



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire N série:.....  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة الشهيد حمّة لخضر الوادي  
Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences

Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

### THEME

L'effet d'extrait flavonoïdique de *Camellia sinensis* et de  
la quercétine sur la neurotoxicité induit par les  
nanoparticules d'oxyde de fer (NPsFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) chez les rattes  
Wistar

Présenté Par :

HABITA Asma & NECIBE Marwa

Devant le jury composé de :

|               |                                |                              |
|---------------|--------------------------------|------------------------------|
| Président:    | Mr. KELEF Y.                   | M.A.A, Université d'El Oued. |
| Examinatrice: | M <sup>me</sup> . Mahboub N.   | M.A.A, Université d'El Oued. |
| Promotrice:   | M <sup>me</sup> . Aouimeur M . | M.A.A, Université d'El Oued. |

- Année universitaire 2016/2017-

# Remerciement

*Tout d'abord, nous remercions le DIEU, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre encadreur Melle AOUIMEUR Meriem qui a proposé le thème de ce mémoire, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son assistance et ses conseils pour assurer le succès de ce travail, pour ses efforts, son disponibilité, son soutien et son confiance.*

*Nous adressons le grand remerciement pour son enseignement Mr.DEROUCHE Samir qui a proposé ses précieux conseils, sagesse et bienveillance.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à les ingénieurs de laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie, université d'ELOUED, pour l'attention qu'elle a porté à ce travail, son support et ses encouragements . Un grand merci aussi à toute l'équipe de laboratoire de l'Hôpital Ben Amor Djilani pour ses aides et ses confiances à fin d'obtenir des bons résultats.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à Mr.khalef Ypour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire malgré ses nombreuses charges. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à Mme N. MAHBOUB d'avoir accepté d'examiner notre travail. nous tenons à lui exprimer notre grand respect.*

*Remerciement Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tout ce qui participe à la réalisation de ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.*

## Résumé

L'objectif de cette étude est l'évaluation le possible effet antidote et antioxydant de l'extrait de thé vert *Camellia sinensis* et quercétinesynthétisée chez des rattes rendus toxique par les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétique (SPION) avec une dose (150ug/kg). L'étude expérimentale est menée au laboratoire sur 20 rattes femelles de la souche *WistarAlbinose* pesant  $165 \pm 250$  grépartisse en quatre groupe de cinq rattes chacun dont le premier groupe sert de témoin, le second est un groupe des rattes contaminé par des nanoparticules d'oxyde de fer(SPION) ,le troisième est un groupe des rattes contaminé, traité par quercitine (10mg/Kg) et quatrième est un groupe des rattes contaminé, traité par *Camellia sinensis* (400 mg/kg). Le poids corporel est mesuré régulièrement. Après 36 jours de traitement, les rattes sont sacrifiés et quelques paramètres sont déterminés. L'analyse des résultats montre clairement que d'oxyde de fer a provoqué une augmentation de la concentration sérique du fer. Les résultats ont montré aussi des changements notables dans les paramètres hématologique indiquent aussi la présence d'une inflammation .En outre, d'oxyde de fer a augmenté le stress oxydatif qui traduit par une augmentation de la teneur tissulaire de malondialdéhyde (MDA), une diminution du taux du glutathion réduit (GSH) et une augmentation de l'activité de GPX et Catalase cérébrale. Aussi, les résultats ont montré clairement des altérations structurales de cerveaux avec nécrose et dégénérescences tissulaire. Le traitement par *Camellia sinensis* et quercétine à presque normaliser les paramètres biochimiques en réduisant le fer sérique (15%), avec une amélioration de l'état de stress et protection du tissu cérébrale contre les attaques radicalaires. Conformément à ces résultats nous avons proposé que un changement fonctionnel positif sur le comportement adaptatif une connectivité neuronale plus élevée dans le groupe ayant pris l'extrait de the vert, avec une absence d'effets négatifs secondaires .En ont conclusion, la présente étude suggère que le *Camellia sinensis* et quercitine un effet bénéfique contre le développement du neurodegeneratife et ces complications.

**Mots clés:** SPION, Neurotoxicité, quercétine, *Camellia sinensis*, stress oxydative.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير مضاد أكسدة مستخلص الشاي الأخضر *Camellia sinensis* وكيرسيتين لفئران معالجة بأكسيد الحديد النانوية (150 ميكغ / كغ). وقد أجريت الدراسة التجريبية في المختبر على 20 فئران إناث من سلالة وستار  $250 \pm 165$  غ، مقسمة إلى أربعة مجموعات، خمسة فئران في كل منها حيث المجموعة الأولى شاهدة، الثانية ملوثة بأكسيد الحديد، أما الثالثة هو مجموعة من الفئران الملوثة و المعالجة بالكيرسيتين (10 ملغ / كلغ) والرابعة مجموعة من الفئران الملوثة و المعالجة ب *Camellia sinensis* (400 ملغ / كلغ). يتم قياس الوزن الجسم بشكل دوري لمدة 36 يوماً . و من خلال النتائج المحصل عليها تبين بوضوح أن أكسيد الحديد تسبب في تغيرات كبيرة على مستوى الدم كما أظهرت النتائج زيادة في نسبة الحديد عند الفئران، وهذا يشير إلى وجود التهاب. بالإضافة إلى ذلك أدى أكسيد الحديد إلى زيادة في أكسدة بيروكسيد الدهون (MDA) و انخفاض معدل الجلوتاثيون المختزل (GSH) وزيادة في نشاط الكاتالاز و مضادات الأكسدة الإنزيمية (GPX) في الدماغ . وقد أظهرت النتائج بعد العلاج ب *Camellia sinensis* وكيرسيتين أدى إلى انخفاض نسبة الحديد في الدم (15٪)، و نقصان في الإجهاد التأكسدي . ووفقا لهذه النتائج لاحظنا تغيرات في السلوك الفئران يكون إيجابي عند معالجتهم بمستخلص الشاي الأخضر بدون الآثار الجانبية السلبية ، وفي الختام هذه الدراسة تظهر أن *Camellia sinensis* وكيرسيتين له تأثير مفيد من الحد من تطوير اضطرابات المخ و المضاعفاته .

**كلمات البحث:** أكسيد الحديد ، السمية العصبية، كيرسيتين، *Camellia sinensis*، الإجهاد التأكسدي .

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| AGPI                          | Des Acides Gras Polyinsaturés .                             |
| ALA                           | D-aminolévulinique.   |
| CAT                           | Catalase.   |
| COMT                          | La Catéchol O-Méthyltransférase .                           |
| DMT1                          | Des Métaux Divalents Trans-Porter-1.                        |
| DPPH                          | 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl.                             |
| DRG                           | Des Ganglions De La Racine Dorsale .                        |
| DTNB                          | Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque) ou réactif d'Ellman. |
| EDTA                          | Ethylène diamine tétra-acétique.                            |
| EGCG                          | L'épigallocatechine Gallate.                                |
| EOA                           | Espèces Oxygénées Activées.                                 |
| EPO                           | Erythropoïétine.  |
| ERN                           | Reactive Nitrogen Species.                                  |
| ERO                           | Espèces Oxygénées Réactivés.                                |
| Fe <sup>2+</sup>              | Ions Ferreux.   |
| Fe <sup>3+</sup>              | Ions Ferriques.   |
| FPN1                          | La Ferroportine .   |
| G6PD                          | Glucose-6-phosphate déshydrogénase.                         |
| GPx                           | Glutathion Peroxydase.                                      |
| GR                            | Glutathion Réductase.                                       |
| GSH                           | Glutathion réduit.  |
| GS-SG                         | Glutathion oxydé.   |
| GST                           | Glutathion-S-Transférases.                                  |
| H                             | Champ Magnétique Externe.                                   |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | Des Peroxydes D'hydrogène .                                 |
| HO                            | Hème Oxygénase.   |
| HO°                           | Les Radicaux Hydroxyde.                                     |
| HO <sup>-1</sup>              | Hème Oxygénase 1.   |
| IndSeGPx                      | La Glutathion Peroxydase Sélénium-Indépendante.             |
| IONP                          | Nanoparticules d'oxyde de fer.                              |

|  |   |
|--|---|
| IRM                                      | Imagerie par Résonance Magnétique                   |
| IRP                                      | Le Fer Régulateur Protéines .                       |
| ISO                                      | Organisation Internationale de Normalisation.       |
| JNK                                      | c-Jun N-Terminal kinases.                           |
| M  | L'aimantation.                                      |
| MAP                                      | Mitogen-Activated Protein.                          |
| Mb                                       | La Myoglobine .                                     |
| MDA                                      | Malondialdéhyde.                                    |
| Mt2                                      | La Matriptase.                                      |
| NADPH                                    | Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit. |
| NPs                                      | Les Nanoparticules.                                 |
| O <sup>2°-</sup>                         | Les Radicaux Superoxydes .                          |
| OHCl                                     | Oxydants Chlorés.                                   |
| OMS                                      | Organisation mondiale de la santé.                  |
| PAL                                      | Phosphatase Alcaline.                               |
| PBL                                      | Lymphocytes de sang périphérique.                   |
| RL                                       | Radicaux Libres.                                    |
| ROH                                      | Alcool .  |
| SeGPx                                    | La Glutathion Peroxydase Sélénium-Dépendante .      |
| SNN                                      | Paranéoplasique .                                   |
| SNS                                      | Neuronopathie Sensorielles ou Ganglionopathies .    |
| SOD                                      | Superoxyde Dismutase.                               |
| SPION                                    | Nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques. |
| TBA                                      | Thiobarbituricacid: L'acide thiobarbiturique.       |
| TC                                       | Température de Curie.                               |
| TCA                                      | Trichloroacétique.                                  |
| Tf                                       | Transferrine.                                       |
| Tfrs                                     | Récepteurs De Transferrine .                        |
| $\alpha$ Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | L'hématite .  |
| $\gamma$ -Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Maghémite .   |

## SOMMAIRE

|   |           |
|---|-----------|
| Introduction  |           |
| <b>PREMIÈRE PARTIE: SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b>          |           |
| <b>CHAPITRE I: NEUROTOXICITE &amp; STRESS OXYDATIF</b>    |           |
| I.1.le système nerveux                                    | <b>3</b>  |
| I.1.2.Compositions du cellule nerveuse                    | <b>3</b>  |
| <b>I.1.2. Compositions du cellule nerveuse</b>            | <b>4</b>  |
| I.1.3.Les Troubles de système nerveux                     | <b>5</b>  |
| I.1.4. Neurotoxicite                                      | <b>6</b>  |
| I.1.5.Agente Neurotoxiques                                | <b>6</b>  |
| I.1.6.Classification des lésions neurotoxiques            | <b>7</b>  |
| I.1.7.Nanoparticules et translocation du cerveau          | <b>8</b>  |
| I.1.8.Neurotoxicité de nanoparticule d'oxyde de fer       | <b>8</b>  |
| I.2. Le stress oxydant                                    | <b>10</b> |
| I.2.1. Définition   | <b>10</b> |
| I.2.2. Espèces réactives de l'oxygène                     | <b>10</b> |
| I.2.3.Production des espèces réactive oxygénées           | <b>10</b> |
| I.2.4. Sources des espèces réactives oxygénées            | <b>11</b> |
| I.2.5.Rôles pathologique des espèces actives de l'oxygène | <b>11</b> |
| I.2.6.Le système de défense des anti-axydants             | <b>12</b> |
| I.2.6.1.le système enzymatique                            | <b>13</b> |
| I.2.6.2 le système non enzymatique                        | <b>13</b> |
| I.2.6.3. Antioxydants d'origine végétale                  | <b>14</b> |
| <b>CHAPITRE II: Nanoparticule d'oxyde de fer</b>          |           |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>II.1. Nanoparticule d'oxyde de fer</b>                                  | <b>16</b> |
| <b>II.1 .1.Définition de nanoparticule</b>                                 | <b>16</b> |
| <b>II.1.2. Définition de nanoparticule d'oxyde de fer</b>                  | <b>16</b> |
| <b>II.1.3. Les propriétés structurales de nanoparticule d'oxyde de fer</b> | <b>17</b> |
| <b>II.1.3.1. La forme hematite</b>   | <b>17</b> |
| <b>II.1.3.2. La forme magnétite</b>  | <b>17</b> |
| <b>II.1.3.3. La forme maghémite</b>  | <b>17</b> |
| <b>II.1.4. Les propriétés magnétiques</b>                                  | <b>18</b> |
| <b>II.1.5. Oxyde de fer superparamagnetism</b>                             | <b>19</b> |
| <b>II.1.6. Synthèse de nanoparticule d'oxyde de fer</b>                    | <b>19</b> |
| <b>II.2. Toxicité de nanoparticule d'oxyde de fer</b>                      | <b>20</b> |
| <b>II.2.1. Métabolisme et protéines de fer</b>                             | <b>20</b> |
| <b>II.2.2. Régulation l'homéostasie de fer</b>                             | <b>21</b> |
| <b>CHAPITRE III: thés vert &amp; Quercétine</b>                            |           |
| <b>I.Les plantes médicinales</b>   | <b>23</b> |
| <b>I.1.Les thés vert</b>   | <b>23</b> |
| <b>I.2. Espèces botaniques</b>   | <b>23</b> |
| <b>I.3.Composition chimique des feuilles de thé vert</b>                   | <b>24</b> |
| <b>I.4.Les polyphénols du thé vert</b>                                     | <b>24</b> |
| <b>I.5.Classification des polyphénols</b>                                  | <b>25</b> |
| <b>I.5.1. Les flavonoïdes</b>  | <b>25</b> |
| <b>I.5.2. Les acides-phénols</b>   | <b>26</b> |
| <b>I.5.3. Les tannins</b>  | <b>26</b> |
| <b>I.6. Utilisation thérapeutique</b>                                      | <b>26</b> |
| <b>I.6. 1.Antioxydant</b>  | <b>26</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| I.6.2. Anti-carcinogénèse  | 26        |
| I.6.3. Stimulant du système nerveux central                                | 27        |
| I.6.4. Thermogénèse (oxydation des graisses et de la dépense énergétique)  | 27        |
| II. Quercétine   | 28        |
| II.1. Définition de la quercétine  | 28        |
| II.2. Structure de la quercétine   | 28        |
| II.3. Propriétés physiques   | 28        |
| II.4. Propriétés chimiques   | 29        |
| II.5. Pharmacocinétique et la biodisponibilité                             | 29        |
| II.6. La quercétine est Chélation des ions métalliques                     | 29        |
| <b>DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE</b>                                   |           |
| <b>CHAPITRE I: Matériel et Méthodes</b>                                    |           |
| I.1. Matériel  | 31        |
| <b>I.1.1. Matériel végétal</b>   | <b>31</b> |
| <b>I.1.1.1. Thé Vert</b>   | <b>31</b> |
| I.1.2. Extraction des flavonoïdes (fraction acétate d'éthyle et 1-butanol) | 31        |
| 1.2. Matériel animal   | 32        |
| I.1.2. Elevage et mesure du poids  | 32        |
| I.1.3. Traitement des animaux  | 32        |
| I.1.4. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes                     | 33        |
| 1.2. 4. Réactifs et produits utilisés                                      | 35        |
| 1.2.5. Matériels de laboratoire  | 35        |
| 2. Méthodes  | 36        |
| 2.1. Méthode de préparation de l'extrait                                   | 36        |
| 2.2. L'analyse phytochimiques  | 36        |
| 2.2.1. Méthode de dosage des Flavonoïdes                                   | 37        |
| 2.2.2. Effet scavenger du radical DPPH (activité antioxydant in vitro)     | 37        |
| 2.3. Dosage des paramètres biochimiques sériques                           | 38        |
| 1.3.1. Méthode de dosage de fer sérique                                    | 38        |
| 2.4. Dosage des paramètres hématologiques                                  | 38        |
| 2.5. Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatif                   | 38        |
| 2.5.1. Préparation de l'homogénats des organes                             | 38        |
| 2.5.2. Méthode de dosage des protéines tissulaires                         | 38        |
| 2.5.3. Méthode de dosage des Malondialdéhyde (MDA) tissulaires             | 39        |
| 2.5.4. Méthode de dosage de glutathion réduit (GSH) tissulaires            | 39        |

|   |    |
|---|----|
| 2.5.5. Méthode de mesure de l'activité de Glutathion S-Transférase (GSTs)   | 40 |
| 2.5.6. Méthode de dosage de l'activité enzymatique du catalase  | 41 |
| 2.9.3. Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx) tissulaires   | 41 |
| 3. Méthode d'analyse statistique  | 42 |
| <b>CHAPITRE II: Résultats</b>   |    |
| 1 Étude phytochimique et dosage de Flavonoïdes  | 43 |
| 1. 2. Quantification des flavonoïdes totaux (FVT)   | 43 |
| 1.3. Evaluation l'activité antioxydante   | 44 |
| 2. Effet de traitement par <i>Camellia sinensis</i> sur la croissance corporelle, le poids relative des organes   | 45 |
| 3. Effet de traitement par <i>Camellia sinensis</i> sur des paramètres hématologiques , biochimiques et enzymatique chez les rats contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer | 46 |
| 4. Étude des paramètres biochimiques  | 48 |
| 5. Effet de traitement par <i>Camellia sinensis</i> sur des paramètres de stress oxydant chez les rattes contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer                          | 48 |
| 6. Effet de traitement par <i>Camellia sinensis</i> sur le comportement chez les rattes contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer   | 52 |
| <b>CHAPITRE III: Discussion</b>   |    |
| Discussion.....   | 53 |
| Conclusion.....   | 65 |
| Références bibliographiques.....  | 66 |
| Annexes.....  | 85 |

## LISTE DES FIGURES

| Numéro     | Titre  | Page |
|------------|--|------|
| Figure 1   | divisions le système nerveux   | 4    |
| Figure 2   | Représentation schématique de différentes voies d'absorption intracellulaire de SPION  | 9    |
| Figure 3   | Le schéma représentatif des lésions neuronales causées par les nanoparticules (NP)   | 9    |
| Figure 4   | Représentation schématique des cibles biologiques au du processus de stress oxydant  | 12   |
| Figure 5   | Rôle central des enzymes antioxydantes dans la cascade oxydante  | 12   |
| Figure 6   | Structure cristallographiques de l'hématite, de la magnétite et de la maghémite (la boule noire est $Fe^{2+}$ , la boule verte est $Fe^{3+}$ et la boule rouge est $O_2^-$ ) | 18   |
| Figure 7   | Différentes orientations de dipôle magnétique.   | 18   |
| Figure 8   | transporte de fer (A) intestinale (B) cellulaire   | 21   |
| Figure 9   | Structure générale des flavonols   | 25   |
| Figure 10  | Effet du thé vert (polyphénols)  | 27   |
| Figure 11  | Camellia sinensis  | 31   |
| Figure 12  | Protocol expérimentale de l'étude.   | 35   |
| Figure 13  | Méthode de préparation de l'extrait  | 37   |
| Figure 14  | Valeur IC50 de <i>Camellia sinensis</i> et composé standard (acide ascorbique).  | 47   |
| Figure 15  | Variation de Paramètres Comportement chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin.   | 48   |
| Figure 16: | Variation du Poids relatif de Cerveau, chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin.   | 49   |
| Figure 17  | Paramètres hématologiques chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin.  | 51   |
| Figure 18  | Variation de la concentration sérique de Fer chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin.   | 52   |
| Figure 19  | variation des paramètres de stress oxydatif au niveau cerveaux chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin.                           | 52   |
| Figure 20  | Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte témoin.  | 54   |
| Figure 21  | Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte contaminée par l'oxyde de fer pendant 21 jours.  | 54   |
| Figure 22  | Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte traitée par Quercitine pendant 15 jours.   | 54   |

|                  |  |           |
|------------------|--|-----------|
| <b>Figure 23</b> | Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte traitée par <i>Camellia sinensis</i> pendant 15 jours. | <b>55</b> |
|------------------|--|-----------|

## LISTE DES TABLEAUX

| Numéro     | Titre  | Page |
|------------|--|------|
| Tableau 1  | exemples Agente neurotoxiques  | 6    |
| Tableau 2  | Composition chimique des feuilles de thé vert  | 24   |
| Tableau 3  | Composition de régime standard.  | 32   |
| Tableau 4  | Tests phytochimiques de l'extrait de <i>Camellia sinensis</i>  | 46   |
| Tableau 5  | Contenu en Flavonoïdes de l'extrait de <i>Camellia sinensis</i>  | 46   |
| Tableau 6  | Evaluation l'activité antioxydante dans Extrait  | 46   |
| Tableau 7  | variation de Paramètres Comportement chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux  | 47   |
| Tableau 8  | Poids initiale, Gain du poids et poids relative du cerveau chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.                               | 48   |
| Tableau 9  | Taux d'hémoglobine, nombre des globules rouges , des Lymphocyte, Monocytes et Plaquettes chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. | 50   |
| Tableau 10 | Teneurs sériques en Fer (mg/l)e chezles groupes témoins et les groupes expérimentaux .   | 51   |
| Tableau 11 | variation des paramètres de stress oxydatif chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux   | 52   |

## INTRODUCTION

La vulnérabilité du système nerveux aux effets des substances chimiques a été examinée depuis de nombreuses années sous les angles épidémiologique, toxicologique et clinique (Vincent, 2011). Le risque d'atteintes neurotoxiques constitue aujourd'hui un enjeu scientifique majeur en termes de santé publique. On se heurte à des incertitudes considérables quant à l'étendue des risques neurotoxiques directs et indirects imputables à certains agents présents dans l'environnement. Pour de nombreuses substances, on ne sait pas vraiment s'il existe des seuils de nocivité (Vallier, 1991). Le potentiel neurotoxique auquel les populations sont exposées est loin d'avoir été entièrement exploré (Pouheta, 2014). Des substances largement répandues, et que l'on a longtemps considérées comme étant d'une totale innocuité, ont révélé leur propension à la nocivité. Ce constat est exacerbé par l'augmentation de l'espérance de vie et par le vieillissement de la population, plus vulnérable aux affections neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (Pauline, 2006).

L'application des nanomatériaux et des nanotechnologies nous promet des développements et des percées scientifiques majeures qui affecteront de façon permanente le quotidien de chacun dans un avenir rapproché (Bruno, 2007). Une nanoparticule est définie comme un matériau à trois dimensions externes sur une échelle nanométrique (1-100 nm) (Arturo *et al.*, 2009). Celles-ci peuvent être confinées dans une petite structure, présenter de grandes fractions surfaciques et démontrer toute une série de phénomènes et de propriétés uniques (Alloun, 2011). Parmi eux on trouve les particules magnétiques (en particulier la magnétite) (Horde, 2014). Le fer est présent sous différentes formes, qui incorporent le fer sous forme ferreuse ou sous forme ferrique; ainsi que sur la formation d'oxydes de fer à partir de la libération du fer ferrique. Pour des applications biologiques et biomédicales, des nanoparticules d'oxyde de fer magnétique sont le premier choix en raison de leur biocompatibilité, de leur stabilité chimique et leur propriété superparamagnétique (Hyeon, 2002). Les nanoparticules d'oxyde de fer (II, III) (IONPs) ont attiré beaucoup d'attention, non seulement en raison de leurs propriétés magnétiques, mais aussi en raison de leur grand potentiel dans plusieurs applications cliniques biomédicales et *in vivo* (Abdalla *et al.*, 2012), tels que l'administration de médicaments, imagerie par résonance magnétique (IRM), amélioration du contraste, la réparation des tissus et de traitement du cancer de l'hyperthermie magnétique. Il a également été rapporté que IONPs peut améliorer l'efficacité des médicaments

anticancéreux et d'inverser la multirésistance , et pourrait donc être utilisé comme vecteurs de médicaments.

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales furent le principal, voire l'unique recours de la médecine de nos grands-parents (OMS ,2002). Les plantes médicinales sont utilisées depuis longtemps comme remèdes contre plusieurs maladies, grâce à leur richesse en métabolites secondaires (Wallace ,2004). Ils sont détenu comme la clé de la prise en charge thérapeutique de 150 maladies de natures diverses (Mozouloua ,2004). Le thé *Camellia sinensis* est la deuxième boisson la plus consommée au monde, après l'eau. Plus de 14 000 tasses sont bues chaque seconde dans le monde, Il renferme également xanthines, caféine, théobromine, polyphénols (connus sous le nom de catéchine) , vitamine E et vitamine C et l'existence de composés bioactifs les flavonoïdes. Les flavonoïdes à pouvoir antioxydant et anti-enzymatique, neutralisant l'effet des radicaux libres et limitant la réaction inflammatoire dans les différents tissus (Hertel ,2003).

La quercétine est l'un des composés les plus représentatifs de la famille des flavonoïdes et a été attribué à un certain nombre d'avantages potentiels pour la santé, y compris antioxydant, prévention du cancer, l'action anti-inflammatoire et l'activité cardio-protecteur (Boots et *al.*, 2008).

L'objectif de cette étude est évaluation l'effet de l'extrait aqueux *Camellia sinensis* et la quercétine sur neurotoxicité par d'oxyde de fer sur chez les rattes Wistar. En utilisant des outils biochimiques, des marqueurs de stress oxydatif et analyse histologique du cerveaux .

Ce travail est divisé en deux parties. La première partie est consacrée à la synthèse bibliographique qui comporte trois chapitres. Le premier chapitre concernant neurotoxicité , stress oxydatif et le deuxième chapitre concernant les nanoparticules d'oxydes de fer et leur effet toxique dans l'organisme et le troisième chapitre concernant le thes vert , la quercetine . La deuxième partie est consacrée à la partie expérimentale qui contient deux chapitre. Le premier chapitre concernant des matériels et méthodes utilisées durant ce travail et la deuxième chapitre concernant des résultats et discussion qui contient la présentation des résultats et leur interprétation en se basant sur ce qui était dit dans la partie bibliographie.

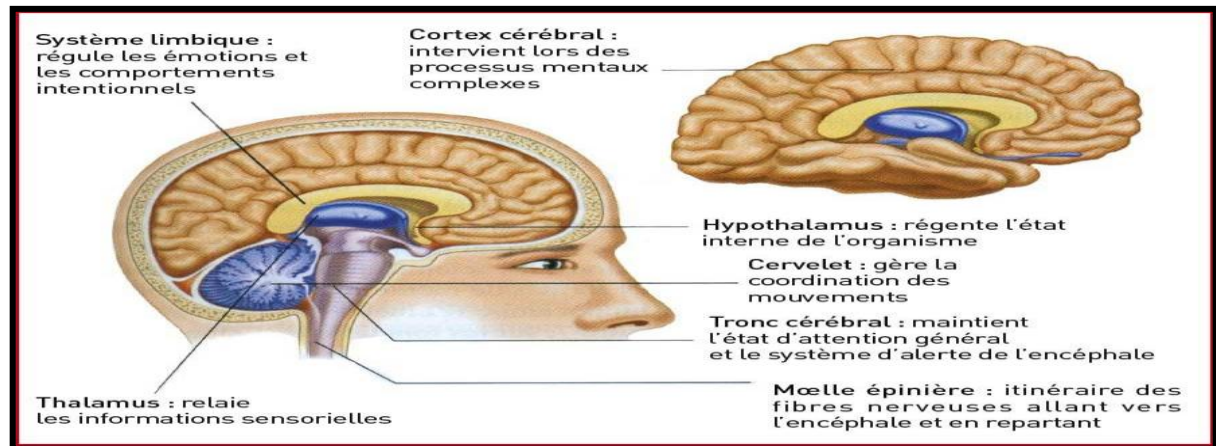
## I .1. Le système nerveux

### I.1.1. Généralité sur le système nerveux (anatomie – physiologie )

Le système nerveux est un système biologique animal responsable de coordonner et de commander les différents appareils (ensemble d'organes qui remplissent une fonction, au sens large du terme) de l'organisme, mais également la réception des messages liés à la sensation, à la cognition et au psychisme (Tsuneya, 2008 ).il forme Réseau complexe de communication se compose du système nerveux central et le système nerveux périphérique (Bommas, 2008) .Le système nerveux central est composé de l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est la partie du système nerveux contenue dans la boîte crânienne, elle comprend le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral, (Cailloce, 2009). entouré de méninges la plus externe la dure-mère, et La pie-mère (Vincent, 2011).

