les données relatives à la toxicité, exprimées en termes de dose létale médiane (LD50) par voie orale, mettent en évidence cette préoccupation.

Pour les oiseaux de grande taille tels que les canards, la LD50 orale est évaluée à 76 mg/kg, indiquant une toxicité présente mais à un niveau relativement plus élevé. En revanche, chez les oiseaux de petite taille comme les pigeons, la LD50 orale est significativement plus basse, mesurée à 10 mg/kg, suggérant une sensibilité accrue à ce pesticide (**Kidd et James, 1991 ; U.S. Environmental Protection Agency, 1989**).

La curcumine, un composé actif présent dans le curcuma est connue pour ses propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antidiabétique, antipsoriasis, antithrombotique, antihépatotoxique et bien d'autres propriétés utiles. Outre son action protectrice dans les troubles des organes périphériques, la molécule est connue pour ses propriétés neuroprotectrices (**Kulkarni et Dhir, 2010**).

La curcumine est associée à plusieurs bienfaits pour la santé mentale, notamment l'amélioration de la mémoire et de l'humeur. Des études ont montré que la consommation de curcumine pourrait aider à améliorer la mémoire des adultes âgés et à stabiliser l'humeur, en partie grâce à sa capacité à réduire l'inflammation dans le cerveau, un facteur associé à la maladie d'Alzheimer et à la dépression (**Agathe Mayer, 2018**). Cependant, il est important de noter que la curcumine doit être utilisée avec précaution et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer pleinement ses effets sur la santé mentale. Il est recommandé de consulter un professionnel de la santé avant de l'incorporer dans le régime, en particulier en cas de prise de médicaments ou de conditions médicales préexistantes (**Trinity Stodola, 2023**).

Notre travail visait à détecter l'effet du CPF sur plusieurs fonctions tel que la fonction hépatique, rénale via des analyses biochimiques, thyroïdienne via des analyses hormonales, et sur le système immunitaire via l'hématologie et sur le système nerveux via des dispositifs comportementaux, et l'effet améliorant du curcumin.

Le gavage oral du chlorpyrifos a entraîné une augmentation dans le taux des transaminases (ASAT et ALAT), les mêmes résultats ont été démontré par Goel et al., Fatma Gokce Uzun et Youcef Kalender (**Goel et al., 2000 ; Uzun et Kalender, 2013**). D'après Yildirim et al (**Yildirim et al., 2010**) des niveaux élevés d'aminotransférase (ATL) peuvent servir d'indicateur alarmant pour les médecins, suggérant une affection du foie et pouvant refléter une atteinte hépatique.

La paroi d'une cellule hépatique contient les enzymes suivantes : la gamma GT, la phosphatase alcaline (PAL) et la 5'Nucléotidase. À l'intérieur du cytosol, on trouve principalement l'ALAT et

l'ASAT. En cas de lyse des cellules hépatiques (cytolyse), le taux sanguin d'ALAT augmente logiquement. Cela se produit notamment dans le cadre d'hépatites, qu'elles soient d'origine virale ou d'autres causes. **(De Ritis et al., 1955)**.

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur augmentation sérique reflète une lésion cellulaire en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire. **(De Ritis et al., 1955)**.

Ainsi qu'une diminution dans les taux des albumines et des protéines totales. Le taux d'albumine peut diminuer chez les personnes présentant des troubles de la fonction hépatique après un traitement par CPF. Les protéines, de vastes composés biologiques, sont largement réparties dans l'organisme, agissant en tant qu'éléments structuraux ou de transport. Les protéines sériques se divisent en deux fractions, à savoir l'albumine et les globulines, principalement synthétisées par le foie. Elles jouent un rôle crucial dans le transport de diverses substances dans le sang, notamment les lipides (acides gras), le fer, et de nombreux médicaments. En outre, elles participent activement à des fonctions telles que la coagulation sanguine, la défense immunitaire, et le maintien de la pression sanguine. **(Burtis et al., 1999)**.

L'albumine, une protéine majeure du sérum sanguin, joue un rôle crucial dans le transport et la liaison de divers médicaments et produits chimiques dans le corps. Des recherches antérieures, telles que celles menées par Ncibi et al, Kalender et al **(Ncibi et al., 2008 ; Kalender et al., 2010)**, ont établi que l'albumine est fréquemment impliquée dans le métabolisme des substances étrangères, soulignant ainsi son importance en pharmacologie.

Les variations dans les taux de protéines totales, comme mentionné dans l'étude, ne se limitent pas simplement à la quantité d'albumine, mais tiennent également compte de la proportion d'albumine par rapport aux globulines. Cette nuance est cruciale car elle peut varier en fonction du statut d'immunocompétence des animaux ou d'autres conditions physiopathologiques. Les travaux antérieurs de Petterino et Argentino **(Petterino et Argentino ,2006)** ont déjà établi que ces variations peuvent être indicatives de changements dans la réponse immunitaire et de conditions pathologiques.

Dans le contexte de l'étude sur la curcumine, les résultats suggèrent que cette substance, extraite du curcuma, peut influencer positivement les taux d'enzymes hépatiques (TGO et TGP) ainsi que les niveaux d'albumine sanguine. Le groupe traité avec la curcumine présente une régulation de ces paramètres par rapport au groupe traité uniquement avec le chlorpyrifos. Ces enzymes, souvent utilisées comme marqueurs de la fonction hépatique, semblent être activées de manière bénéfique par la curcumine.

L'auteur souligne également que ces résultats confirment l'effet anti-inflammatoire présumé de la curcumine dans le foie. Les propriétés anti-inflammatoires du curcuma ont été corroborées par d'autres études, notamment celles menées par Uzun et Kalender **(Uzun et Kalender, 2013)** et Benziane **(Benziane ,2013)**. Ainsi, les données suggèrent que la curcumine peut jouer un rôle bénéfique dans la protection hépatique en améliorant l'activité enzymatique et en régulant les niveaux d'albumine, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche sur les interventions anti-inflammatoires dans le foie.

Traditionnellement, le curcuma est réputé avoir des propriétés hépato protectrices et curatives sur le foie. L'action cytoprotectrice de la curcumine a été étudiée dans une expérimentation sur des hépatocytes des rats intoxiqués par du paracétamol (**Donatus et al., 1990**).

Cependant, des études ont également montré que la curcumine, pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé hépatique. La curcumine a été associée à des effets protecteurs sur la fonction hépatique, comme indiqué dans les analyses biochimiques. Ces effets pourraient être attribués à sa capacité à réduire l'inflammation et à son action antioxydante (**Ajay Goel et Devinder Dhawan, 2000**).

Les reins, en tant qu'éléments cruciaux du système urinaire, assument une fonction essentielle dans le maintien de l'homéostasie et l'élimination des métabolites toxiques issus du catabolisme. Cette dualité fonctionnelle souligne l'importance vitale de ces organes dans la préservation de l'équilibre hydroélectrolytique du milieu intérieur du corps. De plus, les reins exercent un rôle endocrinien majeur en contribuant à des processus clés tels que l'érythropoïèse et la synthèse de la vitamine D active, mettant en évidence leur impact étendu sur la santé globale du corps humain (**Bessaguet et Desmoulière, 2020**).

Cependant, l'exposition au chlorpyrifos (CPF), un insecticide organophosphoré largement utilisé, semble avoir des répercussions néfastes sur la fonction rénale. Le paragraphe souligne spécifiquement une augmentation significative des taux sériques de créatinine et d'urée sanguine après une telle exposition. La créatinine et l'urée sont reconnues comme des marqueurs critiques de la fonction rénale, et des taux élevés de ces substances dans le sang peuvent indiquer des lésions rénales chez les individus (**Gadah et al., 2019**). Cette constatation met en lumière le potentiel impact néfaste du CPF sur la santé des reins et souligne l'importance de surveiller ces marqueurs dans le contexte de l'exposition à des agents toxiques.

Alors, l'étude suggère également un élément prometteur. Le traitement par la curcumine semble avoir un effet régulateur sur les taux de créatinine et d'urée sanguine, suggérant un potentiel bénéfique de cette substance dans la protection de la fonction rénale face aux effets nocifs du CPF. Ces résultats soulignent ainsi la possibilité que la curcumine puisse jouer un rôle protecteur contre les dommages rénaux induits par des substances toxiques, ouvrant ainsi la voie à de futures recherches sur les applications potentielles de cette substance dans la préservation de la santé rénale.

Ces résultats confirment ceux trouvés par Al-Amoudi (**Al-Amoudi, 2013**) et par Gadah Albsher et al (**Gadah et al., 2019**).

