

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة مولاي الطاهر، سعيدة
Université MOULAY Tahar, Saida



N° d'Ordre

كلية العلوم
Faculté des Sciences
قسم البيولوجيا
Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

EnSciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

Etude prophylactique de l'administration de *Syzygiumaromaticum*(clou de girofle) et *Mentha spicata* (la menthe) sur des rats wistar adultes intoxiqué par l'ochratoxine a étude biochimique et histologique

Présenté par :

- Mme : REFFAS Hadja Nebia Khoulood

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

Président	Mr. SLIMANI Miloud	Pr Université UMTS
Examineur	Mme. ZIANI Kadour	MCA Université UMTS
Rapporteur	Mr. ADLIL DJALLEL EDDINE HOUARI	MCB Université UMTS
Co-Rapporteur	Mr. BRAHMI MUSTAPHA	MCB Université UAZR

Année universitaire 2021/2022

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes parents pour leur aide et encouragement tout au long de la réalisation de ce mémoire.

A Mes amies et mes frères et sœur Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remerciera Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail. En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrant Mr: **ADLI DJALLEL EDDINE**, Et Co-encadreur Mr: **BRAHMI MUSTAPHA** De sa précieuse conseil et son aide durant toute la période du travail , aussi les membres de jury : **SLIMANI MILOUD , ZIANI KADOUR , ADLI DJALLEL EDDINE.**

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

****REFFAS HADJA NEBIA KHOULOUDE****

Liste des abréviations

Aflatoxins (**AFS**)
Ochratoxin A (**OTA**)
Fumonisins (**FBS**)
Déoxynivalénol (**DON**)
Zéaraléone (**ZEA**)
aspergillose pulmonaire invasive (**IPA**)
chronique l'aspergillose pulmonaire (**APC**)
high performance liquid chromatography (**HPLC**)
liquid chromatography-mass spectrometry (**LC-MS / MS**)
gas chromatography(**GC**)
gas chromatography-mass spectrometry (**GC-MS**)
thin layer chromatography (**TLC**)
L'ochratoxine A (**OTA**)
l'Ochratoxine B (**OTB**)
l'ochratoxine C (**OTC**)
polycetone synthase (**PKS**)
espèces réactives de l'oxygène (**ROS**)
citrinine(**CTN**)
Hazard Analysis of Critical Control Points (**HACCP**)
huiles essentielles (**HE**)
huiles essentielles de menthe (**HEM**)
huiles essentielles de clou (**HEC**)
rat intoxiqué traité par menthe (**ITM**)
rat intoxiqué traité par le clou (**ITC**)
Glucose oxydase (**GOD**)
le peroxyde d'hydrogène (**H₂O₂**)
Peroxydase (**POD**)
Hypochlorite (**NaClO**)
Ammonium (**NH⁴⁺**)

Dioxyde de carbone (**CO₂**)
L'aspartate aminotransférase (**ASAT**) (**TGO**)
L'alanine aminotransférase (**ALAT**) (**TGP**)
Phosphatase alcaline (**PAL**)
Triglycérides (**TG**)
Cholestérol (**CT**)
Hémoglobine (**Hb**)
Hématocrite (**Hte**)
Volume globulaire moyen (**VGM**)
Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (**CCMH**)
Formule de numérotation sanguine (**FNS**)
Globule blanc (**GB**)
Globule rouge(**GR**)
hémoglobine(**HGB**)
Plaquettes (**PLT**)
Poids final (**FBW**)
Taux de croissance spécifique (**SGR**)
Taux de conversion alimentaire (**FCR**)
Phosphoénol pyruvate carboxykinase (**PEPCK**)
Néphropathie endémique des Balkans (**NEB**)
Aspartame aminotransférase(**TGO**)
Alanine aminotransférase(**TGP**)
Créatinine (**CREA**)
Mean corpuscular volume (**MCV**)
Mean corpuscular hemoglobin (**MCH**)
Melanin macrophage centers (**MMCs**)
Pattern recognition receptor (**PRR**)
Tumor necrosis factor (**TNF**)
Tubule contourné proximal (**PCT**)
Streptozotocine (**STZ**)

