

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ « DR. MOULAY TAHAR » DE SAÏDA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE



Spécialité : Biologie

**Option : Biochimie et physiologie
cellulaire**

Présenté par :

- ◆ Melle : BIDI NACIRA
- ◆ Melle : NOURI KHADIDJA

Thème :

--- ○○○○ ---

**Contribution à l'étude de l'effet de la
tartrazine sur le neurocomportement chez les
souris swiss**

--- ○○○○ ---

Soutenu le 30 /06/2015 Devant la commission du jury,

Mr : BERGIG.M	Président	MCB	Université de Saida
Mr: KAHLOULA.K	Examineur	MCA	Université de Saida
Mr : AMEM.A	Examineur	MAA	Université de saida
Me : ALIOUIL	Promoteur	MAA	Université de Saida

Année académique 2014/ 2015

Remerciements

Avant tout propos, nous tenons à remercier Le Grand Dieu Le Tout Puissant, de nous avoir donné la force et la patience pour la réalisation de ce travail.

*A travers ce modeste de travail, nous remercions notre promoteur, **Mme Alioui Latifa**, pour ses conseils précieux et pour toutes les commodités et aisances qu'elle nous a apportées durant la préparation et la finalisation de ce projet.*

Nous remercions les membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'accepter et d'examiner notre travail.

Nous remercions Mr Ahmed, Mr Amen, Mr Kahlola, Mme Hadjaj, et sans oublier Mr Zakaria

Nous exprimons également nos gratitude à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation durant notre cursus universitaire.

Sans oublier la grande famille de la biologie : étudiants, administrateurs et techniciens

Dédicace

Avec l'aide du Dieu j'ai pu réaliser ce

Modeste travail que je dédie :

*A mon très cher père, qui me fait
l'exemple dans la vie, que dieu lui*

*Accorde son éternelle miséricorde et
Ma très chère mère pour tout l'amour, sa tendresse et ses
sages conseils qu'elle n'a pas cessé de me donner, que dieu
me la garde.*

*Je dédie également ce travail à mes frères Mohamed, Ali
et mes très chères soeurs Fatima, Halima, Khaeira,
Kalthoma, Alia, Rezig, Amel.*

*A mon cher personne :Kaddafi pour leur présence de tous
les instants .*

A mes très chères tantes Samia ,Hada .

*Je dédie cette présente étude à mes copines Nacira Avec
tout l'amour que je vous porte.*

Aussi à mes collègues:

Khaled , Mohamed , Nacira

Et à ma promotion 2ème année master biologie.

Merci.

Khadija



Dédicace

Avec l'aide du Dieu j'ai pu réaliser ce

Modeste travail que je dédie :

*A mon très cher père, qui me fait
l'exemple dans la vie, que dieu lui*

*Accorde son éternelle miséricorde et
Ma très chère mère pour tout l'amour, sa tendresse et ses
sages conseils qu'elle n'a pas cessé de me donner, que dieu
me la garde.*

A mes frère Mokhtar , Naceur , Cheikh et mes très chères

Sœurs : Kheira, Nadjet .

Sans oublier Khadidja et Hayet pour leur amitié solide envers moi.

*A Mon cher Fiancée Mohamed: pour ton soutien et tes encouragements
merci pour tout.*

Aussi à mes collègues:

Khaled , Mohamed , Fadila.

Et à ma promotion 2ème année master biologie.

A mes cousins et cousines, ma belle famille,

Merci.

Nacira



Résumé

L'objectif de notre travail est l'étude de l'effet de la tartrazine sur le neurocomportement après une ingestion sub chronique de la tartrazine aux doses de 0,005% et 0,05% chez les souris swiss males et femelles.

Les séries des tests neurocomportements réalisées montrent une augmentation significative de l'activité locomotrice horizontale accompagnée à un état émotionnel traduit par une augmentation du nombre de redressement, du nombre de toilettage et le nombre de défécation au cours du test Open Field chez les males traités à dose de 0,05%. Un état dépressif est confirmé par une augmentation du temps d'immobilité dans le test de la nage forcée chez les souris males et femelles traités à dose de 0,05%.. Ainsi un état d'anxiété qui est déduit par un accroissement du nombre d'entrée dans le bras ouvert et le temps passé dans ce bras dans le test de labyrinthe surélevé, ainsi l'élévation du temps passé dans la lumière au cours du test dark and light chez les souris males et femelles traités à dose de 0,05%. Une diminution de l'exploration et résignation des souris en révélant une diminution du nombre de visite des trous dans le test planche à trou chez les souris males et femelles traités à dose de 0,05%.

Mots clés : tartrazine ; toxicité subchronique ; souris swiss ; cerveau, tests neurocomportements.

Abstract :

The aim of our work is to study the effect of tartrazine on neurobehavioral after a sub chronic ingestion of tartrazine at doses of 0, 005% and 0, 05% among male and female Swiss mice.

The cells wide neurocomportements of tests carried out show a significant increase in horizontal locomotor activity accompanied by an emotional state resulting in an increase in the number of recovery, the number of grooming and the number of defecation in the Open Field test in treated males at dose of 0.05%. Depression is confirmed by increased immobility time in the forced swimming test in male and female mice treated with dose of 0.05% . Thus a state of anxiety that is deducted by an increase in the number Entrance to the open arms and the time spent in this arm of the elevated plus maze test, thus raising the time spent in the light during the dark and light test in male and female mice treated with doses of 0, 05%. Decreased exploration and resignation mice revealing a decreased number of visits holes in the hole board test in male and female mice treated with dose of 0.05% .

Keywords: tartrazine; sub-chronic toxicity; Swiss mice; brain, neurocomportements tests.

ملخص:

الهدف من عملنا هو دراسة تأثير التارترازين على السلوك العصبي بعد تناوله لمدة ثلاثة أشهر بجرعات 0%، 0,005% و 0,05% على الفئران السويسرية من الذكور والإناث. مجموعة الاختبارات السلوك العصبي التي أجريت تظهر زيادة كبيرة في النشاط الحركي الأفقي يرافقه حالة عاطفية مما أدى إلى زيادة في عدد الوقوف، وعدد التنظيف وعدد من التغطوط في الاختبار (open feild) عند الذكور المعالجة بـ 0.05% من التارترازين. وأكد الاكتئاب عن طريق زيادة الوقت الجمود في اختبار (La nage forcé) عند الفئران الذكور والإناث المعالجة بـ 0.05%. وحالة من القلق تترجم بزيادة في عدد الدخول إلى الأذرع المفتوحة والوقت الذي يقضيه في هذا الذراع في اختبار متاهة (EPM)، وأيضا زيادة في الوقت الذي يقضيه في ضوء أثناء الاختبار الظلام والضوء عند الفئران الذكور والإناث المعالجة بـ 0.05%. نقص الاستكشاف وكشف عن انخفاض عدد الزيارات ثقب في اختبار (planche à trous) عن الفئران الذكور والإناث المعالجة بـ 0.05% من التارترازين.

كلمات البحث: التارترازين. سمية شبه المزمنة. الفئران السويسرية. الدماغ الاختبارات السلوك العصبي.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVEATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
INTRODUCTION	1

Partie I : partie bibliographique

: Cerveau

1-Rappel sur le système nerveux	03
2- Développement et organisation du système nerveux centrale	03
3-Anatomie du cerveau.....	04
3-1-Définition de cerveau.....	04
3-2- mensuration	05
3-3-situation	05
3-4-les constituants	06

: Les Additifs Alimentaires

1- Généralité	09
2-Historique	09
3-Définition d'additifs alimentaires selon divers législation	10
4-Aspect réglementaires	10
5-Origine des additifs alimentaires	11
6-Dénomination	12
7-Classification des additifs alimentaires	12
8-Evaluation de la sécurité des additifs alimentaires	13
9-La dose journalière administré	13
9-1-Définition de DJA	13
9-2- Détermination de DJA	14
10-Rôles des additifs alimentaires	14
11-Les effets des additifs alimentaires sur la santé	15

: Colorant alimentaires

1- Généralité sur les colorants alimentaires	17
2- Définition d un colorant.	17
3- Historique	18
4- Les différents type des colorants	18
5- Structure chimique des colorants	19
6- Utilisation des colorants	20
7- Les colorants à éviter ?	21

: La tartrazine

1- Définition de la tartrazine.....	22
2- La structure et les propriétés physico-chimiques.....	22
3- Utilisation de la tartrazine.....	24
4- Métabolisme de la tartrazine.....	24
5- Les effets indésirables de la tartrazine sur la santé.....	24

Partie II : partie expérimentales

Matériels Et Méthodes

1-Matériel utilisé	27
1- 1- Animaux et leurs entretiens	27
1-2- produits et réactifs	27
2-Etude de la toxicité de la tartrazine	27
2-1-Toxicité subchronique par la tartrazine	27
3-Protocole Expérimentale	28
3-1- première phase	28
3-2- Suivi et observation des animaux	29
3-3- deuxième phase	30
3-3-1-Test neurocomportementaux.....	30
3-3-2-sacrifices et prélèvement d'organe de souris (cerveau)	35
3-3-2-1- Etude histologique	35

Chapitre II : Résultats Et Interprétations

1- Consommation moyenne journalière de l'aliment par souris.....	39
2- Consommation quotidienne de la solution de tartrazine par souris.....	40
3- Croissance pondérale.....	42
4- Gain pondérale.....	44
5- Taux de mortalité et les transformations morphologiques et Comportementales.....	45
7- Effet de la tartrazine sur le poids absolu des différents organes.....	46
8- Effet de la tartrazine sur le poids relatifs des organes.....	47
8- Test neurocomportementaux.....	48
8-1-L'activité locomotrice Test Open Field.....	48
8-2- Le test planche à trous	51
8-3- Le test forced swimming	52
8-4- Le test labyrinthe en croix sur élevé	54
8-5- Le test dark and light	56
9- Etude histologique.....	58
9-1- Effet de la tartrazine sur la structure histologique du cerveau.....	58
Discussion.....	59
Conclusion	65
Références Bibliographiques	67
Annexes	

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : organisation générale du cerveau	03
Figure 2 : forme de cerveaux	04
Figure 3 : la mensuration du cerveau	04
Figure 4 : la situation de cerveau.....	05
Figure 5 : la situation de diencephale	05
Figure 6 : la situation de télencéphale	05
Figure 7 : Principales région du cortex cérébral	06
Figure 8 : .la structure moléculaire le trois dimension de la tartrazine	20
Figure 9 : la structure moléculaire en deux dimension de tartrazine	20
Figure 10 : Un groupe de jeunes souris dans une cage.....	29
Figure 11 : Schéma de répartition des souris par différents groupes expérimentaux recevant la tartrazine à 0,05%, 0,005%, dans l'eau de boisson en plus le groupe témoin.	30
Figure 12 : Dispositif expérimental du OF	32
Figure 13 : Dispositif expérimental du LCS	33
Figure 14 : Dispositif expérimental dark and light box	33
Figure 15 : Test de Curiosité	33
Figure 16 : Dispositif expérimental du FST	34
Figure 17 : Consommation journalière de l'aliment (g/j/souris) chez les souris expérimentales consommant de la tartrazine aux doses de 0,005% et 0,05% pendant 90 jours comparée aux témoins. (N=10 pour chaque jour).....	39
Figure 18 : Consommation de tartrazine (ml/jours/souris) diluée dans l'eau de boisson aux doses 0,005% et 0,05% pendant 90 jours d'expérimentation. Les témoins sont abreuvés avec l'eau sans tartrazine (N=8 pour chaque groupe).....	41
Figure 19 : Croissance pondérale (g/semaine/souris) des souris males recevant pendant 90 jours de la tartrazine aux dose de 0,005% et 0,05%. Le groupe témoins reçoit de l'eau sans tartrazine.	43

Figure 20 : Croissance pondérale (g/semaine/souris) des souris femelles recevant pendant 90 jours de la tartrazine aux dose de 0,005% et 0,05%. Le groupe témoins reçoit de l'eau sans tartrazine.	43
Figure 21 : L'observation macroscopique chez les souris	45
Figure 22 : Comparaison du l'activité locomotrice durant le test de l'Open Field entre les souris témoins male et les souris exposés au tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.	49
Figure 23 : Comparaison du l'activité locomotrice durant le test de l'Open Field entre les souris témoins femelle et les souris exposés au tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM	50
Figure 24 : l'effet de la tartrazine sur la curiosité chez les souris males traitées pendant 90 jours comparés aux témoins. (*: $p < 0,05$)(Nb de vt : nombre de visite)	51
Figure 25 : l'effet de la tartrazine sur la curiosité chez les souris femelles traitées pendant 90 jours comparés aux témoins. (*: $p < 0,05$)(Nb de vt : nombre de visite).....	52
Figure 26 : Comparaison du temps d'immobilité durant le test de la nage forcée entre les souris témoins male et les souris exposés au tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.	53
Figure 27 : Comparaison du temps d'immobilité durant le test de la nage forcée entre les souris témoins femelle et les souris exposés au tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM	53
Figure 28 : : Comparaison entre le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts chez les différents groupes traités et non exposés chez les souris males. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM	55
Figure 29 : Comparaison entre le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts chez les différents groupes traités et non exposés chez les souris femelles. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM	55
Figure 30 : comparaison entre le temps passé en lumière chez les souris male traité à 0,05% par rapport au témoin	57

Figure 31 : comparaison entre le temps passé en lumière chez les souris femelles traité à 0,05% par rapport au témoin.	57
Figure 32 : Observation au microscope optique des coupes histologiques des cerveaux des souris témoins (G×40, coloration à l'hémalun-éosine).....	58
Figure 33 : Observation au microscope optique des coupes histologiques des cerveaux des souris traités à 0,05% de tartrazine (G×40, coloration à l'hémalun-éosine).....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents lobes de cerveau	08
Tableau 2 : Les colorants à éviter.....	21
Tableau 3 : Les propriétés physico chimique de la tartrazine	22
Tableau 4 : Composition de l'aliment pour rongeurs ONAB	28
Tableau 5 : Spécification de la tartrazine E102, selon le Codex Alimentaire et de la directive 96/77/CE de la Commission Européenne.	28
Tableau 6 : Composition du colorant à l'hématoxyline de Harris	38
Tableau 7 : Gain pondérale	44
Tableau 8 : Variation du poids corporel et du poids des organes (g)	46
Tableau 9 : poids relatifs des organes (g)	47
Tableau 10 : les variations du temps d'immobilité (TIM) et le temps de Mobilité (TM) chez les souris males et femelles traité à 0,05% et le groupe témoin ..	52
Tableau 11 : comparaison entre le nombre d'entré et le temps passé dans les deux bras chez les femelles traité à 0,05% et le groupe témoin	54
Tableau 12 : Comparaison entre le temps passé dans la lumière et l'obscurité chez les males et femelles traité par tartrazine et le groupe témoins	56

Liste Des Abréviations

% : Pourcentage

ml : millilitre

Min : minute

g : gramme

cm : centimètre

BO : Bras ouvert

BF : Bras fermé

DJA : Dose Journalière Administré

DSE: Dose Sans Effet

EPM: Elevated Plus Maze

FAO: Food and Agriculture Organization

FST : Test Forced Swimming

JECFA : Joint Expert Comité Food Additives

INC : **Institut National de la Consommation**

nb CCT: nombre de carreaux totale

nb CC: nombre de carreaux traversé au centre

nb REN: nombre de redressement

nb TOI: nombre de toilettage

nb DF: nombre de défécation

Nb bras fermé : Nombre d'entrée au bras fermé

Nb bras ouvert : Nombre d'entrée au bras ouvert

Nb de vt : Nombre de visite

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OF : **Open Field**

OMS : **Organisation Mondiale de la Santé**

S : **Second**

TDAH : **Trouble Déficit d'attention hyperactivité**

TIM : **Temps d'immobilité**

TM : **Temps de mobilité**

Tps L : Temps de latence

Tps bras fermé : Temps resté au bras fermé

Tps bras ouvert : Temps resté au bras ouvert

Partie I

Etude bibliographique

Introduction Générale

Depuis longtemps, les additifs alimentaires ont été utilisés soit pour la conservation des produits alimentaires soit pour améliorer leur goût ou leurs aspects visuels, en influençant le choix des consommateurs. Les colorants alimentaires font partie de cette grande famille des additifs, ils sont de nature synthétique ou naturelle. Pratiquement les colorants synthétiques sont les plus utiles pour leurs propriétés physicochimiques (**Himri et al., 2011**).

Pour cette raison, l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESA) s'assure le consommateur n'excède pas la dose journalière admissible (DJA) des additifs y compris les colorants autorisés dans l'union européenne soit naturels ou synthétiques.

Cependant, quelques colorants synthétiques peuvent avoir un potentiel toxique en les consommant sans surveillance d'où le risque pour les consommateurs de dépasser leur DJA (**Aparna, 2013**)

La tartrazine (E102) est un colorant alimentaire synthétisé azoïque largement utilisé dans les produits alimentaires, les cosmétiques et dans certains produits pharmaceutiques. Mais ce colorant n'a aucun effet nutritionnel, il est utilisé sauf pour améliorer l'aspect et la texture (**Mehidi, 2012**).

La tartrazine a été impliquée dans les troubles de l'hyperactivité et du comportement chez les enfants (**Lachaux, 2010**), de l'asthme (**Thillay, 2013**) et de fertilité chez les souris mâles (**Mehedi et al., 2009 ; Tanaka, 2005 ; Gautman et al., 2010**). Des problèmes gastro-intestinaux liés à la tartrazine ont été rapportés chez les individus sensibles à l'aspirine (**Bourirer, 2005**).

Certains travaux montrent que la tartrazine n'est pas potentiellement cancérigène (**Thillay, 2013**) et provoque des aberrations chromosomiques chez les souris swiss (**Bennaissa, 2011**) et provoque des modifications sur les activités enzymatiques des disaccharidases et peptidases ainsi que la structure histologique de l'intestin (**Mehidi, 2012**).

Certains travaux montrent que ce colorant induit un dysfonctionnement hépatique et rénal lié à l'ingestion subchronique chez les rats wistar (**Himri et al., 2011**).

A la lumière de ces données, notre travail a pour but d'étudier l'impact de l'ingestion subchronique de la tartrazine sur le neurocomportement chez les souris swiss afin de répondre aux interrogations suivantes :

✓ Est-ce que la consommation subchronique de la tartrazine à raison de 0%, 0,005% et 0,05% par des souris swiss durant 90jours a un effet sur le neurocomportement .

✓ Est ce que la la consommation subchronique de la tartrazine à raison de 0%, 0,005% et 0,05% par des souris swiss durant 90jours exerce le même effet sur le neurocomportement chez les males et les femelles

✓ Est-ce que la consommation subchronique de la tartrazine à raison de 0%, 0,005% et 0,05% par des souris swiss durant 90jours a un effet sur l'histologique du cerveau.

Chapitre I : **Cerveau**

1- Rappels sur le système nerveux :

Système nerveux constitue :

1. Système nerveux central :
 - 1.1 Moelle épinière
 - 1.2 Encéphale : cerveaux, tronc cérébrale, cervelet
2. système nerveux périphérique
 - 2.1 Système nerveux végétatif
 - 2.2 Système nerveux autonome : système sympathiques ; système para sympathique.

2- Développement et organisation du système nerveux central :

La compréhension du développement du système nerveux à partir du tube neural permet d'expliquer l'organisation du cerveau, et l'ajustement des différentes régions les unes par rapport aux autres. Dans cette partie, le développement et l'organisation générale du système nerveux central chez l'Homme seront brièvement décrits. Le système nerveux dérive de l'une des trois couches de cellules présentes initialement chez l'embryon, l'ectoderme, plus particulièrement au niveau de la plaque neurale. Le sillon neural se forme dans la plaque neurale, et la parcourt de la partie la plus rostrale vers la partie la plus caudale. Les parois de ce sillon forment la gouttière neurale, qui en se développant va former le tube neural. Ce processus de formation du tube neural à partir de la plaque neurale s'appelle la neurulation, et a lieu 22ème jours après la conception chez l'embryon humain. Après la neurulation, trois vésicules se différencient à l'extrémité rostrale du tube neural : le prosencéphale (ou cerveau antérieur), le mésencéphale (ou cerveau médian), et le rhombencéphale (ou cerveau postérieur). Chacune de ses vésicules va subir différentes étapes de développement.