Lorsqu'on examine les effets du chlorpyrifos sur le système hématologique des rats, plusieurs paramètres cruciaux sont impactés. Les résultats révèlent une diminution significative des taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des globules blancs, de l'hémoglobine, ainsi que des plaquettes chez les rats exposés à ce pesticide. Ces altérations suggèrent clairement une perturbation du système sanguin et sont particulièrement évocatrices d'une anémie hémolytique consécutive à l'exposition au chlorpyrifos.

L'anémie hémolytique se caractérise par une destruction accélérée des globules rouges, ce qui peut entraîner une réduction significative des paramètres hématologiques mentionnés. Ces

observations sont cohérentes avec la toxicité hématologique bien documentée du chlorpyrifos, qui peut provoquer des effets néfastes sur la composition sanguine.

Cependant, l'étude souligne un aspect prometteur. Lorsque les rats exposés au chlorpyrifos sont également traités avec de la curcumine (CPF-CUR), les taux de ces paramètres hématologiques sont corrigés par rapport au groupe exposé uniquement au chlorpyrifos. Cette correction suggère que la curcumine, un composé actif du curcuma, exerce des effets bénéfiques en atténuant les perturbations induites par le chlorpyrifos sur le système sanguin.

Les conclusions de l'étude, indiquant que la curcumine corrige les altérations hématologiques causées par le chlorpyrifos, renforcent l'hypothèse que la curcumine pourrait posséder des propriétés anti-inflammatoires. Ces résultats sont cohérents avec les travaux antérieurs de Benzidane (**Benzidane, 2012**). Corroborant ainsi l'idée que la curcumine peut jouer un rôle protecteur contre les effets toxiques sur le système sanguin, ouvrant ainsi des perspectives encourageantes pour son utilisation potentielle dans la prévention ou l'atténuation des complications hématologiques liées à l'exposition à des pesticides comme le chlorpyrifos.

L'effet toxique fonctionnel du chlorpyrifos sur la glande thyroïde est mis en évidence par une altération significative des niveaux hormonaux. L'observation d'une diminution marquée des taux sériques de T3 et T4, associée à une élévation significative des taux sériques de TSH dans le groupe exposé au chlorpyrifos (CPF), indique une perturbation importante du fonctionnement normal de la glande thyroïde. Ces hormones thyroïdiennes sont cruciales pour la régulation du métabolisme, de la croissance, et du développement, soulignant ainsi l'importance critique de leur équilibre pour le bon fonctionnement du système endocrinien.

Les résultats obtenus corroborent les conclusions d'autres études, notamment celle menée par H.I El-Kerdasy et al (**El-Kerdasy et al., 2021**). Ces constatations appuient l'idée que le chlorpyrifos exerce des effets néfastes sur la fonction thyroïdienne en induisant des altérations hormonales. Shady et El-Deen (**Shady et El-Deen, 2010**) ont également souligné l'induction de dommages oxydatifs dans la glande thyroïde par le chlorpyrifos, ce qui peut contribuer à la diminution des taux d'hormones thyroïdiennes.

Par ailleurs, une étude supplémentaire menée sur des rats wistar femelles par Karina et al. (**Karina et al., 2019**) a conclu que l'ingestion quotidienne à court terme de doses faibles et élevées de chlorpyrifos provoquait des perturbations significatives des taux d'hormones thyroïdiennes. Ces constatations convergentes soulignent la cohérence des effets délétères du chlorpyrifos sur la fonction thyroïdienne, renforçant ainsi la validité et la préoccupation de ces résultats.

En résumé, les données présentées indiquent clairement que le chlorpyrifos induit des effets néfastes sur la glande thyroïde, perturbant l'équilibre hormonal essentiel au bon fonctionnement de cet organe. Ces résultats ont des implications importantes sur la santé endocrinienne et mettent en évidence la nécessité d'une évaluation approfondie des effets potentiels des pesticides sur le système endocrinien.

Dans le même ordre d'idées, Abed et Alkalby (**Abed et Alkalby, 2018**) ont constaté une destruction des follicules thyroïdiens avec infiltration de macrophages et une élévation significative

du taux sérique de TSH ainsi qu'une réduction significative des hormones (T4) et (T3) par rapport au groupe témoin. Les effets toxiques du chlorpyrifos sur les tissus de la glande thyroïde peuvent être dus à la peroxydation des lipides associée à la stimulation des cellules stellaires pour la synthèse du collagène entre les follicules thyroïdiens (**Shady et El-Deen, 2010**). Une autre étude a révélé que l'effet toxique du chlorpyrifos peut être dû à la diminution des protéines liant l'iode (**Goldner et al., 2010**) et Wang et al ont déclaré que l'exposition aux organophosphates était associée à des changements dans la fonction de la glande thyroïde chez les femmes enceintes (**Wang et al, 2017**).

Le curcuma est une épice considérée comme un fort antioxydant et anti-inflammatoire. Ses bienfaits sont essentiellement dus à la présence de curcumine, qui est la molécule active du curcuma. De cette manière, cet or jaune est utilisé depuis des milliers d'années en cuisine asiatique, mais aussi, dans le traitement thérapeutique de certaines maladies, particulièrement inflammatoires. En effet, le curcuma a fait ses preuves dans la recherche scientifique et est aujourd'hui vendu en forme d'épice, en forme de rhizome, ou en compléments alimentaires, la plupart du temps avec de la curcumine optimisée. De cette manière, le curcuma a été étudié durant des années pour finalement donner des résultats très prometteurs quant à l'amélioration de la TSH dans le cas d'une hyperthyroïdie, ou la réduction de l'inflammation de la thyroïde dans le cas de la maladie d'Hashimoto. Ce travail permettra alors de connaître les effets du curcuma en cas d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie et son utilisation adéquate.

### **En cas d'hypothyroïdie**

L'hypothyroïdie (TSH élevée) est caractérisée par un ralentissement de la majorité des fonctions de l'organisme. Celle-ci est due à un dérèglement de la glande thyroïde, entraînant par la suite une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes. S'ensuivent un ralentissement anormal du rythme cardiaque, un taux élevé de cholestérol sanguin, une fatigue chronique, une prise de poids, des crampes musculaires, etc. De cette manière, de nombreuses investigations ont été menées pour examiner les effets de la curcumine chez des personnes atteintes de thyroïdite d'Hashimoto. Cette dernière est une inflammation auto-immune de la thyroïde qui est souvent liée à une hypothyroïdie subclinique. Cela signifie alors que les symptômes ne sont pas encore présents, que le taux de TSH est légèrement élevé par rapport aux valeurs de référence et que la thyroxine (T4) est normale. (**Hassan et Aliyu, 2021**)

De ce fait, les résultats ont démontré qu'une supplémentation en curcuma a contribué à réduire l'inflammation de la thyroïde, voire prévenir une hypothyroïdie clinique. Par ailleurs, il existe très peu d'interactions entre les traitements pour un dérèglement thyroïdien et la prise de curcuma. Les traitements les plus courants sont : Synthroid, le lévothyroxine, etc. Toutefois, Il est toujours préconisé de solliciter l'avis de son médecin traitant avant d'entamer une cure car celles-ci ne sont pas inexistantes. (**Ferreira, Petretti, et Vasina, 2015**.)

### **En cas d'hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie, caractérisée par une diminution de la TSH, se traduit par une accélération des fonctions corporelles en raison d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde qui produit un excès d'hormones thyroïdiennes. Cela entraîne une accélération du rythme cardiaque, une perte de poids, de l'anxiété et une fatigue chronique. Afin d'évaluer l'efficacité de la poudre de curcuma dans le traitement de l'hyperthyroïdie, des chercheurs l'ont associée à un médicament utilisé pour gérer

l'hyperthyroïdie, le Carbimazole, et ont comparé les résultats avec un groupe recevant uniquement le traitement conventionnel. **(Nutra, 2022)**

Les résultats obtenus de l'association de la poudre de curcuma au traitement étaient très prometteurs puisqu'ils ont montré une amélioration moyenne de 99% de la TSH, et de 88% des anticorps antithyroïdiens. Cependant, les résultats de la prise de Carbimazole seul ont montré une amélioration moyenne de 3% et de 18% de la TSH et des anticorps, respectivement.

De cette manière, le curcuma en poudre pourrait être très prometteur quant à l'amélioration de certains paramètres de la thyroïde. L'avis de son médecin traitant serait tout aussi important avant d'entamer une cure, afin de ne pas prendre le risque d'avoir des interactions entre le curcuma et le traitement pour les troubles de la thyroïde.