Le cerveau (telencéphale) est l'organe le plus complexe de notre corps. Il représente environ 2% du poids du corps et il est toujours baigné de sang. Les vaisseaux sanguins du cerveau apportent l'oxygène aux milliards de cellules du cerveau (Tsuneya, 2008).Il est divisé en deux parties: l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. (Gerald, 1992). Le cervelet est sert à maintenir l'équilibre et coordonne le fonctionnement de nos muscles. Le tronc cérébral responsable de contrôle la faim, la soif, le sommeil, la sexualité et le fonctionnement de différentes glandes (Vallier, 1991). Le système nerveux périphérique composé de racines nerveuses rachidiennes, de plexus, ganglions nerveux, et nerfs. On lui distingue deux types de nerfs (crâniens et spinaux). Le système nerveux autonome fait partie du système nerveux périphérique et comprend les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques (Pouheta, 2014). Le neurotransmetteur (ou neuromédiateur) est molécule chimique libérée par un neurone .le substance libérée des terminaisons des axones par l'intervention du potentiel d'action, est une des façons par lesquelles les cellules communiquent entre elles (Abdelouahab, 2010). un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs peut jouer un rôle important dans l'apparition de certaines maladies, comme la dépression et la parkinson (Fernando, 2011).En effet, plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques découlent de modification chimiques dans la neurotransmission (Jean, 2008).

Le système nerveux partage avec le système endocrinien (par la sécrétion hormonale) la tâche de régler et de maintenir l'homéostasie (Abdelouahab, 2010). C'est à l'aide de ces systèmes que l'organisme peut s'adapter à des environnements divers, toutefois, quand les stress toxiques perdurent, les altérations de ces systèmes peuvent entraîner des dysfonctions (Joseph, 2003).



**Figure 1:** divisions le système nerveux (Cailloce, 2009).

### I.1.2. Compositions du cellule nerveuse

Le soma est l'usine du neurone. Il produit toutes les protéines des dendrites, des axones et des terminaisons synaptiques et contient des organites spécialisés tels que ( Claude et *al.*, 2006), les ribosomes et les polysomes pour fournir de l'énergie et fabriquer les pièces ainsi qu'une ligne de production à assembler Les pièces en produits finis.

- Appareil de Golgi est structure liée à la membrane qui joue un rôle peptides et protéines (y compris les neurotransmetteurs) Vésicules.
- Cytosol est un fluide aqueux et salé avec une solution riche en potassium et contenant des enzymes responsables du la cellule ( Sarah et *al.*, 2014).
- Noyau est l'archiviste et l'architecte de la cellule ;gènes. constitué d'ADN qui contient l'histoire cellulaire, la base Information pour fabriquer toutes les protéines caractéristiques de cette cellule. En tant qu'architecte, il synthétise l'ARN de l'ADN .
- Nucleolus est un organelle dans le noyau qui est impliqué Activement dans la synthèse des ribosomes et dans le transfert de l'ARN Cytosol ( Julien et *al.*, 2014) .
- Polyribosomes il existe ribosomes libres ou attachés par d'ARNm .
- Mitochondrie c'est la partie de la cellule responsable de la Fourniture d'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate). Les neurones ont besoin d'une énorme

quantité d'énergie. Le cerveau est l'un des Les tissus les plus métaboliquement actifs dans le corps. Chez l'homme, pour Par exemple, le cerveau utilise 40 ml d'oxygène par minute (Vincent, 2011) .L'énergie chimique Stocké dans l'ATP est utilisé pour alimenter la plupart des réactions biochimiques neurone. L'énergie libérée par la décomposition de l'ATP en ADP en pompe Certaines substances à travers la membrane pour établir la différences entre l'intérieur du neurone et l'extérieur ( Sarah et *al.*, 2014).

- Réticulum endoplasmique est un système de tubes pour le transport de matériaux dans le cytoplasme. Il peut avoir des ribosomes (ER approximatif) Avec les ribosomes est important pour synthèse des protéines ou non Ribosomes (ER lisse) (Tsuneya, 2008 ).
- Le membrane : est une bicouche ou sandwich de phospholipides, organisée de telle manière que les régions polaires (chargées) sont orientées vers l'extérieur et que les régions non polaires sont dirigées vers l'intérieur. ( Claude et *al.*, 2006) La face externe de la membrane contient les récepteurs, les petites régions moléculaires spécialisées qui fournissent une sorte de "port de fixation" pour d'autres molécules externes (Tsuneya, 2008 ).

### I.1.3. Les troubles de système nerveux

Depuis quelques années, on constate, dans les pays industrialisés une augmentation de certaines maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Le vieillissement de la population est en partie responsable de l'accroissement de ces pathologies (Tsuneya, 2008).

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence les effets neurologiques chroniques résultant de l'exposition professionnelle aux solvants, à certains métaux lourds et à certains pesticides mais de nombreuses incertitudes persistent (Theodore, 2014).

Même en l'absence de maladies neurologiques et neuropsychiatriques, lorsque le système nerveux est expose à des substances toxiques, que ce soit pendant de longues périodes, même à des niveaux très faibles, ou à un moment précis de vulnérabilité comme en période de développement ou période d'attrition, en peut observe des changement au niveaux des fonctionس neurophysiologiques et neuropsychologiques. Ces changement se produisent de façon lente et insidieuse (Joseph, 2003). Ces troubles peuvent concerner le système nerveux central ; l'encéphale et la moelle épinière. Ils se traduisent par exemple, par des troubles de la conscience, des modifications du comportement, de la mémoire ou des

capacités intellectuelles (Banwell, 2008). Ils peuvent également toucher le système nerveux périphérique, c'est-à-dire les nerfs et se manifestent alors, par exemple, par des fourmillements, des douleurs, des difficultés à la marche ou des troubles de la sensibilité. Les agents environnementaux susceptibles d'entraîner ces effets neurotoxiques sont principalement des substances chimiques (Pauline, 2006).

#### I.1.4. Neurotoxicite

La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux centrale, les nerfs périphériques ou les organe sensoriels (Joseph, 2003) . ou Toute modification altérant la structure ou la fonction du système nerveux résultant d'une exposition à un agent chimique (Melinda, 2014). cette substance toxiques est capable d'induire un état de dysfonction nerveuse temporaire ou persistant ou encore, une altération de la structure chimiques ou physique de SN (Julia, 2016).

#### I.1.5. Agente neurotoxiques

Les substances chimiques ayant des effets neurotoxiques avérés sont très diverses.

**Tableau 1:** donne quelques exemples Agente neurotoxiques (Pauline, 2006).

| Les principaux agent neurotoxique |  |                   |
|-----------------------------------|--|-------------------|
| <b>Des agent minéraux</b>         | aluminium  | Bromures          |
|                                   | Arsenic inorganique  | Mercure organique |
|                                   | lithium  | dérivés organique |
|                                   | Manganèse  | plomb             |
|                                   | Bismuth  | thallium          |
|                                   | Mercure inorganique  | de l'étain        |
| <b>Des solvants</b>               | tous les solvants organique (alcools, glycols, Hydrocarbures,.....etc) |                   |
| <b>Des pesticide</b>              | organochlorés  | organophosphorés  |

| Anticholinestérasiques |                    |                     |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Des monomers</b>    | Acrylamide         | Styrène             |
|                        | Méthacrylate       | de méthyle ....etc. |
| <b>Des gaz</b>         | Acide cyanhydrique | Monoxyde de         |
|                        | Phosphine          | carbone....etc      |

### I.1.6. Classification des lésions neurotoxiques:

**A-Neuronopathie sensorielles ( ganglionopathies SNS) :**constituent un sous-groupe spécifique de neuropathies périphériques caractérisée par primaire et sélective des ganglions de la racine dorsale (DRG) destruction neuronale .( Alberto, 2012) Cet a été pathologiquement démontré avec paranéoplasique SNN ou l'infection à VIH(Thomas, 2005) dans tous ces cas, la dégénérescence dorsale des ganglions de la racine a été associée à une réaction inflammatoire des cellules T suggère que le trouble est principalement due à une réponse immunitaire (Jean, 2009). Que le corps cellulaire des neurones sensoriels est la cible de la toxicité du cis platine est également reconnu, ou, la toxicité génétique liée à la drogue (Vucic, 2006).

**B-Axonopathies (neurofilaments) :** sont un enjeu majeur en neurotoxicologie expérimentale et clinique (Llorens, 2013) Il est un terme générique décrivant une variété de lésions de l'axone qui se produisent dans le cerveau, la moelle épinière et des nerfs périphériques. Des précautions doivent être prises à faibles grossissements pour veiller à ce que les critères de axonopathies (gonflement axonal, la fragmentation, la perte, etc.) (Tenkova, 2007) Dans ces conditions pathologiques, l'accumulation anormale de neurofilaments se trouve dans gonflements axonales qui se produisent à des distances variables corps de la cellule (Laurent, 2000 ).axonopathies neurofilaments sont également intéressants dans le domaine de la pathogenèse neurodégénérative (Llorens,2013).

**C-myélopathie (gaine de myéline)** Destruction de la myéline ou atteinte sélective des cellules myélinisantes (Schmi , 2012), est une dégénérescence de la gaine de myéline entourant la moelle épinière. Les actes de la gaine de myéline en tant que voie pour les

signaux provenant du cerveau au niveau des membres et des informations sensorielles à partir des membres de la cerveau (Kunasz, 2013). Cette dégénérescence se compose de deux démyélinisation (dépouillant l'isolation des ces fibres) et la perte axonale (perte du réel fibres) et interfère avec la communication entre le cerveau et les membres (Salpêtrière, 2000).

## **D-Destruction des terminaisons nerveuses**

### **I.1.7. Nanoparticules et translocation du cerveau**

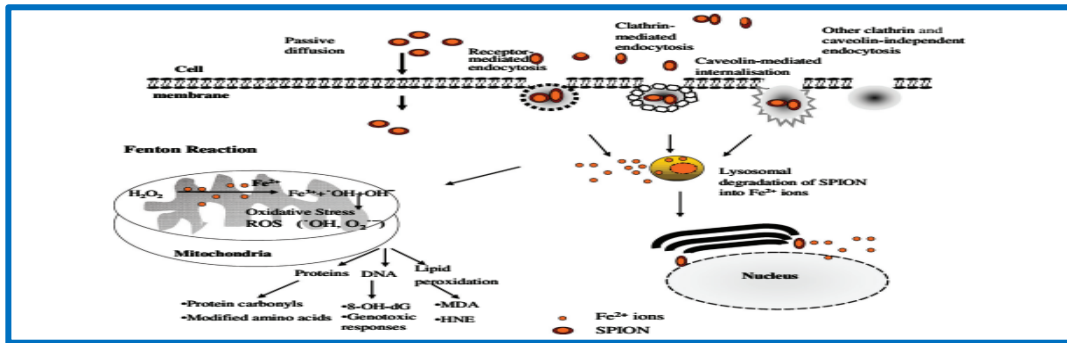
Il y a eu un argument si oui ou non les NPs peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui sépare le sang du liquide céphalo-rachidien et est constitué de cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées qui limitent l'entrée de nombreuses substances dans le cerveau ( Joanna et *al.*, 2009). Cependant, la perturbation directe des membranes cellulaires neuronales permettrait leur entrée dans le cerveau (Densiov, 2005). Les nanoparticules elle modifient le développement des cellules neuronales et modifient l'activité électrique mesurée dans des réseaux de neurones. (OMS, 2002).

Plusieurs études ont suggéré que la voie de nerf olfactif doit être considéré comme une porte d'entrée vers le système nerveux central chez l'homme par NPs ( François, 2008). Il a été également montré que les nanomatériaux est voyage nez le long du nerf olfactif vers le bulbe olfactif. ( Joanna et *al.*, 2009).

### **I .1.8. Neurotoxicité de nanoparticule d'oxyde de fer**

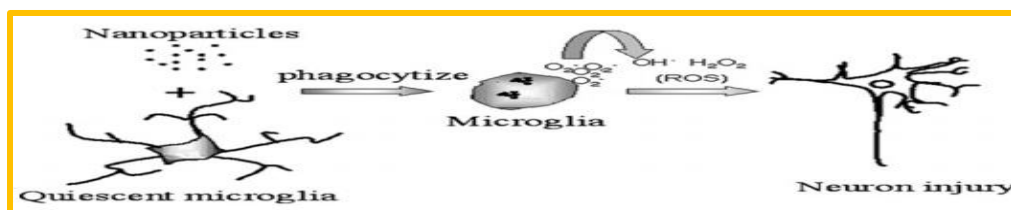
ION, avec des diamètres de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (Beggat, 2016). Cette capacité les rend très appropriés pour un certain nombre d'applications médicales sur le système nerveux. Les effets neurotoxiques potentiels de l'ION devraient être évalués (Ophélie, 2008). Comme précédemment décrit, la production de ROS est l'une des principaux mécanismes conduisant à la toxicité. En effet, le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives telles que parkinson, alzheimer et huntington , et considéré comme un facteur de risque vieillissement(Comănescu et al.,2015) . Le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages causés par haute teneur en acides gras insaturés facilement peroxydables , un taux de consommation d'oxygène élevé et une relative rareté des enzymes antioxydantes par rapport à d'autres organes. Un certain nombre d'études ont évalué les effets de ION sur les cellules neuronales cultivées, (Soenen et al .,2011 )a testé ION différents sur

des cellules neuronale progénitrices est observé diminuer la viabilité et capacité des cellules ,déclencher stress oxydatif, et activent des protéine pour réguler le cycle cellulaire et l'apoptose. Les cellules gliales sont un groupe de cellules non neuronales, astrocytes, des cellules microglies et des oligodendrocytes dans système nerveux central, qui fournissent un soutien et une protection aux neurones (Erdal et al.,2016). ont signalé que le traitement des astrocytes de rat avec ION (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ou g-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) causés inhibition de la fixation des cellules et entrave la croissance.



**Figure 2 :** Représentation schématique de différentes voies d'absorption intracellulaire de SPION (Ophélie, 2008).

Microglie joue un rôle central dans l'immunité innée réponses du système nerveux. Dans une étude récente, exposition des cellules microglies de rat cultivées et traite par ION conduit à la prolifération cellulaire, phagocytose et génération de ROS et l'oxyde nitrique (Brigitta, 2012).Plusieurs les symptômes et signes toxiques tels que l'ennuyeux, l'irritation, moribond, polypnée, exophthalmie et mydriase, ont été observés mais aucune mortalité. Ainsi que de le cerveau et les globules rouges acétylcholinestérase, ont été trouvés chez les animaux exposés indiquant que la transmission synaptique et la conduction nerveuse pourrait avoir été affectée par ION (Andrea, 2013). De plus, les macrophages étaient les cellules principales à internaliser nanoparticules dans le nerf, bien que apoptose a été observée dans ces cellules, tandis que l'endothélial et les cellules de Schwann, les lymphocytes T étaient vulnérables à la mort cellulaire (Justyna et al., 2000).



**Figure 3 :** Le schéma représentatif des lésions neuronales causées par les nanoparticules (NP) (Andrea, 2013).

## **I.2. Le stress oxydant**

### **I.2.1. Définition**

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre les processus biochimiques de production des ERO et les antioxydants qui sont responsables de leur contrôle et élimination (Thorin et al., 2010) ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. Il s'agit donc d'une perturbation dans l'équilibre pro-oxydant/antioxydant en faveur de la formation des espèces réactives (Foret et al., 2009) Toutes ces espèces sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent sérieusement influencer la viabilité des cellules et induire des réponses cellulaires conduisant à la mort cellulaire. De nombreuses études ont montré relation entre les dommages oxydatifs de molécules et mécanismes physiopathologiques des maladies graves comme, neuro-dégénératives et le diabète (Defraigne et Pincemail, 2008). les EOA sont produites en permanence par notre organisme mais un système efficace de défenses antioxydantes permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif (Pincemail, 1999).

### **I.2.2. Espèces réactives de l'oxygène**

Espèces réactives de l'oxygène ou Les radicaux libres (RL) sont des espèces chimiques indépendantes qui contenant un ou plusieurs électrons non appariés (célibataire) présent de façon prédominante sur un atome d'oxygène (Russo, 1998) Ces espèces réactives partagent la même propriété ; ont de fait une durée de vie généralement très courte, très instables et très réactifs qui sont toxiques pour l'organisme parce que responsables de dysfonctions et de mort cellulaires (Jadot, 1994).

### **I.2.3. Production des espèces réactive oxygénées**

ERO Ces molécules sont très nombreuses, de forme radicalaire (contenant un électron non apparié) ou non. Il existe de très nombreuses ERO mais les plus importantes sont l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle (Ichai, 2011). L'ion superoxyde est formé spontanément ou par certaines enzymes comme les oxydases ou les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est transformé en peroxyde d'hydrogène par l'enzyme superoxyde dismutase. Elle est dégradée en eau et oxygène par la catalase et la glutathion peroxydase. En présence de métaux de transition sous forme libre

(fer et cuivre), elle peut donner naissance au radical hydroxyle qui est la plus réactive et donc la plus toxique des ERO (Thiebault, et Sprumont, 2005).

#### **I.2.4. Sources des espèces réactives oxygénées**

Les sources endogènes des radicaux libres se situent au niveau des chaînes mitochondriales des cellules aérobies de l'organisme (NADH déshydrogénase), les RDL peuvent également être formés au niveau du réticulum endoplasmique, du cytoplasme et de la membrane cytoplasmique. Dans le muscle, les sites de production sont aussi les lysosomes, les peroxyosomes, le réticulum nucléaire et sarcoplasmique, le sarcolemme et le sarcoplasme. Les sources exogènes sont multiples: (Thiebault, et Sprumont, 1997) Sources exogènes; ces peuvent être représentées par des facteurs environnementaux, produits chimiques ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles (Birben et al., 2012).

#### **I.2.5. Rôles pathologique des espèces actives de l'oxygène**

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides, L'oxydation du cholestérol et L'oxydation des protéines les radicaux libres oxygénés en excès vont agir au niveau de deux grandes cibles cellulaires: les membranes et les acides nucléiques (Jadot, 1994).

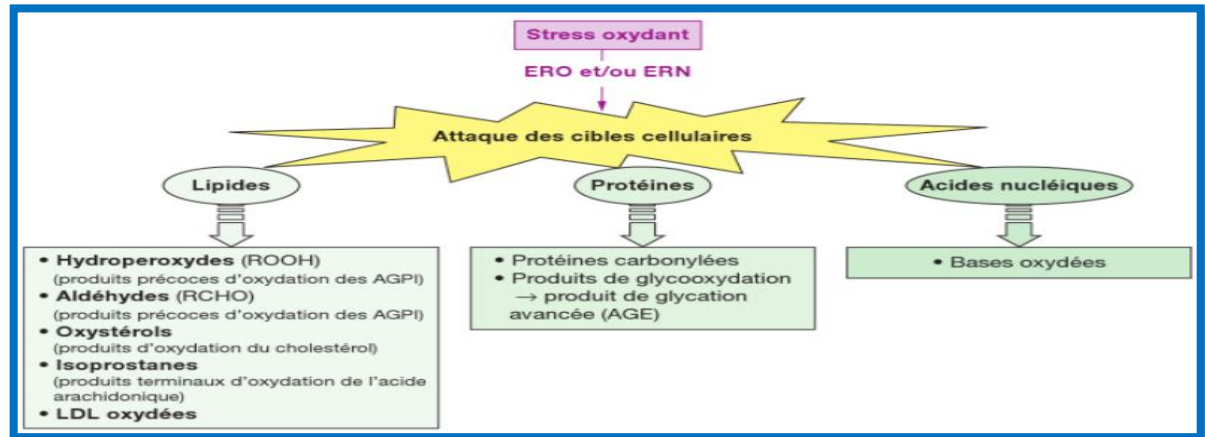
##### **✓ Les membranes**

Ces actions par la lipoperoxydation (LIPOX), qui attaque des acides gras polyinsaturés (AGPI) par les RDL. La LIPOX provoque une diminution de la fluidité et une augmentation de la perméabilité membranaire, livrant ainsi le passage à des substances qui normalement ne passent pas la membrane. La LIPOX est aussi responsable de l'inactivation d'enzymes membranaires structurales. L'oxydation des AGPI conduit à la formation de composés peroxydiques et aldéhydiques dont la malondialdéhyde (MDA) (Thiebault, 1997).

##### **✓ Les acides nucléiques**

Les dommages oxydatifs concernent non seulement les bases nucléotidiques mais aussi les groupements phosphodiester ainsi que les oses. Tous les acides nucléiques sont

concernés (ARN, ADN nucléaire et mitochondrial) . ADN mitochondrial est plus vulnérable que l'ADN nucléaire puisque la mitochondrie est le principal organe cellulaire producteur de radicaux oxygénés (Afect, 2011).



**Figure 4:** Représentation schématique des cibles biologiques au du processus de stress oxydant (Beaudeau, et Durand, 2011).

**AGE:** produit de glycation avancée; **ERO:** espèces réactives de l'oxygène; **ERN:** espèces réactives de l'azote; **LDL:** lipoprotéines de basse densité; **R:** résidu d'acides gras.

### I.2.6. Le système de défense des anti-axydants

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants (Gardès et *al.*, 2003) .1) à éliminer les espèces réactives et les catalyseurs de leur formation, 2) à induire la synthèse des antioxydants et 3) à augmenter l'activité des systèmes de réparation et d'élimination des molécules endommagées. Les principales types d'enzymes antioxydantes avec autres non enzymatiques (Pelletier,2004).

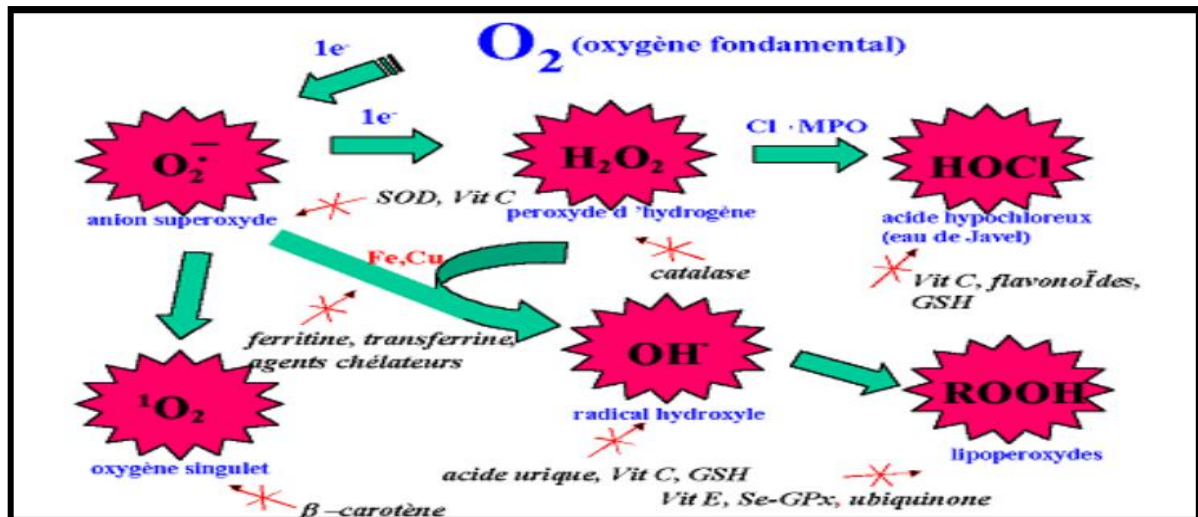


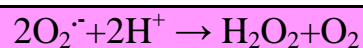
Figure 5: Rôle central des enzymes antioxydantes dans la cascade oxydante (Pincemail et al., 1999)

### I.2.6.1. Le système enzymatique

Ce système fait intervenir de nombreuses enzymes de détoxification .sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (Cesarini, 2004).

- **Superoxyde dismutase (SOD)**

Ces métalloprotéines sont des enzymes ubiquitaires localisées dans les mitochondries, assurent l'élimination de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Birben et al., 2012; Jose et al., 1999; Valéry et al., 2007).



- **La catalase (CAT)**

une protéine hémique qui est principalement localisée dans les peroxysomes Elle assure la transformation en eau et dioxygène du peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  (Wassmann et al., 2004).



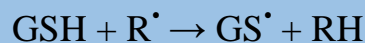
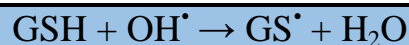
- **Les glutathion peroxydases(GPx)**

Cette enzyme est une scléroprotéine existe sous deux formes, la glutathion peroxydase sélénium-dépendante (Se GPx) et la glutathion peroxydase sélénium-indépendante(IndSe GPx) (Medart, 2009) Elle catalyse la réaction de transformation des peroxydes d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et lipidiques ROOH respectivement en eau et alcool ROH (Cesarini, 2004).

### I.2.6.2. Le système non enzymatique

- **Glutathion**

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant (Defraigne, 2008).



- **Les vitamines C et E**

La vitamine C (acide ascorbique) est présente dans la cellule au niveau du cytoplasme et des lysosomes. elle est un excellent piègeur des EOA (HO• ou O<sub>2</sub>•-) (Ré et al., 2005). Elle peut aussi réduire le radical  $\alpha$ -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (Birben et al, 2012).La vitamine E ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols et les tocotriénols il piège les radicaux superoxydes O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et hydroxyde HO°, et stabilise l'oxygène singlet l'O<sub>2</sub> (Russo, 1998).

### I.2.6.3. Antioxydants d'origine végétale

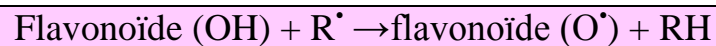
- **Polyphénols**

Les polyphénols constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. Ils regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve

dans les plantes (Delattre, 2005). L'activité antioxydante des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, des donneurs d'hydrogène et extincteurs (quenchers) de l'oxygène singulet (Gülçin, 2010). Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Haleng, 2007).

- **Flavonoïdes**

Les flavonoïdes sont des substances phénoliques formés dans les plantes des acides aminés phénylalanine, tyrosine et malonate. La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\bullet$ ), anions superoxydes ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) et radicaux peroxylipidiques, par la donation directe d'atome d'hydrogène selon la réaction suivante (Finaud, 2006):



Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\bullet$ ). En tant qu'antioxydants, les flavonoïdes sont capables d'inhiber la carcinogenèse. Ils inhibent en plus l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et affectent le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales (Ghedira, 2005).

En outre, les flavonoïdes sont capables d'inhiber une large gamme d'enzymes génératrices du  $\text{O}_2^{\bullet-}$  et d'autres ROS, comme la xanthine oxydase, la protéine kinase C, la cyclooxygénase, lipooxygénase, monoxygénase microsomal (Densiov, 2005).

## II.1. Nanoparticule d'oxyde de fer

### II.1.1. Définition de nanoparticule

Les nanoparticules sont des objets relativement fréquents. Il existe différentes sources de production des nanoparticules : les sources naturelles, les sources accidentelles et les sources industrielles (Horde,2014).

Le terme de « nanoparticule » est utilisé lorsque la particule a au moins une de ses dimensions inférieure à 100 nm (Baroudi,2014).une nanoparticule peut-être constituée de quelques dizaines à plusieurs centaines d'atomes. De même, le nombre d'atomes de surface augmente avec la diminution de la taille et la réactivité étant souvent liée à des propriétés de surface(Christelle,2006),cela explique l'intérêt développé pour les nanoparticules. Les propriétés principales sont: optiques, électriques, catalytiques, thermiques, magnétiques, mécaniques ou encore biologiques(Bing et *al.*,2008).

### II.1.2. Définition de nanoparticule d'oxyde de fer

Le fer est un oligo-élément essentiel pour presque tous les organisme. Parce qu'il accepte volontiers ou donne des électrons et joue rôle crucial dans les activités biochimiques vitales. Dans des conditions aérobies, Fe (II) est facilement oxydé en solution de Fe (III). Le fer libre est très réactif et toxique (Bruno,2007).