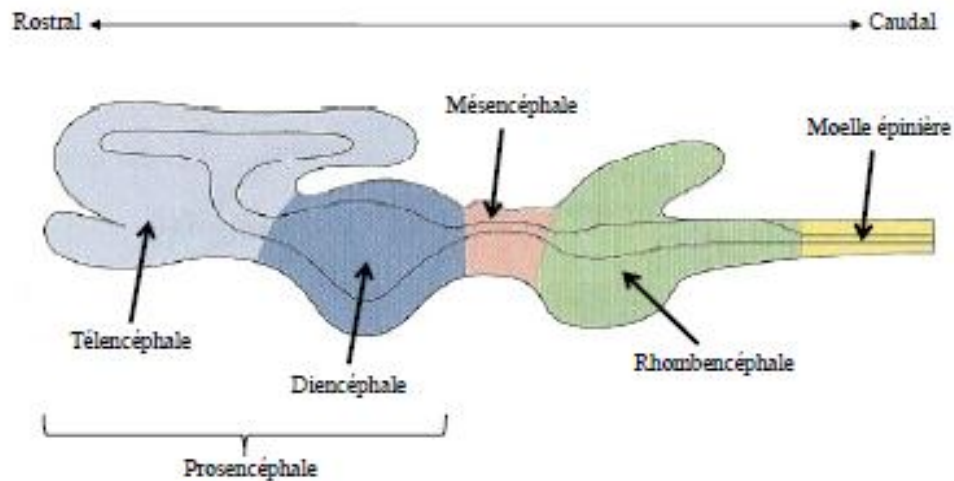


Figure 1 : Organisation générale du cerveau (Bear et *al.*, 2010)

3- Anatomie du cerveau :

3-1- Définition :

Le cerveau c'est l'étage le plus élevé hiérarchie fonctionnelle du système nerveux central. Spécialement développé chez l'homme. Son poids moyen est de 1400 à 1800 grammes.

La forme de cerveau est ovoïde à grosse extrémité postérieure. La couleur est blanc grisâtre ; leur consistance est moelle et friable

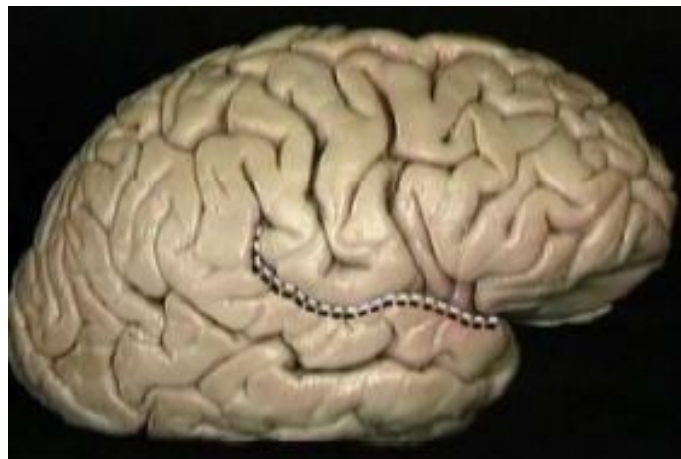


Figure 2 : Forme de cerveaux (Henry, 2009)

3-2- Mensuration : longueur 16cm , largeur 14cm , hauteur12cm

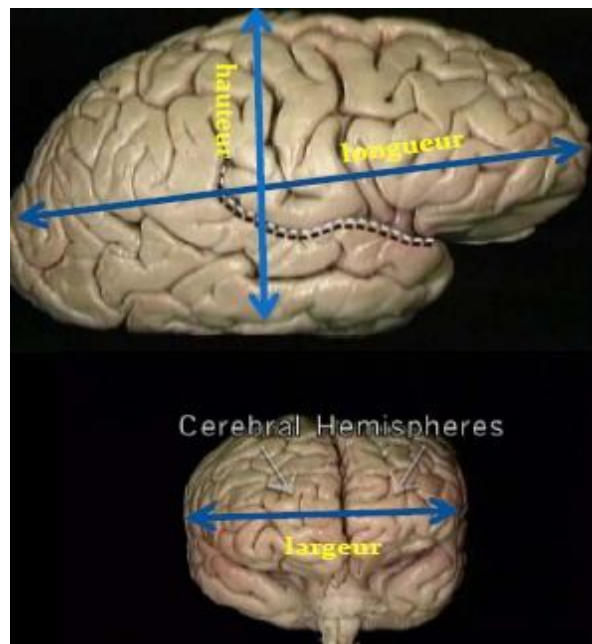


Figure 3 : La mensuration du cerveau (Henry,2009)

3-3-situation : la loge osseuse

Le cerveau est placé dans la boîte crânienne ou il repose sur la base du crane et il est recouvert par la voute. Repose sur les étages antérieur et moyen de la base du crane et sur le cervelet.



Figure 4 : La situation de cerveau (Henry, 2009)

3-4- Les constituants de cerveau :

- Télocéphale, ou hémisphère cérébraux
- Diencephale ou cerveau intermédiaire (L'épiphyse, Le thalamus, hypothalamus)

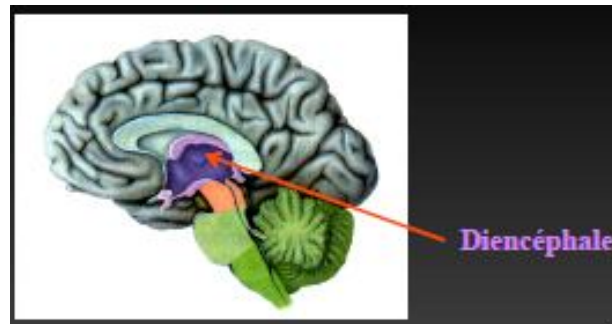


Figure 5 : La situation de diencephale

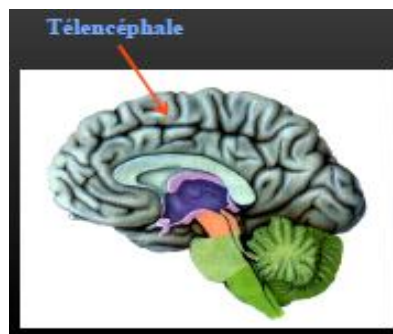


Figure 6 : La situation de télencéphale (Merrer , 2009)

3-4-1- Hémisphères Cérébraux

Le cerveau est divisé en deux hémisphères cérébraux gauche et droit réunis par des commissures inter hémisphères et le diencephale.

-L'hémisphère droit contrôle la plupart des actions de la partie gauche du corps, et vice versa. L'hémisphère droit traite principalement les capacités spatiales et la reconnaissance des visages. L'hémisphère gauche, lui, s'occupe plutôt du langage, de mathématiques et de

Logique. Entre les deux, un ruban de 250 millions de fibres neurales baptisé *corps calleux* sert de passerelle et permet l'échange d'informations. Même si certaines activités

dépendent surtout de l'un des deux hémisphères, les deux contribuent à l'activité cérébrale globale.

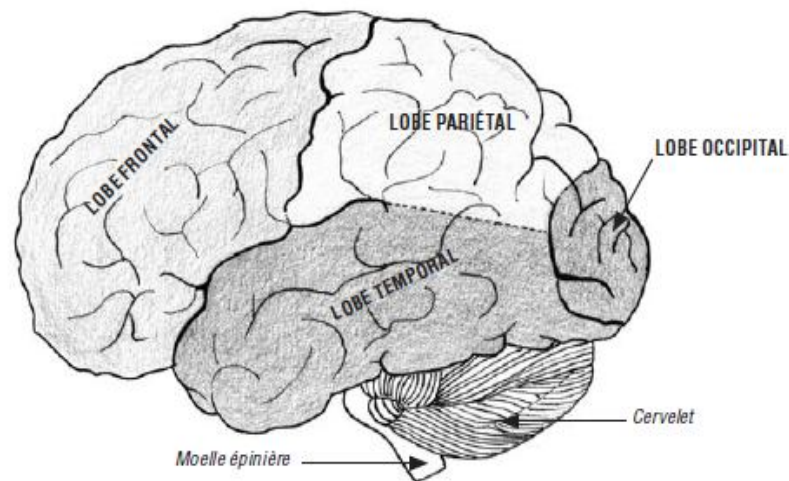
D'ailleurs, le fonctionnement de chaque hémisphère est beaucoup plus complexe qu'on ne le croit souvent, et les deux communiquent par un système de neurotransmetteurs

-Les hémisphères traversés par des scissures (6 scissures) ; ils délimitent des lobes.

(Lachaux, 2011)

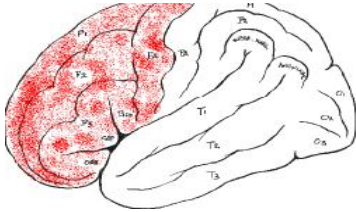
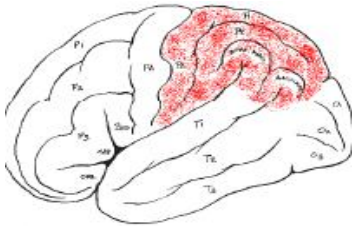
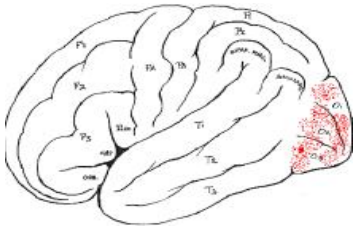

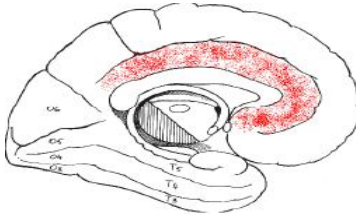
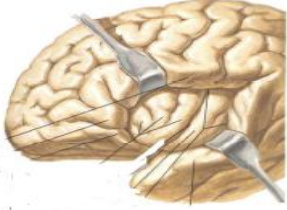
Chaque hémisphère est divisé en lobes. Toute compétence complexe dépend de l'action coordonnée de plusieurs réseaux neuraux spécialisés, localisés dans différentes parties du cerveau (le résumé qui suit présente l'état actuel des connaissances et pourrait être modifié, à l'avenir, en fonction des avancées de la recherche). Le *lobe frontal* est impliqué dans l'action et la planification. Le *lobe temporal* joue un rôle dans l'audition, la mémoire et la reconnaissance des objets. Le *lobe pariétal* est Impliqué dans les sensations et le traitement de l'espace. Le *lobe occipital* est essentiel à la

vision. Chaque lobe est subdivisé en réseaux de neurones imbriqués les uns dans les autres, et affectés au traitement d'informations précises **(OCDE, 2007)**



Figures 7 : Principales région du cortex cérébral (OCDE , 2007)

Tableau1 : Les différents lobes et leur localisation (Henry,2009 ; OCDE ,2007)

lobe	Localisation
Lobe frontal	
Lobe pariétal	
Lobe occipital	
Lobe temporel	
Lobe de corps calleux	
Lobe d'insula	

Chapitre II

Les Additifs

Alimentaires

1-Généralité :

Les additifs alimentaires : sont des substances qui ne font pas partie de l'aliment même ; mais qui sont ajoutés de façons volontaires durant la fabrication d'aliment ; le but de leur présence est d'améliorer la consistance ; la couleur et l'aspect des produits ou encore de les conserver mieux ou plus longtemps : sous le terme général l'additif il existe différents produits parmi lesquels les colorants , les conservateurs , les antioxydants ; les additifs peuvent être aussi des substances naturelles ; telle que le sucre ou les sels mais sont souvent très sensibles aux paramètres physico-chimiques et l'environnement ou trop coûteuse pour une production industrielle pour ce on a l'utilisation des produits de synthèse (**André, 2013**)

2-Historique :

Les additifs alimentaires ont très tôt été utilisés pour la conservation d'une nourriture souvent rare et difficile à acquérir ils ont été utilisés depuis 2000 ans ; ainsi, on peut citer le cas du sel utilisé dès la plus haute antiquité afin d'assurer la conservation de la viande « kadid ».

En Égypte, les colorants et les épices ainsi que les arômes ont très vite été utilisés pour améliorer l'aspect de certains mets.

Les plantes aromatiques sont également utilisées dans un but organoleptique aujourd'hui, l'industrie agroalimentaire a largement recours aux additifs alimentaires.

Au début des années 60 : un laboratoire coopératif Français publia une première étude sur des « substances volontairement ajoutées aux aliments ».

En octobre 1972, parut un décret obligeant les industriels à inscrire sur leurs produits la liste de composants principaux et des produits d'additions

En mai 1985, établissement de la numérotation conventionnelle colorant (E100 E199), conservation (E200 E299)

En 1988, autorisation de l'utilisation des édulcorants (**Seddi , 2012**)

3- Définition des additifs alimentaires :

- Définition des additifs alimentaire selon directive union européenne :

« Toute substance non consommée comme aliment en soi, non utilisé comme ingrédient caractéristique de l'alimentation, valeur nutritive, ou non, ajout intentionnel aux denrée alimentaire. **(Drouet ,2013)**. Dans un but technologique au stade de fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage. devenant elle-même ou ses dérivés, directement ou indirectement, un composant des denrées alimentaires » **(Pottering , 2008)**.

- Définition des additifs alimentaire selon le comité de FAO_OMS :

D'après le comité FAO–OMS, un additif alimentaire est défini comme une substance dotée ou non d'une valeur nutritionnelle, ajoutée intentionnellement à un aliment dans un but technologique, sanitaire, organoleptique ou nutritionnel. Son emploi doit améliorer les qualités du produit fini sans présenter de danger pour la santé, aux doses utilisées ; Il peut être d'origine naturelle, minérale (sulfites, nitrite etc.), végétale (épaississants extraits de graines, d'algues etc.), animale (colorants comme le carmin de cochenille) ou artificielle : produits de transformation de substances naturelles (amidons transformés comme agents de texture etc.), de fermentation (enzymes, gommés xanthane ou gellane etc.), ou Encore être un colorant de synthèse (érythrosine, indigotine). Un arôme donnera une odeur ou un goût particulier comme les édulcorants et les releveurs de goût, un colorant un aspect ou une couleur, les antioxydants et conservateurs antiseptiques une meilleure conservation, les épaississants, gélifiants, émulsifiants et agents de texture une meilleure présentation, les enzymes dénaturent certains micro-organismes **(Bourrier, 2005)**.

4- Aspect réglementaire

L'utilisation des additifs alimentaires est strictement réglementaire, les mécanismes réglementaires varient d'une région à l'autre mais ils ont tous l'objectif de garantir la sécurité des consommateurs en définissant le type d'additif pouvant être utilisé, en quelle quantité dans quel type de denrées et en employant quels moyens technologique .

Donc : pour être accrédité un additif alimentaire doit être technologiquement nécessaire , répondre à besoin , avoir, un rôle d'amélioration sur la conservation , la stabilisation ou les caractères organoleptiques , aider à la fabrication , l'emballage , le transport ; ne présent aucun danger pour la santé aux doses utilisées, être soumis à des essais technologiques permanents , répondre à des critères de pure spécifique ; être employé dans des conditions précisées par produit et par dose , tenant compte de la dose journalière admissible (DJA) et des apports faites par l'ensemble des aliment (**Pottering, 2008**).

L'emploi des additifs est interdit dans les cas suivant :

- Induire le consommateur en erreur, lorsqu'il diminue sensiblement la valeur nutritive d'un aliment
- Lorsqu'il dissimule les effets défectueux de la fabrication
- Lorsque l'effet désiré peut être obtenu par des méthodes de fabrication économiquement et techniquement satisfaisantes.

Autorisation de mise sur le marché :

La demande décrit :

- D'une part définir d'une façon rigoureuse que possible la substance pour l'autorisation de mise sur le marché est demandé
- D autre part donner tous les justifiants de l'innocuité.
- La fabrication doit élaborer trois dossiers : Un dossier technique, dossier toxicologique, dossier analytique (**Seddi, 2012**).

5- Les origines des additifs

Généralement, il existe trois classes des additifs selon leur origine :

5-1-Additifs naturels :

Les additifs naturels sont obtenus à partir des extraits de végétaux et animaux par plusieurs techniques chimiques, les graines, les feuilles, et les fruits représentant les parties les plus exploitées de la plante (ex : la chlorophyle, E140).

5-2-Additifs semi synthétiques :

Ce sont des additifs obtenus par modification chimique d'un composé naturellement extrait à partir d'une végétale ou animale afin d'améliorer ses propriétés fonctionnels, c'est le cas par exemple : des émulsifiants produits à partir des huiles végétales.

5-3-Additifs synthétiques :

5-3-1-Additifs alimentaires identiques aux naturelle : ce sont des substances utilisés pour substituer les additifs alimentaires naturels, mais elles sont obtenues par synthèse chimique, exemple: l'acide ascorbique.

5-3-2-Additifs artificiels :

Ce sont les additifs alimentaires qui n'ont aucun homologue dans la nature ; ils sont totalement artificiel obtenues par synthèse chimique exemple : certains antioxydant **(Hayder et al .,2011)**

6- Dénomination

Les additifs alimentaires ont été repérés par un code commençant par lettre **E** suivie d'un nombre de trois chiffres (Exxx) conformément aux normes européennes **(Elie ,2004)**.

7-Classification des additifs alimentaires :

Les additifs alimentaires sont regroupés en quatre catégories en fonction de leur intérêt technologique.

1. **Colorants** : ce sont des substances qui sont ajoutées pour le but de renforcement la couleur ou permettant d'en créer une spécifique **(Crepy, 2004)**

2. **Conservateurs** : substances qui prolongent la durée de la conservation des denrées alimentaires contre les microorganismes.

3. **Antioxydants (anti oxygène)** : ce sont des substances qui empêchent les altérations provoquées par l'oxygène comme le rancissement des graisses **(Morgane, 2013)**.

4. **Agent de texture** : améliorant la présentation et la tenue de certains aliments, on distingue :

a) **Les émulsifiants** : sont des substances permettant de maintenir en un mélange homogène des éléments non-miscibles.

b) Epaississants : sont des substances qui sont ajoutées à une denrée alimentaire en augmentant la viscosité.

c) Stabilisants : ils assurent un maintien physico-chimique à l'aliment stabilisant les phases non miscibles et peuvent être utilisés pour le conserver.

d) Les gélifiants : sont des substances solidifiant les préparations liquides sous forme d'un gel ou gelée.

e) EducOLORANT : substance introduisant une saveur sucrée dans des denrées alimentaires (Guibert et al., 2005 ; Bringand et al., 1998).

8-Evaluation de la sécurité des additifs alimentaires :

Tous les additifs alimentaires ne doivent pas seulement démontrer un but utile, mais ils doivent aussi répondre à une évaluation scientifique approfondie et rigoureuse de leur sécurité avant d'être approuvé (directive 94 /36/EC ,1994). Au niveau international, il existe le comité Conjoint d'Expert sur les Additifs alimentaires (JECFA), l'Organisation des Nations Unie pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les évaluations reposent sur l'examen de toutes les données toxicologiques disponibles, incluant des observations chez l'homme et dans des modèles animaux, à partir de ces données, une dose maximale n'ayant aucun effet toxique démontrable est déterminée, c'est la dose sans effet (DSE), utilisée pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour chaque additif alimentaire. La DJA fournit une grande marge de sécurité et stipule qu'à cette dose, un additif alimentaire peut être consommé quotidiennement toute la vie, sans aucun effet indésirable sur la santé (Alami, 2010 ; Potterning ,2008).