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes espèces des champignons producteurs d'OTA.....	15
Tableau 2: Pratiques et conditions influençant les teneurs de l'OTA dans les fruits et les grains.....	25
Tableau 3 : Classification botanique de <i>Mentha spicata</i> L	39
Tableau 4 : classification taxonomique de <i>Syzygium Aromaticum</i>	47
Tableau 5 : composées phytochimique de <i>Syzygium Aromaticum</i>	49
Tableau 6: Evaluation des paramètres pondéraux des rats témoins, OTA , et traité par HEC.....	66
Tableau 7 : Evaluation des paramètres pondéraux des rats témoins, OTA , et traité par HEM.....	66
Tableau 8: Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats.....	82
Tableau 9: Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats.....	83

Liste des figures

Figure 1. Globale mycotoxines en differentes régions.....	7
Figure 2 : forme générale d'une Aspergillus	8
Figure 3 : structure cristale des résidus d'une Aspergillus.....	8
Figure 4 : structure chimique des Aspergillus.....	9
Figure 5 : Carte de l'Algérie montrant les 20 provinces.....	9
Figure 6 : structure chimique de certain type de fusarium.....	10
Figure 7 : structure d'un penicillium et ponds disulfure montrant la thermostabilité des penicillium.....	11
Figure8 : structure chimique des ochratoxines A ,B,et C.....	17
Figure 9: Schéma montrant la voie de biosynthèse de l'OTA	18
Figure10 :Illustration des principaux facteurs interagissant influençant l'écophysiologie fongique dans les produits de charcuterie.....	20
Figure 11 : Diagramme schématique des mécanismes proposés de la cytotoxicité induite par l'OTA et de la reprogrammation du métabolisme	24
Figure 12 : Principe de la technique d'hydro-distillation	34
Figure 13 :Principe de la technique d'hydro-distillation.....	34
Figure 14 : image montre une huile essentielle préparée	35
Figure15: montage d'extraction assistée par micro-onde	35
Figure 16 : feuille de mentha spicata	44
Figure 17 : plante de Syzygium Aromaticum	46
Figure 18 : structure chimique de l'eugénol	49
Figure 19 : Mentha .Sfrait.La menthe verte broyé.....	53
Figure 20 : les bourgeons de clou de girofle/la poudre de clou de girofle.....	54
Figure 21: un Diagramme qui résume la Chronologie du protocole expérimental.	57
Figure 22 : Le dosage de la glycémie chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	67
Figure 23 : Le dosage de la glycémie chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	68
Figure 24: Le dosage de l'urée chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	68
Figure 25: Le dosage de l'urée chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	69
Figure 26 : Le dosage de créa chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	69

Figure 27:Le dosage de créa chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	70
Figure 25 :Le dosage de l'Acide urique chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	70
Figure 26:Le dosage de l'Acide urique chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA,	71
Figure 27 :Le dosage de bilirubine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	72
Figure 28:Le dosage de bilirubine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	72
Figure 29 :Le dosage du PAL chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA..	73
Figure 30 :Le dosage du PAL chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA..	73
Figure 31 :Le dosage de l'Albumine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	74
Figure 32 :Le dosage de l'Albumine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	74
Figure 33:Le dosage du cholestérol chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	75
Figure 34:Le dosage du cholestérol chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	75
Figure 35:Le dosage des Triglycérides chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	76
Figure 36 :Le dosage des Triglycérides chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	76
Figure 37:Le dosage des TGO chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	77
Figure 38 :Le dosage des TGO chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA.....	77
Figure 39 :Le dosage des TGP chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA	78
Figure 40:Le dosage des TGP chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA....	78
Figure 41 : Des frottis sanguins ont été observés à un grand grossissement ($\times 100$)...	79
Figure 42 : Des frottis sanguins ont été observés à un grand grossissement ($\times 100$)	80
Figure 43 : frottis sanguins par microscope avec un grossissement 100.....	80
Figure 44 : frottis sanguins (observation microscopique grossissement 100) des rats intoxiqués pat le HEC (une simple correction).....	81
Figure 45 : frottis sanguins (observation microscopique grossissement 100) des rats intoxiqués traités par le HEM (effet efficace , une forte correction des anomalies)	81