Les oxydes de fer sont les matériaux magnétiques les plus connus historiquement et les plus étudiés(Horde,2014), car ils sont omniprésents dans la nature, ils sont faciles à synthétiser et à faibles coûts. leur usage dans les peintures, le traitement des fumées ou l'agriculture(Christelle,2006).l'oxyde de fer est un composé chimique amorphes qui associe le fer avec l'oxygène. En fonction de leur degré d'oxydation, on peut distinguer trois des polymorphes les plus étudiés sont la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), la maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) et l'hématite ( $\alpha\text{ Fe}_2\text{O}_3$ ) (Arturo et *al.* ,2009).

Les nanoparticules d'oxyde de fer sont classées en deux catégories. Elles sont appelées USPION (Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxides Nanoparticles) pour des tailles inférieures à 50 nm (Bing et *al.*,2008) , et les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (appelées SPION) qui possèdent un corps d'oxyde de fer, et enveloppées par des matériaux inorganiques (la silice, l'or) ou des matériaux synthétiques/naturels (les phospholipides, acides gras, polysaccharides) (El mendili,2011). Les SPIONS si les particules individuelles ont de taille comprise entre 60 et 150 nm ,doivent être biocompatibles, non toxiques et magnétiques( Bruno,2007).

### II.1.3. Les propriétés structurales de nanoparticule d'oxyde de fer

#### II.1.3.1. La forme hematite

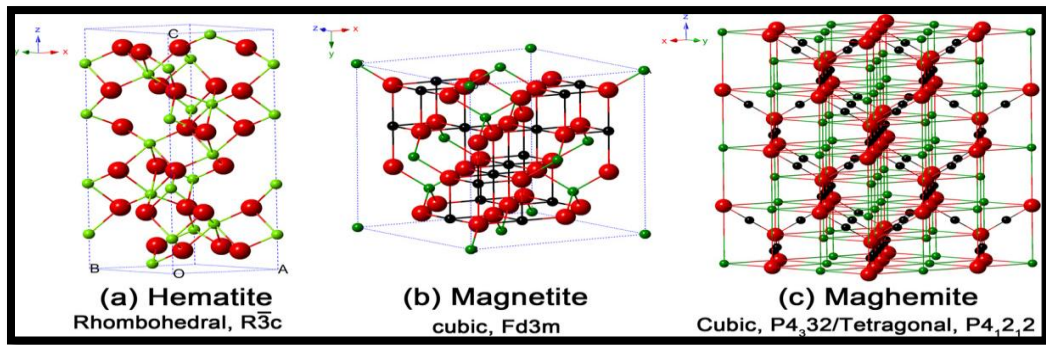
l'hématite ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) est l'oxyde de fer le plus stable thermodynamiquement . De structure symétrie rhomboédrique (Baroudi ,2014), il présente un faible comportement ferromagnétique(Hamidouche,2012).elle est majoritairement synthétisée à partir d'ions ferriques (Fe<sup>3+</sup>) et également formée par grossissement de grains d'oxyde de fer (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ou  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (Arturo et al .,2009).

#### II.1.3.2. La forme magnétite

La magnétite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>est un minéral noir cristallise contenant à la fois Fe II et Fe III (El mendili,2011). Elle est construite à partir de l'arrangement cubique faces centrées des anions oxygène O<sub>2</sub><sup>-</sup>(Amedea ,2015). Parmi lesquelles la magnétite est très prometteur, en raison de sa biocompatibilité ,composant magnétique à haute fréquence (Kostas,2016).Elle peut être précurseur de la maghémite et de l'hématite (Milgram,2008).

#### II.1.3.3. La forme maghémite

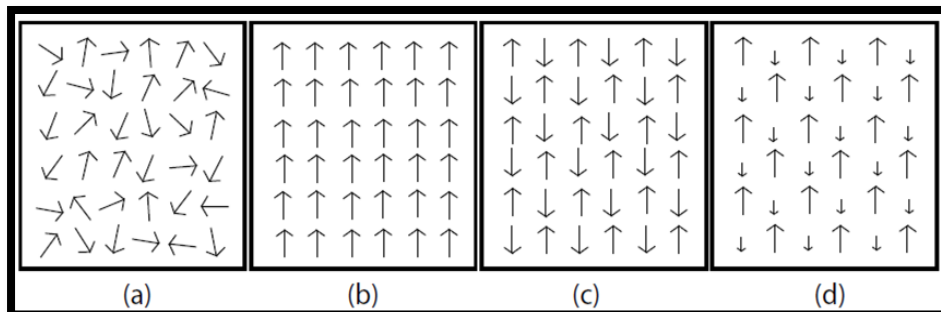
La maghémite ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) est un minérale rouge-brun, ferromagnétique, cristallisent et de structure cubique (Hamidouche,2012).Le fer se trouve totalement dans l'état trivalent Fe(III). La maghémite formé par oxydation de la magnétite est bien ordonné (Kostas,2016; Matthias,2016). les propriétés physiques de la maghémite varient avec la taille, le désordre structural interne, l'état de surface ( Amedea ,2015) .Son l'utilisation s'est accrue dans de nombreux domaines de science, de technologie et dans le domaine biomédical( Milgram,2008) .



**Figure 6:** Structure cristallographiques de l'hématite, de la magnétite et de la maghémite (la boule noire est  $Fe^{2+}$ , la boule verte est  $Fe^{3+}$  et la boule rouge est  $O_2^-$ )(Matthias,2016).

**II.1.4. Les propriétés magnétiques**

Le magnétisme est un terme pour décrire comment les matériaux répondent à un champ magnétique (Rahman et *al.*,2011). Lorsqu'un champ magnétique externe (H) est appliqué sur un matériau (Laurent,2005), les dipôles nucléaires ont tendance à s'aligner sur le terrain, ce qui provoque un moment magnétique. Le moment magnétique est la quantification des propriétés magnétiques ( Rahman et *al.*,2011) , ces derniers sont déterminés par la disposition des électrons dans les orbitales d'une molécule donc le moment magnétique dépend de rotation globale d'électrons (Sadiq et *al.*,2014). La quantité de moment magnétique par unité de volume est définie comme l'aimantation (M). Les électrons circulant autour les noyaux atomiques qui est chargés positivement et tournant sur leurs axes sont tous des dipôles magnétiques, également appelés magnétons(Zhang,2015). Il existe différentes formes de magnétisme qui se pose en fonction de la façon dont les dipôles interagissent les uns avec les autres. Les formes courantes de magnétisme sont paramagnétisme, ferromagnétisme, antiferromagnétisme et ferrimagnétisme(Alloun,2011).



**Figure 7:**Différentes orientations de dipôle magnétique. (a) paramagnétique, (b) ferromagnétique, (c) antiferromagnétique et (d) ferrimagnétique (Lodhia, Mandaran, Ferris, Cowell,2009).

Le ferromagnétisme est la propriété qu'ont certains corps de s'aimanter très fortement sous l'effet d'un champ magnétique extérieur (Irena,2009). Cette propriété résulte du couplage collectif des spins entre centres métalliques d'un matériau (Jean,2007), les moments de tous les spins étant orientés de la même façon au sein d'un même domaine magnétique lorsque le matériau est aimanté à saturation (Mahdavi et al.,2013).

### II.1.5. Oxyde de fer superparamagnétisme

Les nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer (SPION) ont fait l'objet d'études ces dernières années (Mahdavi et al.,2013). En raison de leurs propriétés magnétiques, électroniques et optiques, ils sont avérés à être des candidats prometteurs pour la recherche et l'utilisation future dans des applications médicales et scientifiques (Cristina et al.,2013). Les SPIONs sont constituées de deux composants de base, un noyau d'oxyde de fer magnétique cristallin de diamètre (5-20 nm) de magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) et sa forme oxydée maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) et un revêtement de surface hydrophile (de matières organiques / inorganiques) pour augmenter leur stabilité et la biocompatibilité (Malay,1996). En particulier pour les nanoparticules d'oxyde de fer, des réactions provoquées par des ions de fer libérés ou sur la surface des nanoparticules ont été discutées comme déclenchant des effets toxiques (Jay,2006).

### II.1.6. Synthèse de nanoparticule d'oxyde de fer

Il existe des méthodes de synthèse physiques et chimiques, cependant la voie chimique est la voie classique la plus courante (Jean,2007)., permet un meilleur contrôle de la taille à l'échelle nanométrique. Diverses méthodes mais la plus utilisée est la co-précipitation et la microémulsions (Malay,1996).

Cependant la méthode la plus commune est la co-précipitation de sels de fer. Cette méthode est la plus facile pour synthétiser des nanoparticules des oxydes de fer dispersées à taille et propriétés magnétiques réglables (présentant un comportement superparamagnétique) (Sophie et al., 2008;Cristina et al.,2013). la composition des nanoparticules magnétiques dépend beaucoup du type de sels utilisés (chlorures, sulfates, nitrates), du rapport de  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ , de la température de réaction et de la nature de la base sont facilement ajustables pour contrôler notamment le rendement (Jay,2006). La synthèse par

coprécipitation présente l'avantage de travailler en milieu aqueux, des quantités importantes de matière sont disponibles car des réactifs peu coûteux utilisés (Ganz et *al.*,2013).

Récemment de nouvelles synthèses en milieu hétérogène sont apparues, pour la préparation des sols de magnétite et de maghémite comme la microémulsion; est un système thermodynamiquement stable (Gribouski,2009), ce procédé consiste à dissoudre les précurseurs ferreux et ferriques, stabilisés par des molécules amphiphiles dans un solvant organique(Sophie et *al.*,2014).L'avantage de cette méthode est la réduction de la largeur de la distribution de taille mais son utilisation reste limitée car le rendement reste très faible (Alina et *al.*,2013).

## **II.2. Toxicité de nanoparticule d'oxyde de fer**

### **II.2.1. Métabolisme et protéines de fer**

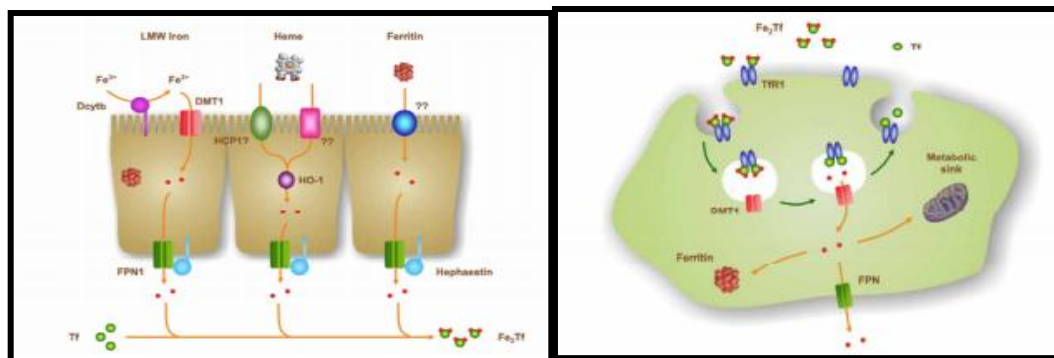
De nombreuses protéines ont été identifiées jouant des rôles dans le métabolisme du fer (Sophie et *al.*, 2008). Certaines protéines comme la ferritine ou Tf sont les principales de fer, alors que les peptides comme le fer régulateur Protéines (IRP), l'hepcidine et la matriptase (Mt2) sont des déterminants clés de la régulation du fer à différents niveaux (Mohapatra ,2010). Un ensemble de protéines différentes, notamment des métaux divalents trans-Porter-1 (DMT1), la ferroportine (FPN1) et les récepteurs de transferrine (TfRs) en association avec des ferroxidases telles que le cytochrome B du duodénum, la céruloplasmine (Cp) et la protéine porteuse de l'hème (HCP1) (Brigitta ,2012), sont impliqués dans le transport de la membrane cellulaire du fer . D'autres protéines la myoglobine (Mb), la Hb, et de nombreuses enzymes différentes sont les «produits finaux» du métabolisme du fer, parce qu'ils ont besoin de fer pour leurs fonctions (Mohamed Ahmed Ali,2014).

La transferrine chargée de fer se lie à son récepteur spécifique la surface cellulaire (TfR1).La voie de la transferrine / TfR1 définit la principale voie l'absorption cellulaire de fer et certains types cellulaires. Le fer internalisé est utilisé pour le métabolisme et l'excès est détoxifié par séquestration en ferritine (Sanghoon ,2015).La ferritine est formant une cavité qui loge jusqu'à 4500 Fe (III). Transferrine récepteur 2 (TfR2), un proche homologue de TfR1, principalement exprimée dans les hépatocytes et les cellules hématopoïétiques, ne peut compenser la carence en TfR1 (Mohapatra ,2010).On ne sait pas grand-chose sur les mécanismes de la transport du fer vers les organelles, comme les mitochondries. Il existe de fortes preuves de l'existence d'un pool de transit de fer dans le cytosol, qui est lié à des

chelates de bas poids moléculaire tels que le citrate, l'ATP, l'AMP, ou pyrophosphate (Gribouski ,2009).

## II.2.2. Régulation l'homéostasie de fer

Les trois types de cellules clés impliqués dans l'homéostasie du fer sont des entérocytes duodénaux qui absorbent le fer alimentaire, macrophages qui recyclent le fer à partir d'érythrocytes et d'autres cellules d'hépatocytes qui stockent le fer et peuvent libérer le cas échéant (Brigitta ,2012). La majorité du fer est utilisée dans hémoglobine, la dégradation de l'hème est catalysée par le hème oxygénase 1 (HO-1) et ses homologues HO-2 et HO-3, le Fe (II) libéré est réutilisés. D'autres organes riches en fer sont le foie et les muscles. Le reste du fer est localisés dans la myoglobine, les cytochromes et les enzymes (Sanghoon,2015).



(A)

(B)

**Figure 8:** transporte de fer (A) intestinale (B) cellulaire (Beggat,2016)

L'hormone de régulation du fer, l'hepcidine, est un complexe de 2,7 kDa (25 aminoacide) contenant quatre groupes disulfure (Mohamed ,2014). L'hepcidine est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes, circule dans le plasma sanguin en grande partie libre sauf pour la liaison faible à l'albumine et la 2-macroglobuline (Beggat ,2016), et est filtré par les reins . la ferroportine est le transporteur qui fournit du fer, stocké ou recyclé ,au plasma sanguin, l'interaction hepcidine-ferroportine , contrôle le flux de fer dans le plasma et le fer disponible à tous les tissus qui consomment du fer. Dans le sang, l'hepcidine existe sous forme mature et pro-hormone. En revanche, l'ARNm de l'hepcidine est supprimé dans l'anémie, mais cet effet est probablement indirect, sur la production d'érythropoïétine (Ganz et al.,2013).

### III.1. Les plantes médicinales

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales furent le principal, voire l'unique recours de la médecine de nos grands-parents. Aujourd'hui, l'usage des plantes en médecine reste très répandu dans les pays en voie de développement et celui de la médecine complémentaire et parallèle se fait de plus en plus courant dans les pays développés (OMS, 2002). Les plantes médicinales sont utilisées depuis longtemps comme remède contre plusieurs maladies, grâce à leur richesse en métabolites secondaires (Wallace, 2004). Ils sont détenu comme la clé de la prise en charge thérapeutique de 150 maladies de natures diverses. Parmi celles-ci, on trouve les maladies bénignes, fréquentes et moins meurtrières et celles dites chroniques, incurable, par conséquent à vie, très meurtrières, telles que le cancer, la drépanocytose, l'asthme, le diabète, le SIDA, etc... (Mozouloua, 2004).

#### III.1.1. Les thés vert

Le thé est une ancienne boisson la plus consommée dans le monde après l'eau (Diaz et al., 2010). Le thé, principalement cultivé et consommé en Asie (Chine, Japon) utilisé dans les systèmes de médecine traditionnelle mais aussi prisé au Moyen Orient et en Afrique du nord, a conquis plus récemment le marché Européen (Yashin et al., 2011).

De plus, L'espèce *Camellia sinensis*, que ce soit le thé vert (feuilles non fermentées), fait partie de ces plantes de plus en plus consommées pour leur effet bénéfique et préventif pour la santé (Yarnell, 2005). Ses propriétés supposées amincissantes, antioxydantes (polyphénols), stimulantes (caféine) et diurétiques en font une espèce appréciée (Sharangi, 2009). Ont conduit à l'intérêt pour les bienfaits potentiels pour la santé de la consommation de thé.

#### III.1.2. Espèces botaniques

Le théier ou *Camellia* (espèce) appartient au genre *Camellia* de la famille des *theaceae* de l'ordre des *Theales* (Siniya . Mishra, 2008) de la classe Magnoliopsidae (Diaz et al., 2010). Il existe deux variétés (Espèce) principales, la variété *sinensis* (de Chine) utilisée plus particulièrement pour la production de thés verts avec des feuilles petites et vert olive et la variété *assamica* (d'Assam) utilisée pour les thés noirs à la pousse large, claire et charnue (Gaboury, 2014).

### III.1.3. Composition chimique des feuilles de thé vert

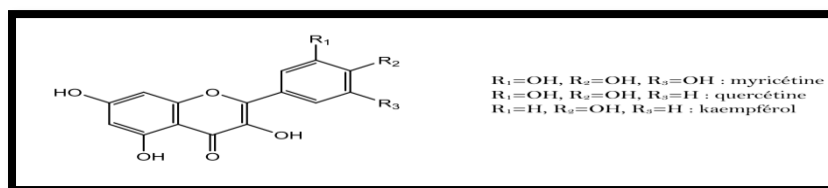
Les feuilles de thé fraîches contiennent en règle générale 36 % de composés polyphénoliques .Les éléments constitutifs de la paroi cellulaire représentent environ 45 % de la matière sèche des feuilles de thé (Nkhili,2009).

**Tableau 02** : Composition chimique des feuilles de thé vert (<http://www.bodyofmine.com>).

| Constituant          | Pourcentage (% de feuilles séchées) |
|----------------------|-------------------------------------|
| Polyphénols          | 37,0                                |
| Glucides             | 25.0                                |
| Caféine              | 3.5                                 |
| Protéine             | 15,0                                |
| Aminoacides          | 4.0                                 |
| Lignine              | 6.5                                 |
| Acides organiques    | 1,5                                 |
| Lipides              | 2.0                                 |
| Cendres              | 5.0                                 |
| Chlorophylle         | 0,5                                 |
| Substances volatiles | moins 0,1                           |
| Eléments minéraux    | 3 .0                                |

### III.1.4. Les polyphénols du thé vert

Aujourd'hui les polyphénols représentent une classe chimique vaste, regroupant plusieurs familles chimiques. Le squelette chimique de base est composé d'un enchaînement de cycles aromatiques sur lequel est greffé un hydroxyle phénolique comme principal groupement fonctionnel (Nkhili ,2009).En général, les feuilles de thé vert contiennent environ 36% de polyphénols .



**Figure 9 :** Structure générale des flavonols (Sinija ,2008).

### III.1.5. Classification des polyphénols

La classification des différentes familles de polyphénols est basée sur la complexité du squelette de base.

#### III.1.5.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les polyphénols les plus abondants dans notre alimentation. (Mossion, 2007). Se divisent en plusieurs sous-familles chimiques. Tous sont dérivés d'un squelette de base, le 2-phénylbenzopyrane, assemblage de deux cycles aromatiques, ainsi que d'un noyau pyrane . Le degré d'oxydation du cycle pyrane varie en fonction des sous familles (Sinija ,2008). Les principaux flavonoïdes du thé sont les flavanols et les flavonols.

##### III.1.5.1.1. flavanols

Il s'agit de dérivés hydrosolubles, essentiellement représentés par les catéchines ou flavan-3-ols, représentent les constituants polyphénoliques majoritaires incolores. Les catéchines sont stockées dans les vacuoles cellulaires (Marthe ,2009). Les flavanols sont les principaux polyphénols responsables de la saveur âpre du thé. Leur passage de la feuille de thé vers l'infusé est facilité par leur caractère hydrosoluble (Mossion ,2007).

##### III.1.5.1.2. Les flavonols

Ont une structure chimique proche des flavanols ; seul le cycle pyrane est substitué par un cycle carboné 4-oxo-3-hydroxy . Trois flavonols principaux, ainsi que leurs glycosides( Diaz et *al.*,2010)(Gaboury,2014): la quercétine ,le kaempférol ,la myricétine

### III.1.5.2. Les acides-phénols

On retrouve des teneurs d'environ 5% d'acides-phénols. Leur importance pharmacologique est nettement moindre, par rapport à celle des autres polyphénols. Les deux principaux d'acides-phénolique (Okakura ,2001) :

- Les dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque : l'acide gallique
- Les dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique : l'acide caféique

### III.1.5.3. Les tannins

La composition chimique du thé inclut des tanins, une famille chimique regroupant certains polyphénols ayant la propriété de se condenser avec un sucre ou une autre molécule à fort poids moléculaire(Marthe,2009).

### III.1.6. Utilisation thérapeutique

Les bioflavonoïdes à base végétale protègent efficacement le corps humain (Peters, 2001).Le thé est l'une des sources les plus riches d'antioxydants ,l'activitéantioxydante de diverses qualités de thé descend dans l'ordre suivant: vert>oolong> noir> thé Pu-erh(Siniija,2008).Les principaux antioxydants dans le thé par de nombreux polyphénols naturels: sont les catéchines, puis les théaflavines, les thearubigines, les acides oxyaromatiques, les flavonols, tels que le kaempferol, la myricétine, la quercétine; Les flavones, telles que l'apigénine; Les dérivés de l'acide gallique, tels que les tanins, etc (Ho,2012).

#### III.1.6.1. Antioxydant

Mécanismes proposés d'activité antioxydante des flavonoïdes du thé inclure la capacité de donation d'hydrogène, la délocalisation les électrons et la chélation des ions métalliques. Réduction de l'agrégation plaquettaire (Ho, 1992), ou réduction Ischémique ( Diaz *et al.*,2010). Le thé vert contribue à la prévention des maladies par l'augmentation de la capacité antioxydante du plasma (Nakagawa, 1999).

#### III.1.6.2. Anti-carcinogénèse

Les polyphénols dans les thés peuvent inhiber la carcinogénèse en bloquant formation endogène de nitrosamines, aromatiques polycycliques des hydrocarbures et des amines hétérocycliques (Bu-Abbas et al.,1995) et peuvent diminuer la formation de métabolites oxydés de ADN. le thé Diminuer les produits putréfiants et augmenter les acides

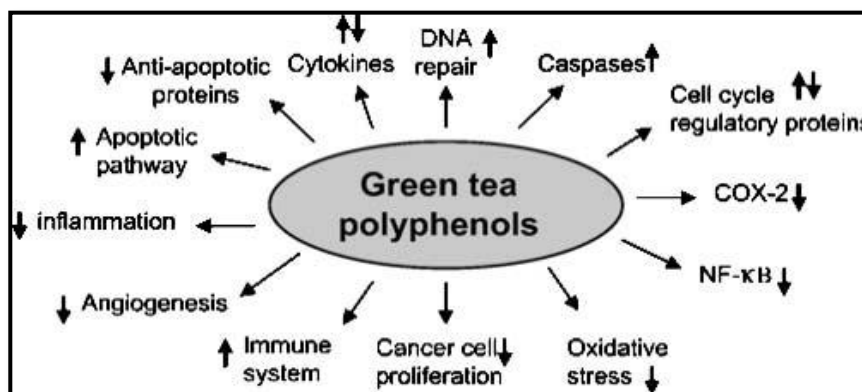
organiques. Plus récemment, les effets prooxydants de ces composés, ont été suggérées comme des mécanismes potentiels pour la prévention du cancer (Marthe,2009).

**III.1.6.3. Stimulant du système nerveux central**

Le thé contient des alcaloïdes de xanthine hydrosolubles tels que la caféine, qui stimulent le système nerveux central et glandes surrénales. La caféine augmente la sécrétion du neurotransmetteur norepinephrine et de l'hormone surrénale épinéphrine, tout en bloquant récepteurs l'adénosine centrale (Gawin., 1988, Gilman et al., 1985). l'acide aminé présent dans le thé, peut aider à prévenir la diminution de la mémoire par en diminuant la mort des cellules neuronales. L'épigallocatechine gallate (EGCG) peut aussi atténuer la production de peroxyde dans les cellules gliales par inhibition de la désamination de monoamines ou agissant comme un piègeur de radicaux libres, réduisant ainsi les dommages neuronaux oxydatifs associés à diverses maladies neurodégénératives .En outre, le polyphénole dans le thé a été montrée pour affecter directement les régions du cerveau qui contrôlent l'attention et la capacité à résoudre des problèmes complexes(Mazzio, 1998).

**III.1.6.4. Thermogénèse (oxydation des graisses et de la dépense énergétique)**

En inhibant la catéchol O-méthyltransférerase (COMT), le enzyme qui dégrade la norépinéphrine, les catéchines du thé prolongent la vie de la norepinephrine dans la fente synaptique (Yarnell ,2005), tandis que le thé alcaloïdes inhibent les phosphodiesterases, ce qui prolonge la durée de vie d'AMPC dans la cellule, ce qui entraîne une augmentation et effet prolongé de la norépinéphrine sur la thermogénèse (Dulloo ,1999).



**Figure 10:** Effet du thé vert (polyphénoles) (Roman, 2013).

## III.2. Quercétine

### III.2.1. Définition de la quercétine

La quercétine est un bioflavonoïde de composé polyphénolique largement étudié et distribué dans les plantes supérieures (Gregory,2011). Elle présente dans les fruits comestibles, légumes des herbes, des huiles et de la thé (Das ,2008),ou des produits connexes, par exemple les pommes, les oignons et le vin rouge. Dans les aliments, la quercétine est habituellement Glycosidés, principalement liés au glucose et au rutinose (a 6-O-rhamnosyl-glucose) (Alrawaiq ,2014).La quercétine revêt une importance d'ethnopharmacologie comme son utilisation comme antioxydant, anticancéreux et neuroprotecteur. Ces produits naturels sont connus pour leurs effets bénéfiques sur la santé (Singh ,2013).

### III.2.2. Structure de la quercétine

Une molécule de quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone), contient de 3 anneaux et 5 groupes hydroxyles dont la présence détermine l'activité biologique du composé et le nombre possible de dérivés (Parul ,2007). Les principaux groupes de dérivés de la quercétine sont les glycosides et les éthers ainsi que les substituants de sulfate et de prényle les moins fréquents (Singh ,2013).Elle se trouve généralement conjugués dans les plantes comme glycone (principalement liés au glucose et rutinose) ou conjugués sous forme du hydrates de carbone (Materska ,2008).

### III.2.3. Propriétés physiques

Malgré la présence de cinq groupes hydroxyle, la molécule de quercétine a un caractère lipophile. Les dérivés de la quercétine peuvent être à la fois lipo- et hydrophiles (Aneela ,2014). La glycosylation d'au moins un groupe hydroxyle de dérivés de quercétine entraîne une augmentation de son pouvoir hydrophile (Eva ,2001). Ce changement de caractère de lipophile à hydrophile est très important aux plantes pour les dérivés glycosidiques de la quercétine, qui sont solubles dans le cytosol, peuvent être transportés plus facilement vers diverses parties de la plante et stockés dans des vacuoles (Ebenezer , 2015).

### III.2.4. Propriétés chimiques

La propriété chimique la plus largement étudiée des composés phénoliques est leur activité antioxydante. Démonstré que l'activité antioxydante d'un composé est déterminée par la présence de groupes hydroxy libres et leur emplacement mutuel (Rice et *al.*, 1997). Même si la présence d'un groupe hydroxyle au niveau du carbone C-3 de la quercétine permet la régénération de l'ion catéchol par l'addition du proton de la solution (Goupy et *al.*, 2003). Les propriétés antioxydantes des composés phénoliques sont liés à leur aptitude à transférer un hydrogène ou un électron, ainsi qu'à la chélation d'ions métalliques et à l'inhibition de l'activité des oxydases (Burda ,2001). De plus, l'activité antioxydante est souvent accompagnée par l'activité antivirale et antibactérienne de ces composés (Chun et *al.*, 2005). est principalement responsable du pouvoir de balayage élevé. L'activité antioxydante inférieure de dérivés de quercétine est principalement due au blocage de groupes hydroxyle par des substituants sucre ou alcoxyle. Compte tenu du nombre de facteurs qui déterminent les propriétés chimiques des dérivés de la quercétine (Alrawaiq,2014).