9- La dose journalière admissible (DJA) :

9-1- définition :

La dose journalière admissible est une estimation de la quantité d'un additif alimentaire, exprimée sur la base du poids corporel qui peut être ingérée quotidiennement toute la vie sans risque appréciable pour la santé. Ce dernier terme signifie dans la pratique, qu'au stade actuel des connaissances aucun effet toxique ne peut être attribué à l'additif concerné pour ce niveau d'exposition ; on exprime généralement la DJA en mg/kg/J.

La DJA serve à protéger la santé des consommateurs, et rendre plus aisé le commerce alimentaire international ; la DJA est une approche pratique de la sécurité des additifs alimentaires et permet d'harmoniser les contrôles. L'avantage pour les autorités de proposer une DJA pour chaque additif est qu'elle est universellement applicable dans les pays différents et à tous les membres de populations (**Walker, 2004**) .

9-2-Détermination de la DJA :

Les critères généraux pour l'utilisation des additifs alimentaires exposés dans les directives européennes stipulent que les additifs sont approuvés seulement s'ils s'apportent la preuve de leur innocuité pour la santé humaine aux doses proposées. L'évaluation de la sécurité est basée sur une revue scientifique de toutes les données toxicologiques pertinentes sur l'additif spécifique, chez l'homme et l'animal. Dans l'UE, ce travail est réalisé par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.

Les essais toxicologiques incluent des études à long terme et trans générationnelles pour déterminer comment l'additif est métabolisé par l'organisme et évaluer ainsi tous les effets toxiques probables. Le point de départ pour établir la DJA est la détermination d'une Dose Sans Effet (DSE) chez l'espèce animale la plus sensible. La DSE est donc la dose en dessous de laquelle aucun effet défavorable n'a été observé dans les études. Elle s'exprime en mg/kg/j. La DJA est la DSE divisée par un facteur de sécurité, habituellement de 100. (**Walker, 2004**).

10-Le rôle des additifs alimentaires :

Les additifs alimentaires sont intégrés aux aliments dans des buts précis :

- *But technologique* : ils permettant alors de faciliter la fabrication de l'aliment.
- *But sanitaire* : ils assurent la conservation des produits.
- *But organoleptique* : ils maintiennent ou améliorent les qualités sensoriels (consistance, texture, couleur, gout) de l'aliment
- *But nutritionnel* : les additifs ont alors pour objectif de conférer de nutritive à l'aliment (**INC, 2005**)

Les additifs alimentaires sont utilisés depuis des siècles dans l'antiquité ; on avait déjà recours au salpêtre (nitrate de potassium, code E252) pour conserver les aliments et en

colorant les préparations avec des substances issues d'épices ou plantes, dans le but d'améliorer leur aspect. Les additifs modernes permettant de répondre aux besoins des industriels qui veulent produire en grande quantité, stoker sur de longues périodes sans que le produit s'altère, ou améliorer la texture, l'aspect, le goût des produits alimentaires et les rendre ainsi conformes aux exigences des consommateurs.

Certains additifs sont devenus indispensables en industrie agroalimentaire pour améliorer la conservation des aliments. Qui permettant d'allonger la durée de vie des céréales et celle des fruits,

Ils ont permis de garantir une sécurité sanitaire face aux bactéries pathogènes et autres microorganismes responsables de toxi-infections alimentaires.

D'autres additifs comme les colorants ont un rôle esthétique et permettant uniquement de rendre un produit alimentaire plus attrayant (**Andrie, 2013**).

11-Les effets des additifs alimentaires :

11-1-Les effets à court terme :

- *Maux de tête* ex : l'aspartame (E951), un édulcorant intense. Le glutamate est un exhausteur de goût.
- *Troubles digestives* : problèmes intestinaux, les colorants peuvent provoquer une diminution de l'absorption intestinale et de même certains émulsifiants irritants les tubes digestives et perturbent la digestion et aussi responsables d'un ralentissement de l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle (**Tehrany et al., 2008**).
- *Stimulation de l'appétit* : les exhausteurs de goût agiraient sur les neurones empêchant le bon fonctionnement des mécanismes inhibiteurs de l'appétit par conséquent plus on mange plus ils donnent faim et donc plus on a envie d'en manger (**Dumas, 2009**).
- *Allergie respiratoire (un asthme et/ou une rhinite)* : ont été constatés chez des travailleurs du secteur de textile et surtout les personnes sensibles, dans les postes de la pesée et mélange des colorants en poudre de type réactif (**Crepy, 2004 ; Nemni et al., 2006**).

11-2-Les effets moins immédiats mais plus profondes : (Diezi et *al.*, 2011)

- prise de poids
- hyperactivité
- insomnie

11-3-Les effets à long terme :

- Effet cancérogène, ex : Le Rouge 2G (E128).
- Troubles neurologiques.
- Effet sur le foie, les reins, le cerveau.
- Problèmes de fertilité.

Chapitre III :

Colorant alimentaires

1-Généralité sur les colorants :

Les colorants alimentaires sont des additifs alimentaires comme les conservateurs, les antioxydants, les émulsifiants, les acides Ils sont en trois catégories colorant naturelles, synthétiques, et artificielles. La lettre E associée à un numéro, variant entre 100 et 200, sont attribuée à chaque colorant, ce qui nous permet les classer et les reconnaître.

De nos jours, les colorants artificiels posent beaucoup de problèmes pour différentes raisons et notamment vis à vis de l'hyperactivité des enfants. Le premier colorant artificiel à été découverte 1856 par Perkins , c'est grâce à cette découverte que l'industrie des colorants a été lancée . Les premières utilisations des colorants artificiels étaient destinées à la coloration d'habits et, au fil du temps, ou les utilisations également pour les denrées alimentaires. Leur rôle, de nos jours, consiste à redonner l'apparence originale à un aliment, à assurer l'uniformité de couleur, et surtout à intensifier la couleur naturelle de l'aliment qui a une forte influence sur le consommateur. Plus la denrée a une belle couleur, plus elle fait envie.

L'utilisation abusive des colorants artificiels a obligé le législateur à publier une réglementation qui limite le nombre de colorants autorisés et leur concentration dans les denrées. D'ailleurs certains colorants ont même été interdits dans certains pays(**Beutler, 2011**).

2- Définition des colorants alimentaires :

Colorants : Substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des denrées alimentaires, il peut s'agir de constituants naturels de denrées alimentaires ou d'autres sources obtenus à partir de denrées alimentaires et d'autres matériaux de base naturelle par extraction physique et / ou chimique.

Un '**colorant**' (*color additive*) alimentaire est une substance ou pigment, qui peut donner de la couleur quand elle est ajoutée ou appliquée à un aliment (**Boulal et al., 2014**)

3-Historique

Avant 1850, les colorants alimentaires étaient d'origine naturelle (safran ,cochenille, caramel, rouge de betterave), les Egyptiens et les Romains étaient les premières à utiliser les colorants naturels, des végétaux ,des animaux et des minéraux , dans le but d'augmenter l'envie de manger des produits . Plus des siècles passèrent, plus on découvrait de nouveaux colorants naturels.

Dés les moyens âges, les colorants ont tenu un rôle plus important étant permis de rendre des produits visuellement plus beaux qu'ils ne l'étaient naturellement, pour pouvoir mieux le vendre, mais plusieurs colorants toxiques étaient utilisés, comme les oxydes de chrome ou de plomb conduisent à des empoisonnements chroniques.

C'est en 1856 que sir W H Perkins découvrit le premier colorant synthétique (c'est-à-dire fabriqué chimiquement : la mauvéine), ce colorant artificiel à été trouvé par hasard dans un mélange goudronneux.

La mauvéine fut utilisée en premier lieu pour colorer une robe en soie de la reine Victoria, grâce à cette découverte fortuite, l'industrie des colorants était lancée et les couleurs prennent une grande importance dans le domaine industriel, notamment alimentaire (**Piccard, 2011**).

4- Les différents types des colorants :

On peut classer les colorants dans deux grandes familles :

- Les colorants naturels
- Les colorants artificiels

4 -1- Les colorants naturels :

Colorants provenant de la nature elle –même (végétaux, animaux..) ils sont extraits de denrées telle que la betterave, les carottes, etc....Ce sont des colorants généralement liposolubles, ils sont stockés dans les graisses ; ils s'éliminent donc moins facilement que les colorant artificiels autorisés qui eux sont tous hydrosolubles. Les colorants naturels sont souvent chers, peu stables et moins efficaces que les autres colorants, mais ils ont l'avantage de poser peu de problèmes sur la santé (ex : caramel est un colorant se présentent sous

forme fluide ou solide, de couleur brun plus foncée ; Il est obtenu par chauffage de glucose, saccharose,... Il est découvert en 1840).

4-2- Les colorants artificiels :

Sont des additifs qui n'existant pas dans la nature et qui sont entièrement fabriqués chimiquement, ils sont généralement moins chers, offrent une plus grande variété de couleurs, sont disponibles en grandes quantités et sont plus stables que les colorants naturels, ex : la tartrazine E102 (**Beutler, 2011**).

4-2-1- Les Colorants naturels de synthèse :

Colorants synthétiques identiques à des substances présentant dans la nature comme la bêta carotène.

4-2-2- Les Colorants naturels modifiés :

Plus stables, ont une durée de vie longue et ont un pouvoir colorant plus fort, ce qui permet de diminuer les quantités utilisées. Un autre avantage est qu'ils sont moins coûteux et peuvent être fabriqués en grande quantité (**Issa, 2009**).

5-Structure chimique des colorants :

Structure chimique joue un rôle important dans la détermination des propriétés colorantes des composants organiques. En générale, ce sont des substances organiques insaturées et aromatiques qui sont utilisées comme colorants. Une molécule type de colorant est constituée de trois parties, c'est-à-dire un chromophore, un auxochrome et un groupe solubilisant.

5-1-Le groupement chromophore : il permet une absorption importante de lumière dans le domaine du visible et ultra violet.

5-2-Le groupement auxochrome : le déplacement de l'absorption vers les plus grandes longueurs d'onde dans le domaine du visible, est dû, dans la molécule de colorant, à la présence de groupements auxochromes couplés aux groupements chromophores.

5-3- Le groupement solubilisant : il améliore la solubilité du colorant (**Benaissa, 2010**).

6-Utilisation des colorants :

Les colorants possédant également des effets bénéfiques; les caroténoïdes et le curcumin sont notamment des pièges de radicaux libres ; entité chimique extrêmement réactive attaquant, chez l'homme, de nombreux biomolécule (lipides, protéines, ADN) .Ces attaques radicalaires participant au vieillissement cellulaire et à des maladies dégénératives (maladie cardiovasculaire et cancers) (**Birr et al. , 2004**).

Principale fonction est rehausser la couleur naturelle de ces aliments ; ils sont employés pour ajouter ou rétablir la coloration d'un aliment dès lors attrait visuel pour le consommateur. Certains colorants sont utilisés uniquement pour la décoration d'article confiserie ou de gâteaux (**Walker, 2004**).

7-les colorants à éviter :

Tableau 2 : les colorants à éviter (Gouget, 2009).

colorant	Naturels / artificiels	Risque et danger	Où sont-ils utilisés ?	DJA(mg/kg de poids corporel)
Tartrazine E102	Colorants artificiel, azoïque	Hyperactivité, asthme trouble de la vue, insomnie, pourrait être cancérogène, résistance aux antibiotiques	Plusieurs aliments tels que les boissons merguez, bonbon, gâteaux, médicament s,...	0-7,5
Juane de Quinoléine E104	Colorants artificiel	Hyperactivité asthme, eczéma, insomnie, risque d'allergies, cancérogène	Dans nombreux aliments	0-10
Jaune 2G ,E107	Colorants artificiel	Hyperactivité, asthme, insomnie, eczéma		/
Jaune orange « s » E110	Colorants artificiel, colorants jaune azoïque	Hyperactivité, insomnie, urticaire, asthme, vomissement, cancérogène, allergie à l'aspirine	Dans les glaces, pâtisseries, médicament s	0-2,5
Cochenille,acide carminique	Colorant naturel rouge	Hyperactivité, eczéma, asthme, pourrait être cancérogène et mutagène, fabriqué à partir des insectes écrasés ou chimiquement	Dans les boissons sucrée, les yaourts, les shewin- Gum	0-5
Azorubine,carmoisine E122	Colorants artificiel rouge azoïque	Hyperactivité, réactions cutanées, insomnies, œdème, cancérogène	Dans les aliments sucrée	0-4
Amarante E123	Colorants artificiel rouge azoïque	Hyperactivité, asthme, urticaire, insomnies, cancérogène	Dans les vins, spiritueux, œufs de poissons	0-0,5

Chapitre IV:
La tartrazine

1-Définition de la tartrazine :

Est un colorant azoïque (monoazoïque : une seule liaison azo N=N) dérive de goudron, sous le code E102 (Elie, 2004) ; il existe sous forme d'une poudre orange soluble dans l'eau, généralement utilisé dans les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques ; il est interdit en Finlande, Norvège, et Suisse (Directive 95 /45/CE ; 1999).

Les colorants azoïques représentent environ 60 à 70% de l'ensemble des colorants utilisés dans les industries alimentaires et textiles. La raison pour laquelle ils sont si populaires, c'est que les colorants azoïques sont bon marchés et sont plus stables que la plupart des colorants alimentaires naturels.

2-Les propriétés physico-chimiques de la tartrazine :

Tableau 3 : les propriétés physico chimique de la tartrazine
(Alami , 2010 ; Guendouz, 2010).

Propriété	La tartrazine	
Classe	Mono azoïque	
Nom chimique	Sel trisodique d'hydroxy-5-(sulfo-4-phényl)-1-(sulfo-4-phénylazo)-4-H-pyrazole-carboxylate-3	
Synonyme	Colorant alimentaire E102 , Acide jaune23, C.I.food yellow, FD&C yellow ,C.I.19140	
Formule	$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$	
Poids moléculaires	534,37 [g/mol]	
Propriété Physico- chimique	Aspect	Poudre orange, à jaune de couleur vivre
	Etat physique	Solide ; liquide
	Point de fusion	> 300
	Solubilité	300g/L eau ,25c°, 0,8g/l alcool
	pH optimal	7,5
	Couleur	Orange
	Odeur	Inodore
Absorption Spectrophotométrique	Absorption maximale dans l'eau à environ 426 nm	

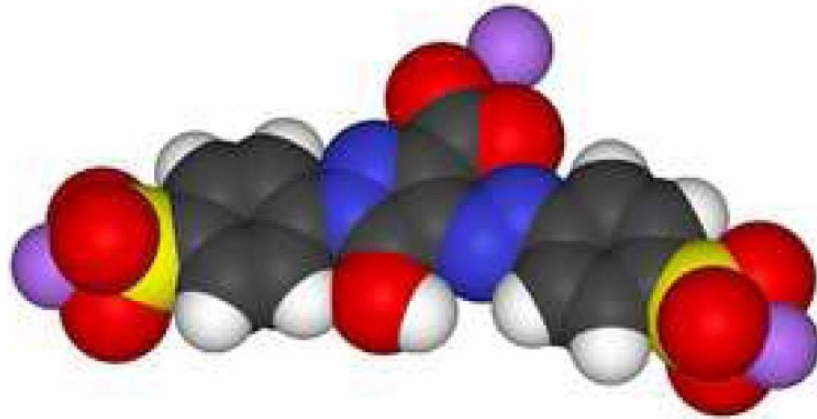
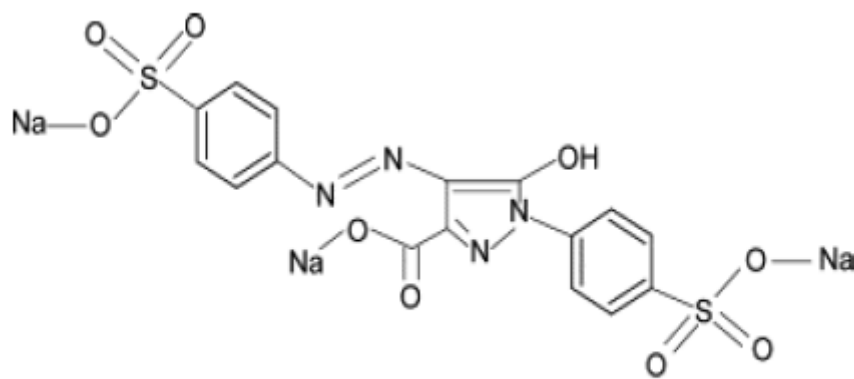


Figure 8 : La structure moléculaire en trois dimensions de la tartrazine
(Birr, 2004)



TARTRAZINE

Figure 9 : La structure moléculaire en deux dimensions de tartrazine
(Mittal et al., 2007 in Guendouz, 2010)

3-Utilisation de la tartrazine :

La tartrazine est largement employée dans le secteur agroalimentaire et culinaire; elle ne présente aucun intérêt nutritionnel avéré, mais très utilisé pour l'amélioration de l'aspect des produits dans le but de marketing ; ou bien envelopper ou bien donner une couleur des glaces, de la confiserie, de croutes de fromage, de produits de beauté (savon champoing), des médicaments (ex : DEXEDRINE), sous forme de pilules, de gélules, de capsules, de lotion ou de gel contiennent du E 102 pour leur donner la coloration jaune orange souhaitée (Elie, 2004).

4-Métabolisme :

Les colorants azoïques pénétrant dans l'organisme par l'ingestion, la tartrazine se retrouve dans le tractus –gastro-intestinal ou elle va subir l'action des sucs digestifs et la flore intestinale (Moutinho, 2007).

La tartrazine est absorbée par les muqueuses intestinales puis transportée par voie sanguine vers le foie ou va subir d'autres transformations par les enzymes hépatiques.

Absorption orale de la tartrazine est extrêmement faible; des études publiées dans les littératures montrent moins de 2% de la tartrazine ingéré est absorbé.

5-Effets de la tartrazine :

Les effets potentiels des colorants azoïques (la tartrazine) ne sont pas négligeables, puis que de fort potentiel allergique et implication dans le syndrome d'hyperactivité et aussi troubles de la vision, rhinite, migraines, troubles du sommeil.

5.1- Hyperactivité : TDAH

La première description TDAH par Dr Heinrich Hoffman en 1845 (Lachaux, 2011) ; en, 2007 étude randomisée, contrôlée par *placebo*, et par groupe de chercheurs de l'hôpital universitaire de Southampton, concluent que l'administration orale de la tartrazine et de benzoates induit des manifestations d'hyperactivité (c.à.d. un trouble sur l'activité et l'attention de l'enfant) (Deizi et al., 2011)

5.2- Réaction allergique :

Des réactions à la tartrazine E102 sont rapportées de temps à autre chez les individus sensibles, les symptômes comprennent des éruptions cutanées, une congestion nasale et de l'urticaire, de l'eczéma, bien que l'incidence soit très faible (1-2 personnes sur 10.000), très rarement, des réactions allergiques (avec IgE) et l'asthme (**Thillay, 2013**).

Nombreux chercheurs démontrent la classique intolérance croisée entre tartrazine et spirine qui provoque des effets dangereux sur les personnes sensibles (**Walker, 2008**).

5.3- Problèmes intestinaux :

La tartrazine peut agir sur l'appareil digestif en provoquant des irritations de tube ou ralentissement de la digestion et de l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle se qui entraînent une faiblesse générale (**Bourirer, 2005 ; Tehrany et al., 2009**).

5.4- Effets sur la fertilité :

Des études s'effectuent sur les souris swis males et femelles, l'analyse de la fonction reproductrice montre que une diminution significative de l'index de fertilité, du nombre de spermatozoïde au niveau de testicules et des épидидymes, une diminution de la mobilité des spermatozoïdes, une augmentation des anomalies morphologiques ainsi qu'une altération de la structure histologique des testicules chez les males groupe traité en 2.5% de tartrazine .(**Mehedi, 2011 ; Mehedi et al., 2009**).