Figure 46 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux.....	84
Figure 47 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E	85
Figure 48 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E.	86
Figure 49 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E	87
figure 31 : Photomicrographie de lésions tissulaires hépatiques, H&E	88

Résumé

Notre travail a porté sur l'impact de l'intoxication à l'OTA sur le fonctionnement de différents organes (foie, rein et Os (jambes)), chez les rats wistar adultes, A cet effet l'objectif de cette étude est d'évaluer les modifications induites par cette intoxication en employant plusieurs approches ; biochimiques, hématologiques, et histologiques chez les rats adultes qui ont été exposés à des concentrations de 289 µg/kg toutes les 48 h (12 doses) par voie intra-péritonéale. Ainsi que testé l'efficacité de l'huile essentielle de la *Mentha spicata* et de *S. aromaticum* à rétablir ou non ces effets néfastes en traitant les rats préalablement exposés à l'OTA par une dose journalière d'injection intra-péritonéale de 0.1 ml HE(M/C)/kg durant une période de 15 jours. En effet, cette exposition à l'OTA a permis d'enregistrer une réduction importante dans le poids corporel, et une augmentation dans les poids des différents organes étudiés (foie, rein et l'Os). Ainsi a provoqué une variation des paramètres biochimiques notamment les bio-marqueurs hépatiques et rénaux. D'autre part, une hyperglycémie a été signalée chez les rats exposés à l'OTA comparé à ceux des témoins. Dans le même contexte, les résultats montrent une augmentation significative des bio-marqueurs hépatiques et rénaux ainsi que les paramètres lipidiques (cholestérol et triglycérides) chez les rats intoxiqués. De plus, les résultats hématologiques montrent une augmentation significative des hématies, des globules blancs et hémoglobine chez les rats intoxiqués par rapport aux témoins. L'étude histologique entreprise a montré des nécroses, thrombocytoses et hypertrophies au niveau hépatique et rénal. En revanche, l'administration de l'huile essentielle de *M. spicata* et *S. aromaticum* à une dose de 0,1 ml/kg pendant une durée de 2 semaines à des rats préalablement exposés à l'OTA, a permis d'observer un regain de poids corporel et le poids des organes (foie, Os et rein). De plus, Les résultats des dosages biochimiques rénaux (urée, créatinine) et hépatique (TGO, TGP, PAL, albumine, cholestérol totale et triglycéride) montrent une régulation des valeurs suite à l'administration de HEM et HEC comparativement avec ceux des rats exposés à l'OTA. Par ailleurs, l'étude histologique entreprise a illustré une nette amélioration de l'architecture tissulaire hépatique et rénal chez les rats intoxiqués et traités par l'huile ce qui justifie la grande importance de la *Mentha spicata* et de *Syzygium aromaticum* dans la médecine traditionnelle et ces vertus thérapeutiques.

Mots clés : Ochratoxine A, huiles essentielles, *Syzygium aromaticum*, *Mentha spicata*, foie, rein, Os.