### III.2.5. Pharmacocinétique et la biodisponibilité

La quercétine est une molécule polyvalente avec nombreuses propriétés pharmacologiques, Antioxydant, neurologique (Ebenezer, 2015), antiviral, anticancéreux, Cardiovasculaire, antimicrobien, anti-inflammatoire, hépatoprotecteur et un agent anti-obésité (Comalada ,2005).

### III.2.6. La quercétine est Chélation des ions métalliques

Les flavonoïdes capables de chélater les ions  $Fe^{2+}$  ou  $Cu^{2+}$  les rendent inactifs pour participer aux réactions de radicaux libres (Morel et *al.*, 1993 )Les ions du fer est essentiels pour de nombreuses fonctions physiologiques. Ils entrent notamment dans la composition des hémoprotéines et de cofacteurs d'enzymes du système de défense antioxydant (par exemple, les ions du fer pour la catalase, et ceux du cuivre pour le superoxydedismutase) ( Nkhil ,2009).Mais ils sont aussi responsables de la production du radical hydroxyle par la réduction du peroxyde d'hydrogène selon la réaction de Fenton :



En outre, l'autoxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  est une source de superoxyde et peroxyde d'hydrogène. Ainsi, complexer les ions du fer sous une forme qui bloque leur activité redox est un mécanisme d'action antioxydante. Divers polyphénols abondants dans les plantes et dans l'alimentation sont considérés comme de bons chélateurs des ions métalliques (Nkhili, 2009). La complexation des ions métalliques par les polyphénols induit typiquement un déplacement bathochrome de leurs bande d'absorption dans le domaine UV-Visible. Les études menées par Van Acker et ses collaborateurs sur la chélation des ions du fer par certains flavonoïdes ont mis en évidence les sites essentiels pour la chélation des ions métalliques: (i) les groupes 3'-hydroxy et 4'-hydroxy du cycle B, (ii) les groupes 3-hydroxy et 4-oxo du cycle C, (iii) les groupes 4-oxo et 5-hydroxy. Ainsi, la quercétine qui combine tous ces substituants est un complexant métallique particulièrement efficace (Murota, 2003).

## I.1. Matériels

### I.1.1. Matériel végétal

#### I.1.1.1. Thé Vert

La plante utilisée dans ce travail le théier (*Camellia sinensis*) appelé aussi thé vert , espèce d'arbustes de la famille des Théacées. largement cultivé pour ses feuilles qui une fois séchées , servent à la préparation par infusion du thé. Il est originaire d'Extrême-Orient, ancienne boisson la plus consommée dans le monde après d'eau.



**Figure11** : *Camellia sinensis* (Vinson ,2004)

#### I.1.1.2. Extraction des flavonoïdes (fraction acétate d'éthyle et 1-butanol)

.Les solvants que nous avons employé pour le partage liquide-liquide sont :l'acétate d'éthyle et le 1-butanol.

Les résidus secs obtenus par évaporation du filtrat méthanolique de chaque partie de la plante étudiée , sont partagés entre 10ml d'acétate d'éthyle et même volume d'eau distillée dans une ampoule à décanter .Après agitation et décantation des deux phases , la phased'acétate d'éthyle est récupérée et la phase aqueuse est à nouveau partagée avec 10ml d'acétate d'éthyle. La phase d'acétate d'éthyle est récupérée , additionnée à la précédente et séchée par un évaporateur rotatif sous pression réduite à 60 ° C .le résidu sec est repris par quelques millilitres de méthanol et conservé à 4 ° C . cette fraction est la phase d'acétate d'éthyle.

La phase aqueuse issue de l'extraction avec l'acétate d'éthyle est , quant à elle partagée avec 10ml du 1-butanol. L'opération est répétée deux fois et la phase 1-utanol est

séchée au rotavapeur à 60°C. Le résidu sec est repris par quelques millilitres du méthanol et conservé à +4°C. Cette fraction est la phase butanolique .

### I.1.2. Matériel animal

Notre étude a été réalisée sur vingt (20) rattes femelles Wistar Albinos âges de 10 à 12 semaines et pesant entre 165g et 250g. Ces animaux amenés de l'institut pasteur d'Alger, et élevés à l'animalerie au niveau de la faculté de sciences de la nature et de vie à l'université d'El-oued. Dans des conditions environnemental standard: température 25°C°, et l'humidité 64.5% et un cycle de la lumière 12h/24h). Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture par un régime standard (Southon et *al.*, 1984).

**Tablea03** : Composition de régime standard. (Southon et *al.*, 1984)

| <b>Matières premières</b> | <b>Quantité (g/kg)</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Mais</b>               | 326                    | 32.6                   |
| <b>Saccharose</b>         | 326                    | 32.6                   |
| <b>Protéine</b>           | 168                    | 16.8                   |
| <b>Cellulose</b>          | 40                     | 4                      |
| <b>Minéraux</b>           | 20                     | 2                      |
| <b>Vitamine</b>           | 20                     | 2                      |
| <b>Huile</b>              | 40                     | 4                      |

#### I.1.2.1. Elevage et mesure du poids

Les rattes sont logées dans des cages en plastique, chaque cage regroupe cinq rattes . Ces cages sont nettoyés une fois chaque deux jour jusqu'à la fin de l'expérimentation. Le poids a été mesuré de façon régulière chaque semaine en utilisant une balance électronique (10-3) de type KERN EMB 2200-O.

### I.1.2.2. Traitement des animaux

Premièrement, les rats ont été soumis à une période d'adaptation pendant 15 jours.

Les rattes sont regroupées en 4 groupes .

- ✓ **Groupe 01 (témoin):** 5 rattes témoins saines recevant un régime standard pendant 15 jours(**T**).
- ✓ **Groupe 02 (dose de SPION):** 5 rattes recevant chaque jour 150 µg/kg des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques dissous dans l'eau distillée avec un régime alimentaire standard pendant 21 jours (**D**).
- ✓ **Groupe 03 (dose de SPION+ quercétine):** 5 rattes recevant chaque jour 150 µg/kg des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques dissous dans l'eau distillée pendant 21 jours et traité par 10 mg/kg de quercétine pendant 15 jours avec un régime alimentaire standard (**D+Q**).
- ✓ **Groupe 04 (dose de SPION + thé vert):** 5 rattes recevant chaque jour 150 µg/kg des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques dissous dans l'eau distillée pendant 21 jours et traité par 400 mg/kg de extrais thé vert pendant 15 jours avec un régime alimentaire standard (**D+t**).

### I.1.3. Réactifs et produits utilisés

Nanoparticules d'oxyde de fer ,Quercétine ,Chlorure de sodium (NaCl) ,Méthanol, Bleu de Comassie ,Acide phosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>),Sérum bovin albumine (BSA),Acide trichloroacétique (TCA),Acide thiobarbiturique (TBA),butylhydroxytoluène (BHT),Chlorure d'hydrogène HCl ,Tris ,Acide salicylique ,DTNB(5-5'-dithiobis2-nitrobenzoïque) ,Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ,GSH, acide sulfurique ,CDNB (1chloro 2,4 di nitrobenzène) ,KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Le kit de réactif de fer sérique, sont achetés du SPINREACT(Espagne).

### I.1.4. Matériels de laboratoire

- ✓ \*Évaporateur rotatif de type Büchi Rotavapor R-200.
- ✓ \*Centrifugeuse horizontale de type SIGMA.
- ✓ \*Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type UV- VIS -1240.
- ✓ \*Bain-marie de type MEMMERT.
- ✓ \*Étuve de type MEMMERT.
- ✓ \*Balance électrique de type KERN EMB 2200-O.

- ✓ \*Balance analytique de type KERN ABJ/ABS.
- ✓ \*Agitateurs magnétiques à plaque chauffante.
- ✓ \*Analyseur clinique automatisé de type BIOLIS 24I.
- ✓ \*Analyseurs d'hématologie de type Medonic.
- ✓ \* Micropipette. \*Hown.
- ✓ \* Verreries (bucher, erlenmeyer, éprouvette, tubes à essai, Pipette graduée...).

### **I.1.5. Etude de comportement**

#### **I.1.5.1. Protocole**

L'appareil se compose d'une boîte de démarrage modulaire, d'un corps de labyrinthe à 4 bras et d'une boîte de but ,à la fin de la boîte de but est une cage ; sont modulaires pour permettre le nettoyage et la modification du labyrinthe. Les bras de labyrinthe ont 45 cm de long, 7 cm de haut et 5 cm de large. Les portes menant aux bras consécutifs du labyrinthe sont de 4 cm x 4 cm et sont situées à 11 cm des parois extérieures du labyrinthe. La boîte de but est de 19,5 cm de long x 7 cm de haut x 5 cm de large. La boîte de départ est de 8 cm x 9,5 cm x 7 cm.

#### **I.1.6. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes**

Après 36 jours de traitement les rattes de 4 lots sont mis à jeûne pendant 16 heures puis ont été sacrifiés (par décapitation), le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes polyéthylène. L'un contient l'anticoagulant EDTA et l'autre étant sec, ce dernier est centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes pour le dosage des paramètres biochimiques (Fer sérique), et le sang mis dans des tubes contenant l'EDTA, une utilisé pour le dosage des paramètres hématologiques (GR,GB,HB,LYM,PLA). Les animaux sacrifiés ont été pesés puis disséqués pour le prélèvement cerveaux ont été pesés puis stockés au congélateur pour le dosage des paramètres du stress oxydant (protéines, glutathion S-Transférase, glutathion ,Malondialdéhyde et catalase).

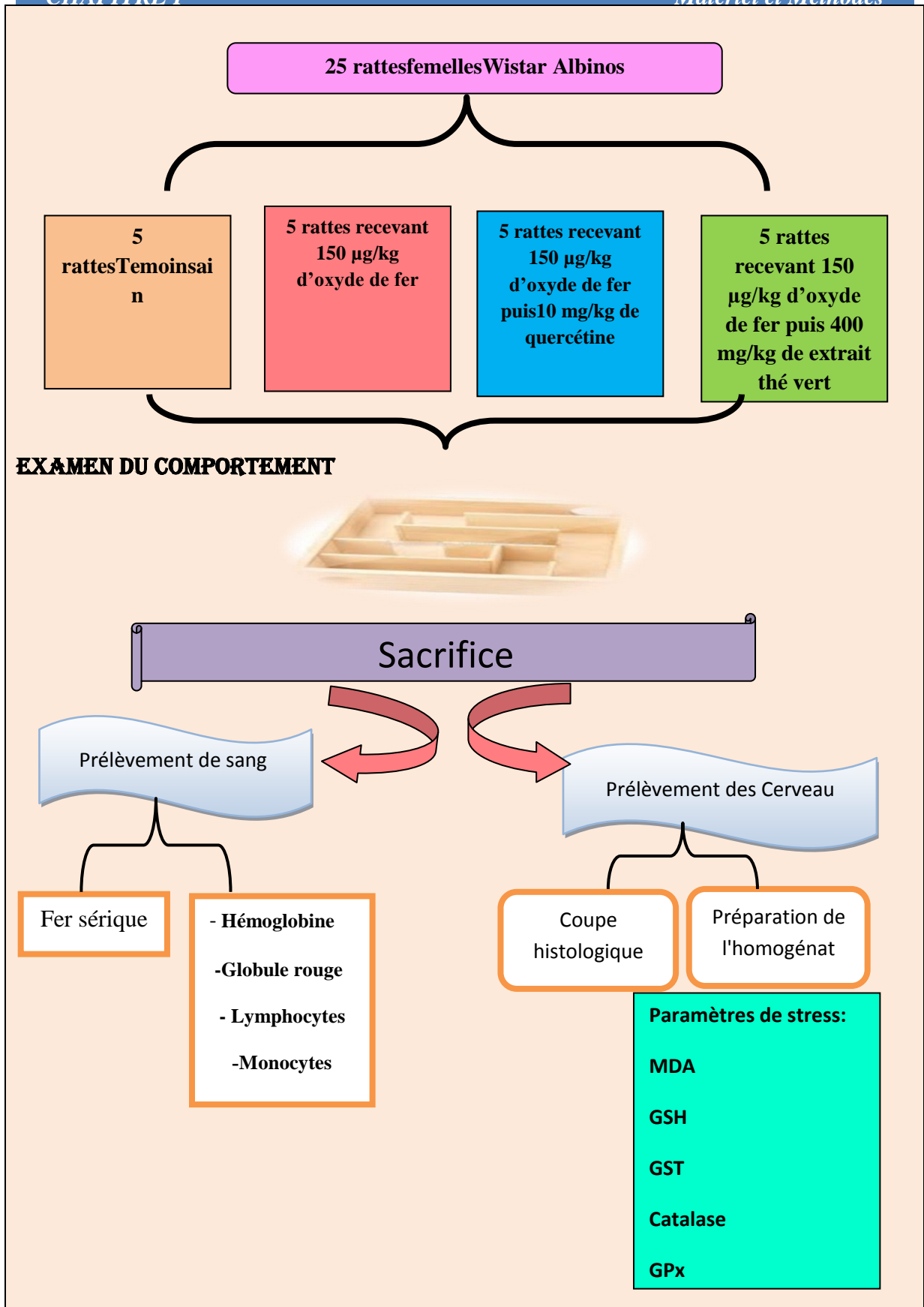
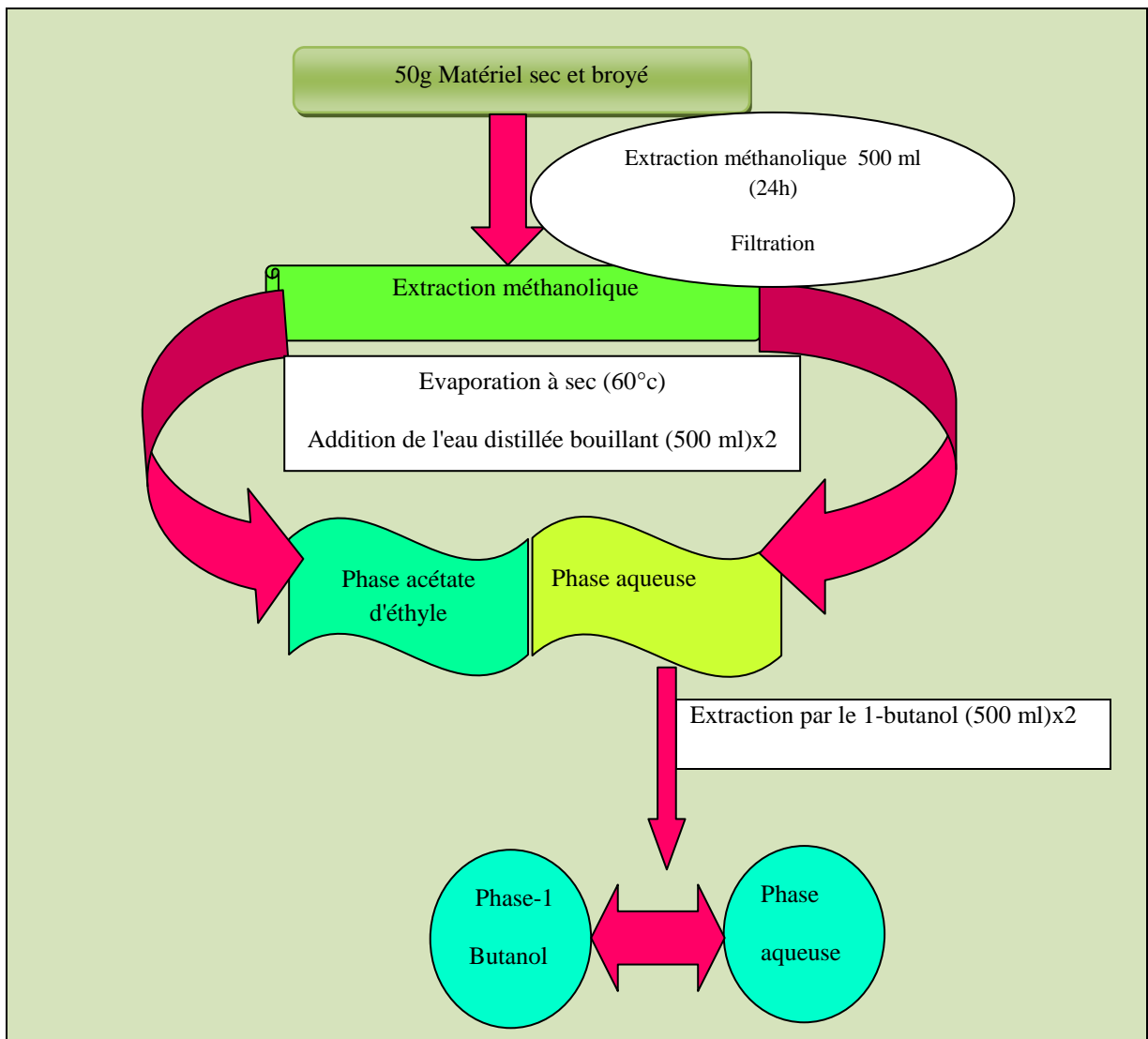


Figure 12: Protocole expérimentale de l'étude.

## I.2. Méthodes

### I.2.1. Méthode de préparation de l'extrait



**Figure13:**Méthode de préparation de l'extrait (Bekkarat *al.*, 1998)

### I.2.2. Test de comportement

**A-** Chaque jour, les animaux sont déplacés dans la salle de test de comportement au moins une heure avant le test afin de leur permettre de s'accrocher à l'environnement de test.

**B-** Avant le début du test, les aliments et l'eau sont placés dans la boîte de but. Cela garantit que les animaux sont surtout destinés à l'alimentation et à l'eau avant d'être testés ; pour naviguer dans le labyrinthe.

- C-** Placez la cage correspondant au premier animal à la fin de la case de but.
- D-** Charger la première souris dans le labyrinthe, la placer dans votre main. Placez la souris dans la boîte de départ et remettez le couvercle en place.
- E-** Lorsqu'il est en mesure d'observer le labyrinthe sans obstruction, ouvrez la porte de la boîte de départ et commencez immédiatement chronomètres.
- F-** Lorsque les quatre pattes de la souris ont quitté la boîte de départ, fermez la porte de la boîte de départ et arrêtez la première minuterie.
- G-** Une souris entre dans une nouvelle zone ou un bras du labyrinthe lorsque les quatre pattes ont traversé cette zone.
- H-** Lorsque les quatre pattes entrent dans la zone de but, fermez la porte qui mène entre le labyrinthe et la case de but.
- I-** Quand la souris est complètement entrée dans la cage pseudo-maison, fermez la porte entre la boîte de but et la cage. Arrêtez chronomètre.
- J-** Comptez le nombre d'erreurs que la souris a effectuées. d'enregistrer d'autres essais de labyrinthe pour permettre la notation ultérieure par œil.
- K-** Répétez les étapes pour toutes les souris dans de test.

### **I.2.3. L'analyse phytochimiques**

Sont des tests qualitatifs qui permettent de caractériser les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal. Ce sont des réactions physicochimiques qui permettent d'identifier la présence des substances chimiques.

Les tests phytochimiques ont été réalisés sur les extraits préparés de la plante en milieu aqueux par des techniques de caractérisation qualitatives, selon les méthodes de (Evans., 2009; Harborne., 1998; Wadood et *al.*, 2013).

#### **✓ Flavonoïdes**

Ajouter dans un tube à essai, 5ml d'extrait à tester, 5ml ammoniac dilué et 1ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'apparition d'une coloration jaune prouve la présence des flavonoïdes.

### I.2.3.1.Méthode de dosage des Flavonoïdes

La détermination des flavonoïdes totaux a été effectuée selon la méthode décrite par Dehpeur et *al.*, (2009) : 500 µl de chaque extrait à analyser sont ajoutés à 1500 µl de méthanol à 95 %, 100 µl de AlCl<sub>3</sub> à 10 % (m/v), 100 µl d'acétate de sodium 1 M et 2,8 ml d'eau distillée. Le mélange est agité puis incubé à l'obscurité et à température ambiante pendant 30min. Le blanc est réalisé par remplacement de l'extrait par du méthanol à 95 % et l'absorbance est mesurée à 415 nm en utilisant un spectrophotomètre UV. Les résultats sont exprimés en mg équivalent quercétine/g de matière végétale sèche en se référant à la courbe d'étalonnage de la quercétine. La courbe d'étalonnage de la quercétine est effectuée par quercétine à différentes concentrations (10 - 20 - 30 - 40 µg/ml), dans les mêmes conditions et les mêmes étapes du dosage.

### I.2.3.2.Effet scavenger du radical DPPH

L'activité anti-radicalaire de l'extrait a été évaluée, *in vitro*, par le test de DPPH. Cette méthode spectrophotométrique utilise le radical DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) de couleur violette comme réactif, qui vire au jaune, en présence de capteurs de radicaux libres, et se réduit en 2,2'-diphényl-1-picrylhydrazine (Cuendet *et al.*, 1997). Ceci permet de suivre la cinétique de décoloration à 517 nm. Pour cela, 50 µl d'une dose 0.2g/l de l'extrait ont été incubés avec 5 ml d'une solution méthanolique de DPPH à 0.004 %. Après une période d'incubation de 30 minutes, l'absorbance à 517 nm ont été enregistrées. Le résultat obtenu pour l'extrait ont été exprimé par rapport à ceux obtenus pour l'acide gallique et l'acide ascorbique comme des antioxydants de référence. Le pourcentage d'inhibition (I %) du radical DPPH par l'extrait a été calculé comme suit:

$$I \% = [(AC - AE) / AC] \times 100$$

AC: absorbance en absence de l'inhibiteur (contrôle négatif)

AE: absorbance en présence de l'inhibiteur (échantillon)

## **I.2.4. Dosage des paramètres biochimiques sériques**

### **I.2.4.1. Méthode de dosage de fer sérique**

#### **✓ Principe**

Le dosage de fer sérique se fait selon une méthode colorimétrique. A pH 4,8 le fer ferrique ( $\text{Fe}^{+++}$ ) est libéré instantanément de la transferrine. L'acide ascorbique le réduit en fer ferreux ( $\text{Fe}^{++}$ ). La ferrozine forme avec le fer ferreux, un complexe coloré soluble, mesurable de 560 à 580 nm. La présence de thiourée permet d'éliminer l'interférence des ions cuivreux (Williams et al., 1977).

## **I.2.5. Dosage des paramètres hématologiques**

Les paramètres hématologiques (hémoglobine, globules rouges, Granulocyte,) sont déterminés par la méthode de Coulter en utilisant l'autoanalyseur d'hématologies de type Medonic spécifique de l'FNS (formule de numération sanguine).

## **I.2.6. Méthode de dosage des paramètres de stress oxydatif**

### **I.2.6.1. Préparation de l'homogénats des organes**

Pour préparer l'homogénats, un gramme de tissu (cerveau) est broyé dans la solution de TBS (Tris 50 mM, NaCl 150m M, pH 7.4) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène pour chaque rat. L'homogénat est centrifugé à 3000 t/min pendant 15 minutes. Le surnageant obtenu est récupéré puis conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Cette surnageant est utilisé pour le dosage des paramètres de stress oxydatif.

### **I.2.6.2. Méthode de dosage des protéines tissulaires**

Les protéines tissulaires a été déterminés suivant une méthode colorimétrique par un spectrophotomètre de type SHIMATZU en utilisant le bleu de Comassie comme réactif qui est réagi avec les groupements amines ( $-\text{NH}_2$ ) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines). L'absorption est mesurée à 595 nm (Bradford, 1976).

**- Préparation de réactif de Bradford**

- Dissoudre 100 mg de bleu de coomassie dans 50 ml d'éthanol (95%).
- Agiter le mélange pendant 2 heures avec un agitateur à l'abri de la lumière.
- Ajouter 100 ml de l'acide orthophosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) (85%).
- Compléter le volume jusqu'à 1 litre avec l'eau distillée.
- Filtrer la solution obtenue avec un papier filtre.

Ce réactif est stable pendant 2 semaines à 4°C .

**I.2.6.3. Méthode de dosage des Malondialdéhyde (MDA) tissulaires****✓ Principe**

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm (Yagi, 1976).

**✓ Réactif : Pour 100 ml de réactif**

Acide trichloroacétique (TCA) 20% P/V; Acide thiobarbiturique (TBA) 0,375% P/V; Butylhydroxytoluène (BHT) 0,01% P/V ; Chlorure d'hydrogène (HCl) 1 N. 375 mg de TBA, 20g de TCA, 0,01g de BHT, 25 ml de HCl 1 N et 50 ml d'eau distillée ont été introduit dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain Marie jusqu'à dissolution complète du TBA, puis transférée dans une fiole de 100 ml et le volume complété à l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

**✓ Mode opératoire**

Pipeter dans les tubes à essai en verre et à vis, 100 µl d'échantillon, 400 µl de réactif TBA et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain Marie à 100 °C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

### ✓ Expression des résultats

La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ( $\epsilon = 1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Les résultats ont été exprimés en  $\mu\text{mol/l.MDA}$  ( $\mu\text{mol/mg de prot}$ ) =  $(Do \text{ échantillon} / 1.53 \times 10^5) / \text{mg de prot}$ .

### I.2.6.4. Méthode de dosage de glutathion réduit (GSH) tissulaires

#### ✓ Principe

Le glutathion a été déterminé suivant une méthode colorimétrique de (Weckbercker & Cory, 1988) par un spectrophotomètre, la mesure de la densité optique résulte de la formation de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique à partir de la réduction de l'acide dithio-bis-2-nitrobenzoïque ce qu'on appelle réactif de d'Ellman avec les groupements SH existant dans le GSH.

#### ✓ Mode opératoire

- Peser 250mg de tissus hépatique.
- Broyer le tissu avec 10 ml de TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
- Prendre 0.8 ml de solution homogène et 0.2ml de l'acide salicylique (0.25%) solution 2.
- Mélanger avec l'agitateur et laisser 15 minute dans le réfrigérateur puis centrifuger à 1000 t/min pendant 5 minutes et le surnageant utiliser pour le dosage de glutathion comme suite.
- Mélangé
- 0.5 ml de surnageant.
- 1ml de solution tampon tris avec NaCl solution 1.
- 0.025 ml de DTNB (0.01mol) méthanol solution 3. Laisser le mélange 5min de température de chambre puis lire l'absorbance avec spectrophotomètre d'absorption moléculaire à 412 nm contre le blanc (eau distillé).

#### ✓ Calcule

$$(GSH)(nM/mg \text{ de prot}) = \frac{Do \times 1 \times 1.525}{13133 \times 0.8 \times 0.5 \times mg \text{ de prot}} \times d$$

13133: constante d'absorption des groupes SH à 412 nm.

DO: la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

1.525ml: volume total de mélange.

0.5ml: volume de solution surnagent.

1: volume de mélange de protéine.

0.8ml: volume de solution homogène sans protéine existe dans 1ml.

(GSH): concentration de glutathion.

d : facteur de dilution.

### I.2.6.5. Méthode de mesure de l'activité de Glutathion S-Transférase (GSTs)

#### ✓ Principe

La méthode utilisée pour doser les GSTs est celle de Habig et al. (1974); celle-ci consiste à faire agir les GSTs contenus dans l'homogénat sur un mélange (GSH + CDNB) à une température de 37°C et à un pH de 6.5. La variation de la densité optique, due à l'apparition du complexe GSH-CDNB, est mesurée pendant 1 minute durant 5 minutes à une longueur d'onde de 340 nm.