5.5- Effets sur la rate, le thymus, le foie et les reins :

L'étude des chercheurs sur l'effet de la tartrazine sur le rate et thymus, l'analyse cytologique démontre une hyperplasie du macrophage chez les rats ou souris traités par 0.45% de tartrazine et au niveau de thymus, on observe une atrophie avec mal formation cellulaire chez les males et une dystrophie lymphocytaire chez les femelles traité en 1% de tartrazine (**Guendouz, 2010 ; Mehedi et al., 2013**).

La tartrazine a un effet néfaste à long terme sur le foie provoquant une dégénérescence hydropique et une altération de la structure histologique du foie, et insuffisance chronique au niveau des reins, des œdèmes au niveau cerveaux (**Mehedi, 2011**).

5.6- Effets génotoxiques de la tartrazine :

De nombreuses études de génotoxicité montrent que la tartrazine est potentiellement mutagène, elle peut induire des aberrations chromosomiques et augmente significativement l'échange des chromatides sœurs et les aberrations chromosomiques des cellules de la moelle osseuse chez les souris (**Benaissa, 2011**).

5.7-Effets cancérigènes de la tartrazine :

Plusieurs études montrent que la tartrazine n'est pas potentiellement cancérigène dans les deux espèces (souris mâle et femelle) à des doses jusqu'à 5% de tartrazine (**Thillay, 2013**).

Partie II

Etudes Expérimentales

Matériels
Et Méthodes

1-Matériels utilisés :

1-1 Animaux et leur entretien :

Les différentes expériences que nous avons menées dans le cadre de ce travail ont été réalisées sur des souris swiss, un animal qui prête facilement aux études toxicologiques.

Les souris sont mises en reproduction et sont élevées dans l'animalerie dans des conditions environnementales contrôlées. Les males et les femelles vivent séparément par groupe de sujets dans des cages conventionnelles, dotées d'une mangeoire et d'un biberon. La température est ajustée autour de 24°C. Les souris sont nourries *ad libitum* durant toute la période de la gestation et lactation avec aliment standard commercialisé par l'ONAB et boivent de l'eau du robinet. Dès l'âge de quatre semaines, c'est -à-dire au sevrage, les nouveaux nés sont séparé de leurs mères et triés selon le sexe pour constituer les différents groupes expérimentaux.

1-2-Produits et réactifs :

Le colorant alimentaire utilisé est la tartrazine ; synonyme : E : 102 ; Food Yellow4 ; FD et Yalow No5 .PM 534.37 ; le degré de pureté est 86.6%.

Il se présente sous forme de poudre orange ; très fine ; de saveur acre et très soluble dans l'eau.

2-Etude de la toxicité de la tartrazine :

2-1-Toxicité subchronique par la tartrazine :

Cette expérience permet d'évaluer la toxicité à long terme consécutive à l'ingestion répétitive de faible dose de la tartrazine. L'idéal est d'effectuer des tests expérimentaux avec des concentrations en colorant comparables aussi bien à celles utilisées par les industries agroalimentaires que celles communément employées par les ménagères pour leurs préparations culinaires.

Tableau 4 : Composition de l'aliment pour rongeurs ONAB.

Composition
Mais
Son
Remoulage
Soja

Tableau 5 : Spécification de la tartrazine E102, selon le Codex Alimentaire et de la directive 96/77/CE de la Commission Européenne.

Caractéristique	norme	%
- Pureté	85	86,60
- Matières volatiles	15	8,85
- Matières insolubles		
- Plomb(ppm)	0,20	0,07
- Arsenic (ppm)	10	< 10 PPM
- Les métaux lourds (ppm)	1	< 1 PPM
	40	< 40 PPM

3-Protocole expérimentale :

3-1- La première phase :

Cette première phase débute par l'élevage, jusqu'à l'âge de quatre semaines, des souris destinées à l'expérimentation .Au terme de cette période ,48 sujets des deux sexes de poids de (18 ± 4) g. Les animaux sont répartis en trois groupe de 16 individus, comprenant chacun 8 male et 8 femelles (Figures 11).

Durant les 13 semaines que dure l'expérience, les souris de chaque groupe expérimental, en un libre accès à la nourriture distribuée en quantité suffisante par ration de 100 gr d'aliment granulé/jour. Les animaux sont abreuvés avec de l'eau supplémentée de tartrazine aux concentrations de 0,005%, 0,05% respectivement pour le premier et le deuxième groupe. Quant au troisième groupe, il reçoit de l'eau sans tartrazine et constitue le groupe témoin.

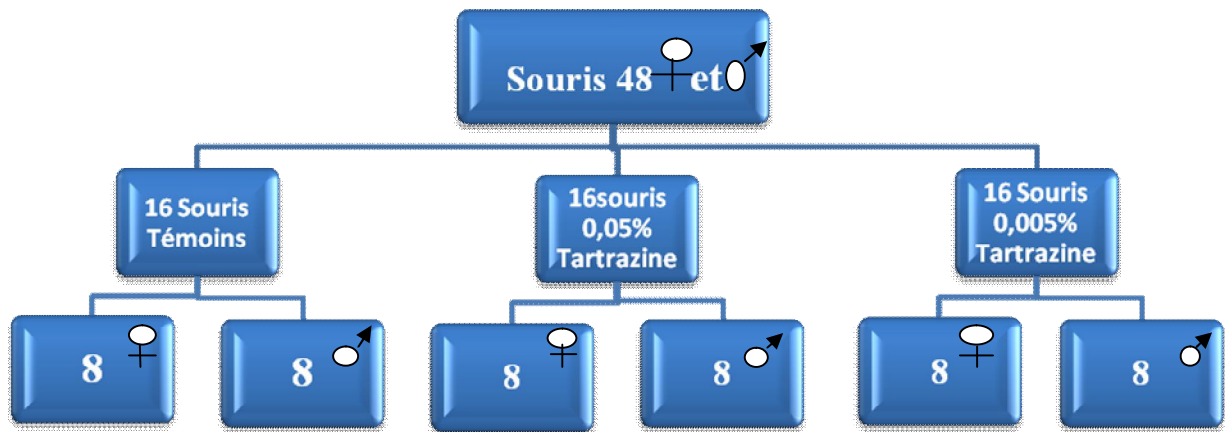


Figure 10 : Un groupe des souris dans une cage

3-2-Suivi et observation des animaux :

Le suivi quotidien de la période expérimentale nécessite les opérations suivantes :

- La mesure de la consommation de la solution de la tartrazine (ml) ; et de l'aliment (g).
- Le poids corporel de chaque souris a été mesuré chaque semaine durant la durée de l'expérimentation (13 semaines)
- L'enregistrement des cas de mortalité



Figures 11 : Schéma de répartition des souris par différents groupes expérimentaux recevant la tartrazine à 0,05%, 0,005%, dans l'eau de boisson en plus le groupe témoin.

3-3 -La deuxième phase :

Au terme des 13 semaines de régime (consommation de la tartrazine selon les doses utilisées), les animaux sont préparés aux tests neurocomportementaux.

3-3-1 Tests neurocomportementaux :

Une série de tests neurocomportementaux a été effectuée chez les souris en notant toutes les observations durant la durée du test.

Pendant toute la durée de l'essai, nous sommes tenues à conserver un silence absolu et rester rigoureusement immobiles.

A-Mesure de l'activité locomotrice : Le Test d'Open-field

Le test d'open-field permet d'évaluer l'activité locomotrice et exploratoire ainsi que l'état émotionnel de l'animal. L'open-field utilisé était une large boîte rectangulaire ouverte (90 cm de long, 70 cm de large, et 60 cm de haut), à fond noire, et des lignes blanc au sol délimitaient des carreaux (10 x 10 cm).

L'open-field constitue un environnement stressant pour le rat. Il s'agit en effet d'un animal nocturne, qui préfère les espaces confinés, clos et peu éclairés, et est effrayé par les grands espaces, où il va peu au centre et longe les murs.

Chaque animal était initialement placé dans un des quatre coins de l'open-field, la tête orientée vers le coin. Son comportement était observé pendant 6 minutes. Six paramètres étaient mesurés par l'expérimentateur :

- le temps de latence (exprimé en secondes), qui correspond au temps mis par le rat pour sortir des quatre carreaux formant le coin,
- le nombre total de carreaux traversés par le rat pendant la durée du test (06min), qui reflète l'activité locomotrice,
- le nombre de visites dans les 15 carreaux du centre,
- le nombre total de redressements (animal positionné sur ses deux pattes postérieures, droit, en équilibre dans le vide ou contre une paroi),
- le nombre total de toilettages,
- le nombre total de défécations.

Ainsi, ce test évalue les capacités exploratoires du rat dans un contexte stressant. Le nombre de carreaux traversés et le nombre de redressements reflètent son activité exploratoire et son état émotionnel. Les autres paramètres sont plutôt des indices de son état émotionnel (**Daubie-Albanese, 2011 ; Elodie et al., 2013**).

Les expériences ont été réalisées le matin entre 10 h et 13h. 8femelle et 8male ont été testés. Ils étaient alors âgés de 120 jours.



Figures12: Dispositif expérimental du OF

B-Mesure des niveaux d'anxiété chez l'animal :

Le degré d'anxiété des animaux est déterminé par deux épreuves basées sur différents types d'aversion spontanée de l'animal : le labyrinthe en croix surélevé et le double compartiment (noir / blanc).

B-1- Le labyrinthe en croix surélevé ou Elevated Plus Maze (EPM) :

L'EPM est un paradigme qui permet de détecter un comportement de type anxieux. Le labyrinthe est constitué de 2 bras ouverts et de 2 bras fermés reliés par une plate-forme centrale à 50cm au-dessus du sol et éclairé par une lampe. L'activité de l'animal dans le labyrinthe est monitorée par une caméra et les paramètres tels que le nombre d'entrées ainsi que le temps passé dans les 4 bras sont mesurés pendant 6min. (Kamel, 2011). Le degré d'évitement des bras ouverts du labyrinthe a été considéré comme une mesure de la force d'entraînement de la peur ; Après chaque procès, le labyrinthe a été nettoyé avec un chiffon trempé dans 70% d'alcool éthylique et on laisse sécher.



Figure 13 : Dispositif expérimental du LCS

B-2- le double compartiment noir et blanc « light-dark box » :

Dans l'épreuve du double compartiment noir/blanc, le degré d'anxiété d'un animal est déterminé à partir de son aversion pour la lumière. Le dispositif est constituée d'une boîte en verre (L = 44 cm ; l = 16 cm ; H = 23 cm), cloisonnée en deux compartiments égaux (L = 22 cm ; l = 16 cm ; H = 23 cm) qui communiquent par un orifice de 6 cm de haut et de 5 cm de large situé à la base et au milieu de la cloison centrale. L'un des compartiments est noir, et l'autre est blanc. L'animal est placé dans le compartiment noir

dans le coin de la paroi opposée à la porte. La durée passée dans les deux compartiments est enregistré pendant 5 minutes.



Figure 14: Dispositif expérimental dark and light box

C- Comportement d'exploration : Test de la planche à trous:

Cet essai permet de mettre la réaction d'exploration, réaction en rapport à la fois avec la curiosité et avec le désir de fuite de l'animal ; le test réalisée selon la méthode décrite par Boissier et Simon (1962). Le matériel utilise est une planche en contreplaqué de 40x40 cm et de 1,8 cm d'épaisseur. Dans cette planche sont percés 16 trous de 3 cm de diamètre, régulièrement espacés. La planche est disposée sur un support .Les rats sont déposées une à une au centre de la planche et l'on compte le nombre de fois où le rat plonge la tête dans un des trous. Le nombre de trous explorés est relevé au bout de 1, 2, 3, 4 et 5 minutes (**Boissier et Simon, 1962 in Missoun,2010**).



Figure14: Test de Curiosité

D-Mesure des niveaux de résignation chez l'animal :

L'animal est placé dans une situation aversive à laquelle il ne peut échapper malgré ses tentatives d'évitement. Au bout d'un certain temps, celui-ci finit par s'immobiliser renonçant à l'évitement. Cette immobilité est assimilée à un état de résignation, qui peut s'apparenter à celui observé dans les syndromes dépressifs.

Le test de Porsolt ou test de la nage forcée (FST) :

Le FST est un test prédictif d'une activité de type antidépressive. il consiste à placer des souris dans des bocal de 10cm de diamètre et de 30cm de profondeur remplis d'eau (température comprise entre 23-25°C). Le test dure 6 minutes, mais seules les 4 dernières minutes du test sont utilisées pour comptabiliser le temps de nage, et le temps d'immobilité des animaux .après un période de nage d'échappement, l'animal s'immobilise et adopter un comportement dit le désespoir (**David et al, 2007**). La durée d'immobilisation est considérée comme un indice de la dépression comme chez les rongeurs (**Kamel ,2011**)



Figure16 : Dispositif expérimental du FST

3-3-2- Prélèvement des organes de souris :

Les animaux sont sacrifiés par dislocation cervicale, et les organes suivants sont prélevés: le cerveau, le foie, les reins, chez les deux sexes. Tous ces organes sont pesés. Le cerveau est conservé dans le formol (10%). Cet organe est destiné à l'étude histologique.

3-3-2-1 Etude histologique :

L'objectif de cette étude est de vérifier l'existence de modifications éventuelles dans la structure histologique du cerveau des souris, par suite de l'ingestion subchronique de la tartrazine pendant les 13 semaines

L'étude histologique est effectuée sur le cerveau des souris intoxiquées à la tartrazine aux teneurs de 0,005%, 0,05% et les résultats sont comparés à ceux du groupe témoin n'ayant pas consommé de la tartrazine.

A. Traitement des échantillons

Les échantillons utilisés sont soumis préalablement à différentes étapes qui sont :

- (a) Fixation** Les tissus sont fixés dans du formol à 10% tamponné. Les solutions de formaldéhyde sont les fixateurs les plus répandus.
- (b) Déshydratation** Après fixation, les tissus ont été déshydratés dans 3 bains successifs d'acétone, chaque bain dure 45 minutes.
- (c) Clarification** Cette opération s'effectue après la déshydratation, les pièces sont placées dans 2 bains de xylène, chaque bain dure 45 minutes.
- (d) Inclusion**

L'inclusion est effectuée avec de la paraffine, qui est un mélange d'hydrocarbure solide à poids moléculaire élevé et de faible affinité. Ces substances sont caractérisées par leur indifférence aux agents chimiques.

Les échantillons sont placés dans deux bains successifs de paraffine pendant une heure chacun à une température de 56°C puis coulés dans des moules métalliques. Ensuite, des cassettes en plastique seront fixés dessus et le volume sera complété avec de la paraffine, puis mis au congélateur pendant 15 minutes pour une bonne solidification.

B. Traitement des lames

Après l'inclusion à la paraffine, les blocs contenant le fragment sont coupés à l'aide d'un microtome à une épaisseur de 7 μ m.

(a)Étalement sur lames

Une fois les coupes réalisés, elles sont mises sur une lame de verre recouverte de colle (2g d'albumine +50ml de glycérine dans 1000ml d'eau distillé) puis placées sur une plaque chauffante réglée à une température convenable, inférieure à celle du point de fusion de la paraffine. A l'aide d'une pince, les plis de la paraffine sont tirés légèrement de chaque côté, ensuite l'ensemble coupe-lame est retiré de la plaque, égoutté puis essoré au papier joseph. Avant de procéder à la coloration des lames, il faut les déparaffiner et les réhydrater.

(b)Déparaffinage

Pour déparaffiner les lames, il suffit de les placer dans deux bains successifs de toluène. Chaque bain dure 10minutes.

(c) Réhydratation

Elle se fait dans 3bains successifs d'alcool éthylique de degrés décroissants (100°,95°,90°,70°).Chaque bain dure 2minutes ; le dernier est suivi d'un rinçage à l'eau courante.

(d)coloration

Nos lames ont été colorées à l'hémalum-éosine, qui représente la plus simple des colorations combinées. On a fait successivement un colorant nucléaire basique, et un colorant cytoplasmique acide, l'éosine. La coloration du noyau est bleu- noir et le cytoplasme rose à rouge. La préparation du colorant hématoxylique de Harris est démontrée dans le tableau 7 (Hould ,1984).

La coloration des lames a été effectuée comme suite:

Bleuir le noyau avec l'hématoxyline pendant une minute et 30 secondes.

Laver les lames avec de l'eau ordinaire pendant 5 minutes.

Les tremper dans l'éosine pendant 10 secondes.

Rincer les lames avec de l'eau courante.

Mettre légèrement les lames dans deux bains successifs d'alcool éthylique à 70°C puis à 100°C pour alléger la surcoloration.

Mettre les lames dans du xylène à deux reprise pendant 5 minutes.

Le montage:

Mettre les lames dans le toluène pendant 1min

Mettre entre lame et lamelle une goutte de baume de Canada ou l'eukitt.

Laisser sécher puis observer au microscope.

Tableau 6: Composition du colorant à l'hématoxyline de Harris
(Hould, 1984 in Aalmi, 2010).

Hématoxyline	5g
Ethanol	50ml
Alun de potassium	100g
Eau distillée	1000ml
Oxyde mercurique	2,5g

Analyse statistique :

Les résultats sont représentés en moyenne \pm SD (Exel). La comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de la variance(ANOVA). Les moyennes sont comparées par un test à ANOVA à l'aide d'un logiciel **SigmaStat3,5**, un $p < 0,05$ est considéré comme significative.

RESULTATS

ET

INTERPRETATION

1-Consommation moyenne journalière de l'aliment par souris

Le taux de consommation de l'aliment par les animaux des groupes expérimentaux traités par la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% durant 90 jours d'expérience comparés à celui des témoins est indiqué dans la figure 17.

Nos observations montrent une diminution significative ($P < 0,05$) de la consommation de l'aliment par les souris males et femelles traitées à 0,05% de tartrazine comparées aux groupes témoins, les valeurs sont respectivement: chez les males ($5,25 \pm 0,69$) g vs ($5,89 \pm 0,69$) g et chez les femelles : ($5,25 \pm 0,69$) g vs ($5,65 \pm 0,88$) g. Les résultats obtenus montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les souris males et femelles traitées par 0,05% de la tartrazine. Egalement, aucune différence significative n'est notée chez les souris males et femelles traitées par la tartrazine à la dose 0,005%

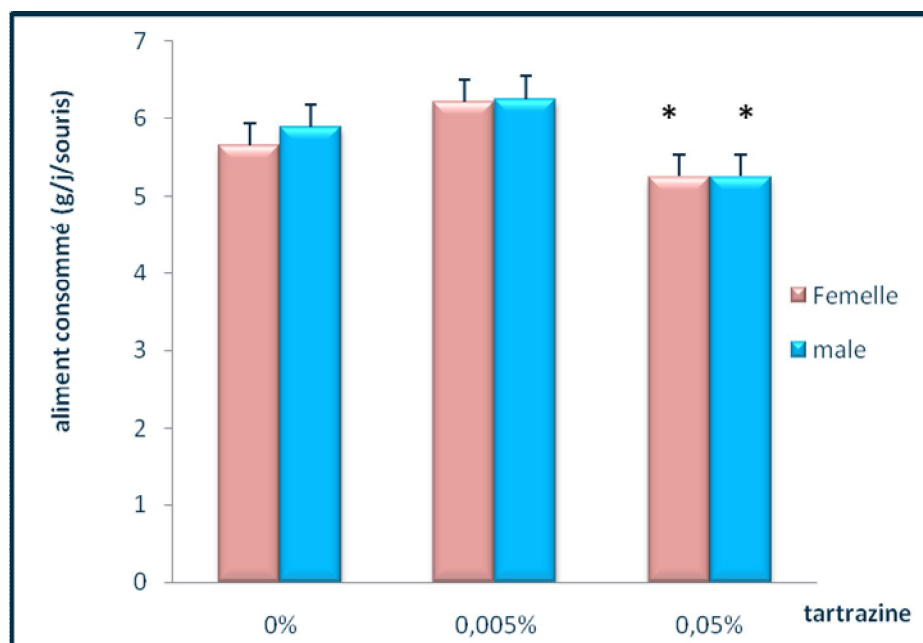


Figure 17 : Consommation journalière de l'aliment (g/j/souris) chez les souris expérimentales consommant de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% pendant 90 jours comparées aux témoins. Les valeurs reportées représentent des moyennes et leurs erreurs standards, établies sur 8 souris males et sur 8 souris femelles pour chaque groupe.