Les symptômes observés dans le cadre de l'OPIDN (neuropathie organophosphorée retardée) incluent la faiblesse musculaire, des altérations des réflexes, des sensations de picotement dans les membres, une perte de sensation, ainsi que des perturbations de la locomotion et de la coordination. Plusieurs composés organophosphorés (OP), tels que le CPF, le DFP, le DDVP et le parathion, ont été associés à des déficits de mouvement et de coordination chez les individus exposés professionnellement à ces substances. **(Steev et al., 2013).**

Cependant, de nombreux pesticides, parmi lesquels figure le Chlorpyrifos, sont identifiés comme des perturbateurs endocriniens. Des études nombreuses mettent en lumière une corrélation entre l'utilisation de pesticides et des perturbations dans les niveaux hormonaux. Ces variations hormonales sont signalées comme des facteurs contribuant à des modifications comportementales, telles qu'une augmentation des niveaux d'anxiété. **(D'hooge et De deyn, 2001).**

De nombreuses recherches se sont penchées sur la relation entre la dépression et l'inflammation. **(Dantzer et al., 2008; Whooley et al., 2007).** Avant d'analyser les effets développementaux du CPF sur le niveau d'anxiété chez les modèles animaux, il est pertinent de rappeler la définition de l'anxiété. En l'absence de pathologie, l'anxiété se présente comme un état de préparation cognitif et comportemental que mobilise un organisme en réaction à une menace potentielle éloignée dans l'espace ou le temps. On peut décrire cet état d'anxiété comme une réponse adaptative caractérisée par une grande vigilance, permettant à l'organisme de naviguer dans un environnement inconnu où un danger ou un stress est perçu.

Lorsqu'elle revêt une forme pathologique, l'anxiété devient un état d'adaptation défectueuse, entravant la capacité de l'organisme à réagir de manière adéquate à son environnement. **(Leonardo et Hen, 2008).** Au sein des instruments de mesure de l'anxiété, la nette distinction entre les espaces anxiogènes et non anxiogènes crée un état dynamique chez l'animal, déclenchant des réponses spécifiques d'approche et de fuite face à la source d'inquiétude caractéristiques de l'anxiété. L'évaluation de l'état d'anxiété de l'animal repose sur l'analyse et la mesure de ces réponses à l'aide de critères définis. **(Ennaceur et al., 2006).**

Le labyrinthe en croix surélevé est fréquemment employé dans l'étude des comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs **(Torres et Escarabajal, 2002).** Cette expérience exploite le dilemme

chez les rongeurs entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement. Les bras fermés symbolisent la sécurité, tandis que les bras ouverts présentent une valeur exploratoire.

Un animal anxieux aura instinctivement une propension à privilégier les espaces confinés et obscurs par rapport aux espaces ouverts et lumineux. En se basant sur ce principe, la mesure de l'anxiété comportementale se fait en évaluant le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. Un temps limité passé dans les bras ouverts est interprété comme un indicateur d'anxiété. (**Onaivi et al., 1990 ; Lister, 1987 ; Pellow et al., 1985**).

Nos résultats confirment ce comportement anxieux chez les rats males exposé au CPF par une diminution extrêmement significative du temps passé dans les bras ouverts, avec une réduction significative également constatée chez les rats femelles exposés au CPF. Comparativement à leurs témoins.

Toutefois, nous prévoyons de comparer nos résultats à ceux de certaines études antérieures afin de les discuter de manière approfondie. Une recherche sur des rats adolescents (âgés de 29 jours) exposés au CPF pendant 7 jours consécutifs à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg/jour a révélé des altérations de comportement. Les rats traités avec 10 et 20 mg/kg/jour ne présentaient aucune différence significative par rapport au groupe témoin lors du test du labyrinthe en croix surélevé. Cependant, ceux exposés à la dose de 40 mg/kg ont montré une augmentation significative du temps passé dans les bras fermés, indiquant un effet anxiolytique. À des doses relativement élevées (60, 80 et 160 mg/kg), le CPF a également démontré un effet anxiolytique croissant, se manifestant par une augmentation du pourcentage de temps passé dans les bras ouverts. Et là on peut confirmer que la durée d'exposition au CPF joue aussi un rôle sur les effets induites par le CPF : dans cette expérimentation 7 jours d'exposition une dose de 20mg/kg : pas d'effet anxieux, et dans notre travail 21 jrs d'exposition une dose de 20mg/kg : un effet anxieux est observé.

Suite à une unique exposition aiguë au CPF (166 mg/kg et 250 mg/kg), des effets anxiogènes ont été constatés, suivis d'un effet anxiolytique observé cinq jours plus tard, selon les travaux de Chen et al. en 2011. La même équipe a ensuite réévalué les effets du CPF à des doses plus faibles (2.5, 5, 10 et 20 mg/kg) sur des souris âgées de 36 jours et a observé des effets anxiogènes, caractérisés par une diminution du temps passé dans les bras ouverts lors du test de la croix surélevée (**Chen et al., 2014**). Une exposition au CPF à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg a induit une augmentation significative du niveau d'anxiété, comme l'ont noté Terry et al (**Terry et al., 2003**). Ces résultats sont en accord avec nos résultats et confirment les effets induits par le CPF à une dose de 20mg/kg.

Le test comportemental (open Field) a montré une diminution dans l'activité locomotrice chez les rats traités au CPF comparativement aux témoins (à partir de l'analyse des paramètres : nombre de redressements, temps passé dans la périphérie, nombre de carreaux traversés). Cependant l'analyse des paramètres du test (plus maze) montre une diminution dans Le compte des entrées dans les bras ouverts, la durée passée dans ces bras, le temps au centre, conjointement avec une augmentation des entrées dans le bras fermé et de la période passée dans ce bras. chez les rats du lot CPF par rapport aux autres lots, tandis qu'on note une diminution d'activité locomotrice. Ces résultats confirment le comportement anxieux des rats exposés au chlorpyrifos.

Ces mêmes résultats montrent une augmentation des paramètres cités précédemment dans le lot exposé au CPF et traité au Curcumin (lot CPF-CUR) comparativement au lot CPF. Cela confirme que la curcumine possède un effet régulateur des perturbations induites par le CPF. Et ces résultats sont en accord avec les travaux qui disent que la curcumine est une plante médicinale qui améliore les perturbations qui sont produites par le pesticide (**Dafri et al., 2018**).

Notre étude s'est focalisée sur deux paramètres du test de la boîte claire/obscurité : la durée passée dans le compartiment clair et celle dans le compartiment obscur. Les animaux traités au CPF ont présenté des niveaux élevés d'anxiété, témoignant de comportements anxiogènes, notamment en passant davantage de temps dans le compartiment obscur du test chambre claire/obscur. Il convient de noter que les rats ont naturellement une préférence pour les endroits sombres et évitent ceux qui sont éclairés. Cette propension naturelle a été exploitée pour évaluer le degré d'anxiété chez les animaux. (**ARRANT et al., 2013**).

Nos résultats confirment d'une part que le chlorpyrifos induit une augmentation du comportement anxieux enregistré par une augmentation très hautement significative du temps passé dans le compartiment obscur chez les rats mâles exposés au CPF et aussi par une augmentation significative chez les rats femelles exposés au CPF en comparant à leur témoins.

Néanmoins nos résultats confirment de l'autre part que le curcumin réduit considérablement l'anxiété, se traduisant par un accroissement très hautement significatif du temps consacré dans le compartiment clair chez les rats mâles exposés au CPF et traité par le curcumin et par une augmentation significative du temps passé dans le compartiment clair chez les rats femelles exposés au CPF et traité par le curcumin comparativement à leur témoins.

Ces résultats concordent avec d'autres études qui ont évalué divers comportements liés à l'anxiété. Une étude a été menée pour examiner les effets de la curcumine sur les symptômes d'anxiété chez le rat (**Lee B et Lee H, 2018**). De plus, le curcuma a également été observé pour inverser de manière significative des changements cognitifs et comportementaux chez le rat, comme indiqué par Huang et al, et Choi et al (**Huang et al., 2011 ; Choi et al., 2017**).

D'autres études mettent en avant les propriétés du curcuma dans la réduction des symptômes associés à la dépression et à l'anxiété, suggérant ainsi son potentiel bénéfique dans la gestion de ces troubles. Une récente étude clinique, publiée dans la revue *Phytotherapy Research*, souligne les effets antidépresseurs et anxiolytiques positifs de la curcumine. Ces bienfaits sont très probablement attribuables à sa capacité à normaliser des mécanismes physiologiques spécifiques (**Danielle, 2014**).