#### ✓ Mode opératoire

| Réactifs                         | Blanc (µl) | Essai µl) |
|----------------------------------|------------|-----------|
| ▪ Tampon phosphate (0.1M) pH 6.5 | 850        | 830       |
| ▪ CDNB (0.02M)                   | 50         | 50        |
| ▪ GSH (0.1M)                     | 100        | 100       |
| ▪ Homogénat                      | -          | 20        |

CDNB: 1 chloro 2, 4 di nitrobenzène

La valeur de la densité optique du blanc (conjugaison spontanée du substrat) a été ensuite retranchée à la valeur de chaque essai afin de mesurer la variation due uniquement à l'activité de l'enzyme. La concentration de la GST est obtenue par la formule suivante : GST (nmol GST/min/mg protéine) = (DO échant/min – DO blanc/min)/(9.6 × mg de protéine).

### I.2.6.6. Méthode de dosage de l'activité enzymatique du catalase

#### ✓ Principe

Un mélange est constitué de 1 ml de tampon phosphate (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.1 M, pH 7.2), 0.975 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fraîchement préparé (0.091 M) et de 0.025 ml de la source d'enzyme (homogénat). L'absorbance est lue à 560nm chaque minute pendant 2 minutes (Clairborne, 1985).

#### ✓ Calcule

L'activité enzymatique est calculée en terme d'unité internationale par minute et par gramme de protéine (UI / min/g de protéine), selon la formule :

$$UI/g = (2.3033/T) \times (\log A1/A2) /g \text{ de protéine}$$

A1 : Absorbance à la première minute.

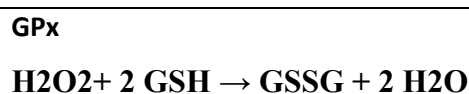
A2 : Absorbance à la deuxième minute.

T : Intervalle de temps en minute.

### I.2.6.7. Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx) tissulaires

#### -Principe

Dans notre étude, L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohe et Gunzler, 1984), en utilisant un spectrophotomètre de type SHIMATZU. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



#### - Mode opératoire

Nous avons procédé aux étapes suivantes:

- ✓ Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- ✓ Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- ✓ Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- ✓ Incuber au bainmarie à 25°C, pendant 5 min.

- ✓ Ajouter 0.2ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- ✓ Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- ✓ Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- ✓ Centrifuger durant 10minutes à 3000 tours /minutes.
- ✓ Prélever 0.48 ml du surnageant.
- ✓ Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- ✓ Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM).
- ✓ Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

### - Calcule

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante:

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg de prot}) = \frac{[(\text{Do échantillon} - \text{Do étalon}) \times 0.04]}{5} \times 5/\text{mg de prot}$$

Do étalon

DO échantillon: Densité optique de l'échantillon.

DO étalon: Densité optique de l'étalon.

0.04: Concentration de substrat (GSH).

### I.2.7. Méthode d'analyse statistique

L'évaluation statistique est effectuée par le test *Anova* . Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne de quatre répétitions pour chaquegroupe ( $\pm$  l'écart type) pour 20 rats, et pour mieux visualiser les résultats on utilise la représentationgraphique, les histogrammes. Alors, on utilisant EXCEL (version2007) etaussi, pour lescomparaisons des moyennes en utilisant logiciel MINITAB (version13) qui nous aide pour faire ce travail, lasignification est déterminée par la valeur critique  $\alpha=0,05$ .

## II.1.Résultats

### II.1.1.Étude phytochimique et dosage des Flavonoïdes

#### II.1.1.1. Tests phytochimiques

**Tableau 4:** Tests phytochimiques de l'extrait de *Camellia sinensis*

| Composés    | Réactifs                       | Présence |
|-------------|--------------------------------|----------|
| Flavonoïdes | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | (+++)    |

+: présence

**Tableau 05:** Contenu en Flavonoïdes de l'extrait de *Camellia sinensis*

| Plante                   | Flavonoïdes |
|--------------------------|-------------|
| <i>Camellia sinensis</i> | 21.491      |

#### II.1.1.2. Evaluation l'activité antioxydante

Nos résultats montrent que l'extrait de *Camellia sinensis* dans deux Phase acétate d'éthyle et butanol a une activité antiradicalaire très important comparable à l'effet acide Ascorbique. Par contre dans l'extrait brut moins l'activité antiradicalaire.

**Tableau 6:** Evaluation l'activité antioxydante dans l'extrait

| Extrait                | IC50 |
|------------------------|------|
| Ascorbique             | 1    |
| Brut                   | 21   |
| Phase acétate d'éthyle | 4    |
| Phase butanol          | 3.3  |

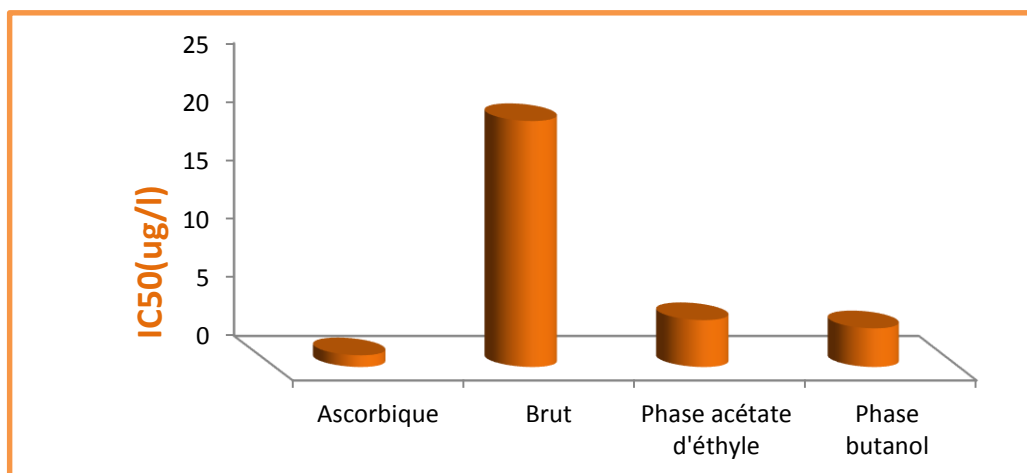


Figure 14: Valeur IC50 de *Camellia sinensis* et composé standard (acide ascorbique).

II.1.2. Effet de traitement par *Camellia sinensis* sur et quercitine sur le comportement chez les rattes contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer

II.1.2.1. Comportement des rattes après traitement par le Nanoparticule d'oxyde de fer

Nos résultats remarqué que les signes cliniques suivants : perte d'équilibre, d'une diminution de la mobilité, poils piqués, enfin une exophtalmie des yeux. Et aussi une augmentation significative des temps et des nombre d'erreurs chez groupe (D) par apport (T), par contre une diminution significative chez les deux groupe (D+Q),( D+t) par apport groupe (D).

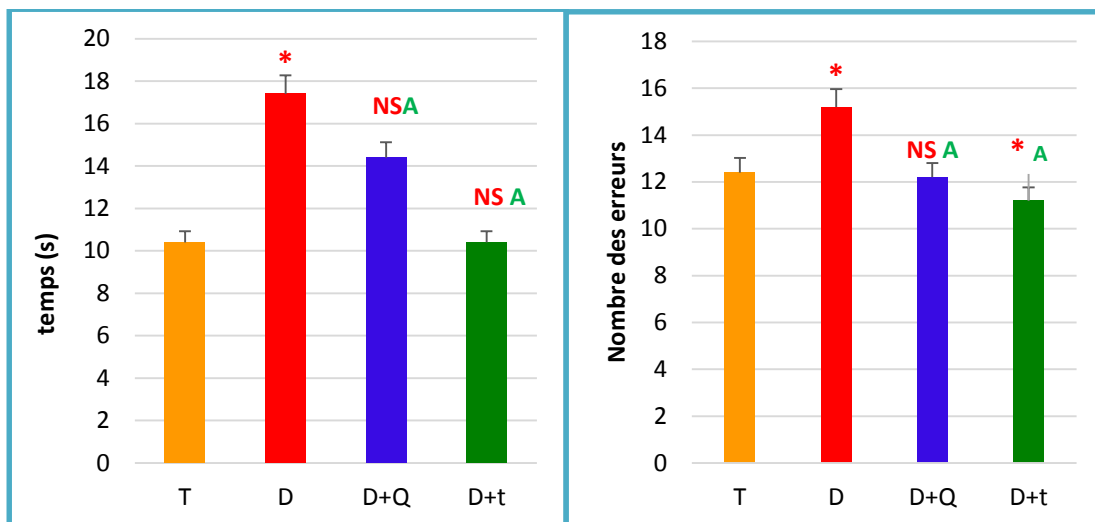
Tableau 7: variation de Paramètres Comportement chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux

| Paramètres         | T            | D                         | D+Q                        | D+t                        |
|--------------------|--------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Temps(s)           | 10,40 ± 1,29 | 17,40± 1,12*              | 14,40± 2,09 <sup>NSA</sup> | 10,40 ±1,21 <sup>NSA</sup> |
| Nombre des erreurs | 12,40 ± 2,25 | 12,40 ±2,32 <sup>NS</sup> | 12,20± 2,35 <sup>NSA</sup> | 11,20 ±2,71 <sup>*A</sup>  |

Moy ± S.E.M. de 05 rattes de chaque groupe.

\*p < 0.05 ; \*\*p < 0.01; \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le groupe témoin.

Ap < 0.05 ; B p < 0.01; C p < 0.001 comparaison avec groupe le Nanoparticule d'oxyde de fer.



**Figure 15:** Variation de Paramètres Comportement chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin: \*p < 0.05 ; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001, Comparaison avec groupe SPION : A p < 0.05; B p < 0.01; C p < 0.001, n= 5 rattes.

**II.1.3.Effet de traitement par *Camellia sinensis* et quercitine sur la croissance corporelle et le poids relatif de organe**

**II.1.3.1.Étude de la croissance corporelle et le poids relatif de organe**

D’après notre résultats on observe n'ont aucun effet significative sur le poids relative du cerveau chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.

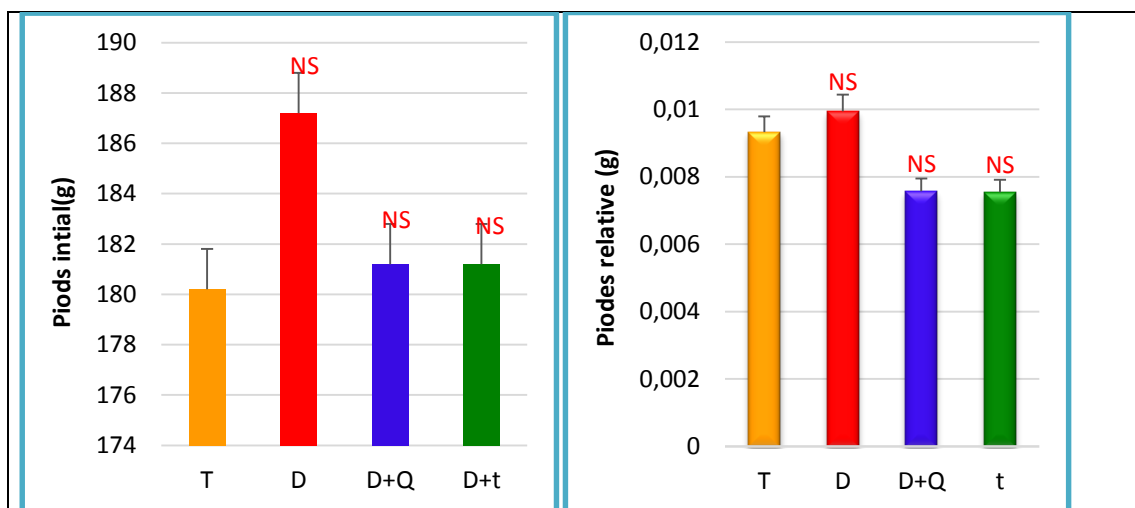
**Tableau 8:** Poids initiale, Gain du poids et poids relative du cerveau chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.

| Paramètres         |         | T              | D                           | D+Q                         | D+t                           |
|--------------------|---------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Poids initial (g)  |         | 180,20 ±3,37   | 187,20 ±9,67 <sup>NS</sup>  | 181,20±4,97 <sup>NSNS</sup> | 181,20±4,97 <sup>NSNS</sup>   |
| Gain du poids      |         | 0,657 ± 0,153  | 0,829 ± 0,145 <sup>NS</sup> | 0,467±0,071 <sup>* NS</sup> | 0,609 ± 0,139 <sup>NSNS</sup> |
| Poids relative (%) | Cerveau | 0,9328± 0,0261 | 0,9941±0,0621 <sup>NS</sup> | 0,757±0,138 <sup>NSNS</sup> | 0,754± 0,142 <sup>NSNS</sup>  |

Moy ± S.E.M. de 05 rattes de chaque groupe.

\*p < 0.05 ; \*\*p < 0.01; \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le groupe témoin.

A p< 0.05 ; B p< 0.01; C p< 0.001 comparaison avec le Nanoparticule d'oxyde de fer.



**Figure 16:** Variation du Poids relatif de Cerveau, chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin : \*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$  ; \*\*\*  $p < 0.001$ , avec groupe traités par SPION : A  $p < 0.05$ ; B  $p < 0.01$ ; C  $p < 0.001$ ,  $n = 5$  rattes.

#### II.1.4. Effet de traitement par *Camellia sinensis* et quercitine sur des paramètres hématologiques, biochimiques chez les rattes contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer

##### II.1.4. 1. Étude des paramètres hématologiques

Les résultats présentés dans le tableau 06 et la figure 17 indiquent que la concentration d'hémoglobine diminue de façon hautement significative chez le groupe traités par SPION (D) par rapport au témoin (T) et une augmentation significative chez le groupe (D+Q), hautement significative chez le groupe (D+t) par rapport groupe (D). Ainsi, les résultats montrent une augmentation hautement significative de nombre des globules rouges chez le groupe (D) par rapport témoin (T), diminution hautement significative chez les deux groupes traités (D+Q), (D+t) par rapport groupe (D). Par ailleurs, le nombre des plaquettes diminuent de façon hautement significative chez le groupe (D) par rapport témoin (T) et aussi, augmentation significative chez les groupes traités (D+Q), (D+t) par rapport groupe (D). Les résultats indiquent une déférence significative des nombres des lymphocytes, des monocytes chez le groupe (D) par rapport au témoin (T), mais chez les groupes traités (D+Q), (D+t) cette nombre diminue de façon significative et hautement significative par rapport au le groupe (D).

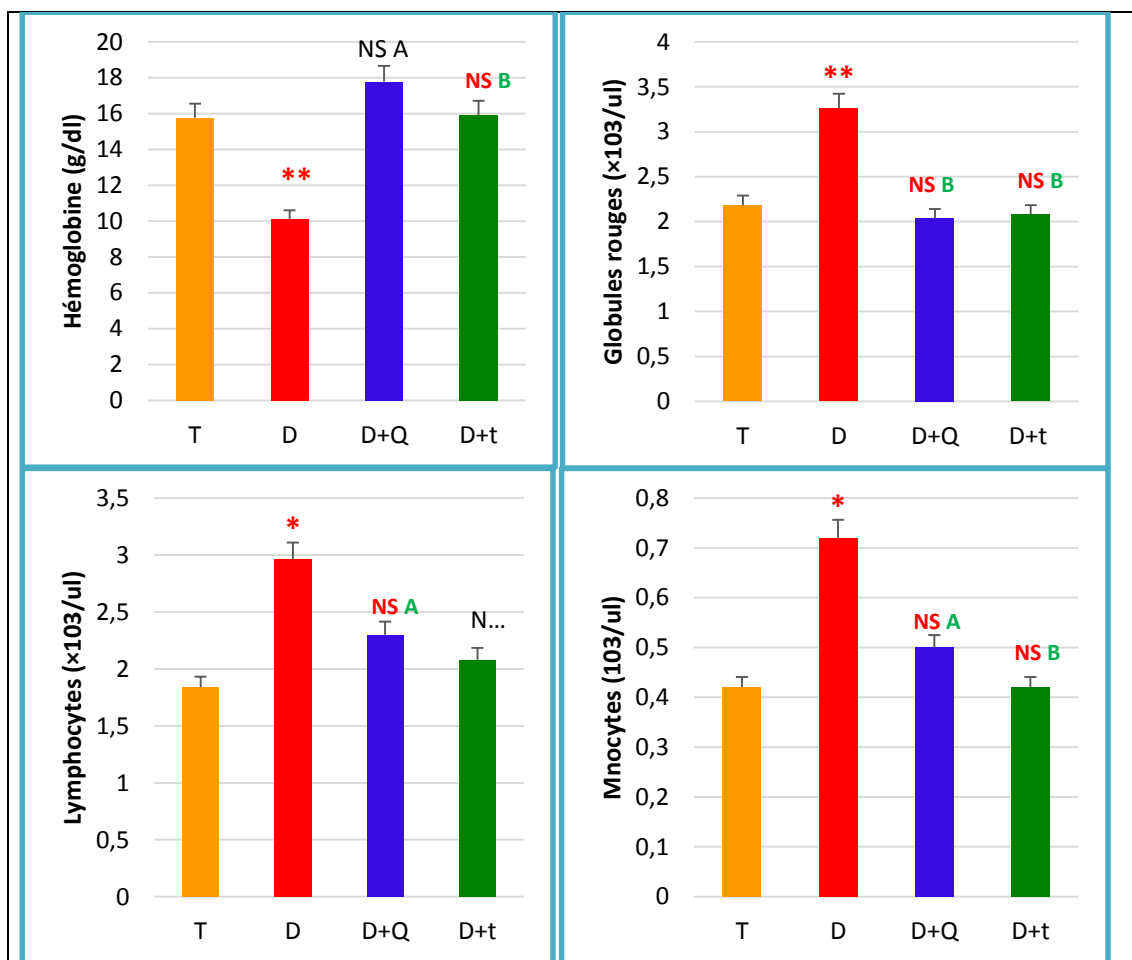
**Tableau 9:** Taux d'hémoglobine, nombre des globules rouges , des Lymphocyte, Monocytes et Plaquettes chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux.

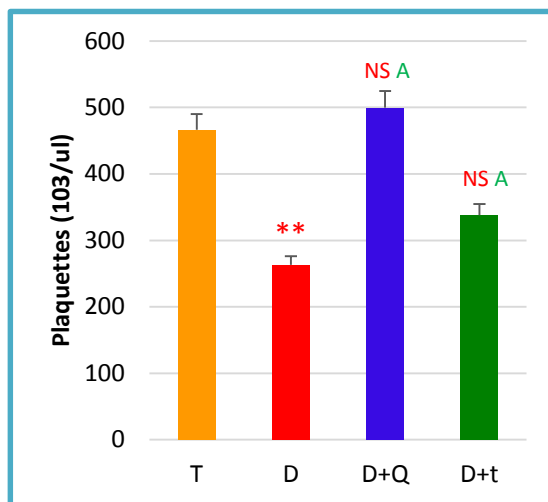
| Paramètres                       | T              | D              | D+Q                        | D+t                         |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Hémoglobine (g/dl)</b>        | 15,76 ± 0,77   | 10,10± 1,88**  | 17,78 ±2,25 <sup>NSA</sup> | 15,92 ± 2,73 <sup>NSB</sup> |
| <b>Globules rouges (x103/µl)</b> | 2.18± 0.233    | 3.26±0.227**   | 2.04±0.227 <sup>NSB</sup>  | 2.08±0.18 <sup>NSB</sup>    |
| <b>Lymphocytes (x103/µl)</b>     | 1,840 ± 0,423  | 2,960 ± 0,319* | 2.300±0.311 <sup>NSA</sup> | 2,080 ±0,390 <sup>NSA</sup> |
| <b>Monocytes (x103/µl)</b>       | 0,4200± 0,0583 | 0,7200±0,0970* | 0,500±0,105 <sup>NSA</sup> | 0,420±0,128 <sup>NSA</sup>  |
| <b>Plaquettes (x103/µl)</b>      | 466,6 ±30,3    | 263,2±12,2**   | 499,8± 73,5 <sup>NSA</sup> | 337,6 ±22,0 <sup>NSA</sup>  |

Moy ± S.E.M. de 05 rattes de chaque groupe.

\*p < 0.05 ; \*\*p < 0.01; \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le groupe témoin.

A p < 0.05 ; B p < 0.01; C p < 0.001 comparaison avec le groupe Nanoparticule d'oxyde de fer.





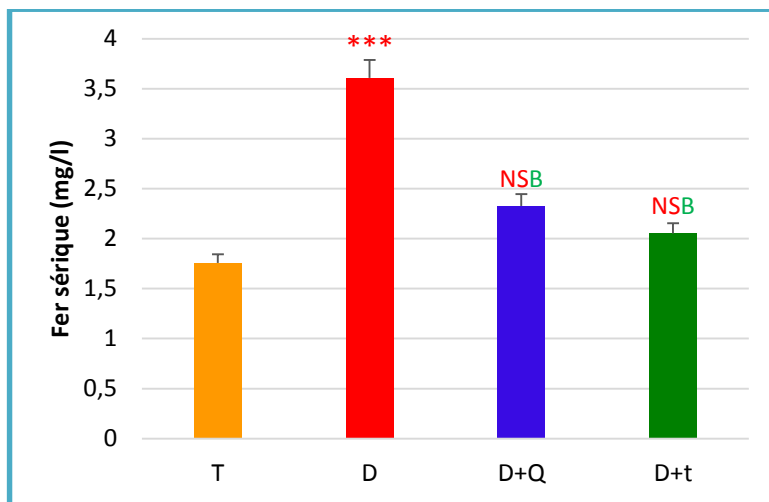
**Figure 17:** Paramètres hématologiques chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin: \* p< 0.05 ; \*\* p< 0.01; \*\*\* p< 0.001, Comparaison avec groupe exposé au SPION : A p<0.05; B p < 0.01; C p< 0.001, n= 5 rattes.

#### II.1.4.2. Étude des paramètres biochimiques

Les résultats présentés dans le tableau 07 et figure 18 montrent que la concentration sérique de fer augmente de façon très hautement significative chez le groupe D par rapport au témoin (T). D'autre part, nos résultats indiquent une diminution hautement significative chez les groupes (D+Q),( D+t) par rapport au (D).

**Tableau 10:** Teneurs sériques en Fer (mg/l)e chezles groupes témoins et les groupes expérimentaux .

| Paramètre          | T           | D              | D+Q                        | D+t                         |
|--------------------|-------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| Fer sérique (mg/l) | 1.756±0.088 | 3.608±0.132*** | 2.328±0.235 <sup>NSB</sup> | 2.052 ±0.161 <sup>NSB</sup> |



**Figure 18:** Variation de la concentration sérique de Fer chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin: \* p< 0.05 ; \*\* p< 0.01; \*\*\* p< 0.001, Comparaison avec groupe exposé au SPION : A p<0.05; B p < 0.01; C p< 0.001, n= 5 rattes.

**II.1.5.Effet de traitement par *Camellia sinensis* et quercitine sur des paramètres de stress oxydant chez les rattes contaminées par le Nanoparticule d'oxyde de fer**

Les résultats dans montrent que le traitement des rats par *Camellia sinensis* avec dose (400mg/kg) et quercitine (10mg/kg) pendant 15jours provoque une diminution de façon très hautement significative chez les groupes (D+Q) (D+t) de MDA , augmentation significative chez groupe (D+Q) , augmentation hautement significative chez groupe (D+t) de GSH, augmentation significative chez groupe (D+Q) et(D+t) de Catalase et GST , augmentation significative chez groupe (D+t) de GPx par pour groupe D. Par ailleurs, les groupes contaminées par d'oxyde de fer une augmentation hautement significative de MDA , augmentation significative de GSH ,Catalase et GPx , et diminution hautement significative de GST par apport témoin.

**Tableau 11 :** Concentrations tissulaires de Malondialdéhyde (MDA)chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux .

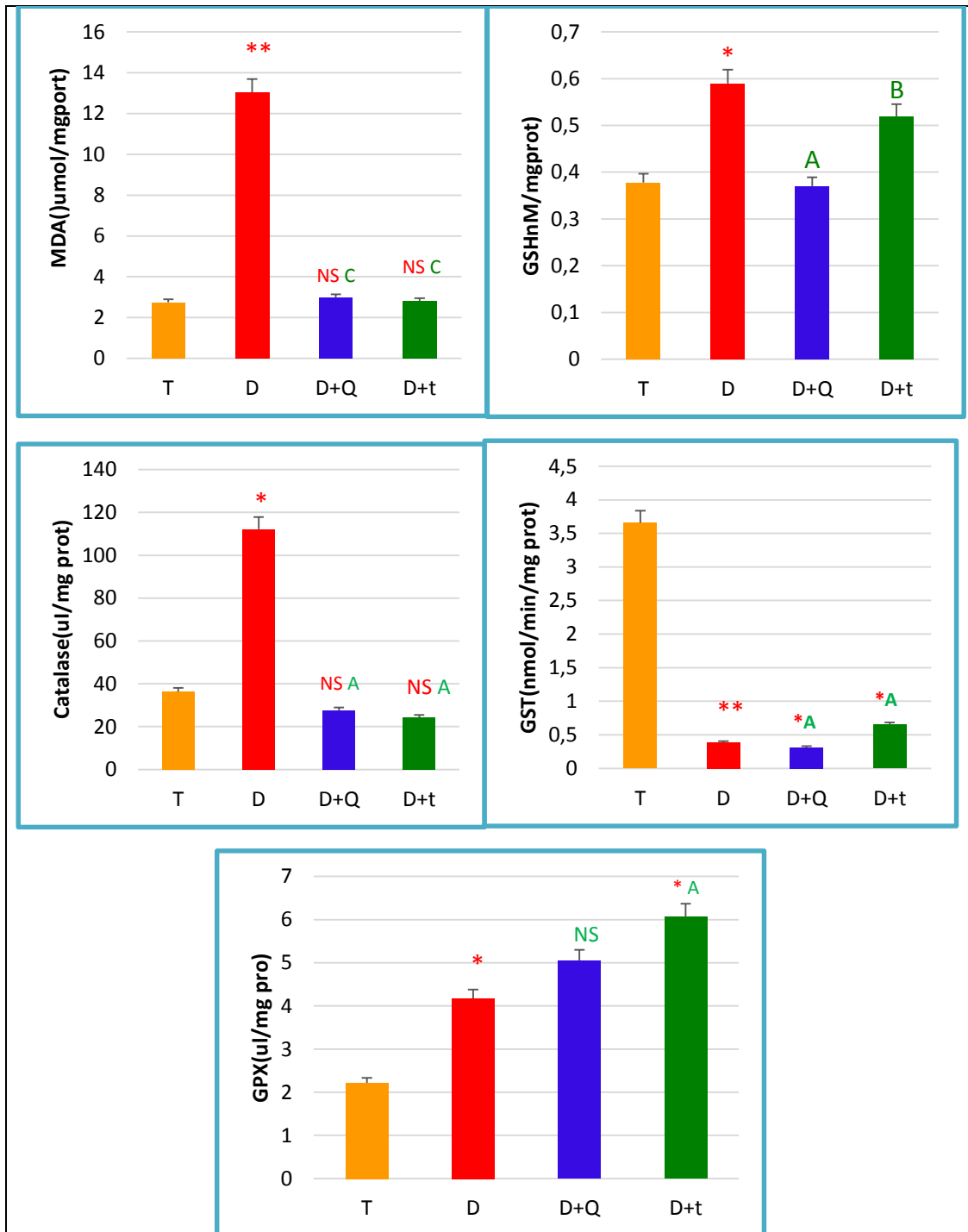
| Paramètres                                      | T                       | D                    | D+Q                               | D + t                             |
|---|-------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>MDA</b><br>( $\mu\text{mol}/\text{mgprot}$ ) | 2,753 $\pm$ 0,343       | 13,04 $\pm$ 1,38**   | 2,987 $\pm$ 0.321 <sup>NSC</sup>  | 2,813 $\pm$ 0,550 <sup>NSC</sup>  |
| <b>GSH</b><br>(nM/mgprot)                       | 0,3778 $\pm$ 0,046<br>0 | 0,1976 $\pm$ 0,0278* | 0,370 $\pm$ 0,0461 <sup>NSA</sup> | 0,5193 $\pm$ 0,074 <sup>NSB</sup> |
| <b>Catalase</b><br>(UI/mg prot)                 | 36,3 $\pm$ 8,0          | 112,2 $\pm$ 26,8*    | 27,59 $\pm$ 9,69 <sup>NSA</sup>   | 46,27 $\pm$ 8,99 <sup>NSA</sup>   |

|                                     |              |               |                           |                            |
|-------------------------------------|--------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>GST</b><br>(nmol/min/<br>mgprot) | 3,657 ±0,877 | 0,385±0,126** | 0,314±0,081 <sup>*A</sup> | 0,652 ±0,150 <sup>*A</sup> |
| <b>GPx</b><br>(UI/mg Pro)           | 2,221± 590   | 4,174 ±0,896* | 5,05±1,38 <sup>NSNS</sup> | 6,064±0,919 <sup>*A</sup>  |

Moy ± S.E.M. de 05 rattes de chaque group.