2- Consommation quotidienne de la solution de la tartrazine par souris

La tartrazine est administrée aux différents groupes expérimentaux diluée dans l'eau. La figure 18 représente le score cumulé, exprimé en volume d'eau consommé par souris pour chaque groupe expérimental durant toute la période d'expérimentation (90jours).

On observe une augmentation significative ($P<0,05$) de la consommation de la solution contenant la tartrazine par les souris males et femelles traitées à 0,05% par rapport aux groupes témoins qui ne boivent que de l'eau sans colorant. Chez les males, les valeurs exprimées en ml/jour/souris sont respectivement $(7,44\pm 2,5)$ vs $(5,47\pm 1,79)$. Chez les femelles, ces valeurs sont respectivement $(7,78\pm 2,25)$ vs $(5,78\pm 1,62)$. Alors que la consommation de la solution de la tartrazine à dose 0,05% chez les males et les femelles ne présente aucune différence significative.

Nous avons observé une augmentation significative ($P<0,05$) de la consommation de la solution de la tartrazine chez les souris males traitées par la tartrazine à 0,005% par rapport au groupe témoin. Contrairement, chez les femelles traitées à la même dose ne présente aucune différence significative de la consommation de la solution de la tartrazine par rapport au témoin.

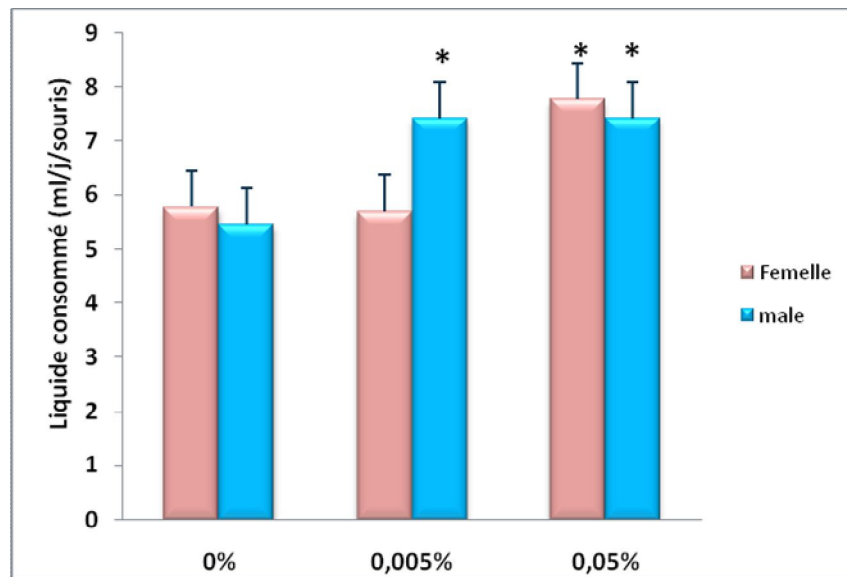
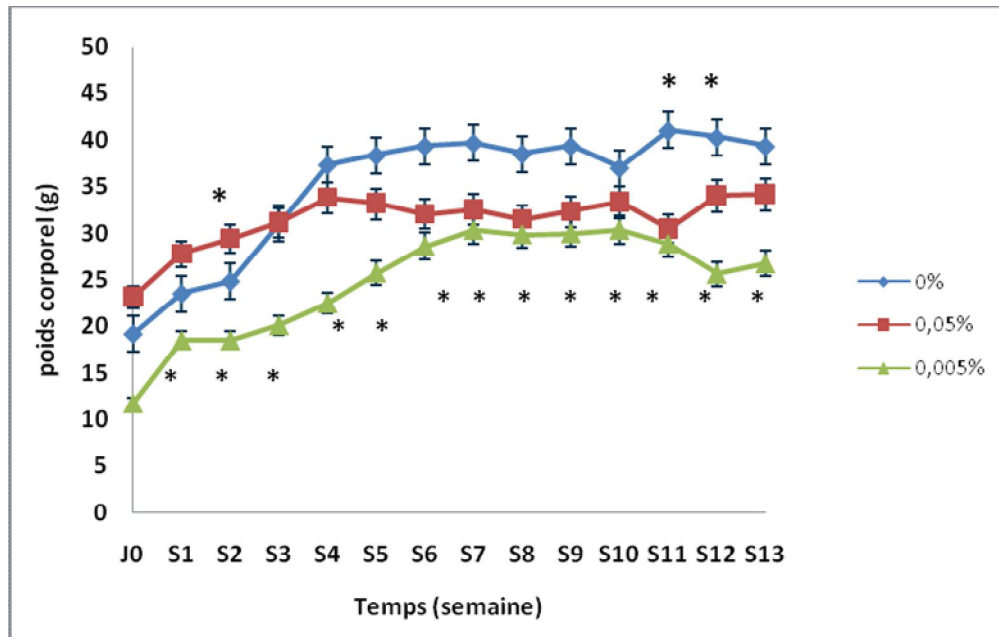


Figure 18: Consommation de la tartrazine (ml/jours/souris) diluée dans l'eau de boisson à des doses 0,005% , 0,05% pendant 90 jours d'expérimentation. Les témoins sont abreuvés avec l'eau sans tartrazine. Les valeurs reportées représentent des moyennes et leurs erreurs standards, établies sur 8 souris males et sur 8 souris femelles pour chaque groupe.

3- L'évolution de la croissance pondérale

L'impact de la tartrazine sur l'évolution du poids corporel des souris consommant de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% est représenté dans les figures 19 et 20. Aussi bien chez les males que les femelles, le poids corporel augmente de manière progressive en fonction du temps. Cependant, on note une augmentation significative ($P < 0,05$) chez les males traité par 0,05% de tartrazine au cours de la : 2^{ème} semaine par rapport au groupe témoin. Les valeurs exprimées en g sont : $(27,7 \pm 0,5)$ vs $(24,8 \pm 0,44)$. Et on remarque une diminution significative ($P < 0,05$) au cours de la : 5^{ème}, 6^{ème},...13^{ème} semaine par rapport au groupe témoin. Les valeurs sont $(38,8 \pm 0,35)$ $(39,4 \pm 0,46)$ $(39,33 \pm 0,46)$ vs $(33,12 \pm 0,98)$ $(32,12 \pm 0,79)$ $(34,14 \pm 0,73)$. Egalement, on observe une diminution significative ($P < 0,05$) très importante du poids au cours de la 11^{ème} et la 12^{ème} semaine par rapport au témoin, les valeurs sont : $(41 \pm 0,43)$ vs $(30,4 \pm 0,71)$, $(40,2 \pm 0,44)$ vs $(34 \pm 0,71)$. On note également une augmentation significative ($P < 0,05$) chez les femelles e traités par 0,05% de tartrazine au cours de la : 1^{ème} et la 3^{ème} semaine par rapport au groupe témoin. Les valeurs sont $(21 \pm 0,56)$ $(24,6 \pm 0,49)$ vs $(26,8 \pm 0,5)$ $(31,8 \pm 0,66)$. Une diminution significative ($P < 0,05$) est notée chez les femelles traitées par 0,05% de tartrazine au cours de la : 7^{ème}, 8^{ème}, 13^{ème} semaine par rapport au groupe témoin. Les valeurs sont : $(32,71 \pm 0,79)$ $(33 \pm 0,78)$ $(32 \pm 0,71)$ vs $(35,83 \pm 0,27)$ $(34,83 \pm 0,27)$ $(37 \pm 0,71)$. On observe chez les souris males et les femelles traitées par la dose 0,005% de la tartrazine une diminution significative ($P < 0,05$) du poids corporels durant les 13 semaines d'expérimentation.



Figures 19 : Croissance pondérale (g) des souris males recevant pendant 90 jours de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05%. Le groupe témoin reçoit de l'eau sans tartrazine. Les valeurs reportées représentent des moyennes et leurs erreurs standards, établies sur 8 souris dans chaque groupe.

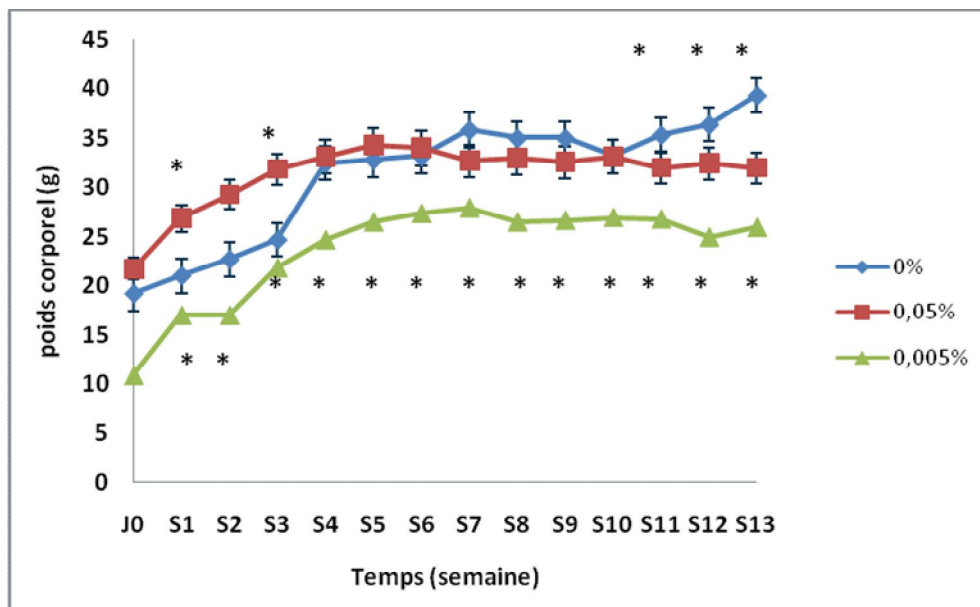


Figure 20: Croissance pondérale (g) des souris femelles recevant pendant 90 jours de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05%. Le groupe témoin reçoit de l'eau sans tartrazine. Les valeurs reportées représentent des moyennes et leurs erreurs standards, établies sur 8 souris dans chaque groupe.

4. Gain pondéral :

Le tableau 7 représente le gain pondéral des souris males et femelles traités par 0,05% de la tartrazine comparé à celui des témoins

On observe une diminution significative ($P < 0,05$) de gain pondérale chez les males et femelles traités par la tartrazine à dose de 0,05% par rapport au témoin. Alors, il n'y a aucune différence significative entre le gain pondéral des males et des femelles traitées à 0,05%.

Le gain pondéral des souris males et femelles traitées par la tartrazine à 0,005% est similaire à celui des témoins.

Tableau 7: Gain pondéral des souris expérimentales consommant de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% pendant 90 jours comparées aux témoins.

		poids au début	poids final	gain pondéral
		(g)	(g)	(g)
0%	Femelle	19,6± 3,4	36,6±5,1	17,1±4,29
	male	19,1±0,55	39 ,3±0,71	18,5±4,44
0,005%	Femelle	21,7±0,71	32 ±0,73	10,2±0,7
	Male	11,7±0,88	26,7±1,03	15±2,5
0,05%	Femelle	21,71±0,71	32±0,73	10 ,2±0,73 *
	male	23,12± 0,71	34 ,1±0,73	13 ,1±2,03 *

5-Taux de mortalité et les transformations morphologiques et comportementales

Au cours de l'expérimentation, nous avons enregistré à la 10^{ème} semaine un taux de mortalité de 12,5% chez les males traités par 0,05% de tartrazine Figure (d).

On observe des hémorragies au niveau des orifices et aussi un pitichi (couleur verte au niveau de la peau des souris) avec une diapédèse et infection de la muqueuse de l'estomac.

Durant le 2^{ème} et 3^{ème} mois de l'expérimentation, une agitation a été observée chez les souris traitées à 0,05% de tartrazine et une agressivité remarquable chez les male du même groupe.

Une odeur intense des urines a été observée surtout chez les souris males traitées à 0,05%, ainsi qu'une légère perte de poils constatés chez les animaux de mêmes groupes par rapport aux souris témoins.

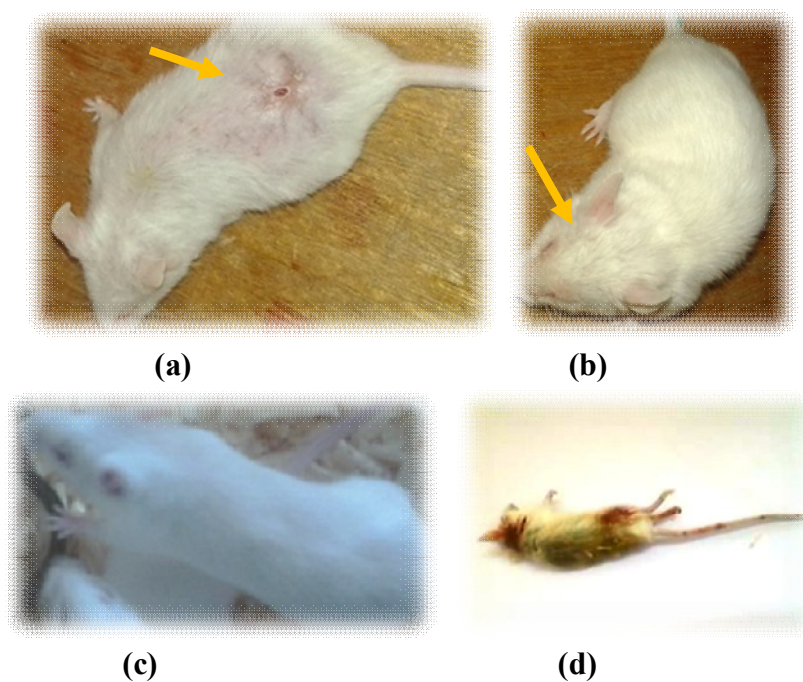


Figure 21 : L'observation macroscopique chez les souris. (a) (b) : Chute des poils chez une souris intoxiquée par 0,05% du tartrazine. (c) une souris témoins. (d) : une souris morte du groupe traité à 0,05%.

6-Effet de la tartrazine sur le poids absolu des différents organes

Le poids absolu des organes (poids de l'organe) renseigne sur l'évolution de l'organe suite à la consommation subchronique de tartrazine. On remarque un changement de la couleur du foie chez les males traités à 0,05% et augmentation du poids absolu du foie chez les males. Nos résultats montrent une diminution significative ($P < 0,05$) du poids absolu du cerveau chez les souris males traité par la tartrazine à 0,05% par rapport au témoin, alors qu'il n'y a aucune différence significative du poids absolu concernant le foie et les reins. Chez les femelles traités à 0,05% de la tartrazine, le poids absolu des organes : foie, cerveau, reins, ne présente aucune différence significative par rapport aux témoins. On n'observe aucune différence significative sur le poids absolu du cerveau chez les souris males et femelle traitées par la tartrazine à 0,005% par rapport au témoin.

Tableau 8 : Variation du poids corporel et du poids absolu des organes (g) des souris expérimentales consommant de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% pendant 90 jours comparées aux témoins.

		Poids corporel	Foie	Reins	Cerveau
0%	Femelle	36,6±5,25	1,22±0,23	0,36±0,08	0,45±0,02
	Male	38,2±1,92	1,575±0,04	0,534±0,01	0,431±0,01
0,005%	Femelle	26±0,92	1,25±0,14	0,34±0,06	0,42±0,01
	Male	27±2	1,41±0,13*	0,43±0,05	0,39±0,03*
0,05%	Femelle	32±4,12	1,42±0,38	0,40±0,05	0,43±0,03
	Male	34±5,55	1,62±0,31	0,58±0,13	0,40±0,01

7-Effet de la tartrazine sur le poids relatif des organes

Le poids relatifs des organes informe l'évolution de l'organe par rapport à celle de l'organisme entier. Au terme de 90 jours d'expérience, le poids relatifs du foie, des reins est significativement supérieur ($P < 0,05$) chez les femelles traités par la tartrazine à dose 0,05% par rapport à celui du témoin. Par contre, le poids relatif du cerveau est identique à celui du témoin (tableau 11). Chez les males traités par la tartrazine à dose 0,05%, on observe une augmentation significative ($P < 0,05$) du poids relatifs des reins par rapport aux témoins mais celui de le foie et le cerveau ne présente aucune différence significative. En revanche, le poids relatif de ces organes des souris males et femelle traitées par la dose 0,005% est similaire à celui du témoin.

Tableau9 : poids relatifs des organes (%) des souris expérimentales consommant de la tartrazine à des doses 0,005% et 0,05% pendant 90 jours comparées aux témoins.

		Foie	Reins	Cerveau
0%	Femelle	3,27±0,42	1,00±0,18	1,26±0,19
	Male	4,12±0,22	1,39±0,06	1,22±0,06
0,005%	Femelle	4,87±0,58	1,3±0,22	1,65±0,13
	Male	5,47±0,13	1,66±0,17	1,48±0,16
0,05%	Femelle	4,44±0,63*	1,27±0,10*	1,61±0,54
	Male	4,92±0,92	1,67±0,16*	1,19±0,19

8-Test neurocomportementaux

8-1-Evaluation du comportement d'exploration: test de l'Open Field

Les résultats relatifs à ce test montrent que l'administration de la tartrazine par voie orale à dose de 0,05% entraîne une augmentation significative de l'activité locomotrice chez les souris swiss males comparées aux souris témoins ($P < 0,05$). L'analyse statistique révèle une réduction du temps de latence ($P < 0,05$), ainsi une élévation du nombre de carreaux traversés (l'activité locomotrice horizontale) et du nombre de redressement (l'activité locomotrice verticale). Chez ces animaux, on a observé aussi une réduction significative du nombre de visite au centre, qui s'accompagne par une augmentation dans les autres comportements stéréotypé (nombre toilettage et défécation) ($P < 0,05$).

Par contre chez les femelles les résultats enregistrés indique le nombre des carreaux traversé totales, les carreaux traversés au centre, le nombre de redressement, ne présentent aucune différence significative par rapport au témoin, par contre on observe une augmentation significative ($P < 0,05$) du nombre de défécation. Ces résultat indiquant que la tartrazine n'a pas un effet sur l'activité locomotrice des souris swiss femelles.

La dose 0,005% de la tartrazine n'a pas un effet sur l'activité locomotrice des souris (males et femelles) par rapport au témoin.

Les résultats trouvés (figure22 ,23) montrent bien que le tartrazine induit une hyperactivité locomotrice chez les males.