Publiée en juin 2014 dans le *Journal of Affective Disorders* (167, 2014, 368-375), cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée par Lopresti, un doctorant à l'université Murdoch en Australie. L'étude, portant sur 56 individus souffrant de troubles dépressifs majeurs, a démontré que la supplémentation en curcumine a entraîné une diminution des symptômes généraux de la dépression et a agi en tant qu'anxiolytique sur une période de 8 semaines. Une efficacité accrue de ce traitement à base de curcumine a été constatée chez un sous-groupe d'individus présentant une dépression atypique (dépression courante). Aucune différence significative en termes d'événements indésirables n'a été observée entre le groupe prenant de la curcumine et le groupe placebo. (**Lopresti et al., 2014**).

« Les effets antidépresseurs et anti-anxiolytiques positifs de la curcumine sont très probablement attribuables à sa capacité à normaliser des mécanismes physiologiques spécifiques », a déclaré le Dr Lopresti. « Elle semble faire augmenter le niveau de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, tout en abaissant les hormones du stress comme le cortisol, en plus d'être un puissant agent antioxydant et anti-inflammatoire. La curcumine protège également le cerveau. » (**Lopresti et al., 2014**)

La dépression, un trouble fréquent et traitable, demeure souvent méconnue. Les enquêtes de santé indiquent que la dépression majeure touche entre 10 et 15 % des individus au cours de leur vie. Ce trouble complexe résulte de divers facteurs, et les taux de réussite des traitements actuels ne dépassent généralement pas 20 à 40 %. De plus, de nombreux traitements présentent des effets secondaires liés à une utilisation prolongée, tels que l'anxiété, des pensées suicidaires, l'insomnie, la prise de poids et des problèmes de fonction sexuelle. (**who, 2023**).

La curcumine intervient simultanément sur plusieurs mécanismes associés à la dépression, la positionnant comme la cible thérapeutique la plus prometteuse pour traiter les comportements dépressifs.

Enfin, en comparant les effets induits par le chlorpyrifos et l'effet thérapeutique du curcumin chez les rats mâles et femelles, on peut dire qu'on note les mêmes effets toxiques et thérapeutiques chez les 2 sexes, avec des significations différentes des fois un peu basses chez les mâles et élevées chez les femelles, quelquefois le contraire, et parfois la même. Et les résultats de notre étude sont en accord avec plusieurs autres études menées sur le chlorpyrifos et le curcumin (**uzun et al., 2013 ; benzidane, 2014**).

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVE**

## 5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif de cette étude consistait à étudier la toxicité induite par chlopyrifos (CPF) (20mg/kg administré par voie orale) au niveau hépatique, rénal, thyroïdien ; hématologique et neurocomportementale en utilisant des tests spécifiques (OP, EPM, let la boîte claire/obscur), et à prouver l'effet protecteur ou préventif du curcuma longa (CUR) (80mg/kg administré par voie orale) contre cette toxicité.

En effet, le CPF influence tous les paramètres étudiés, il cause augmentation au niveau des biomarqueurs de la lésion hépatique (ALAT et ASAT), et rénale (créatinine ; urée), une diminution du taux des protéines, des paramètres hématologique (GB, GR, Hb, PLT), une diminution des paramètres hormonaux (FT3, FT4) et une augmentation de TSH.

Parallèlement, le traitement des rats par la curcumine en présence de CPF ramené tous les marqueurs biochimiques, hématologiques et hormonaux à des niveaux proches ou on peut même dire les mêmes à ceux obtenus chez les rats témoins.

Nos résultats ont clairement mis en évidence un comportement anxieux chez les groupes ayant reçu le CPF, tandis que la plupart du temps, on a observé une amélioration du comportement chez les groupes traités avec de la curcumine.

Les résultats obtenus dans cette étude et ceux provenant d'autres travaux cités dans ce manuscrit suggèrent fortement que la curcumine pourrait constituer une solution bénéfique en cas d'intoxication par le CPF. Son intégration potentielle dans les protocoles thérapeutiques pour les personnes exposées aux pesticides offre une perspective intéressante, en particulier en raison de son absence présumée d'effets secondaires et de son rôle possible en tant qu'antidote contre la toxicité du CPF.

Afin de consolider ces observations, des recherches futures pourraient être envisagées pour approfondir notre compréhension.

- Premièrement, il serait judicieux d'évaluer la toxicité de la curcumine sur une période plus étendue, en explorant diverses doses afin de déceler d'éventuels effets nocifs sur les rats.
- De plus, des analyses histologiques des organes pourraient être entreprises pour localiser précisément les dommages tissulaires induits par l'exposition au pesticide.
- Parallèlement, il serait intéressant de poursuivre les investigations sur le mécanisme d'action du pesticide *in vivo*, en réalisant des études plus approfondies, notamment une étude de génotoxicité. Enfin, une évaluation des effets du CPF sur le fonctionnement cérébral et son lien potentiel avec diverses affections neurologiques telles que Parkinson, l'autisme et Alzheimer pourrait être approfondie. Cette analyse pourrait être complétée par une évaluation du système immunitaire à travers le dosage des cytokines, incluant les interleukines IL-1 et IL-2 ainsi que le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ . Ces approfondissements permettraient

une compréhension plus holistique des implications de la curcumine dans le contexte de l'intoxication par le CPF.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### A

**Abed N., Alkalby J. (2018).** Ameliorative effect of pumpkin seed oil on alterations in thyroid gland functions induced by chlorpyrifos in adult male rats. *Basrah Journal of Veterinary Research*, 17(3): 307- 318.

**Abou-Donia M.B., Khan W.A., Dechkovskaia A.M., Goldstein L.B., Bullman S.L., Achour S., Khattabi A., Rhalem N., Ouammi L., Mokhtari A., Soulaymani A., Soulaymani Bencheikh R. (2011).** L'intoxication par les pesticides chez l'enfant au Maroc : profil épidémiologique et aspects pronostiques (1990-2008). *Santé Publique*. 23 :195-205.

**Al-Amoudi W. M. (2013).** Curcumin Ameliorates Nephrotoxicity And Histopathological Alterations Induced By Chlorpyrifos In Albino Rats. ISSN: 0976-7134 & E-ISSN: 0976-7142, Volume 3, Issue 1, pp.-64-69.

**Albasher G., Almeer R., Alarifi S., Alkhtani S., Farhood M., Al-Otibi F., Alkubaisi N., Rizwana H.(2019).** Nephroprotective Role of Beta vulgaris L. Root Extract against Chlorpyrifos-Induced Renal Injury in Rats. Article ID 3595761, 9 pages.

**Andreescu S., Barthelmebs L., Marty J.L. (2002).** Immobilisation of AChE on screen-printed electrodes; Comparative study between three immobilisation methods; Applications to the detection of organophosphorus insecticides. *Anal. Chim. Acta.*, 464: 171-180.

**Aprea C., Strambi M., Novelli M. T., Lunghini L and Bozzi N. (2000).** Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect.* 108: 521–525.

**Arrant AE., Jemal H., Kuhn CM. (2013).** Adolescent male rats less sensitive than adults are to the antigenic and serotonin releasing effects of fenfluramine. *Neuropharmacology* 65:213-22.

### B

**Bairamian D. (2018).** Rôle du GPR120 microglial dans la neuro-inflammation et le comportement anxio-dépressif. Mémoire de magistère, Université de Montréal, 74p.

**Bakke J.E., Price C.E. (1976).** Metabolism of O,O-dimethyl-O- (3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate in sheep and rats and of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in sheep. *J. Environ. Sci. Health B*. 11:9–22.

**Bakke J.E., Feil V.J., Price C.E. (1976).** Rat urinary metabo-lites from O,O-diethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphoroth-ioate. *J. Environ. Sci. Health Bull.* 3:225–230.

**Baldi I., Cantagrel., Lebaillyl A. (2003).** Association between Parkinson's disease and exposure to

pesticides in south western France. *Neuroepidemiology*. 22: 305-10.

**Bazzi L.H. (2010).** Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture de l'haricot vert dans la région de Souss Massa. Thèse de doctorat en science, spécialité Environnement. Université Ibn Zohr : Ecole nationale des sciences appliquées Agadir. 139p

**BenAhmed A. (2016).** Etude de l'activité anxiolytique de l'extrait pib001 chez la souris. Mémoire de master, Université d'Antananarivo, 39p.

**Benziane A D. (2014)** Effet d'un régime enrichi en chlorpyrifos chez le rat Wistar: étude de l'activité enzymatique des cholinestérases comme indicateur biologique. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master en biologie université du Tlemcen.

**Benzidane Ch. (2012).** Effet toxique des résidus des pesticides utilisés sur la flore de la région de Sétif. Mémoire Pour obtenir le diplôme de Magister université du Sétif.