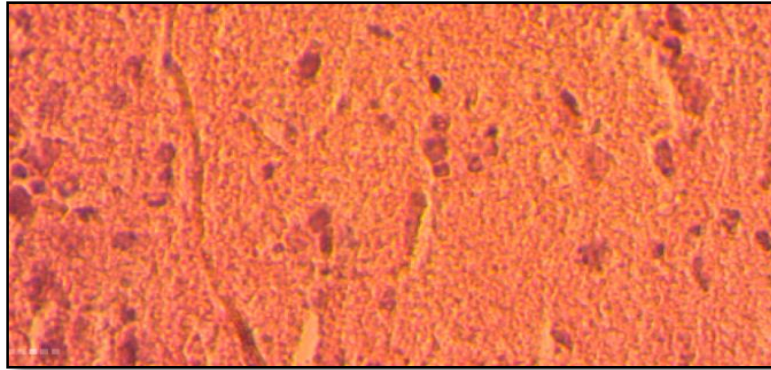
\*p < 0.05 ; \*\*p < 0.01; \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le lot témoin.

A p < 0.05 ; B p < 0.01; C p < 0.001 comparaison avec le Nanoparticule d'oxyde de fer.

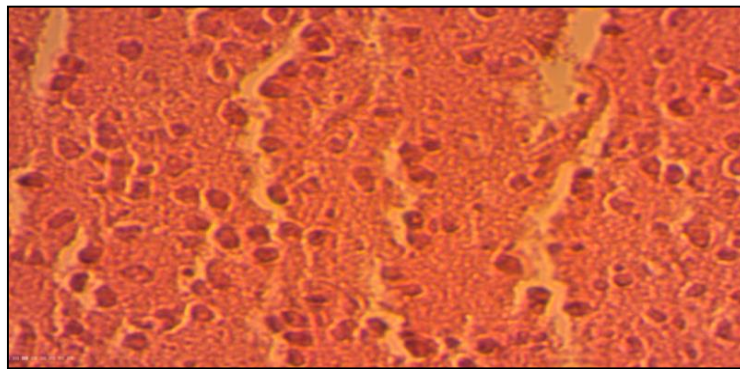


**Figure 19:** variation des paramètres de stress oxydatif au niveau cerveaux chez le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Comparaison avec groupe témoin: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ , comparaison avec groupe SPION : A  $p < 0.05$ ; b B  $< 0.01$ ; C  $p < 0.001$ ,  $n = 5$  rattes.

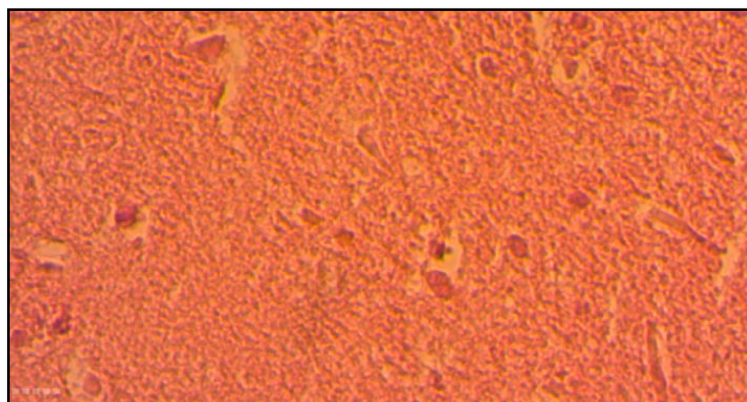
### II.1.6. Coupes histologiques du Cerveau



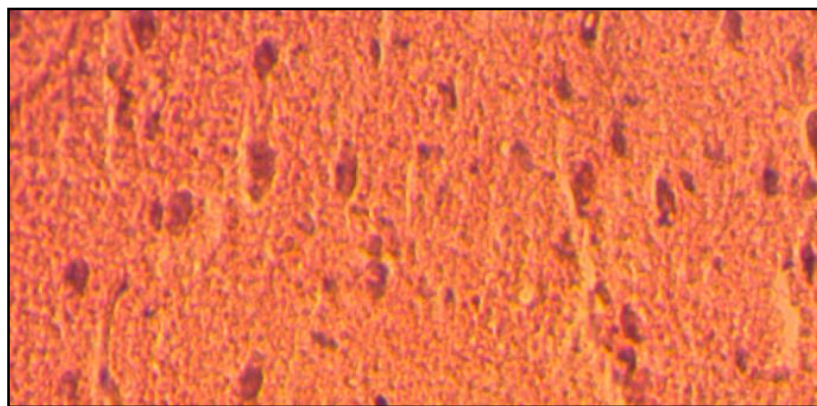
**Figure 20:** Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte témoin.



**Figure 21:** Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte contaminée par l'oxyde de fer pendant 21 jours.



**Figure 22:** Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte traitée par Quercetine pendant 15 jours.



**Figure 23:** Coupes histologiques du Cerveau d'une ratte traitée par *Camellia sinensis* pendant 15 jours.

## Discussion

Les nanomatériaux ont été de plus en plus appliqués pour différents buts de la technologie et la médecine, en raison de leurs propriétés physico-chimiques uniques (Szalay *et al.*, 2012). Parmi les nanoparticules les plus prometteurs ; les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (de SPIONs) qui sont les seules nanoparticules magnétiques qui ont été approuvés pour une utilisation clinique à ce jour (Lei *et al.*, 2013). Mais cette nanoparticules (de SPIONs) l'effet toxique sur la sante humai .

A la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs, de nouveaux agents chimio-thérapeutiques d'origine végétale, pourraient être utilisées pour améliorer l'anticancérogénicité du traitement médicamenteux standard. *Camellia sinensis* est largement utilisé dans la médecine traditionnelle Algérienne.

Dans la présente étude nous évaluons les effets de *Camellia sinensis* contre la nuerotoxicité et les dommages induit par le nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (de SPIONs).

La base de notre choix pour cette plante est qu'elle est utilisée comme un traitement traditionnel chez certain nombre de personnes pour les douleurs cérébrales dans la région de d'El-oued, elle est peu utilisable dans le domaine de la phytothérapie. Nous voulons essayer de valoriser de cette arbustes (*Camellia sinensis*) à travers l'étude de l'aspect scientifique de l'effet thérapeutique contre nuerotoxicité .

L'analyse phytochimique des extraits *Camellia sinensis* a révélé l'existence de composés bioactifs les flavonoïdes .Des flavonoïdes de concentration 21.491 mg/g ont été trouvées dans les extraits de plantes, les flavonoïdes peuvent inhiber la croissance tumorale et la protection contre les infections gastro-intestinales(Khalil, 2013) .les flavonoïdes riche en la quercétine a leur pouvoir antioxydant et anti-enzymatique, neutralisant l'effet des radicaux libres et limitant la réaction inflammatoire dans les différents tissus. (Hertel, 2003) .

La voie d'administration choisie est la voie orale pour de multiples raisons. D'une part, c'est la voie d'utilisation des plantes dans la médecine traditionnelle. D'autre part, c'est une voie d'administration physiologique, elle offre certain nombre de critères, d'efficacité et de commodité, et pour éviter les risques éventuels d'intoxication. De plus cette voie ne nécessite aucun matériel particulier. De point de vue pharmacologique, la voie per os est la plus

couramment utilisée, cette voie est généralement, bien acceptée par les patients. (Bourine ,1999)

Afin de choisir la dose administrée dans notre expérimentation, nous avons choisi la dose toxique d'oxyde de fer est 150ug/ Kg, 10mg/Kg de quercitrine .Et choisi la dose d'extrait de *Camellia sinensis* est 400 mg/Kg des rattes .

Des tests de comportement conçus pour évaluer l'apprentissage et la mémoire chez des rattes , reposent sur des indices visuels, des privations de nourriture et / ou d'eau ou d'autres stimuli aversifs pour motiver l'acquisition de tâches. Les résultats obtenues une augmentation significative des temps et des nombre d'erreurs chez groupe (D) par apport (T), par contre une diminution significative chez les deux groupe (D+Q),( D+t) par apport groupe (D).

Extrait de the vert peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre les parties fonctionnelles du cerveau. Alors que, the vert est un antioxydant connu, croit qu'elle pourrait également avoir un effet bénéfique contre les maladies dégénératives . A constaté que les souris traitées par extrait de the vert nécessitaient moins de temps et nombre d'erreurs pour traverse de labyrinthe.Dans l'ensemble, les résultats ont révélé que extrait améliore l'apprentissage et la mémoire en améliorant la reconnaissance des objets et la mémoire spatiale ( Boris ,2005) Conformément à ces résultats Nous avons proposé que l'Extrait de the vert puisse améliorer la fonction cognitive en impactant la génération de cellules neuronales, un processus connu sous le nom de neurogenèse , impliqué dans divers troubles neurologiques, dont beaucoup sont associés à des déficits cognitifs ont confirmés des améliorations cognitives pour le groupe thé vert, en particulier sur : la mémoire visuelle. Les chercheurs concluent que si les effets aux tests cognitifs restent légers, la prise d'extrait apporte un changement fonctionnel positif sur le comportement adaptatif une connectivité neuronale plus élevée dans le groupe ayant pris l'extrait de the vert, avec une absence d'effets négatifs secondaires ( Julie ,2009).

A la lumière de nos résultats, la toxicité induite par d'oxyde de fer provoque des modifications importantes des paramètres hématologiques. Nos résultats montrent Globalement, diminution du taux de l'hémoglobine et augmentation de nombre globules rouges de façon hautement significative chez le groupe D par rapport au témoin. Cela peut signifier une hématotoxicité révéler par la surcharge en fer chez les rats, La surcharge en fer chez le rat, quelle que soit la voie de sa demande, a entraîné une augmentation non seulement de fer, mais aussi du zinc et du manganèse. L'augmentation du zinc et du manganèse suite une

surcharge en fer était probablement un résultat non seulement de l'augmentation de l'absorption intestinale, mais aussi de l'augmentation de l'absorption à partir de la cellule (Vayenas et al., 1998). D'autre part, le zinc réduit l'activité d'ALA synthase (Cable et al., 1993) et donc diminue la synthèse de l'hème. Les globules rouges ont également été appelés les érythrocytes, possède le rôle de transporter l'oxygène des surfaces respiratoires vers les tissus (Gilles, 2006). L'érythropoïèse ou leurs productions est fait dans la moelle osseuse (Molinier, 2008). L'érythropoïèse est principalement régulée par une hormone appelée érythropoïétine (ou EPO) (Manuelle, 2008). Selon l'étude de Pretorius et al., (2014), les concentrations sériques exceptionnellement élevé de ferritine amène les globules rouges une morphologie anormale, peut être le stress oxydative causé par l'excès de fer provoque une perturbation de l'érythropoïèse, ce qui donne des globules rouges morphologiquement anormales.

Les résultats obtenues montrent une diminution hautement significative des plaquettes chez le groupe D par rapport témoin, peut induite selon l'étude de Manasa & Vani 2016 la diminution de nombre des plaquettes est via le stress oxydative; qui est diminution de l'efficacité et la durée de vie des plaquettes, peut causer par l'excès de fer.

Ainsi, les résultats obtenus montrent que le traitement par *Camellia sinensis* et quercitainne chez rattes intoxiquées par l'oxyde de fer a induit une augmentation significative du taux de l'hémoglobine, et diminution hautement significative de nombre globules rouges par rapport groupe D. En effet, *Camellia sinensis* et quercitainne contenant des composés bioactifs; les flavonoïdes qui ont une grande activité antioxydante. On a révélé un effet protecteur contre l'hématotoxicité, Ceci corrélée avec leur capacité de chélation de fer au niveau de tissu hématopoïétique qui est confirmé dans le résultat de dosage de fer sérique.

Notre étude indique une augmentation significative des monocytes et des lymphocytes chez les groupes D par rapport témoin, Ces résultats montrent la présence d'une inflammation. Notre résultats est en accord avec l'étude de (Closa, Folch, 2004) qui est montré que l'oxyde de fer conduit à l'activation et la stimulation de la prolifération des lymphocytes et la production de cytokines dans les cellules spléniques humaines et de rat (Closa, Folch, 2004). Parce que des lymphocytes et des monocytes, les cellules effectrices de la réponse inflammatoire aiguë, libèrent de grandes quantités de superoxyde extracellulaire et le superoxyde dismutase, pourrait être d'importants médiateurs du processus inflammatoire (Sudhir et al., 2007).

La quercétine et extrait de thé vert sont la capacité de réduire la production des médiateurs, TNF- $\alpha$ , IL-8 et MIP-1 $\beta$ . Nos résultats confirment les observations des autres auteurs (Barnes, 2003) montrant que la quercétine est efficace en bloquant la production de TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6. Les inhibiteurs de TNF- $\alpha$  et des chimiokines plus particulièrement l'IL-8, sous forme d'anticorps monoclonaux ou d'antagonistes de leurs récepteurs, ont déjà fait preuve comme des outils thérapeutiques bénéfiques dans certaines situations inflammatoires (Traves et al., 2002 ; Reimold, 2002 ; Mahler et al., 2004). Bien que le (s) mécanisme (s) moléculaire (s) précis par lequel PP-60, ECG et EGCG exercent leur protection contre le dommage oxydatif des cellules vésicales reste à établir, il peut être médié par la protéine kinase C (PKC) et / ou le facteur nucléaire kappa bêta (NF- $\kappa$ B) signalisation. Les expériences préliminaires examinant la régulation positive des gènes (données non présentées) suggèrent que l'expression du gène liée à NF- $\kappa$ B est modulée (potentiellement négative) avec une exposition à EGCG dans des cellules nerveuse, ce qui favorise encore ce mécanisme potentiel. Cependant, des expériences détaillées supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. En effet, PKC et NF- $\kappa$ B sont bien connus pour leur rôle dans la survie cellulaire, la mort cellulaire programmée, la signalisation / modulation ROS et l'inflammation. Dans les cellules neuronales, EGCG a été suggéré d'induire une activité de PKC, entraînant une neuroprotection (Yeung, 2004). La quercétine inhibent l'activation du facteur NF- $\kappa$ B ainsi que la phosphorylation de la protéine inhibitrice I $\kappa$ B (Kang et al., 2001 ; Nair et al., 2006). De plus, les flavonoïdes ont la capacité d'inhiber les sérine/ thréonine kinases, telles que la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et la PKC (Gamet-Payraastre et al., 1999). Le lien entre la PI3-K et le facteur NF- $\kappa$ B est médié par l'activation de sérine/ thréonine kinase Akt (Ozes et al., 1999 ; Xagorari et al., 2001). Par ailleurs, il semble que l'effet inhibiteur des flavonoïdes sur la production des médiateurs proinflammatoires pourrait résulter de leurs propriétés antioxydantes. Les EOA augmentent l'expression des gènes des médiateurs inflammatoires via l'activation des facteurs de transcription redox-sensibles tels que le NF- $\kappa$ B et l'AP-1 (Activator Protein-1) (Yeung, 2004). L'effet inhibiteur de la quercétine sur l'activation du facteur NF- $\kappa$ B est associé avec l'augmentation du taux de catalase (Yeung, 2004) Toutefois, le pouvoir antioxydant de la quercétine peut lui attribuer la capacité d'améliorer l'efficacité anti-inflammatoire.

Nos résultats montrent que la concentration de fer sérique est augmentée de façon significative chez le groupe (D) par rapport au témoin. Ce résultat est en accord avec l'étude de Babadi et al., (2012), qui montre que l'exposition à SPION provoque une surcharge en fer

dans l'organisme après un traitement avec Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> avec dose 150 µg/k pendant 21 jours par voie orale chez des rats Wistar. D'après Elias, Tsourkas, (2009), le SPION peut induire une surcharge en fer qui a des conséquences toxiques plus que l'accumulation excessive des SPION. Lorsque le SPION administré par voie orale, il est probablement dégradé en ions de fer sous l'action des enzymes lysosomales à faible pH dans l'estomac (Singh et al., 2010). Dans l'état normal, l'absorption des ions de fer, qui se passe dans le duodénum, est contrôlée par un mécanisme de régulation qui maintient l'homéostasie de fer dans l'organisme (Zhang et al., 2015). Mais, avec un surdosage de fer, la mesure dans laquelle cette régulation est maintenue reste inconnue, mais il est supposé d'être submergé, permettant une absorption massive de fer (Chyka, Banner, 2004). L'absorption massive peut augmenter la quantité de fer dans l'organisme, par ce qu'il n'y a pas un mécanisme physiologique efficace pour excréter l'excès de fer (Raghupathy et al., 2010).

La quercétine, un membre de la famille des flavonols, est un puissant antioxydant offrant toute une batterie de fonctions biochimiques particulièrement intéressantes pour notre santé. (Nair, 2006). Dans notre étude, nous avons évalué la capacité de la quercétine à éliminer ou à diminuer l'effet toxique des SPION chez les souris. Nos résultats montrent que le groupe traité par le SPION et la quercétine (D+Q), SPION et extrait de thé vert (D+t) présente une diminution hautement significative par rapport (D) dans le fer sérique. L'étude de Bentz, (2009) montre que la quercétine possède une mauvaise absorption. Mais selon l'étude de Scalbert et al., (2002), il a été proposé que les flavonoïdes, comme la quercétine, ne doivent pas nécessairement être absorbés pour exercer un effet. Après les chercheurs ont nourri des thés (la source de quercétine) flavonoïdes ont été trouvés sur la lumière intestinale des rats, cette étude suggère que certains flavonoïdes alimentaires peuvent exercer un effet positif quel que soit leur mauvaise absorption. Par ce qu'il n'y a pas des voies connues pour éliminer l'excès de fer dans le corps et donc l'homéostasie du fer est maintenue en modifiant l'absorption alimentaire, le mécanisme de la quercétine à diminuer l'effet toxique des SPIONs est par la diminution de l'absorption intestinale de fer en inhibant l'accumulation de fer dans l'organisme. C'est pourquoi, la quercétine est considérée comme un chélateur puissant du fer. La quercétine possède aussi la propriété de chélater certains métaux de transition, tel le fer (Katia, 2011). Le fer est impliqué dans la réaction de type Fenton avec le peroxyde d'hydrogène pour produire les RL. Ainsi, la forte capacité de la quercétine à capter le fer permet de réduire la formation de RL. Il semble que le groupe catéchol de la quercétine participerait à la chélation des métaux pour ainsi, contribuer aux propriétés antioxydantes de la quercétine. (Molinier, 2008). Les trois

flavonols aglycones la capacité de piégeage, myricétine et kaempférol, partagent la même structure chimique du cycle A et C mais diffèrent au niveau du degré d'hydroxylation du cycle B. Le puissant scavenger sur oxyde fer est la quercétine avec un groupement catéchol sur le cycle B (3', 4'-OH), suivie par le kaempférol monohydroxylé (4'-OH) tandis que la myricétine avec un groupement pyrogallol (3',4',5'-OH) était moins active. ( Yu ,2000)

Le stress oxydatif a été suggéré comme un des principaux mécanismes de toxicité de Oxyde de fer. Il résulte d'un déséquilibre entre la production des ROS et leur élimination par les défenses anti oxydantes, contribue à l'initiation et à la progression de plusieurs maladies. En effet, la surcharge en fer est associée à la production de radicaux libres. Par conséquent, ces radicaux libres peuvent endommager l'ADN, les protéines, les polysaccharides et les lipides in vivo (Kadiiska et *al.*, 1995). La réaction des radicaux libres avec les lipides de la membrane donnant lieu à des produits de dégradation, y compris le malondialdéhyde (MDA) (Singh et *al.*, 2010).

Dans la présente étude, nous avons signalé une augmentation des niveaux du MDA Cérébral chez le groupe (D) par rapport témoin après l'exposition de oxyde de fer . Le MDA a été largement utilisé depuis de nombreuses années comme biomarqueur de la peroxydation lipidique. Il est l'un des marqueurs les plus populaires qui déterminent le stress oxydatif dans des situations cliniques, en raison de leur forte réactivité et de leur toxicité (Ayala et *al.*, 2014). Ces résultats sont en accord avec l'étude d'El-Bahr, (2007) qui montrent que l'excès de fer conduit à l'augmentation de concentration tissulaire de MDA de cerveaux. Ce résultat est expliqué par l'accumulation des radicaux libres. Ceci montre bien que le oxyde de fer est capable de promouvoir la génération des ROS, qui se traduit par la peroxydation lipidique dans les tissus cérébraux, suggérant leurs effets délétères dans ces tissus. Et aussi , le fer libre peut potentiellement traverser la membrane mitochondrial et dans ce dernier cas, le fer libre sous la forme d'ions ferreux ( $Fe^{2+}$ ) peut réagir avec du peroxyde d'hydrogène et de l'oxygène produit par les mitochondries pour produire des radicaux hydroxyles hautement réactifs et des ions ferrique ( $Fe^{3+}$ ) via la réaction de Fenton (Singh et *al.*, 2010). Ainsi les radicaux libres qui conduit à la peroxydation lipidique sont viennent de l'inflammation. Les médiateurs inflammatoires primaires produits par les macrophages, les macrophages et les neutrophiles peuvent produire des quantités très élevées d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), ce qui produit par l'intermédiaire des NADPH oxydases membranaires (Echinard, Latarjet., 2016).

Nos résultats montrent une diminution très hautement significative des MDA chez le groupe (D+Q) et(D+T) par rapport groupe (D). Les traitements par la quercétine et l'extraits

de flavonoïdes de *Camellia sinensis* se sont avérés des composés chémoprotecteurs cellulaires pourvus d'un pouvoir antiperoxydant jouant un effet écran contre l'effet délétère des radicaux libres. Une précédente étude ,avait déjà suggéré qu'en empêchant la formation d'agrégats de protéines contenant de fer, l'extrait de thé vert interférait avec la formation de plaques et d'agrégats dans le cerveau, en quelque sorte permettait de maintenir les connections entre les neurones. De nouvelles données, présentées dans le Lancet Neurology, qui confirment cette capacité de l'extrait de thé vert à renforcer la connectivité des cellules du cerveau (Silvia ,2008).

Une fonction majeure de GSH est la détoxification et l'élimination d'espèces réactives de l'oxygène. Ces composés sont conjugués avec GSH soit spontanément, soit par voie enzymatique dans des réactions catalysées par la GSH-S-transférase (GSTs). Dans notre étude expérimentale, les résultats montrent une diminution significative des niveaux de glutathion dans les cerveau chez les rattes contaminées par oxyde de fer par rapport témoin . Yu ,(1994) ont montré une diminution de l'activité de GSH chez les rats intoxiqués au oxyde de fer. Cette baisse de GSH est expliquée par l'augmentation du taux des radicaux libres, qui peut due à l'accumulation d'ALA sous l'effet de oxyde de fer (Yu ,2000). Selon Yu ,(1994) l'exposition in vitro d'ALA à des cellules de hamster (CHO) entraîne une baisse du glutathion réduit (GSH), une augmentation du glutathion oxydé (GSSG) et une augmentation du MDA. De plus, cette réduction peut due à la conjugaison du GSH avec le  $Fe^{+2}$  car le GSH joue un rôle important dans la détoxification des xénobiotiques en tant que cofacteur pour la famille des GST et en tant qu'antioxydant important pour l'élimination des ROS (Zhang ,2005). Aussi, autre cause, qui peut expliquer de diminution de la concentration tissulaire de GSH dans le cerveaux, due la diminution de l'activité de GSTs, car le GSTs entre dans le voie enzymatique de conjugaison de GSH. De étude antérieure de (Zhang ,2013) montre la présence d'une corrélation entre la diminution de GSTs et l'apparition de stress oxydative. D'une manière générale, l'épuisement d'un antioxydant peut perturber l'équilibre entre les antioxydants et les ERO en favorisant les ERO, ce qui peut provoquer un dommage au niveau des organes.

Nos résultats montrent une augmentation hautement significative des GSH et GSTs chez le groupe (D+Q)et(D+T) par rapport groupe D. Les flavonoïdes a peut maintenir les systèmes de défense cellulaire antioxydants (GSH) à leur niveau cellulaire normal pour empêcher ainsi la perte de l'équilibre redox prooxydants / antioxydants constatée la cellule dispose pour sa protection au GSH porteur d'une fonction thiol qui constitue un système antioxydant de la première défense en se liant par sa fonction SH aux métabolites toxiques

(Closa ,2004). Il joue son rôle antioxydant également en synergie avec les enzymes antioxydantes telles la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde desmutase (Kebieche ,2009). Lors du traitement des animaux par l'oxyde de fer , les taux de GSH sont nettement diminués suite à leur action de neutralisation des radicaux libres générés par l'oxyde de fer (Birben ,2012) ce phénomène aussi provoque sa déplétion et facilite la peroxydation des lipides et l'oxydation des groupements thiols des protéines (Hanifa ,2013). Cependant, le prétraitement des animaux par les flavonoïdes a empêché la diminution de GSH observée chez les rats. Autrement dit, les extraits de flavonoïdes et la quercétine ont un effet scavenger, c'est-à-dire au lieu que les radicaux libres produits par l'oxyde de fer (Zhang ,2005) se neutralisent par le GSH ils vont plutôt être captés par les composés phénoliques en maintenant ainsi le taux normal de glutathion des cellules cérébrale . Ces travaux ont montré l'évidence de l'effet chemoprotecteur et antiradicalaire des flavonoïdes contre la peroxydation lipidique, et donc de la formation du (Yu ,1994)

Nous avons signalé une augmentation des niveaux des enzymes antioxydants catalase et GPx Cérébral chez le groupe(D) par rapport témoin après l'exposition de oxyde de fer . L'augmentation de l'activité de ces enzymes peut expliquer par la capacité de défense équipé par l'organisme (le système antioxydant) qui servent à contrebalancer l'effet des oxydants. Donc, on peut dire que dans le cas de stress, l'organisme induit une augmentation de l'activité des enzymes antioxydants pour réduire l'effet des oxydants (Birben et *al.*, 2012).

Après traitement les rats chez les groupes (D+Q) et (D+T) par rapport groupe (D) ,on obtenus une augmentation significative des catalase et GPx . Les effets différentiels des thé vert , les types de cellules disparates (neuronaux ou non neuronaux) et / ou différents mécanismes inflammatoires peuvent expliquer les différences entre nos résultats et ceux de (Tourandokht ,2006) Dans une étude plus récente (Adak ,2011) ont observé une réduction du stress oxydatif avec le traitement au polyphénol du thé vert (GTP). L'augmentation de l'expression de NADPH oxydase, une enzyme produisant des superoxyde, a été médiée lors de l'exposition au GTP. Ces résultats suggèrent un rôle de signalisation du gène pour le thé vert associées qui peuvent moduler l'expression des enzymes inflammatoires (car la NADPH oxydase est régulée à la hausse dans la maladie). En outre, ces résultats confirment nos résultats que les polyphénols de thé vert peuvent moduler et / ou éliminer les ROS et peuvent moduler l'expression des gènes dans les cellules de la vessie cérébrale , bien qu'il soit nécessaire d'étudier plus avant le mécanisme d'action du thé vert ;confère une neuroprotection

aux neurones dopaminergiques. Les auteurs ont constaté que a partiellement restauré les activités enzymatiques CAT et SOD et donc la viabilité cellulaire . Vraisemblablement par des propriétés anti-oxydantes et de signalisation cellulaire. Nos résultats ont révélé que thé vert protégeaient différemment les cellules de la vessie humaine contre le stress / l'apoptose induite par l'oxyde de fer médiés. Ces résultats suggèrent que l'intervention alimentaire avec les catéchines (thé vert) peut avoir une pertinence clinique concernant la protection contre l'irritation chimique, la neurodégénérescence et l'inflammation cérébral (Kebieche ,2009).