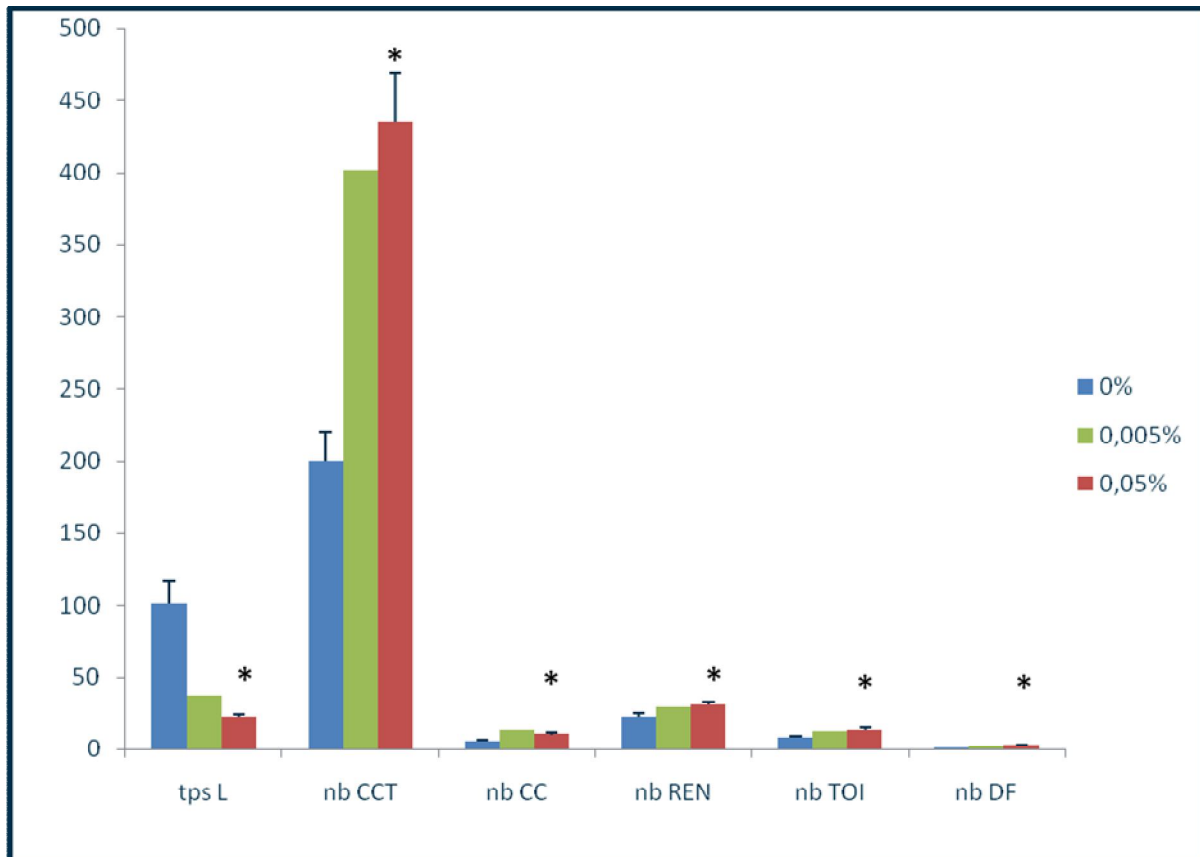


Figure 22: Comparaison de l'activité locomotrice durant le test d'Open Field entre les souris témoins males et les souris exposées à la tartrazine à dose 0,005% et 0,05%. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (**Tps L** : temps de latence, **nb CCT**: nombre de carreaux totale, **nb CC**: nombre de carreaux traversé au centre, **nb REN**: nombre de redressement, **nb TOI**: nombre de toiletteage, **nb DF**: nombre de défécation)

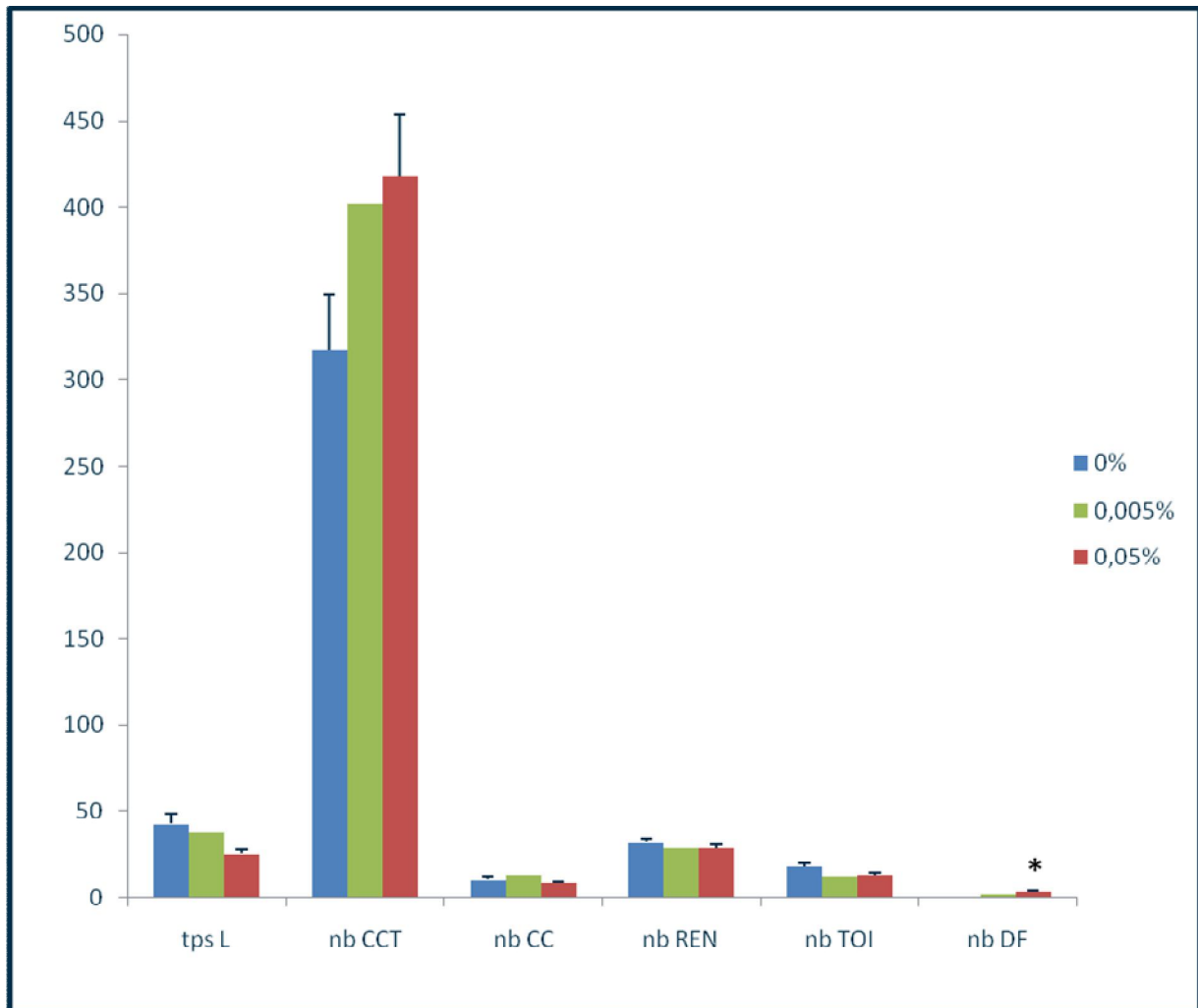


Figure 23 : Comparaison de l'activité locomotrice durant le test de l'Open Field entre les souris témoins femelles et les souris exposées à la tartrazine à dose 0,005% et 0,05%. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. (**Tps L** : temps de latence, **nb CCT**: nombre de carreaux totale, **nb CC**: nombre de carreaux traversé au centre, **nb REN**: nombre de redressement, **nb TOI**: nombre de toilettage, **nb DF**: nombre de défécation).

8-2- Test planche à trous

Les résultats montrent qu'il y'a une diminution significative du nombre de scores chez les souris (males, femelles) traitées par la tartrazine à 0,05%, 0,005% ($P < 0,05$). Il n'ya aucune différence significative entre les souris mâles et femelles traitées par 0,05% de la tartrazine.

Les résultats (Figures24, 25) montrent que la tartrazine diminue l'exploration du milieu et l'activité motrice chez les souris mâles et femelles.

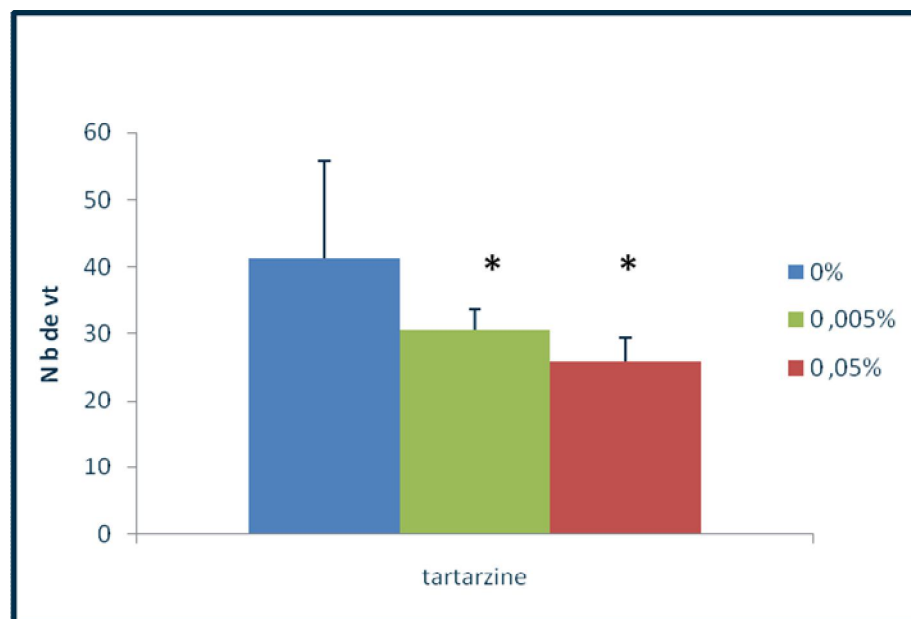


Figure24 : l'effet de la tartrazine sur la curiosité chez les souris mâles traitées pendant 90 jours comparés aux témoins. (*: $p < 0,05$)(Nb de vt : nombre de visite)

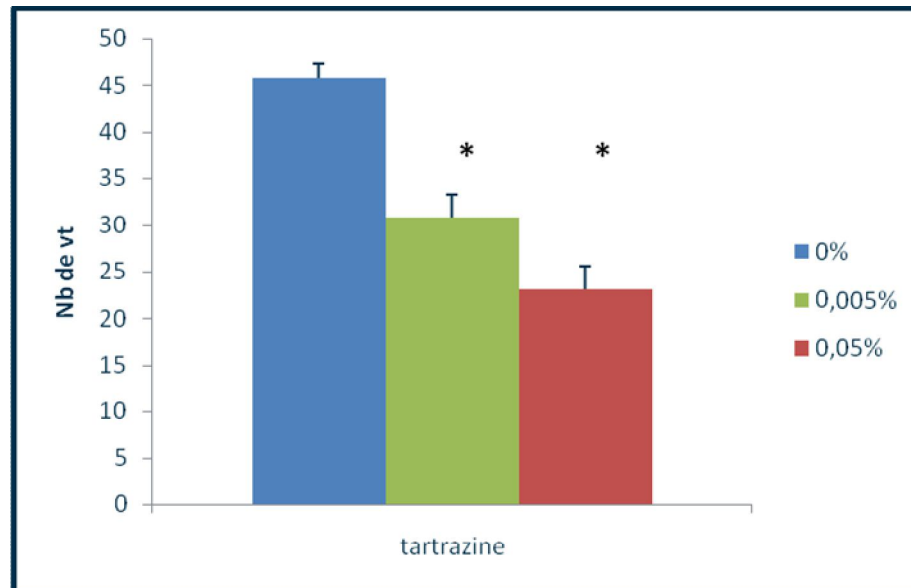


Figure 25 : l'effet de la tartrazine sur la curiosité chez les souris femelles traitées pendant 90 jours comparés aux témoins. (*: $p < 0,05$)(Nb de vt : nombre de visite)

8-3-Comportement de type dépressif (Test de la nage forcée) :

L'analyse statistique des données obtenues révèle une augmentation significative du temps d'immobilité (TIM) chez les souris (males et femelles) exposées à la tartrazine a dose 0,05% par rapport aux témoins (figure26 et 27). Ces résultat montrent que il y'a un effet observé de la tartrazine sur l'état dépressif des souris swiss. Contrairement, à la dose 0,005% ne révèle aucune différence significative du temps d'immobilité chez les souris par rapport au groupe témoin.

Tableau 10: les variations du temps d'immobilité (TIM) et du temps de mobilité(TM) chez les souris males et femelles traités à dose 0,00% et 0,05% et le groupe témoin.

		TIM (s)	TM (s)
0%	Male	41,2±8,5	320,7±10,5
	Femelle	41,6±4,93	287±29,4
0,005%	Male	43±10,5	312±11,2
	Femelle	40,7±2,2	321±1,4
0,05%	Male	46,42±13,75	313,5±13,79
	Femelle	57,85±16,2	302,1±16,2

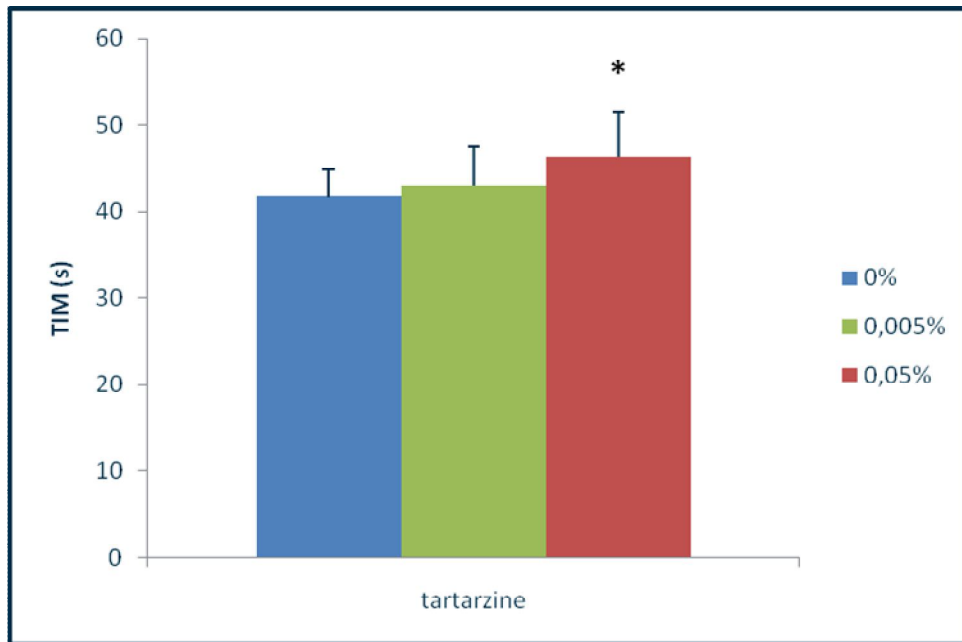


Figure26 : Comparaison du temps d'immobilité durant le test de la nage forcée entre les souris témoins males et les souris exposées à la tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.

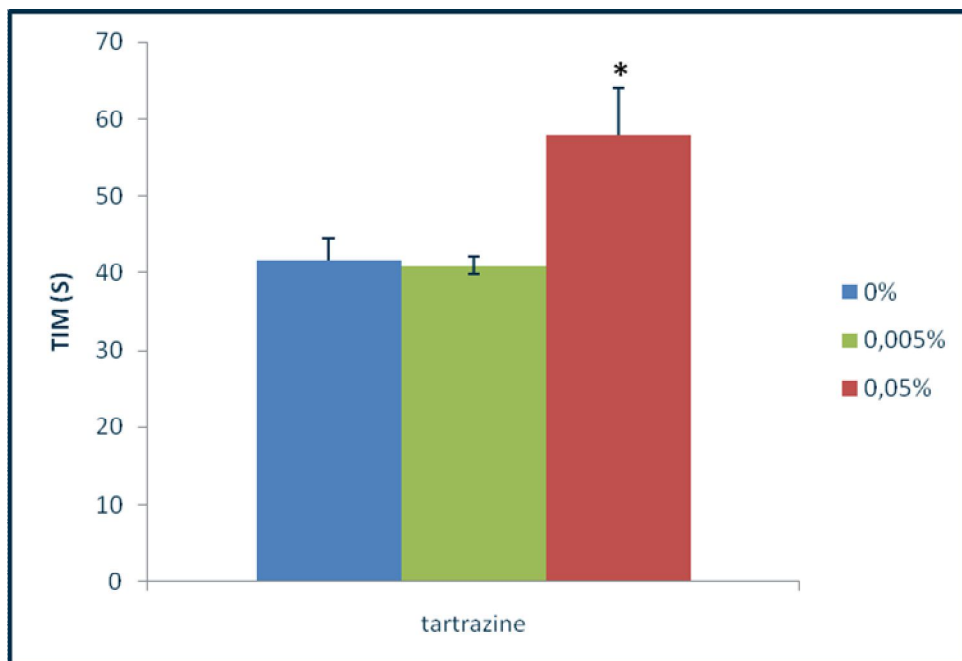


Figure27 : Comparaison du temps d'immobilité durant le test de la nage forcée entre les souris témoins femelles et les souris exposées à la tartrazine. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.

8-4-Le test du labyrinthe en croix surélevée :

L'analyse statistique révèle, que durant le test du labyrinthe en croix surélevée, le nombre d'entrées dans les bras ouverts ainsi que le temps passé dans les bras ouverts sont élevés significativement ($P < 0,05$) chez les souris male, traitées par 0,05% de la tartrazine par rapport aux souris témoins. Par contre, les résultats enregistrés du nombre d'entrée dans les bras ouverts (NB BO) et le temps passé dans les bras ouvert (tps BO) , chez les femelles, ne présentent aucune différence significative par rapport au témoin.

Les résultats obtenus ne révèlent aucune différence significative chez les souris traitées par la tartrazine à dose 0,005% par rapport au témoin.

Tableau 11: comparaison entre le nombre d'entrée et le temps passé dans les deux bras chez les femelles traitées à dose 0,005% et 0,05% et le groupe témoin.

		Nb bras fermé	Tps bras fermé (s)	Nb bras ouvert	Tps bras ouvert (s)
0%	Male	11,3±4,2	169±52,6	11,8±3,1	81±18,5
	femelle	9,3±2,4	168±52,2	7,5±2	81±18,5
0,005%	Male	14,8±2,6	156,66±70,5	9,5±0,70	82±9,7
	Femelle	17,1±4,2	143,1±70,9	12,3±2,08	141±5,8
0,05%	Male	16±1,5	124,5±47,5	12,7±2,2	116,1±17,16
	femelle	15,8±1,67	120,4±57,6	12,4±1,9	108,4±24,6

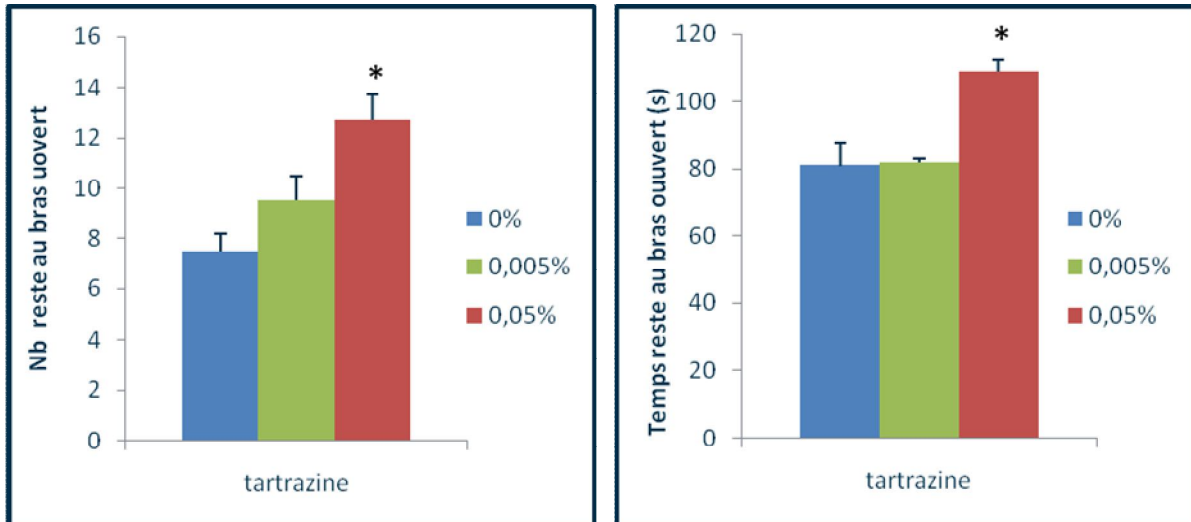


Figure28 : Comparaison entre le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts chez les différents groupes traités et non exposés chez les souris males. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.