**Benzidane. C., Dahamna.S., Bouharati. (2014).** Toxicité induite par un insecticide organophosphore sur la variation de quelques paramètres hématologique et histo-pathologique chez le rat. *cipam zarzis-tunisia* : 17-20 t1p 9.

**Bessaguet F., Desmoulière A. (2020).** Les reins. Elsevier Masson SAS.

**Biljana A., Safiyya MA., Sin Eng C. (2008).** Interethnic variability of plasma paroxonase (PON I) activity towards organophosphates and PON 1 polymorphisms among Asian populations: A short review. *md Health* ; 46 :309- I 7.

**Bismuth C. (1993).** Armes chimiques, description et risques toxiques. *Reanim Urg*. 2 :625- 33.

**Bliefert C., et Perraud R. (2001).** Chimie de l'environnement : air, eau, sols, Déchets. 2<sup>ème</sup> éditions Paris, De Boeck Université. 478p.

**Bouziani M. (2007).** L'usage immodéré des pesticides: De graves conséquences sanitaires. *Santé maghreb. Le guide de la médecine et de la santé*. 2007; pp8.

**Braquenier J.B. ( 2009).** Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1. Thèse de Doctorat. 181p.

**Brown T. P., Rumsby P. C., Capleton A. C., Rushton L., Levy L. S. (2006).** Pesticides and Parkinson's disease--is there a link. *Environ Health Perspect*. 114(2) 156-164.

**Burtis C., Ashwood E., Bruns D. (2005).** *Tietz textbook of clinical chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC : Saunders.

## C

- C. (2021).** Alimentation, nutrition et régimes. STUDYRAMA.
- Calvet R., Barriuso E., Bedos C., Benoit P., Charnay M.P. Coquet Y. (2005).** Les pesticides dans le sol, Conséquence agronomique et environnementales. ed. France Agricole. 637 p
- Capkin E., Altinok I., Karahan S. (2006).** Water quality and fish size affect toxicity of endosulfan, an organochlorine pesticide, to rainbow trout. Chemosphere. 64: 1793–1800.
- Carole P. (1995).** curcuma longa L (Zingibéracées). Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie .université de limoges.
- Chen W., Yuan L., Xue R., Li Y.F., Su R.B., Zhang Y.Z., Li J. (2011).** Repeated exposure to chlorpyrifos alters the performance of adolescent male rats in animal models of depression and anxiety. NeuroToxicology 32 355–361.
- Choi G.Y., Kim H.B., Hwang E.S., Lee, S., Kim M.J., Choi, J.Y., Lee S.O., Kim S.S., Park J.H. (2017).** Curcumin alters neural plasticity and viability of intact hippocampal circuits and attenuates behavioral despair and COX-2 expression in chronically stressed rats. Mediators of inflammation.
- Claire P. (2012).** Gingembre et curcuma.GroupeEyroller, ISBN : 978-212-55419-9.
- Cochran R.C. (2002).** Appraisal of risks from nonoccupational expo-sure to chlorpyrifos. Regul. Toxicol. Pharmacol.35:105–121.
- Colin F. (2000).** Approche spatiale de la pollution chronique des eaux de surface par les produits phytosanitaires Cas de l'Atrazine dans le bassin versant de Sousson (Gers, France). Unité mixte Cemagref-ENGREF "Structure des systèmes spatiaux" .233p.
- Costa L.G. (2006).** Current issues in organophosphate toxicology. Clin Chim Acta. 366: 1-13.
- Cotonat J. (1996).** La toxicologie. Presses universitaires de France, Paris. 127p.
- Couteux A., Salaün C. (2009).** Index phytosanitaire ACTA 2009. 45ème édition. Association de Coordination Technique Agricole. MAME.
- CPP. (2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection. 47p.

## D

**Dafri F., Lahdiri N. (2018).** Effet du chlorpyrifos sur la neurophysiologie murine. Mémoire de Fin de Cycle En vue de l'obtention du diplôme master. Université Abderrahmane MIRA de Bejaia.

**Danielle F. (2016).** « La dépression soignée par un antidépresseur naturel puissant : La curcumine », [En ligne], [<http://www.dforcari.fr/la-depression-soignee-par-un-antidepresseur-naturel-puissant-la-curcumine/>].

**Dantzer R., C O'Connor J., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W.(2008).** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*; 9(1):46-56.

**De Ritis F., Coltorti M., Giusti G. (1955).** Transaminase activity of the blood in viral hepatitis. *Boil Soc ItalBiolSper*1955; 31: 394-396

**Desousa Tomaz V., Chaves Filho AJM., Cordeiro RC., Jucá PM., Soares MV R., Barroso PN., Macedo DS. (2020).** Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro-and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders* 268: 188 200.

**D'Hooge R., De Deyn P.P. (2001).** Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*, 36(1): 60-90.

**Doumas BT. (1971).** *Clin Chim.Acta*; 31: 87-96

**Duramad P., Tager I.B., Holland N.T. (2007).** Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies. *Toxicology (Letters)*. 172 (1-2): 48-49.

## E

**Eaton D.L., Daroff R.B., Autrup H., Bridges J., Buffler P., Costa LG., Coyle J., McKhann G., Mobley WC., Nadel L., Neubert D., Schulte-Hermann R., Spencer PS. (2008).** Review of the Toxicology of Chlorpyrifos With an Emphasis on Human Exposure and Neurodevelopment. *Critical Reviews in Toxicology*. 38 (2): 1–125.

**EEA., WHO E. (2002).** Children's Health and Environment: A review of evidence. Environmental issue report. No 29. 223p

**EL Bakouri H. (2006).** Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des substances organiques naturelles. These de doctorat. Université Abdelmalel Essaadi, faculté des sciences et techniques. Tanger. 203p.

**El-Kerdasy HI., Elsayed AM., Mousa HR. (2021).** The Egyptian Journal of Hospital Medicine Vol. 83, Page 824-830.

**Ennaceur A., Michalikova, S., Chazot, P. L. (2006).** Models of anxiety: responses of rats to novelty in an open space and an enclosed space. *Behav Brain Res* 171, 26-49.

**Estanislau C., Morito S. (2005).** Prenatal stress produces more behavioral alterations than maternal separation in the elevated plus-maze and in the elevated Tmaze. *Behav Brain Res*; 163:70 7.

## F

**Ferreira A., Petretti C., Vasina B. (2015).** Biologie de l'alimentation humaine : Tome 1 (Vol. 1). Studyrama.

**Filipov N. M., Pinchuk L. M., Boyd B. L., Crittenden P. L. (2005).** Immunotoxic effects of short-term atrazine exposure in young male C57BL/6 mice. *Toxicol Sci.* 86(2) : 324- 332.

**Fillatre Y. (2011).** Produits phytosanitaires : Développement d'une méthode d'analyse multi-résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique. Université ANGERS, Ecole doctorale : Matières, molécules, matériaux des pays de Loire. 267p.

**Fournier M., Friborg J., Girard D., Mansour S., Krzystyniak K. (1992).** Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice. *Toxicol. Lett.* 60(3): 263-274.

**Fourrier C. (2016).** Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation. Médecine humaine thèse de doctorat. Université de Bordeaux, Français, 289p.

## G

**Garrido F, A., Martinez Vidai J.L., Lépez Lôpez T., Cortés A S., Martfnez S 1., J. Chrom. A(2004).** 1048 199-206.

**Gérin M., Gosselin P., Cordier S. (2003).** Environnement et santé publique fondements et pratique. Edition Tec & Doc, Edisem.1023p.

**Goldner W., Sandler D., Yu F. (2010):** Pesticide use and thyroid disease among women in the agricultura health study. *Am. J. Epidemiol.*, 171: 455-464.

**Gomes A. (2019).** Agomelatina em ratas : efeitos sobre comportamentos relacionados à ansiedade à luz do seu efeito antidepressivo. Thèse de Magister, Université de Federal Do Rio Grande Do Norte, 71pages.

**Göpfert N E. (1999).** The effect of chelidonium- and turmeric root extract on upper abdominal pain due to functional disorders of the biliary system. Results from a placebo-controlled double-blind study.

## H

**Hancock D. B., Martin E. R., Mayhew G. M., Stajich J. M., Jewett R., Stacy M. A., Scott B. L., Vance J. M., Scott W. K. (2008).** Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol.* Vol. 8, n°6. doi: 10.1186/1471-2377-8-6.

**Handley SL., Mithani S. (1984).** Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a Maze exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 327, 1-5.ola.

**Hassan A., Aliyu M.M. (2021).** Effect of Combined Carbimazole and Curcuma longa Powder in Human Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroperoxidase Antibody in Hyperthyroidism.

**Huang Z., Zhong XM., Li ZY., Feng CR., Pan AJ., Mao QQ. (2011).** Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neuroscience letters* 493:145-148.