Ont comparé les résultats entre les groupes sur tests cognitifs , on observe que les souris traitées oxyde de fer nécessitaient plus élevé des temps et des nombres d'erreurs pour traverse de labyrinthe par apport témoin.

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives. les marqueurs du stress oxydant sont anormaux, le stress oxydant joue un rôle aussi bien dans l'hypothèse étiologique liée à la protéine bêta-amyloïde que dans l'hypothèse inflammatoire ou celle des troubles neuronaux du métabolisme calcique et/ou des fonctions mitochondriales lors de la maladie d'Alzheimer. La pathogénie de la maladie de Parkinson idiopathique implique le stress oxydant dans la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les principaux arguments sont l'augmentation des concentrations en fer, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire et l'altération des systèmes protecteurs. Le syndrome parkinsonien induit par la neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine est lié à une inhibition du complexe I. L'étude DATATOP a montré l'efficacité de la sélégiline. Et aussi ,les principales hypothèses évoquées sont une atteinte excitotoxique due au glutamate induisant des troubles du métabolisme calcique neuronal, ainsi que l'hypothèse génétique (mutations du gène codant pour la superoxyde dismutase .

## CONCLUSION

Les bioflavonoïdes à base végétale protègent efficacement le corps humain. Le thé est l'une des sources les plus riches d'antioxydants. Depuis toujours, les substances actives dans les plantes ont été utilisées pour prévenir ou traiter diverses maladies. Parmi ces substances on trouve la quercétine. De nos jours, la quercétine fait l'objet de plusieurs rapports scientifiques qui montrent leurs effets biologiques bénéfiques. Notre travail a été pour l'objectif d'évaluer l'effet de thé vert (*Camellia sinensis*) et la quercétine sur des rats Wistar Albino contaminés par l'oxyde de fer. À la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

- La toxicité induite par l'oxyde de fer provoque des modifications importantes dans le sang, des paramètres du comportement et déclenche le stress oxydatif au niveau du cerveau.

- Le traitement par *Camellia sinensis* et la quercétine induit une importante restauration de certains paramètres hématologiques et biochimiques ce qui montre l'effet protecteur contre la dysrégulation physiologique de plusieurs systèmes biologiques en relation avec les paramètres étudiés l'existence de composés bioactifs les flavonoïdes. Les flavonoïdes riches en quercétine.

- Le traitement par *Camellia sinensis* et la quercétine l'état de stress oxydant induit par l'exposition à l'oxyde de fer par une limitation des phénomènes radicalaires et une réparation des dommages oxydants en diminuant la peroxydation lipidique au niveau du cerveau ; et en améliorant la mobilité de la défense antioxydante dans les organes étudiés ce qui montre aussi d'une autre façon l'effet protecteur contre les pathologies associées au stress oxydant dont l'inflammation, neurodégénératives ....etc.

- Nous concluons que si les effets aux tests cognitifs restent légers, la prise d'extrait de thé et la quercétine apporte un changement fonctionnel positif sur le comportement adaptatif une connectivité neuronale plus élevée dans le groupe ayant pris l'extrait de thé, avec une absence d'effets négatifs secondaires.

- Nous concluons aussi,

- Ces résultats justifient une recommandation générale de consommer régulièrement du thé vert pour la prévention des maladies et fournissent un soutien pour que le thé puisse avoir des utilisations thérapeutiques pour traiter les troubles neurodégénératifs.

## References bibliographiques

- 1- **Abdelouahab, A.(2010).** Étude des effets neurotoxiques de l'exposition simultanée au mercure et aux organochlorés chez des consommateurs de poissons ,doctorat en sciences biologiques,210P.
- 2- **Adak, M. Gabar ,M. A. (2011).** Green tea as a functional food for better health. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. RJPBCS Volume 2 Issue 2.645-664P.
- 3- **Afect .(2011).**Médicaments actifs sur le système nerveux central (Traité de chimiethérapeutique). Ed. Lavoisier, Paris,902P.
- 4- **Alberto, R., Martinez, M., Marcelo, B., Anamarli ,N., Marcondes ,C., Franca J.R. (2012).**Sensoryneuronopathy and autoimmunediseases,hindawipublishing corporation:1-6P.
- 5- **AlinaMihaela, P., Simona, L .I., Carmen ,S. C.,Mariana, C. C., Mihai, S.,Daniela, P.(2013).**Iron oxide magnetic nanoparticles: characterization andtoxicity evaluation by in vitroand in vivoassays. Hindawi. Journal of Nanomaterials:01-10P.
- 6- **Alloun,K.(2011).** Etude de la cytotoxicité des nanoparticules d'oxydes de fer .Mem.Doctorat:21P.
- 7- **Alrawaiq, N. S., Abdullah ,A. (2014).**A review of flavonoid quercetin: metabolism, bioactivity and antioxidant properties. (USA) IJPRIF :932-941P.
- 8- **Amedea, B., Marconi, S., Haddad, P. S.(2016).** Preparation, characterization,cytotoxicity, and genotoxicity evaluations of thiolate d- and snitrosatedsuperparamagnetic iron oxide nanoparticles: implications for cancer treatme.... Chemical Research in Toxicology:01-09P.
- 9- **Amedea, B., Seabra,A., Nelson, D.(2015).** Nanotoxicology of metal oxide nanoparticles. Metals.ISSN 2075-4701:934-975P.
- 10- **Andrea, U. S., Martina, U. M.(2013).** Out of balance—systemic iron homeostasis in iron-related disorders.*Nutrients*. 3034-3061P.
- 11- **Aneela ,M., Farhan ,A., Amara, M., Adeem ,M., Saira, A., Atif1,M., Karim, S.,Altaf, Y., Tariq ,I.(2014).**Pharmacological applications of quercetin and derivatives: a short review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research:1561-1566P.
- 12- **Anonyme.(2007).** Iron oxyde. PO BOX 368, Trenton , NJ 08625-0368, 106P.

:[Commenté [B1

- 13- Arturo, I, Martine, M.A., Garcia ,L., Perry,D. L.(2009).** Study of the properties of iron oxide nanostructures. In: Research in Nanotechnology Developments ISBN: 978-1-60741:07-28P.
- 14- Arun ,J., Malay ,C.(1996).**Removal of arsenic from ground water by iron oxide-coated sand. Journal of environmental engineering :768-771P.
- 15- Ayala, A., Muñoz, M.F., Argüelles, S. (2014).** Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxidative Medicine and Cellular Longevity,doi: 10.1155/2014/360438, 1-31P.
- 16- Babadi, V.Y., Najafi, L., Najafi, A., Gholami, H., Beigizarji, M.E., Golzadeh, J.,Amraie, E., Shirband, A. (2012).** Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of liver in rats. J Pharm Biomed Sci, 23(04), 1-5P.
- 17- Banwell ,B .,Tenenbaum, S., Lennon ,V. A, Ursell ,E., Kennedy ,J., Bar-Or ,A., Weinschenker, B. G., Lucchinetti ,C. F.,Pittock ,S. J.(2008).** Neuromyelitisoptica-IGg in childhood inflammatory demyelinating cns disorders. Neurology® is the official journal of the American Academy of Neurology:344 352P.
- 18- Baroudi,I.(2014).**Rétention de Samarium(III) par des Particules magnétiques .Mem Master,01-64P.
- 19- Beaudeau, J.L., Durand, G.(2011).** Biochimie médicale - Marqueurs actuels etperspectives. Ed: 2. Lavoisier, Paris, 607P.
- 20- Beggat, K., Korti ,N.(2016).** Etude de l'effet toxique des nanoparticules de l'oxyde de fer et l'effet antidote du quercétine chez les lapins. Mem. Magister:01-80P.
- 21- Bendada, K., Boulakradeche, M .W.(2011).**Optimisation des conditions de dosage par spectroscopie d'absorption atomique (SAAF et SAAET) : Application à la détermination de la pollution et de la bioaccumulation des métaux lourds, Mémoire de Master,57P.
- 22- Bentz, A.B. (2009).** A Review of Quercetin: Chemistry, Antioxidant Properties, and Bioavailability. The Journal of Young Investigators: Appalachian State University, 19P.
- 23- Bing, W., Weiyue, F., Motao, Z., Yun ,W .,Meng, W.,Yiqun, G.,Hong, O., Huajian ,W., Ming, L.,Yuliang, Z., Zhifang ,C., Haifang, W.(2008).** Neurotoxicity of low-dose repeatedly intranasal instillation of nano- and submicron-

- sized ferric oxide particles in mice. J NanopartRes DOI 10.1007/s11051-008:06-9452P.
- 24- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal, 5.doi: 10. 1097 /WOX.0b013e3182439613, 9-19P.
- 25- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal, 5: 9–19P.
- 26- Bommas, T.(2008).**Cours d'anatomie, 0074/1065, édition de Book université , nationale paris , 96P.
- 27- Boris ,N. (2005).** Double-blinded, placebo controlled trial of green tea extracts in the clinical and histologic appearance of photoaging skin. Chiu AE. Dermatol. Surgery. 31.855-859P.
- 28- Bourine ,M ., Jolliete ,P. (1999),**pharmacologie général et pratique. Ed ellipse. Paris,142 P.
- 29- Brigitta ,S.(2012).** Iron oxide nanoparticles and their toxicological effects: *in vivo* and *in vitro* studies. PhDThesis. Department of Public Health;01-44P.
- 30- Bringuier ,P.(2013).**Elaboration d'une fiche pour la consultation approfondie du patient diabetique de type. Doctorat.TOU3 ,59P.
- 31- Bruno, M.(2007).**Nanocomposites d'oxydes de fer en couches minces. etudes de leur elaboration et de leurs proprietes en vue de leur utilisation comme materiaux sensibles pour la detection thermique. These . Doctorat:01-226P.
- 32- Bu-Abbas ,A., Clifford, M., Ioannides, C., Walker, R.(1995).** Stimulation of rat hepatic UDP-glucuronosyltransferase activity following treatment with green tea. Food ChemToxicol;33: 30-27P.
- 33- Burda, S., Oleszek, W. (2003).** Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. J. Agric. Food Chem, 51.doi: 10.1021/jf001413, 615-622P.
- 34- Cable, E.E., Cable, J.W., Bonkovsky, H.L. (1993).** Repression of hepatic deltaaminolevulinate synthase by heme and metalloporphyrins: relationship to inhibition of heme oxygenase. Hepatology, 18(1). doi: 10.1002/hep.1840180119, 119-127P.
- 35- Cailloce, D.(2009).**Anatomie physiologie du systeme nerveux, Pôle Anesthésie-Réanimation-SAMU:17- 30P.

- 36- Camille ,C. H., Young, S .C., Tareq, B. A., Dharsan, S., Allan ,E. D.(2016).** Effects of iron-oxide nanoparticle surface chemistry on uptake kinetics and cytotoxicity in cho-k1 cells. *Int. J. Mol. Sci*: 17- 54P.
- 37- Cesarini, J.P.(2004).** Le sélénium: actualités. Ed. John LibbeyEurotext. Paris, 145P.
- 38- Chaaya,R.Y. (2010).**Rôle du stress oxydant induit par les monoamine oxydases dans la fibrose rénale :étude in vivo dans un modèle d'ischémie reperfusion chez le rat.universitétoulouse iii - paul sabatie,121P.
- 39- Christelle ,N.(2006).** Caractérisation de l'oxydation du fer ferreux en présence de deux bactéries ferro-oxydantes neutrophiles, du champ hydrothermal de loihi, hawaï. Mem. Master:01-83P.
- 40- Chyka, P.A., Banner, W. (2004).** Products affecting blood formation: Hematopoietic agents (3è éd.). Dart, R.C. (Ed.) . Medical Toxicology. USA: Lippincott Williams & Wilkins.01-20P.
- 41- Claude ,O.,Gilles, L.,Mylène, T., Luc, M.Y., Cloutier ,M., Boutin ,M.A., Christian, N.(2006).** Les effets à la santé reliés aux nanoparticules. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail,41P.
- 42- Closa, D., Folch, Puy. E. (2004).** Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life*, 56(4). doi: 10 .1080 /1521654 041 0001701642, 185–191P.
- 43- Closa, D., Folch ,P. E. (2004).** Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life*, 56(4). doi: 10.1080/15216540410001701642, 185–191P.
- 44- Comalada, M., Camuesco, D., Saleta ,S., Isabel, B.,Jordi, X., Julio, G.,Antonio Z. (2005).**In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the nf-jb pathway. *Eur. J. Immunol*:584-592P.
- 45- Comănescu ,M.V., Mihaela, A .M., Laurențiu, A .,Bogdan, M., Florian, D., Anca-daniela ,B.(2015).**Toxicity of L-DOPA coated iron oxide nanoparticles in intraperitoneal delivery setting – preliminary preclinical study. *R J M E.Rom J MorpholEmbryol* . 691–696P.
- 46- Cristina ,M.M., Pei ,Y .,Ring ,A.T.(2013).** Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large ph window with different bases. *Materials*.6.doi:10.3390/ma6125549:5549-5567P.

- 47-Defraigne, J.O., Pincemail, J. (2008).** Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Revue médicale de Liège*, 63(1), 10-19.
- 48-Delattre, J., Beaudoux, J.L., Bonnefont, R. D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris: Lavoisier, 160P.
- 49-Densiov, E.T., Afanas'ev, I.B. (2005).** Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. (U.S.A): Taylor & Francis Group: 01-90P.
- 50-Diaz, J., DO, T.K.T., Feuillâtre, M., Loffredo, J. (2010).** Authentification phytochimique de l'espèce *Camellia sinensis* (L.) Kuntze par analyse HPLC. Francis Hadji-minaglou BotaniCert, Espace Jacques-Louis Lions, 4 Trav. Dupont, 06130 Grasse, 01P.
- 51-Dulloo, A., Duret, C., Rohrer, D. (1999).** Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 70(6):05-1040P.
- 52-Ebenezer, T. O., Ayokanmi, O., Oluwatobi, A., Olaniyi, S., Olaoluwa, O., Roseline, C. E. (2015).** Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, Ameliorated Procarbazine-Induced Oxidative Damage to Murine Tissues. ISSN:304-321p.
- 53-Echinard, C., Latarjet, J. (2012).** Les brûlures. Ed. Elsevier Masson, Paris, 472P.
- 54-El-Bahr, S.M. (2007).** The protective effect of turmeric on iron overload in albino rats. *Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 25(2). doi: 10.4314/ejbmb.v25i2.35948. , 94-113P.
- 55-Erdal, S., Elanur, A., Hasan, T., Elvan, W., Basak, T., Kadem, M., Damla, T., Ivana, C., Antonio, D.S. (2016).** Cytotoxicity and genotoxicity of iron oxide nanoparticles: an invitro biosafety study. *Arch. Biol. Sci., Belgrade*: 41-50P.
- 56-Eva, U., Graefe, H., Joerg, W., Silke, M., Kathrin, B.U., Bernd, D., Holger, P., Gisela, J., Hartmut, D., Markus, V. (2001).** Pharmacokinetics and Bioavailability of Quercetin Glycosides in Humans. *herbal medicine*: 492-499P.
- 57-Fernando, V. C., Michael, P., Stefano, A. (2011).** Update on brain pathology. Vol. 34, No. 1: 106-112P.
- 58-Finaud, J., Lac, G., Filaire, E. (2006).** Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. *Sports Medicine*, 36(4). doi: 10.1111-1642/06/0004-0327/39.95/0, 327-358P.
- 59-Foret, R., Brack, M., Garrel, C. (2009).** Evaluation et correction du stress oxydatif du porc en post-sevrage. *Journées Recherche Porcine*, 41(1), 173-178P.

- 60- François, M ., Jean-Pierre, k .,Jean-Pierre,V.(2008).**Neurosciences cliniques .Groupe de Boeck s,a.universite .1374-0903,paris 1590P.
- 61- Gaboury ,M.(2014).**Le thé. Source: *Revue scientifique Free Radical Research (USA)*:01-03P.
- 62- Gaharwar, U.S., Paulraj, R.(2015).**Iron oxide nanoparticles induced oxidative damage in peripheral blood cells of rat .J. Biomedical Science and Engineering, 8: 274-286 P.
- 63- Gamet,P. L, Manenti, S., Gratacap, M.P., Tulliez, J., Chap, H., Payrastra, B.(1999).** Flavonoids and the inhibition of PKC and PI3-kinase. *Gen Pharmacol.* 279-286P.
- 64- Ganz,T.( 2013) .**Systemic iron homeostasis.*Physiol Rev*:1721-1741P.
- 65- Garait,B.(2006).**Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®.HLA,159P.
- 66- Gawin, F.(1988).** Cocaine and other stimulants: actions, abuse and treatment. *New Eng J Med*:318-1127P.
- 67- George ,J. B., Edward, D., Harris, F. K., Askari, Q., Kyle, E. B.(2016).** Normal iron etabolism and Normal copper metabolism and lowering copper to subnormal levels for therapeutic purposes. *Functions of the liver . Metabolism*: 221-226P.
- 68- George, N. P., Kostas, P.(2016).** Iron metabolism and toxicity.ResearchGate:200-211P.
- 69- Gerald,F.(1992).**Le cerveau et la pensée.Les fondements biologiques de la conscience:01-12P.
- 70- Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle 55 prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie.* 4(1): doi: 10.1007/s10298-005-0096-8,162-169P.
- 71- Gilles, R., Anctil, M. (2006).** Physiologie animale. Ed. De Boeck Supérieur, Bruxelles. 675P.
- 72- Gilman, A.(1985).** Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7<sup>th</sup>ed. New York, NY: Macmillan PublishingCompany.01-06P.
- 73- Gismondi, É.(2012).** Étude des systèmes de défenses antitoxiques chez l'amphipode *Gammarus roeseli*: effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium.grade de .Doctorat,275P.

- 74- Goupy, P., Dufour, C., Loonis, M., Dangles, O. (2003).**Quantitative kinetic analysis of hydrogen transfer reactions from dietary. *J Agric Food Chem*, 51(3). doi: 10.1021/jf025938l, 22- 615P.
- 75- Gozde ,K.(2015).**Cellular and molecular effects of metal oxide nanoparticles on human neuronal cells. Doctoral.Thèse:01-125P.
- 76- Gregory, S., Kelly, N .D.(2011).**Quercetin. *Alternative Medicine Review, LLC*. All Rights Reserved: 172-194P.
- 77- Gribouski, E., Jaimes ,R.(2009).** The use of iron-oxide nanoparticles for hyperthermia cancer treatment and simultaneous mri monitoring. Project Number: CYS-U539:01-62P.
- 78- Gülçin, I., Huyutb, Z., Elmastaşç, M.Y., Aboul-Enein, H. (2009).** Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 3(1). doi:10.1016/j.arabjc.12.008, 43-53P.
- 79- Haleng, J., Pincemail, J., Defraignem, J.O. , Chapelle, J.P. (2007).**Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62(10): 628-638P.
- 80- Hamidouche ,H.(2012).**Synthèse par co-précipitations d'un oxyde mixte de fer et de chrome et caractérisation physico-chimique. *Mem. Magister*;01-43P.
- 81- Hanifa ,D . (2013).** Effets Pharmacologiques Pulmonaires des Flavonoïdes : Caractérisation in vitro des effets de la quercétine et de la génistéine . Pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences .01-10P.
- 82- Hentsch ,L. C.(1945).** Étude des propriétés magnétiques des noyaux en fer pulvérisé. *Thèse Doctorat*:01-32P.
- 83- Hertel,J.M. (2003).**Plantes médicinales et diabète. *Nouveau Magazine de phytomania*.01-09P.
- 84- Ho ,C., Chen, Q., Shi, H.(1992).**Antioxydative effect of polyphenol extract prepared from various Chinese teas. *PrevMed*;21: 5-520P.
- 85- Ho ,M.W.(2012).**Un composé du thé vert est utilisabledans un but de radioprotection.*ISIS Santé Nucléaire*:01-41P.
- 86- Horde , P.(2014).** Oxyde de fer – Définition. *Sante-Medecine*.01P.
- 87- Houdeau, E .(2012).**Nanoparticules et barrière intestinale : comprendre les mécanismes de franchissement:01-09P.
- 88- [http://apps.who.int/medicine docs/pdf/s2298f/s2298f.pdf](http://apps.who.int/medicine/docs/pdf/s2298f/s2298f.pdf).**

- 89- <http://greenstone.lecames.org/collect/revueph1/index/assoc./HASH011a.dir/13-111-116.pdf>.
- 90- <http://journées-recherche-porcine.com/texte/2009/sante/s02.pdf>.
- 91- <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/8914/1/Stress%20oxydant,%20RMLg,%202007.pdf>.
- 92- <http://www.bodyofmine.com>.
- 93- <http://www.formatex.info/microbiology2/396-406.pdf>.
- 94- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488923/pdf/waoj-5-9.pdf>.
- 95- <https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/20796/1/292.pdf>.
- 96- **Ichai, C., Quintard, H., Orban, J.C.(2011).** Désordres métaboliques et réanimation: De la physiopathologie au traitement. Ed. Springer Science & Business Media, France, 520P.
- 97- **Irena, M.M.(2009).** Emulsions structurées et nanoparticules magnétiques dans un hydrogel: réalisation, caractérisation et validation en tant que système de délivrance thermomagnétique .Thèse Doctorat:01-153P.
- 98- **Janeway, C.A., Murphy, K., Walport, M. P.(2009).** Immunobiologie. Ed: 3. De Boeck Supérieur, Bruxelles. 889P.
- 99- **Januel, C.(2003).** Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contexte du diabète, Etude du glutathion et de la glutathion peroxydase .4.doctorat,200P.
- 100- **Jay, A.(2006).** The toxicity of iron, an essential element. Toxicology Brief. Veterinary Medicine:82-90P.
- 101- **Jean ,D.T.(2007).** Synthèse et fonctionnalisation de nanoparticules d'oxydes de fer magnétiques. Thèse Doctorat: 01-199P.
- 102- **Jean-Noël, A., Jean-Marc ,B., Alain ,C., Laurence, G., Philippe ,L., Serge, S.(2005).** Pesticides, Agriculture et environnement Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux, Claire Sabbagh (INRA, Unité Expertise scientifique collective) et Nicolas de Menthère (Cemagref, Délégation aux Systèmes d'information et à la communication),64P.
- 103- **Jean-Philippe ,C .,Guillemette ,J., Karine, F., Christophe ,V.,Philippe ,P., Honorat J., Jean-Christophe ,A.(2009).** The pattern and diagnostic criteria of

- sensory neuropathy case-control study, *Brain* 132:1723-1733P.
- 104- Jean-Pierre, K., Jean-Pierre, V. (2008).** Neurosciences cliniques, Boeck université, François Math, 98P.
- 105- Joanna, M., Miriam, Q., Miriam, R. (2006).** Les nanoparticules et leurs déchets. Comité de prévention et de la précaution. Paris, 75P.
- 106- Jose, M., Mate, S., Cristina, P., Rez-go, M., Ignacio, N. (1999).** Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8). doi: 10.1016/S0009-9120(99)00075-2, 595-603P.
- 107- Joseph, Z., Michel, P., Donna, M. (2003).** système nerveux, E.S.F: 699-712P.
- 108- Julia, P., Francisco, S. B., Henk, A. T. (2016).** Dose-response analysis indicating time-dependent neurotoxicity caused by organic and inorganic mercury— Implications for toxic effects in the developing brain, *Experimental Toxicology Services (ETS) Nederland BV, Frankensteeg 4, 7201 KN Zutphen, The Netherlands*, 5P.
- 109- Julie, b. (2009).** Mécanismes d'action anti-apoptotique de deux polyphénols naturels, le resvératrol et la quercétine, sur des cellules neuronales en culture. *Mem Master. L'université du Québec à Trois-Rivières*. 01-99P.
- 110- Julien, F, Michèle, B. (2014).** Translocation des nanoparticules ou comment celles-ci peuvent affecter les organes après le passage pulmonaire *Bulletin de veille scientifique* n° 25 :12-15P.
- 111- Justyna, K., Artur, S., Ewa, Z. (2000).** Hcpidin and its role in iron homeostasis. *JIFCC*:01-10P.
- 112- Kadiiska, M.B., Burkitt, M.J., Xiang, Q.H., Mason, R.P. (1995).** Iron supplementation generates hydroxyl radical in vivo. An ESR spin-trapping investigation. *J Clin Invest*, 96. doi: 10.1172/JCI118205, 1653-1657P.
- 113- Kang, J.L., Lee, H.W., Lee, H.S., Pack, I.S., Chong, Y., Castranova, V., Koh, Y. (2001).** Genistein prevents nuclear factor-kappa B activation and lung injury induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2206-2212P.
- 114- Katia, A. (2011).** Etude de la cytotoxicité des nanoparticules d'oxydes de fer. *Mem Magister*. 01-21P.

- 115- Kebieche, M. (2009).** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Thèse de Doctorat.01-124P.
- 116- Khalil, A.S., Rahim, A.A., Taha, K.K. et Abdallah, K.B. (2013).** Characterization of methanolic extracts of agarwood leaves. *Journal of Applied and Industrial Sciences*, 1(3): 78- 88P.
- 117- Khan, M., Alim, H. N., Masood, A.(2015).** Comparative study of the cytotoxic and genotoxic potentials of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles. *Toxicology Reports* 2 : 765–774P.
- 118- Kunasz, P.(2013).**The Status Of Degenerative Myelopathy In German Shepherd Dogs, volunteer for GSD rescue groups in Southern California. Pete, Diana and Cody travel to scenic western locales : 1-12P.
- 119- Laughton, M., Evans, P., Moroney, M.( 1991).** Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol*;42: 81-1673P.
- 120- Laurent, C.(2005).**Rôle du stress oxydatif dans le développement des effets cellulaires radio-induits au niveau cutané : application aux irradiations localisées accidentelles.le grade de Docteur.Max Weber Le savant et le politique,226P.
- 121- Laurent, M., Jean-Michel, V.(2000).** Neuropathies périphériques Étiologie, diagnostic,La revue du praticien 50:69-78P.
- 122- Laurent, S., Roch, A., Muller, R. N.(2005).** Synthèse et caractérisation de nanoparticules superparamagnétiques. *Revue scientifique des ISILF n°19*:140-154P.
- 123- Lenzi,F.(2011).**Contribution à l'étude du stress oxydant cellulaire chez le chien de traineau en course de sprint. Doctorat:132P.
- 124- Li, L., Jiang ,L.L., Zeng ,Y., Liu ,G.(2013).** Toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Research strategies and implications for nanomedicine. *Chin. Phys. B* Vol. 22, No. 12 . 127503,10P.
- 125- Llorens, J.(2013).** Toxic neurofilamentous axonopathies– accumulation of neurofilaments and axonal degeneration,The Association for the Publication of the *Journal of Internal Medicine*: 478-489P.
- 126- Lodhia, J., Mandaran, G., Ferris, N.J., Eu, P., Cowell, S.F.(2009).** Development and use of iron oxide nanoparticles (Part 1):Synthesis of iron oxide

- nanoparticles for MRI. *Bij. Biomedical Imaging and Intervention Journal*. doi: 10.2349/6.2.e12,01-11P.
- 127-** Magdolenova, Z., Drlickova, M., Henjum, K., Elise, R.P., Tulinska, J., Bilanicova, D., Pojana, G., Kazimirova, A., Barancokova, M., Miroslava, K., Aurelia, L., Staruchova, M., Fedor, C., Ivo, V., Yolanda, L., Andrew, C., Alessandra, R., Lise, F., Katarina, V., Antonio, M., Mahmood, A.M., Maria, D. (2013). Coating-dependent induction of cytotoxicity and genotoxicity of iron oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 9(S1): Informa UK Ltd. doi: 10.3109/17435390.847505:44-56P.
- 128-** Mahdavi, M., Bin Ahmad, M., Mdjelas, H., Namvar, F., Nadi, B., Mohamad-Zaki, A.R., Amin, J. (2013). Synthesis, surface modification and characterisation of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. doi:10.3390/molecules18077533:7533-7548P.
- 129-** Manasa, K., Vani, R. (2016). Influence of oxidative stress on stored platelets. *Advances in Hematology*, doi: 10.1155/2016/4091461, 1-6P.
- 130-** Manuelle, C. (2008). *Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomophysiopathologie*. Ed. Wolters Kluwer France, Paris. 327P.
- 131-** Maria, A., Oliveira, B., Mariana, E. G. (2003). *Electrochemical Oxidation of Quercetin*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: 1745-1750p.
- 132-** Marina, P., Jan, Z., Eveline, S., Udo, J. (2015). Genotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in granulosa cells. *Int. J. Mol. Sci.* 16. doi: 10.3390/ijms161125960, 26280-26290P.
- 133-** Marthe, K. (2009). *Le the : origine, actualite et potentialites*. These : 01P.
- 134-** Materska, M. (2008). Quercetin and its derivatives: chemical structure and bioactivity – a review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*: 407-413P.
- 135-** Matthias, P. (2016). *Structuration de nanoparticules magnétique d'oxyde de fer en films et étude de leur propriété magnétique et de magnéto-transport*. thèse. Doctorat: 01-230P.
- 136-** Mazzi, E., Harris, N., Soliman, K. (1998). Food constituents attenuate monoamine oxidase activity and peroxide levels in C6 astrocyte cells. *Planta Med.* 64(7): 6-603P.
- 137-** Medart, J. (2009). *Manuel pratique de nutrition: L'alimentation préventive et curative*. Ed: 2. De Boeck Supérieur, Bruxelles, 314p.