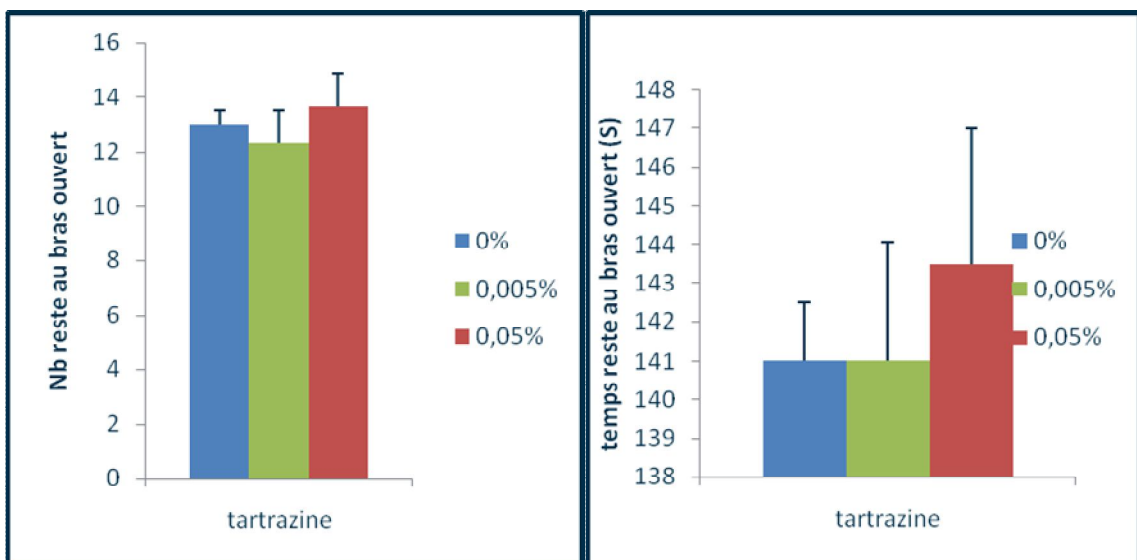


Figure29 : Comparaison entre le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts chez les différents groupes traités et non exposés chez les souris femelles. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.

8-5- Test dark and light

Dans le test des cages claire/obscur on observe une augmentation significative du temps passé dans la cage éclairée (TPS L) chez les souris (male, femelle) traitées par la tartrazine à la dose 0,05% par rapport aux témoins. En revanche, la dose 0,005% n'entraîne aucune différence significative du (TPS L) entre les souris traitées à la tartrazine et les souris témoins.

Les résultats (figure24 ,25) montrent que la dose 0,05% de tartrazine entraîne l'anxiété.

Tableau 12: Comparaison entre le temps passé dans la lumière et l'obscurité chez les souris males et femelles traitées par tartrazine et les groupes témoins

		Lumière	obscurité
0%	Male	89,8±21,2	152±36
	Femelle	91,8±2,7	141±20,1
0,005%	Male	110,5 4,7	189 5,22
	Femelle	117,2 13,1	176,6 14
0 ,05%	Male	115,7±28,6	205±30
	Femelle	122,8±15,2	180±22

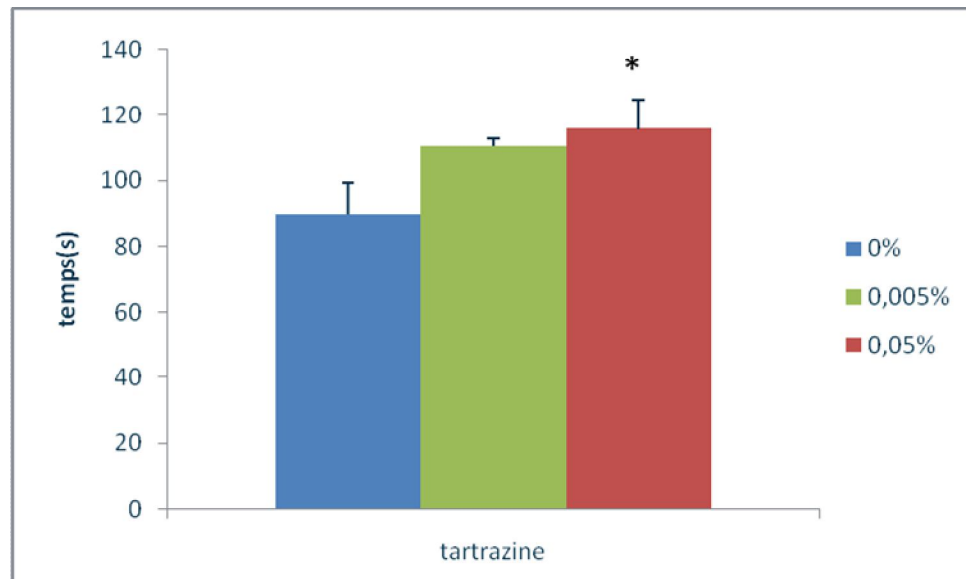


Figure 30 : comparaison entre le temps passé en lumière chez les souris femelles traitées à 0,05% par rapport au témoin.

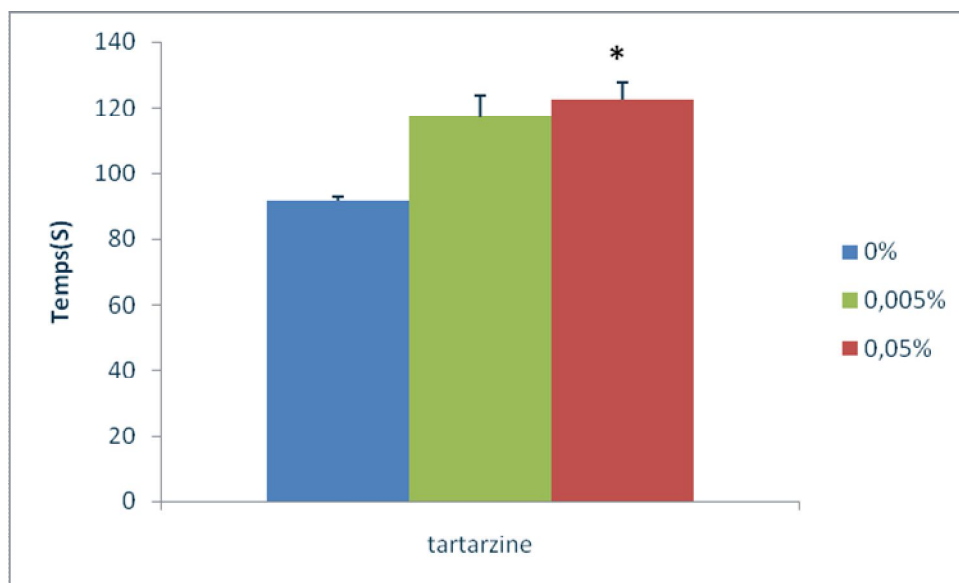


Figure 31 : comparaison entre le temps passé en lumière chez les souris male traité à 0,05% par rapport au témoin.

9- Effet de la tartrazine sur la structure histologique du cerveau

Des coupes histologiques au niveau du cerveau témoins et celles des autres groupes expérimentaux traités aux doses de 0,05%, 0,005% de tartrazine ont été réalisées afin de détecter toute transformation morphologique ou altération tissulaire de cet organe.

L'étude histologique du cerveau présentant un aspect histopathologie subnormal sans signes inflammatoires, dystrophique ou tumoraux.

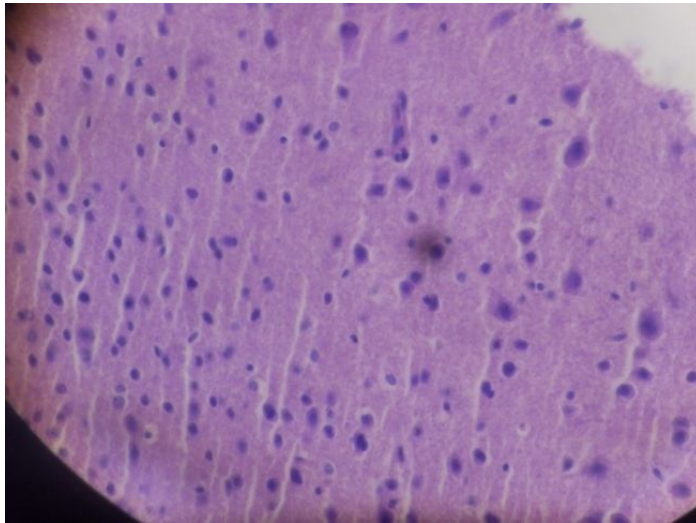


Figure 32 : Observation au microscope optique des coupes histologiques des cerveaux des souris témoins (G×40, coloration à l'hémalum-éosine).

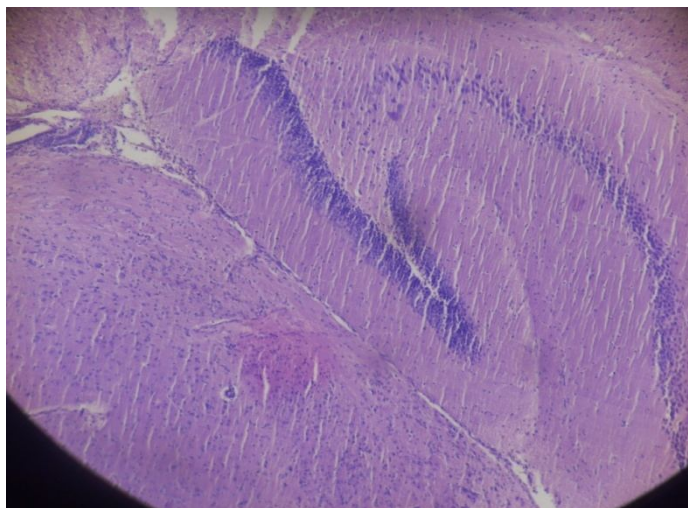


Figure 33 : Observation au microscope optique des coupes histologiques des cerveaux des souris traités à 0,05% de tartrazine (G×40, coloration à l'hémalum-éosine).

Discussion

La tartrazine est un composé largement utilisé à la cuisine, dans les boissons, les bonbons.... (**André, 2013**). Ce composé est considéré comme un produit chimique qui peut causer des problèmes pour la santé humaine par une large gamme de propriétés toxicologiques. La tartrazine peut altérer certains mécanismes neurobiologiques, immunologiques, reproductives, digestives et induire une hépatotoxicité (**Guendouz, 2010; Himri et al.,2011; Aalmi,2010 ; Benaissa,2011 ; Moutinho, Gautam et al., 2010**).

Dans ce travail, nous avons exploré l'effet d'une exposition sub-chronique de la tartrazine aux doses 0%, 0,005% et 0,05% sur les fonctions neurocomportementales chez des souris swiss afin d'évaluer l'activité locomotrice, anxiété, dépression et résignation.

Nos résultats montrent qu'il y a une diminution significative de la consommation moyenne de nourriture pendant 90 jours chez les souris traitées par rapport au témoin accompagné avec une augmentation significative de la solution contenant la tartrazine par rapport au groupe témoins. Par conséquent, nos résultats sont en accord avec ceux de **Tanaka (2006) et kamel (2011)**.

Alors qu'une augmentation significative de la prise de la solution (tartrazine/eau) observée chez les souris de tous les groupes traités. Ce qui pourrait être du à l'effet anorexigène associé à cette augmentation de la prise de la solution (tartrazine/eau) (**Alami, 2010**).

Les résultats de la croissance pondérale ont montré une augmentation significative du poids en fonction du temps par rapport au témoin chez les groupes traités 0,05% suivi d'une réduction du poids corporel au cours de 5^{ème} semaine jusqu'aux dernières semaines d'expérimentation. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Guendouz et al. (2010)** qui rapportent que la tartrazine administrée ralentit significativement l'évolution du poids corporel des groupes traités par 0,45% et 1% de tartrazine comparés aux témoins.

Certains auteurs pensent que la limite physiologique de déplétion des réserves est atteinte lorsque tous les lipides et environ 50% de réserves protéiques sont utilisés, à ce stade le catabolisme protéique est très augmenté et le poids corporel va diminuer. La

diminution du poids corporel est un signe de toxicité (**Minnema, 1994; Ezeuko et al., 2007 in Mehidi, 2012**) .

Dans notre étude, nous avons enregistré une diminution significative des poids absolu du cerveau chez les souris males traitées par 0,05% du tartrazine. Et on a observé une augmentation en poids absolu et relatif du foie et des reins chez les souris femelles et males traitées par 0,05% de la tartrazine.

Pendant la période d'expérimentation, nous avons observés d'une part une réduction du poids cérébral qui peut être expliqué par une diminution du poids des structures cérébrales à savoir (cortex, hippocampe, cervelet) qui peut expliquer les modifications neurocomportementales.

Durant la période d'expérimentation, on a remarqué une forte agitation et une agressivité et irritation de peau (chute de poils) à partir du 2ème mois d'expérimentation chez les souris males traitées par 0,05% de la tartrazine.

Des études montrent qu'à partir de la 4ème semaine de consommation subchronique de tartrazine, les souris traitées à 1 et 2,5% ont une agressivité et une forte agitation en plus d'une irritation de la peau particulièrement chez les males que les femelles (**Alami, 2010**).

Ainsi, des études de multi génération (deux et trois générations), sur des souris nourries avec la tartrazine mélangée à l'aliment à des doses de : 0,05% , 0 ,15%, 0,45% montrent des modifications neurologiques peu significatives chez les souris traités à 0,45% de tartrazine incorporée dans l'aliment (**Tanaka, 2006 et Tanaka et al., 2008**).

De même, plusieurs études ont montré des troubles neurophysiologiques liés à la tartrazine, tel que l'hyperactivité accrue chez les enfants de 3 ans et ceux entre 8 et 9 ans après l'ingestion d'un régime contenant de la tartrazine (**McCann et al., 2007**). Ce colorant provoque peu d'effets néfastes sur les paramètres neurocomportementaux chez les souris sur trois générations aux doses de la DJA (**Tanaka et al., 2006 ;Tanaka et al., 2008**).

En plus, des recherches ont démontré le lien entre la consommation des colorants synthétiques (tartrazine) et les changements comportementaux de 24 enfants

allergiques. Lorsqu'ils réagissent aux colorants, les enfants les plus petits pleuraient toujours, avaient des crises et des troubles sévères du sommeil, ils étaient également très irritables, agités et décrits comme impossible à contrôler et montraient des changements d'humeur très rapides (**Rowe et Rowe, 1994 in Alami, 2010**).

Dans un premier temps les résultats relatifs à l'exposition subchronique à la tartrazine à une dose 0,05% entraîne des modifications du comportement des souris males. L'exposition à la tartrazine à provoquée une augmentation significative de l'activité locomotrice horizontale (le nombre de carreaux travers) et verticale (le nombre de redressement), cette augmentation dans l'exploration du milieu est accompagnée par une élévation dans les comportements stéréotypés (nombre de toilette et de défécation) montrent que la tartrazine induit une hyperactivité locomotrice. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Kamel (2011)** à des doses 0,1%, et 2,5%. Contrairement aux résultats de **Tanaka (2006)** qui ont démontré qu'il n'y aucun lien entre la tartrazine et l'hyperactivité chez les souris rejets à des doses 0,05%, 0,15%, 0,45%.

Par contre, les résultats enregistrés de l'activité locomotrice et du comportement stéréotypé chez les femelles ne présentent aucune différence significative par rapport au témoin.

Les causes exactes du trouble de déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité) TDAH ne sont pas déterminé mais des recherche ont porté sur les facteurs neurobiologiques peut être du à une relation avec un déficit de dopamine.

Le test de labyrinthe de croix surélevé est un test relatif à évaluer le degré de l'anxiété, nous avons notés que les souris males exposées à la tartrazine présente une augmentation significative du nombre d'entrée au bras ouvert et du temps passé dans ce bras par rapport aux témoins, se qui reflète un niveau d'anxiété important comparé aux animaux témoins

Par contre, les femelles exposées à la tartrazine ne présentent aucune différence significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts (BO) ainsi que le temps passé dans (BO).

En plus, le test relatif aux compartiments communicants lumière-obscurité « the light-dark box » se repose sur le principe suivant ; plus l'animal est anxieux, plus son exploration se réduira au compartiment sombre. Les résultats ont montré que les souris males et femelles exposées à la tartrazine présentent une augmentation significative du temps passé dans les comportements lumineux comparativement aux souris témoins qui séjournent plus dans l'obscurité durant les 5 minutes d'observation.

De plus, les données observées pour la nage forcée ont rapportés qu'il ya une augmentation significative du temps d'immobilité (TIM) chez le groupes exposés (les souris males et femelles) à la tartrazine à dose 0,05% par rapport à celui du groupe témoin.

Nos résultats sont en accord avec ceux de kamel (2011) qui explique que l'exposition à la tartrazine à des doses 0,1%, 5% entraîne un état de désespoir chez l'animal traité qui est probablement la conséquence de l'altération des voies dopaminergiques et sérotoninergiques au niveau cérébral principalement striatum et hippocampe qui entraîne une diminution de l'activité motrice et de l'initiative, une baisse de la motivation.

Chez l'homme, la baisse de l'activité des neurones dopaminergiques d'une certaine région du cerveau (l'axe substance noire - striatum) entraîne une diminution du mouvement spontané, une rigidité musculaire et des tremblements. C'est la maladie de Parkinson. **(Tremblains, 2010).**

L'administration sub chronique de la tartrazine à des rats males sevrés à des doses 0,1%, 2,5% a révélée une hyperactivité au cours du test d'Open feild, et un effet anxiogène qui était évidemment observé au cours des tests du labyrinthe en croix surélevé et dark and light. En outre, la consommation de la tartrazine promu significativement dépression exprimée par immobilisation prolongée pendant le test de la nage forcée **(Kamel, 2011).**

Certaines études montrent que l'exposition à la tartrazine peut engendre un effet stressant qui se traduit par une hyperglycémie sous l'action des hormones de stress a savoir, la corticotropin-Releasing-factor, la corticotropine et la cortisone au niveau de

l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale, respectivement, activant ainsi les enzymes du métabolisme glucidique .

Ces perturbations comportementales peuvent être expliquées par l'action de la tartrazine sur le système de transmission catécholaminergique qui se traduit par une baisse de la synthèse des neurotransmetteurs à cause de déficience de la vitamine B₆ et zinc.

De plus, il a été noté que ce colorant peut entraîner une déficience en vitamine B₆. La vitamine B₆ est une vitamine essentielle pour le bon fonctionnement des neurones. B₆ est nécessaire à la synthèse des neurotransmetteurs, incluant la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, le GABA.

Le zinc est quant à lui impliqué dans pas moins de deux cent réactions enzymatiques diverses, entre autres dans la régulation de la dopamine, un neurotransmetteur présent en moins grande quantité chez les enfants hyperactifs (**Dutau, 2012**).

En plus, le test planche à trous est un test relatif à évaluer la réaction d'exploration, réaction en rapport à la fois avec la curiosité et avec le désir de fuite de l'animal. Nos résultats montrent qu'il y'a une diminution du nombre de visite chez les souris intoxiquées (males, femelles) par rapport aux souris témoins. Ce qui montre que la tartrazine diminue l'exploration du milieu et l'activité motrice chez les souris.

La tartrazine peut être altérée des zones dopaminergique se traduisent par une diminution du comportement exploratoire.

L'étude histologique du cerveau, ne montrent aucune modification ou altération tissulaire ; contrairement aux résultats d'**Alami, 2010** chez les souris males et femelles qui traité à 2,5% qui a montré une augmentation marquée des cellules gliales au niveau du cortex cérébrale. Au niveau de l'hippocampe, il a été observé des vacuoles entourant quelque cellule et d'autre sont vides. La Densité cellulaire est diminuée au niveau de la couche granulaire des neurones ; la forme et le pourtour du noyau sont légèrement irréguliers et l'organisation générale de la chromatine diffère d'une cellule à l'autre. L'architecture tissulaire a mis en évidence des modifications des traversé du tissu

conjunctif. Sur le plan cytologique, les noyau sont de contours et volume irrégulier renfermant une chromatine de densité différente et mal organisée.