**Hughes D.N., Boyer M.G., Papst M.H., Fowle C.D., Rees G.A.V., Baulu P. (1980).** Persistence of three organophosphorus insecticides in artificial ponds and some biological implications. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9: 269.

## I

**INERIS. (2006).** Données technico-économiques sur les substances chimiques en France, Chlorpyrifos (Chlorpyrifos-Ethyl), Responsable de Programme : J.M. Brignon, Expert ayant participé à la rédaction : A.Gouzy. <http://www.ineris.fr/substances/fr/>

**INSERM. (2013).** Pesticides, effets sur la sante [« Pesticide Health Effets »]. *Collective Expertise collection, INSERM, Paris.* <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-lasante-une-expertise-collective-de-l-inserm>.

## J

**Johnson T. N. (2003).** The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology.* 192: 37-48.

**Jourdan J.P. (2016).** Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Caen.

**Juranka J.S (2006).** Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review* Volume 14.

## K

- Kalender Y., Kayaa S., Durakb D., Uzun F.G., Demira F. (2012).** Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 33.141-148.
- Kalender S., Uzun F.G., Durak D., Demir F., Kalender Y. (2010).** Malathion-induced hepatotoxicity in rats: the effects of vitamins C and E. *Food Chem. Toxicol*, 48, 633-638.
- Kamath V., Rajini P.S. (2007).** Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rats subjected to dimethoate intoxication. *Toxicology* 231.137–146.
- Kamel F., Hoppin J. A. (2004).** Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect.* 112(9): 950-958.
- Karina J., Souza K., Alberton O. (2019):** Thyroid-disrupting effects of chlorpyrifos in female Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(3):1-7
- Khokhar J.Y., Tyndale R.F. (2012).** Rat Brain CYP2B-Enzymatic Activation of Chlorpyrifos to the Oxon Mediates Cholinergic Neurotoxicity. *Toxicological Sciences*. 126(2): 325–335.
- Kidd H., James DR. (1991).** *Le Manuel d'Agrochimique* (3e éd.). Société Royale des Services d'Information de Chimie: Cambridge; 3-4.
- Kulkarni S.A., Dhir A. (2010).** An Overview of Curcumin in Neurological Disorders. *Indian J Pharm Sci.* 72(2): 149–154.

## L

- Landrigan P. J., Kimmel C. A. (2004).** Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environmental Health Perspectives*. 112 (2): 257-265.
- Lee B., Lee H. (2018).** Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems. *Evid. Based Complement. Altern.*, 1-12.
- Leonardo E. D., Hen R. (2008).** Anxiety as a developmental disorder. *Neuropsychopharmacology* 33, 134-140.
- Levine S.L., Oris J.T. (1999).** Enhancement of acute parathion toxicity to fathead minnows following pre-exposure to Propiconazole, pesticide biochemistry and physiology. 65: 102-109.
- Lister R. G. (1987).** The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185.
- Lopresti A.L., Maes M., Maker G.L., Hood S.D., Drummond P.D. (2014).** Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders* 167. 368–375.

**Lotti M. (1995).** Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. Clin. Chem. 41(12): 1814-1818.

**Loyant L. (2017).** Neurotoxicite developpementale du chlorpyrifos via le systeme endocannabinoïde : effets comportementaux chez le rat. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Veterinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE. 112p.

**Lu C., Barr D. B., Pearson M. A., Waller L.A. (2008).** Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. Environ Health Perspect. 116(4): 537-542.

**Lu C., Toepel K., Irish R., Fenske R.A., Barr D.B., Bravo, R. (2006).** Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. Environ Health Perspect. 114(2); 260-263.

**Lu S.C. (1999).** Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. The FASEB Journal. 13: 1169 – 1183.

## **M**

**Ma T., Chambers J.E. (1994).** Kinetic parameters of desulfuration and dearylation of parathion and chlorpyrifos by rat liver microsomes. Food Chem Toxicol. 32(8):763-7.

**Marcheterre L., Choudhry G., Webster G. (1988).** Environmental Photochemistry of Herbicides. Reviews of Environmental Contaminations and Toxicology. 103: 61-126.

**Marinovich M., Ghilardi F., Galli C.L. (1996).** Effet of pesticide mixtures on in vitro nervous cells: Comparison with single pesticides. Toxicology. 108: 201-206.

**Marjana R.S., Susan F. F. (2018).** Efficacy of curcumin for age-associated cognitive decline: a narrative review of preclinical and clinical studies.

**Marlière F. (2001).** Pesticides dans l'air ambiant. Rapport INERIS DRC 01-27138-AIRE N°801.182p.

**Matozzo V., Tomei A., Marin M.G. (2005).** Acetylcholinesterase as a biomarker of exposure to neurotoxic compounds in the clam *Tapes philippinarum* from the Lagoon of Venice. Mar. Pollut. Bull. 50: 1686–1693.

**Merhi M. (2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse doctorat de l'université de Toulouse. Ecole doctorale : SEVAB. 140p.

**Meyer A., Chrisman J., Moreira J.C., Koifman S. (2003).** Cancer mortality among agriculture workers, from Serrana Region. State of Rio de Janeiro Brazil. Environmental Research. 93: 264-271.

**Montgomery KC. (1955).** The relation on skip between fear induced by novel stimulation exploratory behaviour .J.Comp. Physio.48 :254-260.

**Mueller R.F., Hornung S., Furlong C.E., Anderson J., Giblett E.R., Motulsky A.G. (1983).** Plasma paraoxonase polymorphism: A new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies. *Am.J. Hum. Genet.* 35:393–408.

**Multigner L. (2005).** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, risques & santé.* 4(3): 187-194.

**Murray R., Kaplan A. (1984).** Alanine aminotransferase. *Clinical chemistry.* Toronto, Canada: The C.V. Mosby Co. St Louis. Princeton : 1088-1090.

**Murray R., Kaplan A. (1984).** Aspartate aminotransferase. *Clinical chemistry.* Toronto, Canada: The C.V. Mosby Co. St Louis. Princeton: 1112-1116.

## N

**Ncibi S., Othman M.B., Akacha A., Krifi M.N., Zourgi L. (2008).** Opuntia ficus indica extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. *Food Chem. Toxicol.* 46, 797–802.

**Newman DJ., Price CP. (1999).** Renal function and nitrogen metabolites. *Clinical chemistry.* 3ème Ed. Burtis CA et Wood ER, Philadelphia, p: 1204.

**Nita C W. (2004).** Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*).

## O

**OMS : Organisation Mondiale de la Santé. (2010).** Prévenir la maladie grâce à un environnement sain.

**Onaivi E.S., Green M.R., Martin B.R. (1990).** Pharmacological characterization of cannabinoids in the Elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 253:1002-1009.

**Onil S., Louis ST., Pierre D., Eric L., Guy G. (2002).** Pesticides en milieu agricole Caractérisation de l'exposition des travailleurs et évaluation des délais de réentrée. Dépôt légal Bibliothèque nationale du Québec.

**Otoni EB. (2000).** EthoLog 2.2 : A tool for the transcription and timing of behaviour observation sessions. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* ; 32 (3) : 446-449.

## P

**Patin V., Lord B., Vincent A., Caston J. (2005).** Effect of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats *Dev Brain Res* 160: 265-74.

**Pellow S., Chopin P., File SE., Briley M. (1985).** Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods* 14(3), 149-167. *Pharmacology*; 33: 134-140.

**Petterino C., Argentino-Storino A. (2006).** Clinical chemistry and haematologyhistorical data in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. *Exp. Toxicol. Pathol*, 5, 213–219.

**Pharmacol. Biochem Behav. (1989).**32 (3): 777-785.

**Poet T. S., Wu H., Kousba A. A., Timchalk C. (2003).** In vitro rat hepatic and intestinal metabolism of the organophosphate pesticides chlorpyrifos and diazinon. *Toxicol Sci.* 72: 193-200.

## R

**Rauh V.A., Garcia W.E., Whyatt R.M., Horton M.K., Barr D.B., Louis E.D. (2015).** Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. *Neurotoxicology*. 51:80-6.

**Ravindranath., Nanjundiah C.S. (1980).** Absorption and tissue distribution of curcumin in rats.

**Rebai R. (2017).** Corrélations entre le comportement dépressif, le profil lipidique et les paramètres du stress oxydatif au cours du diabète expérimental .*Biochimie Appliquée*. Thèse de Doctorat, Université des Frères Mantouri Constantine, Algérie, 76p.

**Richardson R.J., Makhaeva GF. (2014).** Organophosphorus Compounds. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier Inc., Academic Press. p. 714–9.