- 138- Melinda, S. W., Ilson, J. R., Andrew, J. B. (2014).** Multiparametric High Content Analysis for assessment of neurotoxicity in differentiated neuronal cell lines and human embryonic stem cell-derived neurons, Elsevier Inc:33-48P.
- 139- Mendili, Y. (2011).** Etude des propriétés structurales et magnétiques de nanoparticules de maghémite dispersées dans une matrice de silice. HAL. Thèse. Doctorat:01-159P.
- 140- Mohamed-Ahmed-Ali, L. (2014).** Toxicity studies of polymer based supermagnetic iron oxide nanoparticles. Thèse. Doctorat. Colección de Estudios de Física Vol. XX :01-240P.
- 141- Mohapatra, M., Anand, S. (2010).** Synthesis and applications of nano-structured iron oxides/hydroxides – a review. International Journal of Engineering, Science and Technology, Vol. 2, No. 8, 127-146P.
- 142- Molinier, A. (2008).** Pathologie médicale et pratique infirmière: Hématologie, oncologie, neurologie, ORL, stomatologie, chirurgie maxillo-faciale, ophtalmologie, dermatologie, maladies infectieuses. Ed. Wolters Kluwer France, Paris. 601P.
- 143- Monique, G. A., Dominique, B. R., Zohreh, A. Z., Daniel, J. (2003).** Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? L'actualité chimique :91-96p.
- 144- Montuschi, P., Kharitonov, S. A., Ciabattini, G., Barnes, P. J. (2003).** Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. Thorax: 585-588P.
- 145- Mossion, A. (2007).** Étude de la composition minérale et organique des liqueurs de thé et de leurs caractéristiques organoleptiques : Influence des paramètres physico-chimiques de l'eau. Thèse Doctorat:01-181P.
- 146- Mozouloua, D. (2004).** Traitement traditionnels de 150 maladies à base des plantes. expérience de Lokondo. Unité de Recherche en Sciences Appliquées au Développement (URSAD), (13), 111-116P.
- 147- Murota, K., Terao, J. (2003).** Antioxydative flavonoid quercetin: Implication of its intestinal absorption and metabolism. Arch Biochem Biophys, 417. doi:10.1016/S0003-9861(03)00284-4, 12-17P.
- 148- Nair, M. P., Mahajan, S., Reynolds, J. L., Aalinkel, R., Nair, H., Schwartz, S. A., Kandaswami, C. (2006).** The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene in normal peripheral

- blood monoclear cells via modulation of the NF- $\kappa$ B system. Clin Vac Immunol. 319-328P.
- 149- Nakagawa, K., Ninomiya , M., Okubo , T.(1999).**Tea catechin supplementation increases antioxidant capacity and prevents phospholipid hydroperoxidation in plasma of humans. J Agric Food Chem;47(10): 73-3967P.
- 150- Neenu, S., Gareth, J ., Jenkins, S., Romisa, A., Shareen, H. D.(2010).**Potential toxicity of superparamagneticiron oxide nanoparticles (SPION). Nano Reviews :01- 5358 P.
- 151- Nkhili, E.Z.(2009).**Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant.Diplôme de Doctorat.DESA,328p.
- 152- Nzengue, Y.(2008).**Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53. Doctorat. UJF-G ,297P.
- 153- Okakura ,K .,William , A.(2001).** The book of tea. U.S.A :01-71P.
- 154- Ophélie, Z.(2008).**Etudes des interactions physicochimiques et biologiques entre des nanoparticules manufacturées et des bactéries de l'environnement. Thèse Doctorat:01-321P.
- 155- Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2002).** Stratégie de l'OMS pour la Médecine Traditionnelle .Genève.
- 156- Outrequin, P.(2007).**Neuro - Anatomie fonctionnelle, Version, 17-26P.
- 157- Ozes, O.N., Mayo ,L.D., Gustin, J.A., Pfeffer ,S.R., Pfeffer, L.M., Donner, D.B.(1999).** NF- $\kappa$ B activation by tumor necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase. 182-185P.
- 158- Parul, L., Deepak, R. (2007).** Quercetin: A Versatile Flavonoid. Internet Journal of Medical Update, 2(2). doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851, 22-37P.
- 159- Parul, L., Deepak, R. (2007).**Quercetin: A Versatile Flavonoid. Internet Journal of Medical Update, 2(2). doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851, 22-37P.
- 160- Pauline, B. (2006).**Pathologique de trouble neurologique, Afsset, 1-4p.
- 161- Pelletier, E., Campbell,P.G., Denizeau, F.(2004).**ÉcotoxicologieMoléculaire: Principes Fondamentaux et Perspectives de Développement. Ed. PUQ, Canada,502P.

- 162- Peters, U., Poole ,C., Arab , L.(2001).** Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol*;154(6):495-503P.
- 163- Pincemail, J., Meurisse, M., Limet,R. J. (1999).** L'évaluation dustress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*. Vol.(4): 1-7P.
- 164- Pincemail, J., Meurisse, M., Limet,R., Defraigne,J.O.(1999).** L'évaluation dustress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*. Vol. (4): 1-7P.
- 165- Pöttler, M. ,Staicu ,A., Zaloga ,J., Unterweger ,H., Weigel ,B.,Schreiber ,E., Hofmann ,S., Wiest ,I., Jeschke ,U., Alexiou, C ., Janko, C.(2015).**Genotoxicity of superparamagnetic ironoxidenanoparticles in granulosa cells. *International journal of molecular sciences* :01-90P.
- 166- Pouhet ,A.(2014) .**Le cerveau de l'apprenant : du fonctionnement normal au pathologique .Chantier,64P.
- 167- Pretorius, E., Vermeulen, N., Bester, J., Plooy, J.L., Gericke, G.S. (2014).** The effect of iron overload on red blood cell morphology. *Lancet*.doi: 10.1016/S0140- 6736(13)61208-8, 383. 722P.
- 168- Raghupathy, R., Manwani, D., Little, J.A. (2010).** Iron Overload in Sickle Cell Disease. *Advances in Hematology*.doi:10.1155/2010/272940 , 1-9P.
- 169- Rahman , M., Sherbahadar, K., Jamal ,A., Faisal ,M .,Aisiri,A.M.(2011).**Ironoxidenanoparticles. *Nanomaterials*:44-66P.
- 170- Ré, D.B., Nafia, I., Nieoullon, A., Kerkerian, L., Had-Aissouni, L. (2005).** Cerebraloxidative stress: are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations.Consequences for neuronal viability. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24.doi: 10.1016/j.annfar.03.004: 502–509P.
- 171- Rondeau, P.(2009).**Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique . Doctorat, 227P.
- 172- Russell, L., Paul-Magda, D.O., Peter , H. R., Norman, L.(2005).**Small-Fiber Neuropathy/Neuronopathy Associated With Celiac Disease,*American Medical Association*:1-7P.
- 173- Russo-Marie, F.(1998).**L'inflammation. Ed. John LibbeyEurotext, Paris, 565P.

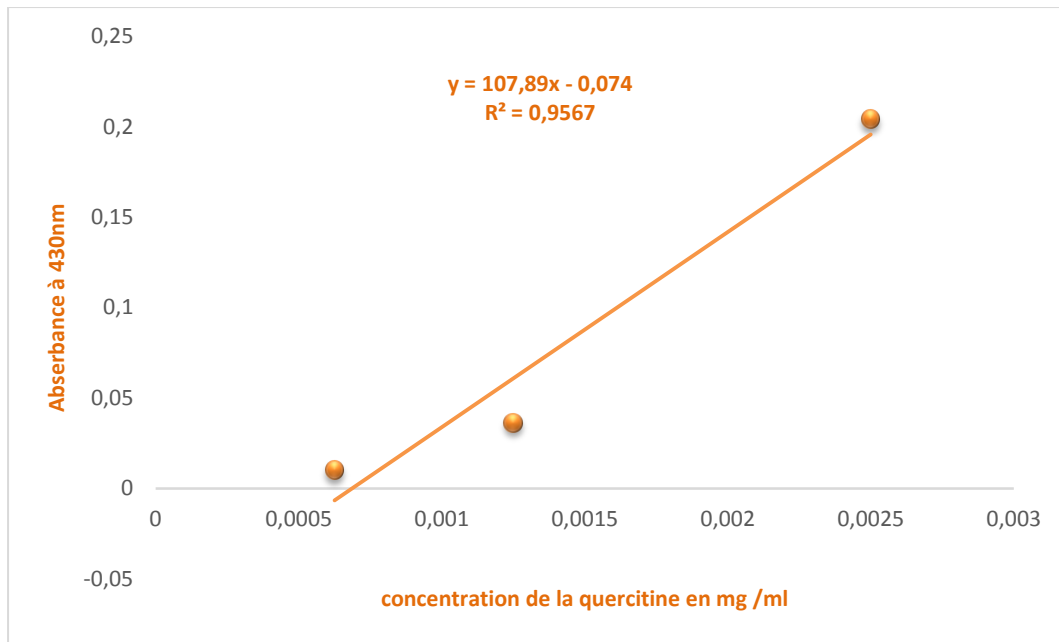
- 174- **Sadiq,M., Zamin,G., Razia,A., Ilyas ,M.(2014).**Synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles supported on ziconia and its application in the gas-phase oxidation of cyclohexanol to cyclohexanone. *Modern Research in Catalysis*, 3, 12-17:14-17P.
- 175- **Salpêtrière, P.(2000).**Neuro-pathologie, faculté de médecin pierre marie curie 83P.
- 176- **Sarah, B., Eric, H.(2014).**Exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) : du franchissement de l'épithélium buccal et intestinal au devenir et aux effets dans l'organisme. *Biologie Aujourd'hui*:167-175P.
- 177- **Sarika, A ., Raj ,K.K.(2011).**Iron metabolism in humans:an overview. *Iron Metabolism*:01-23P.
- 178- **Scalbert, A. (2002).** Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56.doi:10.1016/S0753-3322(02)00205-6 , 276-282P.
- 179- **Schmit, A.(2012).** Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche, Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de lorraine,130P.
- 180- **Sharangi, A.B.(2009).** Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.). *Food Research International* : 529–535P.
- 181- **Silvia, A., Mandel, T. A., Limor, K., Lydia, R., Moussa, B., Youdim ,H. (2008).**Targeting multiple neurodegenerative diseases etiologies with multimodal-acting green tea catechins. *J. Nutr.* 138.1578–1583P.
- 182- **Singh, B., Mohan, Pal.,Anupam , S. (2013).**Estimation of quercetin, an anxiolytic constituent, in *elaecarpus ganitrus*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* : 117-121P.
- 183- **Singh, N., Jenkinsa, G.J.S., Asadib, R., Doaka, S.H. (2010).** Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). *Nano Reviews*, 1.doi: 10.3402/nano.v1i0.5358, 1-15P.
- 184- **Singh, N., Jenkinsa, G.J.S., Asadib, R., Doaka, S.H. (2010).** Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). *Nano Reviews*, 1.doi: 10.3402/nano.v1i0.5358, 1-15P.

- 185- Singh, N., Jenkinsa, G.J.S., Asadib, R., Doaka, S.H. (2010). Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). *Nano Reviews*, doi: 10.3402/nano.v1i0.5358, 1-15P.
- 186- Sinija, V. R , Mishra ,H.N.(2008). Green tea: Health benefits. *Journal of Nutritional&Environmental Medicine*. 17(4): 232–242P.
- 187- Sophie, L., Delphine, F., Marc, P., Alain, R., Caroline, R., Luce ,V .E., Robert, N. M.(2008). Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.108*:2064–2110P.
- 188- Sophie, W.A., Gérard, W., Christoph, G.,Andreas, B.,Beat ,M. F.,Bernard ,F.(2014). Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*:1660-3796P.
- 189- Stephanie, K. L., Asharani , P.V., Suresh ,V.(2009). Investigating the Toxicity of Iron(III) Oxide Nanoparticles, Zinc(II) Oxide Nanorods and Multi-Walled Carbon Nanotubes on Red Blood Cells. Department of Chemistry, Faculty of Science, National University of Singapore :01-04P.
- 190- Sudhir, V. S., Radhakrishna, B., Mohan, R., Vivian, A. F. ( 2007). Oxidants in Chronic Kidney Disease. *Am Soc Nephrol*. Vol. (18): 16-28P.
- 191- Tenkova ,T.I., Goldberg ,M.P. (2007). for assessment of neuronal and axonal degeneration, *Methods MolBiol* 399:31–39P.
- 192- Theodore, T.,Elena,V. (2014).The new public health . copyright ,Elsevier Inc ,867P.
- 193- Thiebault, C. M., Sprumont, P.(2005).Le sport après 50 ans. Ed: 1. De Boeck Supérieur, Bruxelles, 432P.
- 194- Thiebault,C. M., Sprumont, P.(1997).L'enfant et le sport: Introduction à un traitéde médecine du sport chez l'enfant. Ed. De Boeck Supérieur, Belgique, 464P.
- 195- Thorin-Trescases, N., Voghel, G., Farhat, N., Drouin, A., Gendron, M., Thorin ,É. (2010).Âge et stress oxydant: Vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasieendothéliale. *Med Sci*, 26(10).doi:10.1051/medsci/20102610875, 875-880 P.
- 196- Tobiasj ,B ., Wick ,P., Piusm , A .,Philip ,P .,Grass ,R ., Ludwig , L., Ruinink ,A .,Wendelinj , S.(2006).In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles:

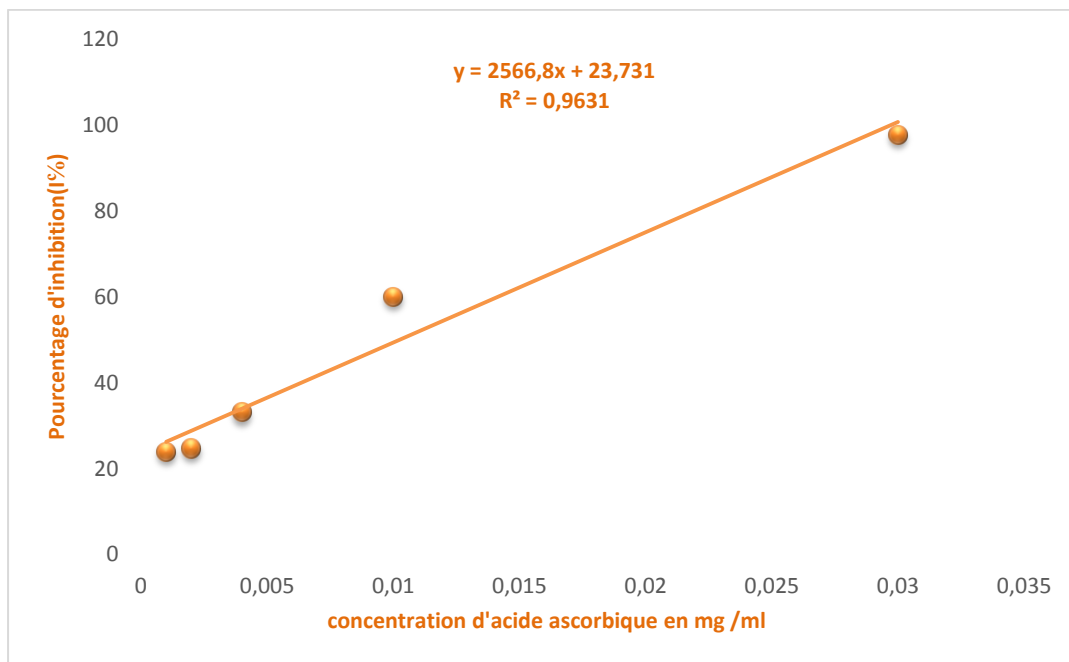
- comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environmental SCIENCE & TECHNOLOGY* / vol. 40, NO. 14: 4374-4381P.
- 197- Tourandokht, B. Mehrdad, R. (2006).** Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate Attenuates Behavioral Abnormality in Hemiparkinsonian Rat. *Iranian Biomedical Journal* 10 (4). 203-207P.
- 198- Traves, S.L., Culpitt, S., Russel ,R., Barnes ,P.J., Donnelly, L.E. (2002).** Elevated levels of the chemokines GRO- $\alpha$  and MCP-1 in sputum samples from COPD patients; **57**: 590-595P.
- 199- Tsuneya, I., Howard,E. (2008).** Neuroimmune pharmacology. Springer ScienceBusinessMedia, LLC, NEW YORK, 793P.
- 200- Valéry, A., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P. Lomri, A. (2007).** Radicaux libresdérivés de l'oxygène et superoxydesdismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74(7). doi:10.1016/j.rhum.12.009, 636-643P.
- 201- Vallier ,O.(1991).** Le cerveau, 266, rue Saint-Vallier Ouest, 125P.
- 202- Vayenas, D.V., Repanti, M., Vassilopoulos, A., Papanastasiou, D.A. (1998).** Influence of iron overload on manganese, zinc, and copper concentration in rat tissues in vivo: study of liver, spleen, and brain. *Int J Clin Lab Res*, 28(3), 183-186P.
- 203- Vincent ,M.(2011).** Atlas photographique en couleur du système nerveux central, Springer-Verlage France, paris, 269P.
- 204- Vinson, J.A., Teufel ,K., Wu, N.(2004).** Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant, and fibrinolytic mechanisms. *J Agric Food Chem Jun 2*;52(11): 05-3661P.
- 205- Vucic, S.,Tian ,D., Siao, P., Tick, C.M., Cudkowicz, E., Hedley-Whyte ,E ., Cros, d. (2006).** Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology. Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain:3384-3390P.
- 206- Wallace, R.J. (2004).** Antimicrobial properties of plant secondary metabolites. *Proceedings of Nutrition Society*. 63: 621-629P.
- 207- Wassmann, S., Wassmann, K. Nickenig, G. (2004).** Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *American Heart Association*, 44(4). doi: 10.1161/01.HYP.0000142232.29764, 381-386P.

- 208- Won, J.Y., Jong, H. L., Seong, C.H., Jaewook ,L., Jaebeom, L., Dong-Wook, H.(2013). Difference between Toxicities of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Various Surface-Functional Groups against Human Normal Fibroblasts and Fibrosarcoma Cells.*Materials* .6. doi:10.3390/ma6104689,4689-4706P.
- 209- Xagorari ,A., Papapetropoulos ,A., Mauromatis ,A., Economou ,M., Fotsis, T., Roussos, C.(2001).Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J Pharmacol Exp Ther.* 181-187P.
- 210- Yarnell,W.(2005).Tea, Black/Green *Camellia sinensis*(L.) Kuntze .*Clinical review. The ABC Clinical Guide to Herbs*:335-345P.
- 211- Yashin ,A., Yashin ,Y., Nemzer ,B.(2011). Determination of antioxidant activity in tea extracts, and their total antioxidant content. *Am. J. Biomed. Sci,* 3(4). doi: 10 .5099 /aj110400322 ,322-335P.
- 212- Yeung, F., Hoberg ,J.E., Ramsey ,C.S., Keller, M.D., Jones, D.R., Frye ,R.A., Mayo, M.W. (2004) .Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *Embo J* 23:2369-2380P.
- 213- Yeung, F., Hoberg, J.E., Ramsey, C.S., Keller, M.D., Jones, D.R., Frye, R.A., Mayo, M.W.(2004). Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *Embo J* 23:2369-2380P.
- 214- Yu ,B.P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 74:139-162P.
- 215- Yu, B.P.(1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 74:139-162P.
- 216- Yu, L., Liao, P.C .(2000).Estrogen and progesterone distinctively modulate methamphetamine-induced dopamine and serotonin depletions in C57BL/6J mice. *J Neural Transm* 107:1139-1147P.
- 217- Yu, L., Liao, P.C. (2000).Estrogen and progesterone distinctively modulate methamphetamine-induced dopamine and serotonin depletions in C57BL/6J mice. *J Neural Transm* 107:1139-1147P.
- 218- Zhang ,A.S., Paige, S. D., Hanqian, L. C., Caroline, A. E.(2003). Mechanisms of HFE-induced regulation of iron homeostasis: Insights from the W81A HFE mutation. *PNAS* :9500-9505P.

- 219- **Zhang, R., Olin, H. (2012).** Magnetic nanoparticles in biomedical applications. Barh, D., Blum, K., Madigan, M.A. (Eds). OMICS: Biomedical perspectives and applications. USA: Taylor & Francis.01-90P.
- 220- **Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller ,D.S., Wu, X, Block, M.L, Wilson ,B, Zhang ,W., Zhou ,Y., Hong, J.S., Zhang, J . (2005) .**Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *Faseb J* 19:533-542P.
- 221- **Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D.S., Wu ,X., Block, M.L., Wilson, B., Zhang, W., Zhou ,Y., Hong, J.S., Zhang, J .(2005).**Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *Faseb J* 19:533-542P.
- 222- **Zhang, W., Zuo, X. D., Wu, C. W.(2015).**Synthesis and magnetic properties of carbon nanotube-iron oxide nanoparticle composites for hyperthermia: a review. *Rev. Adv. Mater. Sci.* 40: 165-176P.
- 223- **Zhihua, J., Elias, S., Ying, M., Linda, J., Jinming, S., Siqi, Z., Shujun, L., Ruiying, W., Tianzhu, Z., Ganglin, Y., Junqiu, L., Jiacong, S., Guimin, L. (2004).** Expression of selenocysteine-containing glutathione S-transferase in *Escherichia*. *Biochem Biophys Res Commun*, 321(1), 94-101P.



**Figure :** Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux.



**Figure :** Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique de test DPPH.



**Figure:** Analyseurs d'hématologie de type Medonic (photo originale).



**Figure:** Bain-marie de type MEMMERT (photo originale).



**Figure:** Centrifugeuse horizontale de type SIGMA (photo originale).



**Figure:** Étuve de type MEMMERT (photo originale).



**Figure:** Évaporateur rotatif de type Büchi Rotavapor R-200 (photo originale).



**Figure :** Spectrophotométrie à transmission moléculaire de type UV- VIS -1240 (photo originale).



**Figure :** Labyrinthe (photo originale).

## Résumé

L'objectif de cette étude est l'évaluation le possible effet antidote et antioxydant de l'extrait de thé vert *Camellia sinensis* et quercétine synthétisée chez des rattes rendus toxique par les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétique (SPION) avec une dose (150ug/kg). L'étude expérimentale est menée au laboratoire sur 20 rattes femelles de la souche *Wistar Albinose* pesant  $165 \pm 250$ g répartisse en quatre groupe de cinq rattes chacun dont le premier groupe sert de témoin, le second est un groupe des rattes contaminé par des nanoparticules d'oxyde de fer (SPION) , le troisième est un groupe des rattes contaminé, traité par quercitine (10mg/Kg) et quatrième est un groupe des rattes contaminé, traité par *Camellia sinensis* (400 mg/kg). Le poids corporel est mesuré régulièrement. Après 36 jours de traitement, les rattes sont sacrifiés et quelques paramètres sont déterminés. L'analyse des résultats montre clairement que d'oxyde de fer a provoqué une augmentation de la concentration sérique du fer. Les résultats ont montré aussi des changements notables dans les paramètres hématologique indiquent aussi la présence d'une inflammation .En outre, d'oxyde de fer a augmenté le stress oxydatif qui traduit par une augmentation de la teneur tissulaire de malondialdéhyde (MDA), une diminution du taux du glutathion réduit (GSH) et une augmentation de l'activité de GPX et Catalase cérébrale. Aussi, les résultats ont montré clairement des altérations structurales de cerveaux avec nécrose et dégénérescences tissulaire. Le traitement par *Camellia sinensis* et quercétine à presque normaliser les paramètres biochimiques en réduisant le fer sérique (15%), avec une amélioration de l'état de stress et protection du tissu cérébrale contre les attaques radicalaires. Conformément à ces résultats nous avons proposé que un changement fonctionnel positif sur le comportement adaptatif une connectivité neuronale plus élevée dans le groupe ayant pris l'extrait de the vert, avec une absence d'effets négatifs secondaires .En ont conclusion, la présente étude suggère que le *Camellia sinensis* et quercitine un effet bénéfique contre le développement du neurodegeneratif et ces complications.

Mots clés: SPION, Neurotoxicité, quercétine, *Camellia sinensis*, stress oxydative .

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير مضاد أكسدة مستخلص الشاي الأخضر *Camellia sinensis* وكيرسيتين لفنران معالجة بأكسيد الحديد النانوية (150 ميكغ / كغ). وقد أجريت الدراسة التجريبية في المختبر على 20 فنران إناث من سلالة وستار  $165 \pm 250$  غ، مقسمة إلى أربعة مجموعات، خمسة فنران في كل منها حيث المجموعة الأولى شاهدة، الثانية ملوثة بأكسيد الحديد، أما الثالثة هو مجموعة من الفنران الملوثة و المعالجة بالكيرسيتين (10 ملغ / كغ) والرابعة مجموعة من الفنران الملوثة و المعالجة ب *Camellia sinensis* (400 ملغ / كغ). يتم قياس الوزن الجسم بشكل دوري لمدة 36 يوماً . و من خلال النتائج المحصل عليها تبين بوضوح أن أكسيد الحديد تسبب في تغيرات كبيرة على مستوى الدم كما أظهرت النتائج زيادة في نسبة الحديد عند الفنران، وهذا يشير إلى وجود التهاب. بالإضافة إلى ذلك أدى أكسيد الحديد إلى زيادة في أكسدة بيروكسيد الدهون (MDA) و انخفاض معدل الجلوتاثيون المختزل (GSH) وزيادة في نشاط الكاتلاز و مضادات الأكسدة الإنزيمية (GPX) في الدماغ . وقد أظهرت النتائج بعد العلاج ب *Camellia sinensis* وكيرسيتين أدى إلى انخفاض نسبة الحديد في الدم (15%)، و نقصان في الإجهاد التأكسدي . ووفقاً لهذه النتائج لاحظنا تغيرات في السلوك الفنران يكون إيجابى عند معالجتهم بمستخلص الشاي الأخضر بدون الآثار الجانبية السلبية ، وفي الختام هذه الدراسة تظهر أن *Camellia sinensis* وكيرسيتين له تأثير مفيد من الحد من تطوير اضطرابات المخ و المضاعفاته .

كلمات البحث: أكسيد الحديد ، السمية العصبية، كيرسيتين، *Camellia sinensis*، الإجهاد التأكسدي .