En conclusion, ces résultats révélant que la dose 0,05% de tartrazine parait être nocive pour les souris swiss surtout chez les souris males.

Conclusion

L'intérêt principal de cette étude est évaluer le risque de l'intoxication subchronique à la tartrazine. En effet, les différents travaux entrepris chez l'animale et l'Homme ont permis de montrer que le tartrazine à forte dose induisait des effets délétères sur les différents compartiments de l'organisme, plus particulièrement au niveau du système nerveux.

Cependant nos résultats ont montré que l'exposition subchronique des souris à la tartrazine entraîné un effet anorexigène traduit par des pertes de poids, une diminution des poids des organes, des anomalies du comportement du souris swiss , mais n'à pas une effet au niveau de histologie du cerveau.

Par ailleurs, la consommation journalière du colorant alimentaire tartrazine administré aux doses 0.05%, 0,005% chez les souris males et femelles est augmenté par rapport à la consommation chez les souris témoins.

En plus, la consommation de l'aliment diminue significativement chez les souris males et femelles traitées à 0,05% du tartrazine par rapport au témoin.

On observe une diminution significative du poids corporel chez les males et les femelles traitées par la tartrazine aux doses 0,05%, 0,005% par rapport au témoin.

Les résultats relatifs de test Open Feild montrent que l'administration de la tatrazine par voie orale la dose de 0,05% entraine une augmentation significative de l'activité locomotrice chez les souris swiss males comparées aux souris témoins

Ainsi, Les résultats de test planche à trous montrent qu'il y'a une diminution significative dans le nombre de scores chez les souris (males, femelles) traitées par la tartrazine aux doses 0,005% et 0,05%, ce qui reflète la diminution de la curiosité de l'animal et son désir de fuite.

D'autre part, les résultats obtenus du test forced swiming montre une augmentation significative du temps d'immobilité (TIM) chez les souris (males et femelles) exposées à la tartrazine par rapport aux témoins démontrant que ce colorant alimentaire induit le désespoir de l'animal.

Par ailleurs, durant le test du labyrinthe en croix surélevée, les résultats montrent que le nombre d'entrées dans les bras ouverts ainsi que le temps passé dans les bras ouverts sont élevés significativement chez les souris male traitées par 0,05% de la tartrazine par rapport aux souris témoins donc une anxiété est installée chez l'animal.

Dans le test des cages claire/obscur, on a observé une augmentation significative du temps passé dans la cage éclairée (TPS L) chez les souris (male, femelle) traitées par la tartrazine par rapport aux souris témoins ce qui confirme l'anxiété de ces animaux.

Le résultat d'étude histologique réalisé sur le cerveau des souris traité par la tartrazine à 0,05% présentant un aspect histopathologique subnormal sans signes inflammatoires, dystrophique ou tumoraux.

Finalement, en termes de perspectives, il serait envisageable d'entreprendre un protocole expérimental plus approfondi portant sur différents volets :

- Elargir la batterie de test comportemental afin de mieux estimer l'effet neurotoxique de la tartrazine (E102) et son impact sur les performances d'apprentissage spatial ainsi que la mémorisation à travers des tests adéquats.
- Explorer les activités de certaines enzymes impliquées dans le développement cérébral à savoir phosphatase alcaline en particulier durant la gestation et lactation.

Références

Bibliographiques

- **Alami O., 2010** : Effet de la consommation subchronique de la tartrazine sur la structure histologique des reins, du foie, et du cerveau chez la souris swiss. mémoire de magister *université d'Oran ES-Senia*.
- **Aoufi L., 2009** : Gestion de la Qualité des Aliments (GESQUAL). *Université Mentouri – Constantine* .
- **Aparna D and R P Goya., 2013**: Evaluation of Reproductive toxicity caused by Indigo carmine on male swiss albino mice. Centre for Advanced Studies, Department of Zoology, *University of Rajasthan, Jaipur, India-302 004*.
- **Ararem F., 2010** : synthèse et caractérisation de bio polymères application ou piégeage de colorants. *Université d'Oran ES-sénia*.
- **André Marie-Laure., 2013** : Les Additifs alimentaires : un danger méconnu . Éditions Jouvence France : BP 90107 – 74161 Saint-Julien-en-Genevois Cedex Suisse : CP 184 – 1233 *Genève-Bernex* .
- **Assal F., 2009** : Les différents visages de l'aphasie (primaire) progressive (HUG) *université de jenève* P10-33. 4
- **Bourrier T., 2005** : Intolérances et allergies aux colorants et additifs. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 (2006) 68–48109I 4809d
- **Benaissa Y., 2011** : Etude cytogénétique sur le sang des souris après ingestion subchronique de la tartrazine .mémoire de magister *université d'oran ES-Sénia* .
- **Benaissa A, Kacem Chaouche., 2011** : Etude de la dégradation photocatalytique d'un colorant synthétique et d'un tensioactif.thèse de doctorat, *Université Mentouri Constantine*
- **Barbier H., 2008** : Additifs Alimentaires . Guytrédaniel éditeur 19Rue Saint – Séverin 75007 Paris.
- **Boulal A et Bouchema M., 2014** : Etude cinétique de la dégradation d'un colorant par l'oxydation . Département de Génie chimique , Option procédés de séparation et doydation avancées .P4-14 .
- **Bainier M, LaibeJ, Stumpf.L., 2014** : Allergies et intolérances alimentaires,quels additifs au menu pour notre santé ? PolyTox'Nice N °57POLYTECH NICE-SOPHIA Département génie biologique.

- **Braquenierj., 2009** : Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1. These de doctorat .*Universite de Leige*.
- **Carol C., 2013**: A Comparison of Daily Consumption of Artificial Dye-containing Foods by American Children and Adults. Master's Theses, and Doctoral Dissertations, and Graduate Capstone Projects, Eastern Michigan University Digital Commons @EMU.
- **Chloé B., 2011** : Les colorants artificiels dans les denrees alimentaire destinees aux enfants . Thème : la chimie au quotidien *Travail de maturité P2-9*.
- **Cendrine C., 2008** : Détermination des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation coordonnée de la sensibilité à l'insuline et du flux artériel fémoral parl'insuline et le GLP-1 cérébral chez la souris diabétique ; *l'Université Toulouse III - Paul Saba*.
- **ChebliD ., 2012** : Traitement des eaux usées industrielles: Dégradation des colorants azoïques par un procédé intégré couplant un procédé d'oxydation avancée et un traitement biologique. *Université Ferhat Abbas*.
- **Chetioui S., 2010** : Structures et propriétés physico-chimiques de substances colorantes de synthèse .Memoire de magister.*Université Mentouri Constantine*.
- **Claire B., 2013** : Additifs, colorant, et autre substances utilisé dans les produit alimentaire .*Ambasade de France Aux Etat –Unie 4101/Reservoir Road ,Nwwashington , Dc 20007 f*
- **Daubié –Albanese S ., 2011** : Toxicité neurocomportementale à court et à long-terme du BDE-99 chez le rat adulte ou en développement. Etude des effets de l'administration quotidienne par voie orale de doses représentatives de l'exposition humaine pendant 90 jours. Institut National Polytechnique de Lorraine Unité de recherche Animal et Fonctionnalités des Produits Animaux Micropolluants et résidus dans la chaine alimentaire.
- **Directives 95/45/CE de la commission., 1995** : établissant des critères de pureté spécifiques pour les colorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires. *La commission des communautés européennes*.

- **Diezi M 1, 2, Thierry Buclin1, Jacques Diezi3., 2011** : Additifs alimentaires et troubles de l'attention/hyperactivité chez l'enfant. Unité d'onco-hématologie pédiatrique DMCP CHUV 1011 Lausanne .
- **Dolly G, Gunjan Sharma and R P Goyal., 2010** : Evaluation of Toxic Impact of Tartrazine on Male Swiss Albino Mice. Centre for Advanced Studies, , *University of Rajasthan, Jaipur, India-302004.*
- **Drouet M., 2013** : Hypersensibilité aux additifs alimentaires parti 2 : allergie IGE dépendante . unité allergologie CHU-ANGERS
- **Elie F., 2004** : Tartrazine et colorants. <http://fred.elie.free.fr>
- **Elodie, Hélène, Marie Ollivier ., 2003** : Analyse comportementale de juvéniles dans un modèle de séparation mère/nouveau-né chez le rat. Thèse Doctorat vétérinaire *école nationale vétérinaire d'Alfort* .
- **Eilam D., 2002**: Open-field behavior withstands drastic changes in arena size, *Tel-Aviv University, Ramat-Aviv 69978, Isra*
- **EFSA., 2009**: Scientific Opinion on the re-evaluation tartrazine (E102) .EFSA panel on food additives and nutrient sources added to food (ANS) *European Food Safety Authority journal .Parma ,Italy.*
- **EFSA Assessment of the result of the study by McCann et al., (2007)**: on the effects some colours and sodium benzoate on children 's behaviour .*EFSA J,2008;660:1-53.*
- **Ève.G., 10 Additifs alimentaires à** .<http://www.canalvie.com/>.
- **Food standards agency., 2009**: Guidelines on approaches to the replacement of Tartrazine, Allura Red , Ponceau 4R, Quinolone Yellow ,Sunset Yellow and Carmoisine in food and beverages. *Food Standards Agency in Scotland 6th Floor St Magnus House uild Street Aberdeen AB11 6NJ*
- **Géraud C., 2008**: Le bilan neuropsychologique en Toxicologie neurocomportemental. (Hôpital Fernand Widal)
- **Guedri K., 2014**: Etude des perturbations neuro comportementales chez un modèle animal neuro biologiques et gonadectomisé . *Université Badji-Mokhtar Annaba.*

- **Guendouz M, Mehedi N, Zaoui C, Saidi D, Kheroua O., 2013** : Immune Response After Tartrazine Subchronic Ingestion in Swiss Albino Mice . Laboratory of Nutrition Physiology and Food Safety, *University of Oran. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- **Guendouz M., 2010** : Evaluation de la réponse immunitaire spécifique chez les souris swiss après l'ingestion de la tartrazine . mémoire de magister *université d'oran* .
- **Gouget C., 2009** : Additifs Alimentaires Danger .*Edition Chariot d'Or, Paris*.
- **Goeldner C ., 2008** : Contribution du système nociceptine /orphanine FQ aux fonctions mnésiques et émotionnelles associées à l'hippocampe. Thèse de doctorat *Université Louis Pasteur de Strasbourg* .
- **Guettari S, Benkhatou K., 2014** : élimination d'un mélange de colorants par les procédés d'oxydation avancée . *Université des Sciences et de la technologie d'Oran - « Mohamed Boudiaf » U.S.T.O.M.B*
- **Henry o., 2009** : Démence fronto-temporales . Hôpital E . Roux AP-HP-Limeil – Brevanne.
- **Hala M and Al-Shamrani S., 2013**: Protective action of vitamin C against mutagenic effects of synthetic food color tartrazine. Ain-Shams *University, Cairo, Egypt. African Journal of Pharmacy and Pharmacology*
- **Hayder H ,Utz Mueller et Andrew Bartholomaeus., 2011** : Examen des Réactions D'intolérance aux Aliments et aux Additifs Alimentaires. *Revue internationale d'analyse des risques alimentaires*.
- **Himri I, Bellahcen.S , Souana.F, Belmmeki F, Aziz M, Bnouham M, Zoheir J , Berkia Z, Mekhfi M , Saalaoui E., 2011** : A 90Dayoral ToxicityStudy of Tartrazine, a synthetic food dye, in wistar rats . *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- **Kamel M and Abeer H Abd El Razek., 2013**: Neurobehavioral alterations in male rats exposed to Sodium Benzoate . *Hygiene and Management, Cairo University, Cairo, Egypt. Life Science Journal 10(2):722-726*].

- **Kamel M. KHeba S. El-Iethey., 2011:** The Potential Health Hazard of Tartrazine and Levels of Hyperactivity, Anxiety-Like Symptoms, Depression and Anti-social behaviour in Rats. *Cairo University, Cairo, Egypt . Journal of America.*
- **Koutssef A., 2011 :** Etude de l'interaction entre stress chronique et polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans les processus émotionnels et cognitifs chez les souris : implication dans la maladie d'Alzheimer ?.Thèse de doctorat de *l'Université de Strasbourg en Neurosciences.*
- **Lamri N ., 2010 :** Elimination du colorant orange II en solution aqueuse, par voie photochimique et par absorption . Mémoire magister en chimie .*université mentouri de constantine.*
- **Lemlikchi W., 2012 :** élimination de la pollution des eaux industrielles par différentes procédés d'oxydation et de co-précipitation ; *université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.*
- **Laura J S, Thomas Kuczek, John R Burgess, Mateusz A Stochelski, L Eugene Arnold, and Leo Galland., 2013:** Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children . *Nutrition Reviews® Vol. 71(5):268–281.*
- **McCann et al., (2007) :** Assessment of the results of the study on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behavior . *Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavorings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) (EFSA-Q-2007-171).*
- **Manuel D1, 2, Thierry Buclin1, Jacques Diezi3 ., 2011 :** Additifs alimentaires et troubles de l'attention/hyperactivité chez l'enfant. Unité d'onco-hématologie pédiatrique DMCP CHUV 1011 Lausanne.
- **Mahrousa M Hassanane, Shenouda M Girgis* and Thanaa M T Shoman., 2014:** Assessment of Potential Mutagenic Effect of Colorant of Some Commercial Fruit Drinks in Mice . *National Research Centre, 12622 - Dokki, Cairo, Egypt. Nutrition and FoodSciences.*
- **Merrer J., 2009 :** Anatomie fonctionnelle du système nerveux Anatomie fonctionnelle du système nerveux. *Cours ESBS .*

- **Mehidi A., 2012** : La modification de l'activité enzymatique des disaccharidases et des dipeptidase après l'ingestion subchronique de tartrazine chez la souris swiss . *université d'oron ES-Sénia*.
- **Mehedi N, Mokrane N, Alami O, Soraya Ainad-Tabet, Chahinaize Zaoui, Omar Kheroua and Djamel Saidi ., 2013** : A thirteen week *ad libitum* administration toxicity study of tartrazine in Swiss mice . 1Laboratory of Physiology of Nutrition and Food Safety, *University of Oran,El Menaouer 31000 Oran, Algeria African Journal of Biotechnologie*.
- **MehediN,AinadTabet,S Mokrane,N Abdou,S Zaoui,C Kheroua,O.Saidi D., 2009**: Reproductive toxicology of tartrazine (FD and Cyelow N°5)in swiss albino mice . *Am J pharmacoll toxicol* ,4(4) P 130-135.
- **Missoun Fatiha ., 2010** : impact d'une intoxication au plomb au niveau hépatique, rénal et cérébral chez le rat wistar Jeune et adulte. Etude histologique, biochimique et Neurocomportementale .Laboratoire de Biochimie appliquée *Université d'Oran*.
- **Mokrane N., 2008** : Etude de la consommation subchronique de la tartrazine ,effet sur les paramètre hématologique biochimique sérique et eur la fertilité masculine chez les souris swiss .mémoire de magister *université d'oron ES-Sénia*.
- **Moutinho, ILD., Bertges, LC and Assis, RVC., 2007**: Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow n°5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. A Biology, Post-graduation Program, *Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, Campus Universitário, CEP 36036-330 Martelos, Juiz de Fora - MG, Brazil*.
- **Nemni A,GrimFled ., 2006** : Allergie alimentaire chez les enfants . service de pédiatrie, pneumologie et allergologie centre de l'asthme et des allergies Hopital d'enfants Arnard trousseau , 26 avenue de Pr arnold wetter , 75012 *université paris*.

- **Nizar I., 2009** : Etude de l'oxydation de différents composé phénoliques par la lccase Myceliophthora thermohila :application à la fonction nalisation du chitinase. *INPL Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industrie Alimentaire ecole Doctorale Ressources Procédés Produit Environnement* . p 46
- **OCDE., 2002** : Comprendre le cerveau : vers une nouvelle sciences de l'apprentissage , *Edition de L'OCDE* ,2,RUE André –pascal ,75775 Paris cedex 16,France.
- **OCDE., 2007** : Comprendre le cerveau : naissance d'une science de l'apprentissage . (CFC) .20, rue des grandes –Augustins , 75006 Paris , France .
- **Oubagha Noura., 2011** : Decontamination des eaux Contenant les colorants textiles et les adjuvantspar des materiaux naturels et synthetique. *universite Mouloud Mammeri Tizi Ouzou*.
- **OMS ., 1958** : Methode d'essai toxicologique des additifs alimentaires .Deuxième du comité mixte FAO /OMS d'experts des additifs alimentaires .Organisation Mondiale de la Santé serie de rapports teqniques N°144 ,*Palais des nations Genève* .
- **Pasupathy A, S Nirmala, P Sakthivel G Abirami and M Raja., 2014:** Tartrazine Dye as a Novel Corrosion Inhibitor for Zinc Metal in Acid Solutions, *International Journal of Scientific and Research Publications*.
- **Pottering H.G et B. Le maire., 2008** : Règlement (CE) No 1333/2008 du parlement européen et du conseil , 2008 ,sur les additifs alimentaires. *Journal officiel de l'Union européenne*.
- **Ron Walker., 2004:** Les additifs alimentaires .EUFIC Reviu school of biological sciences, *university of Surrey ,U.K*.
- **SABNIS R W., 2010:** Handbook of biological dyes and stains synthesis and industrial. Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 kver Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-601 1.P555.

- **Swaroop V. R., D. Dinesh Roy and T. Vijayakumar., 2011:** Genotoxicity of Synthetic Food Colorants. School of Environmental Sciences, *Mahatma Gandhi University, Kottayam, Kerala 686560, India. Journal of Food Science and Engineering.*
- **Seddi N ., 2012 :** Communication relative au decret executif sur les additifs alimentaires .**Journée d'étude sur les additifs alimentaire sous la directeur de la normalis ation des produits alimentaires (DOC,DGROA) .**
- **Sayar. S , Ozdemir Yuksel., 1996 :** Determination of ponceau 4R and Tartarazine in varios food samples by derivative spectrophotometric methods.*university of Mersin 33160ciftlik, Mersin-TURKEY.*
- **Tanaka.T., 2005:** Reproductive and neurobehavioural toxicity study of tartrazine administered to mice in the diet . *Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, 3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japa .*
- **Tehrany A.E et de C. Gaiani ., 2008 :** Les additifs alimentaires le meilleur et le pire... . ENSAIA .P4-15
- **Thillay A., 2003 :** Urticaire à la tartrazine : une tarte à la crème ?. Department of Medical Clinic, Immunology and Infectious Diseases, Section of Allergy And Clinical Immunology, *University of Bari, Bari, Italy.*
- **Werner J. Pichler, Arthur Helbling et Barbara Ballmer-Weber ., 2011:** Allergie et intolérance alimentaires *Edition : Fondation aha! Centre d'Allergie Suisse Scheibenstrasse 20, 3014 Berne .*

▪ **Livre:**

- **Lachaux J.P., 2011** : Le cerveau attentif .15 rue Soufflot 75007 Paris P361-364.
- **Zimmer A.C., 2008** : Polluants chimiques : Enfant en danger, les gestes qui sauvent... *Les éditions de l'atelier /Edition ouvrières, Paris, 2008 .P182*

▪ **Site :**

- [Action additive.com](http://Actionadditive.com)
- [Web additifs.com](http://Webadditifs.com)
- [Dangereux .fr](http://Dangereux.fr)
- [www .santé pratique.com](http://www.santépratique.com)
- [BIOSEB. Com](http://BIOSEB.Com) ⇨ Test Neurocomportement in vivo search instrument