Abstract

Our work focused on the impact of OTA poisoning on the functioning of different organs (liver, kidney and bone (leg)), in wistar adults rats. To this end, the objective of this study is to assess the changes induced by this intoxication using several approaches; biochemical, hematological, and histological in adult rats exposed to concentrations of 289ug/kg every 48 hours (12 doses) intraperitoneally. As well as tested the effectiveness of the essential oil of *Mentha spicata* and *S. aromaticum* to restore or not these harmful effects by treating rats previously exposed to OTA by a daily dose of intraperitoneal injection of 0.1 ml HE (M/C)/kg for a period of 15 days. Indeed, this exposure to OTA made it possible to record a significant reduction in body weight, and an increase in the weights of the various organs studied (liver, kidney and bone). Thus caused a variation of biochemical parameters including hepatic and renal biomarkers. On the other hand, hyperglycemia was reported in OTA-exposed rats compared to controls. In the same context, the results show a significant increase in liver and kidney biomarkers as well as lipid parameters (cholesterol and triglycerides) in poisoned rats. moreover, the hematological results show a significant increase in red blood cells, white blood cells and hemoglobin in the poisoned rats compared to the controls. the histological study undertaken showed necrosis, thrombocytosis and hypertrophy in the liver and kidneys. On the other hand, the administration of the essential oil of *M. spicata* and *S. aromaticum* at a dose of 0.1 ml/kg for a period of 2 weeks to rats previously exposed to OTA, made it possible to observe increased body weight and organ weight (liver, bone and kidney). In addition, the results of renal (urea, creatinine) and hepatic (TGO, TGP, PAL, albumin, total cholesterol and triglyceride) biochemical assays show a regulation of values following the administration of HEM and HEC compared with those of exposed rats. at the OTA. In addition, the histological study undertaken illustrated a clear improvement in hepatic and renal tissue architecture in rats poisoned and treated with the oil, which justifies the great importance of *Mentha spicata* and *Syzygium aromaticum* in traditional medicine and these therapeutic virtues

Keywords: Ochratoxin A, essential oils , , *Syzygium aromaticum* , *Mentha spicata* , liver , kidney , bone.

ركز عملنا على تأثير تسمم OTA على عمل الأعضاء المختلفة (الكبد والكلية والعظام (الورك) لدى الفئران البالغة wistar، ولهذه الغاية فإن الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التغيرات التي يسببها هذا التسمم باستخدام عدة طرق بيوكيميائية وتحليل مكونات الدم والأنسجة في الفئران البالغة المعرضة لتركيزات 28g ميكروغرام / كغ كل 48 ساعة (12 جرعة) داخل الصفاق، بالإضافة إلى اختبار فعالية الزيت العطري من *Mentha spicata* و *S. aromaticum* لاستعادة أو عدم استعادة هذه الآثار الضارة عن طريق معالجة الفئران التي تبت سابقاً لـ OTA بجرعة يومية من الحقن داخل الصفاق 0.1 مل من (HE M / C) /كجم خلال فترة 15 يوماً. وبالفعل فإن هذا التعرض لـ OTA جعل من الممكن تسجيل انخفاض في وزن الجسم وزيادة في أوزان الأعضاء المختلفة المدروسة (الكبد والكلية).