**Ross J.H., Driver J.H., Lunchick C., Wible C., Selman F. (2006).** Pesticide exposure monitoring databases in applied risk analysis. *Rev Environ Contam Toxicol*. 186: 107-32.

**Rowe A. M., Brundage K. M., Barnett J. B. (2007).** In vitro atrazine-exposure inhibits human natural killer cell lytic granule release. *Toxicol Appl Pharmacol*. 221(2): 188- 179.

**Roy V. (2002).** Contribution à l'étude de conduites émotionnelles chez le rat : utilisation du handling prostratalet et de l'approche ethoexperimental du comportement, these de doctorat universite de Rouen, France.

## S

**Samuel O. (2001).** Réflexion sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain, Mémoire présenté au groupe de réflexion sur les pesticides en milieu urbain. Institut national de la santé publique du Québec. 22p.

**Samuel O., Michaud L. (2000).** Utilisation de pesticides en milieu urbain : risques à la santé et alternatives, Bulletin d'information toxicologique. Institut national de la santé publique du Québec. 6(2): 5-11.

**Samuel O., St-Laurent L. (2001).** Direction de la toxicologie humaine, Institut national de santé publique du Québec, Publication de l'IRSST, Rapport RG-273, 87 pages.

**Sanghi R., Pillai M.K., Jayalekshmi T.R., Nair A. (2003).** Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum. Exp. Toxicol*. 22:73–76.

**Sarker**corresponding **M.R., Franks S.F. (2018).** Efficacy of curcumin for age-associated cognitive decline: a narrative review of preclinical and clinical studies.

**Saulsbury M.D., Heyliger S.O., Wang K., Johnson D.J. (2009).** Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells. *Toxicology*. 259: 1–9.

**Saunders, M., Fox D., Salisbury C., Strokes V., Palmer A., Preece, A. (2004).** Placental transfer and foetal uptake of pesticides. *Toxicology and applied pharmacology*. 197(341).

**Saunders M. (2012).** Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health*. 11 (1) S5.

**Scheunert I. (1992).** Transformation and degradation of pesticides in soil, Springer-Verlag, Berlin. 125p.

**Schrack D., Coquil x., Ortar A., Benoît M. (2009).** Rémanence des pesticides dans les eaux issues de parcelles agricoles récemment converties à l'Agriculture Biologique. *Innovations Agronomiques*. 4 : 259-268.

**Shabbir F., Patel A., Mattison C., Bose S., Krishnamohan R., Sweeney E., Sandhu S., Nel W., Rais A., Sandhu R., Ngu N, Sharma S. (2013).** Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depressio

**Shady A., El-Deen F. (2010).** Effect of chlorpyrifos on thyroid gland of adult male albino rats. *Egypt J. Histology*, 33(3): 441-450.

**Stapleton A.R., Chan V.T. (2009).** Subtoxic chlorpyrifos treatment resulted in differential expression of genes implicated in neurological functions and development. *Arch Toxicol*. 83: 319-33.

**Steeve T., Pascal R., Guy L. (2013).** Neurotoxicité des pesticides quel impact sur les maladies neurodégénératives? *médecine/sciences* n° 3, vol. 29, mars 2013. DOI : 10. 1051/medsci/2013293013.

**Stéphanie T. (2006).** Les pesticides en milieu agricole : état de la situation environnementale et initiatives prometteuses. Direction des politiques en milieu terrestre, Service des pesticides, Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs. 90 p.

## **T**

**Terry V., Stone J.R., Buccafusco J.D., Sickles D.W., Sood J.J., Prendergast M.A. (2002).** Repeated Exposures to Subthreshold Doses of Chlorpyrifos in Rats: Hippocampal Damage, Impaired Axonal Transport, and Deficits in Spatial Learning. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 305, no. 1. DOI: 10. 1124/jpet. 102. 041897. <http://jpet.aspetjournals.org>.

**Theus S. A., Lau K. A., Tabor D. R., Soderberg L. S., Barnett J. B. (1992).** In vivo prenatal chlordane exposure induces development of endogenous inflammatory macrophages. *J. Leukoc Biol*. 51(4): 366-372.

**Thomas L. (1998).** Clinical laboratory diagnostics. 1ère Ed. TH Books verlagsgesellschaft, Frankfurt, pp:7-374.

**Timchalk C., Nolan R.J., Mendrala A.L., Dittenber D.A., Brzak K.A., Mattsson J.L. (2002).** A Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model for the organophosphate insecticide chlorpyrifos in rats and humans. *Toxicol Sci* ;66(1):34-53.

**Timchalk C., Poet T.S., Kousba A.A. (2006).** Age-dependent pharmacokinetic and pharmacodynamic response in preweanling rats following oral exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. *Toxicology*. 220:13–25.

**Tomlin C.D.S. (2006).** The Pesticide Manual. 13th edition. British Crop Protection Council, Surrey, UK. 697-698.

**Torres C., Escarabajal M. D. (2002).** Validation of a behaviora recording utomated system in the elevated plus-maze test. *Life Sciences*. 70: 1751-1762.

## U

U.S. Environnemental Protection Agency. Registration Standard. (1989).

**Uzun F.G., Kalender Y. (2013).** Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*. 55: 549–556.

## V

**Van Balen E. (2006).** Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain. *Occup. Environ. Med.* 63 (10): 663-668.

**Van Der Werf H. (1996).** Assessing the impact on the environment. *Agriculture, Ecosystems and Environment*. 60: 81-96.

**Vas C.J., Pinto C., Panikker D., Noronha S., Deshpande N., Kulkarni L., Sachdeva S. (2001).** Prevalence of dementia in an urban Indian population.

## W

**Wang Y., Chen L., Wang C. (2017):** Association between organophosphate pesticide exposure and thyroid hormones in pregnant women. *Epidemiology*, 28: 35-40.

**Wendt-Rasch L., Van den Brink P.J., Crum S. J. H., Woin P. (2004).** The effects of a pesticide mixture on aquatic ecosystems differing in trophic status: responses of the macrophyte *Myriophyllum spicatum* and the periphytic algal community», *Ecotox Environ, Safe*. 57: 383–398.

**Whalen M. M., Bommanna G., Loganathan, Yamashita N., Saito T. (2003).** Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by triazine and carbamate pesticides. *Chemico-Biological Interactions*. 45(3): 311-319.

**WHO (2023).** Depressive disorder (depression).

**Whyatt R.M., Camann D., Perera F.P., Rauh V.A., Tang D., Kinney P.L., Garfinkel R., Andrews H., Hoepner L., Barr D.B. (2005).** Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 206:246–254.

**Whyatt R.M., Garfinkel R., Hoepner L.A., Holmes D., Borjas M., Williams M.K., Reyes, A., Rauh V., Perera F.P., Camann D.E. (2007).** Within- and between-home variability in indoor-air insecticide levels during pregnancy among an inner-city cohort from New York city. *Environ. Health Perspect.* 115 (3): 383–389.

**Worek F., Koller M., Thiermann H., Szincz L. (2005).** Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology.* 214: 182-9.

## Y

**Yildirim B., Ozugurlu F., Sahin S., Ozyurt H., Atis O., Akbas A., Akturk Y. (2010).** Ozdemir M, Sahin D, Bulut Y, Etikan I and Murat Firat M. Association between elevated aminotransferase levels and the metabolic syndrome in Northern Turkey. Volume 9, Issue 2, Pages 161-165.

## SITE WEB

Carbimazole : substance active à effet thérapeutique. (s. d.). VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carbimazole-799.html>

Des effets indésirables liés à la consommation de compléments. (2022, 29 juin). Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/des-effets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-du>

Hershman, J. M. (2022, 18 novembre). Thyroïdite d'Hashimoto. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-la-thyro%C3%AFde/thyro%C3%AFdite-d-hashimoto>

Hyperthyroïdie - symptômes, causes, traitements et prévention. (s. d.). VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hyperthyroidie.html>

Hypothyroïdie - symptômes, causes, traitements et prévention. (s. d.). VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html>

Nutra, D. (2022, 18 juillet). Turmeric for Thyroid Function : Is Curcumin Good for Hypothyroidism Divinity Nutra. <https://divinitynutra.com/health/turmeric-for-thyroid/>

## **ANNEXES**

## **PUBLICATION**

# Preventive Effect of Cucurumin Longa against Chlorpyrifos Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Wistars Rats

Memouni Rouya<sup>1</sup>, Ferhati Habiba<sup>1</sup>, Chouba Ibtissem<sup>1</sup>, Rouag Faiza<sup>1</sup>, Boussena Mabrouk<sup>1</sup>, Berrehail Chems<sup>1</sup>

Applied Neuroendocrinology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar Annaba University, Algeria<sup>1</sup>



**ABSTRACT**— The present study aims to evaluate the acute toxicity of chlorpyrifos (CPF) (an organophosphorus pesticide) on the hepatic and renal functions through the analysis of biochemical parameters (ASAT, ALAT, ALBUMIN, TOTAL PROTEIN, BLOOD UREA and BLOOD CREATININE) which indicate the presence or absence of a disorder or level of these last. As a therapy, we chose to evaluate the therapeutic potential (preventive effect) of a natural antioxidant: curcuma longa (SIGMA-ALDRICH product), a yellow-orange powder dissolved in corn oil. The study was conducted on female wistar rats (n=40), which were given a dose of 20mg/kg CPF by gavage for 3 weeks, and following this exposure significant changes in biochemical parameters were observed. Turmeric was administered orally (gavage) at a dose of 80mg/kg dissolved in 1ml/kg of corn oil 3h before administration of chlorpyrifos. After administration of chlorpyrifos, a regularisation of biochemical parameters was observed, indicating that turmeric has a rapid and remarkable therapeutic effect on physical health, and that it acts as a defence against hepatotoxicity and nephrotoxicity.

**KEYWORDS:** Chlorpyrifos, curcumin, hepatotoxicity, nephrotoxicity, Wistar rats.

## 1. Introduction

Pesticides are widely used in the world and in our country to destroy pests in agriculture and to obtain quality products. While pesticides used in agricultural control may result in increased product by destroying target organisms, they may also cause damage to non-target living things [1]. In our study we chose to study chlorpyrifos; which belongs to the family of organophosphate insecticides. The latter are widely used in agriculture, in the home, in gardens and in veterinary medicine. They account for about 50% of global insecticide use. Exposure to organophosphates through multiple routes can result in severe toxicity to human and animal health. Organophosphate insecticides are widely used in agriculture, in the home, in gardens and in veterinary medicine. They account for about 50% of global insecticide use. Exposure to organophosphates through multiple routes can result in severe toxicity to human and animal health [2]. Among organophosphates, chlorpyrifos is one of those that cause extensive liver and kidney dysfunction [3].

Many studies have reported the ability of medicinal plant extracts and phytochemicals as phytotherapeutic agents [4], so that nowadays herbal medicines are used in various diseases. Recent studies have shown that some plants, including black cumin, saffron, barberry and green tea have antidotal or protective effects against toxic agents in different tissues [5]. Turmeric (*Curcuma longa* [syn *Curcuma domestica*]) is a member of the ginger family (Zingiberaceae), and is an acacile-leaved (stemless) perennial plant with large lanceolate leaves, and pale yellow tubular flowers that emerge from a fleshy tuberous rhizome (underground stem), which gives it its medicinal properties [6]. It has been reported that *C. longa* extract is kidney

## **COMMUNICATIONS**



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 20 Aout 1955 Skikda

Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie



## ATTESTATION DE PARTICIPATION

Séminaire National de Biodiversité, Biologie Médicale et Ecotoxicologie Environnementale  
Skikda le 30\_31 octobre 2019

Le Président du Séminaire National de Biodiversité, Biologie Médicale et Ecotoxicologie Environnementale, atteste que:

Mme.: **MEMOUNI ROUYA**

A présentée une communication ***Affichée*** intitulée

**L'HEPATOTOXICITE D'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN (CHLORPYRIFOS) ET L'EFFET PROTECTEUR DU CURCUMA**

**LONGA (TURMERIC) CHEZ LE RAT WISTAR.**

Co-auteurs : TAHRAOUI ABDELKERIM, FERHATI HABIBA

Université 20 Aout-1955-Skikda-  
Faculté des sciences  
Département des Sciences de la Nature et de la Vie  
Séminaire National de Biodiversité, Biologie Médicale  
Et Ecotoxicologie Environnementale  
SNBBMEE-2019  
Dr: LAIB M...

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ LARBI TEBESSI – TEBESSA –  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



## *Attestation de Participation*

Le comité d'organisation de la première journée scientifique sur la Biologie des Plantes Médicinales, tenue à Tébessa le 22 janvier 2020, atteste par la présente que **MEMOUNI Rouya** a participé à cette manifestation par une communication affichée intitulée : « La néphrotoxicité d'un perturbateur endocrinien (chlorpyrifos) via les paramètres renaux et l'effet protecteur du curcuma chez le rat Wistar »

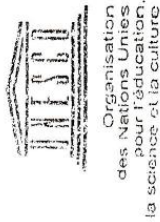
Co-auteurs: **TAHRAOUI Abdelkerim, FERHATI Habiba**

Président de la journée  
Dr. Samira BOUSSEKINE





Association nationale Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et  
Développement Durable  
Affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie  
Conservatoire national des formations à l'environnement



## ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président de la 1<sup>ère</sup> journée nationale sur «Analyse de Cycle de Vie, Eco-Conception, Eco-Education, Eco-Innovation au service du développement durable », Organisée le 11 Février 2020, par l'Association nationale, Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et Développement Durable (ANEADD) affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie en partenariat avec le Conservatoire national des formations à l'environnement (CNFE), atteste que :

*MEMOUNI Rouya*

A présenté une communication *affichée* intitulée : EFFETS PROTECTEUR DU CURCUMA LONGA CONTRE LES PERTURBATIONS INDUITES PAR LE CHLOROPYRIFOS SUR LES PARAMETRES DE REPRODUCTION CHEZ LE RAT WISTAR

Co-auteurs: TAHRAOUI Abedelkrim, FERHATI Habiba

Le président de l'association



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ahmed Draïa – Adrar  
Laboratoire des Ressources Naturelles Sahariennes



## ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le Directeur du Laboratoire des Ressources Naturelles Sahariennes atteste que :

**MEMOUNI Rouya**

a présenté une Communication Orale intitulée : « **Effet protecteur du *Curcuma longa* contre l'hépatotoxicité induite par le chlorpyrifos chez le rat wistar** » lors du Webinaire Premier Séminaire National sur la Valorisation des Bio-ressources et

Environnement SNVBE'2021, tenu le 07 et 08 Avril 2021 à l'Université Ahmed Draïa – Adrar.

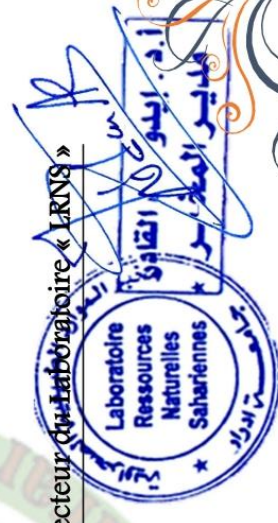
Co-auteurs : H. Ferhati, A. Tahraoui

**Président du comité scientifique**



**Dr. BOULAL Ahmed**

**Directeur du Laboratoire « LRNS »**





République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Chadli Bendjedid- El Tarf  
Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département de Biologie  
Laboratoire de Recherche sur la Biodiversité et la Pollution des Écosystèmes



جامعة الشاذلي بن جديد  
UNIVERSITÉ CHADLI BENDJEDID

## 1<sup>er</sup> Congrès international de Biodiversité, Risques Environnementaux et Santé Publique -En Ligne Via ZOOM- CIBRESP, les 07 et 08 Avril 2021

### ATTESTATION DE PARTICIPATION

La Présidente du Congrès et le Président du Comité Scientifique attestent par la présente que :

Mme/Mlle/Mr. **Memouni Rouya**, Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie

a participé au 1<sup>er</sup> Congrès international de Biodiversité, Risques Environnementaux et Santé Publique CIBRESP, En ligne - via Zoom- les 07 et 08 Avril 2021 par une communication par affiche intitulée :

« Variation de quelques paramètres hématologiques suite à l'utilisation d'un perturbateur endocrinien (chlorpyrifos) et l'effet protecteur du

*Curcuma longa (turmeric)* chez le rat *wistar* »

En collaboration avec : **Tahraoui Abedelkerim, Ferhati Habiba**

Le Président du Comité Scientifique

Pr. Nasri Hichem

Pr. NASRI Hichem

Professeur et Directeur de Recherche  
Laboratoire de Recherche Biodiversité et  
Pollution des Écosystèmes  
Faculté Sci. Université Chadli Bendjedid  
El-Tarf

La Présidente du Congrès  
Dr. Djabali Nacira

Université Chadli Bendjedid - El-Tarf

Dr. DJABALI Nacira

Présidente du 1<sup>er</sup> Congrès International de  
"Biodiversité, Risques Environnementaux et  
Santé Publique CIBRESP" En Ligne Via ZOOM  
Les 07 et 08 Avril 2021