وبالتالي تسبب في تباين في المؤشرات البيوكيميائية بما في ذلك المؤشرات الحيوية الكبدية والكلية من ناحية أخرى، تم تسجيل ارتفاع السكر في الدم في الفئران المعرضة لـ OTA مقارنة بالشواهد في نفس السياق، أظهرت النتائج زيادة ملحوظة في المؤشرات الحيوية للكبد والكلية وكذلك مؤشرات الدهون (الكوليسترول والدهون الثلاثية) في الفئران المصابة بالتسمم، إضافة إلى ذلك أظهرت نتائج أمراض الدم زيادة معتبرة في خلايا الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء والهيموجلوبين في الفئران المسمومة مقارنة بالشواهد، كما أظهرت الدراسة النسيجية وجود نخر وكثرة الصفائح وتضخم في الكبد والكلية، ومن ناحية أخرى فإن إعطاء الزيت الأساسي لـ *S. aromaticum* *M. spicata* بجرعة 0.1 مل / كجم لمدة أسبوعين التي تعرضت سابقاً لـ OTA، جعل من الممكن ملاحظة زيادة وزن الجسم والعضو (الكبد والكلية والعظام) بالإضافة إلى ذلك تظهر نتائج الاختبارات البيوكيميائية الكلوية (اليوريا، الكرياتينين) والكبد (TGO، TGP، PAL، الألبومين، الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية) تعديل لقيم المؤشرات السة بعد إعطاء HEM و HEC مقارنةً بتلك الخاصة بالفئران المعرضة لـ OTA. بالإضافة إلى ذلك أوضحت الدراسة النسيجية التي تم إجراؤها تحسناً واضحاً في بنية الأنسجة الكبدية والكلوية في الفئران التي تعرضت للتسمم والمعالجة بالزيت، مما يبرر الأهمية الكبيرة لعنصر النعناع البني والقرنفل في الطب التقليدي وهذه الفضائل العلاجية.

الكلمات المفتاحية: أوكراتوكسين " "، الزيوت الأساسية، النعناع، القرنفل، الكبد، الكلية، العظم.

Table des matières

○ Dédicaces	-
○ Remerciements	-
○ Liste des abréviations	I
○ Liste des tableaux	III
○ Liste des figures	IV
○ Résumé	VII
○ Abstract	VIII
○	IX
○ Table des matières	X
● Introduction	1
Partie II. Synthèse bibliographique	
Chapitre 1 Généralité sur les mycotoxines	
1-Définition	6
2- Les différentes et importantes mycotoxines	7
3-Production des mycotoxines :	7
3-1 Aspergillus	7
3-1-1 structure	8
3-2 Fusarium	9
3-2-1 localisation	9
3-3 penicillium	10
3-3-1 structure	11
4-les aliments qui sont généralement contaminés par les mycotoxines	11
5-les techniques abondantes de détection des mycotoxines	12
Chapitre 2: Ochratoxine A	
1-généralité sur les ochratoxines	14
1-1 découverte de l'ochratoxines A	14
1-2 champignons productrices de l'ochratoxines	14
2-l'ochratoxine A	15
2-1 définition	15
2-2 origine et structure	16
2-3 production de l'OTA	17
2-4 Enzymes de biosynthèse de l'OTA chez A. carbonarius :	18
2-4-1 Polykétides Synthases de l'OTA	18
2-4-2 Halogénase/chloroperoxydase	19
2-4-3 Peptides Synthases Non Ribosomiques (NRPS)	19
2-5 les Gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'OTA chez A. carbonarius	19
2-6 présence dans les aliments	19
2-7 Contamination par l'OTA de l'ensemble de la chaîne alimentaire	19
2-8 Toxicité de l'OTA	21
2-8 -1 Néphrotoxicité.	21
2-8-1-1 Niveau d'OTA dans le sérum de patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale chronique	21
2-8-2 Carcinogénicité	21
2-8-3 Mutagénicité de l'OTA	21
2-8-4 Formation d'adduits à l'ADN	22
2-8-5 hépatotoxicité	22
2-8-5-1 Effet hépatotoxique de l'ochratoxine A et de la citrinine ,seuls et en association, et effet protecteur de la vitamine E : étude in vitro sur cellule HepG	22
2-8- 6 Métabolisme	23

2-8-7 Moyen de lutte contre l'ochratoxine	24
2-8-7-1 bonnes pratiques agricoles	24
2-8-7-2 avant le stockage	24
2-8-7-3 durant et après la récolte	24
2-8-7-4 méthode chimique	26
2-8-7-5 méthode physique	26
2-8-7-6 <i>Les extraits naturels de plantes : huiles essentielles et composés phénolique</i>	26
2-8-7-7 Bio-control par des souches bactériennes	26
Chapitre 3: Huiles essentielles	
1-Introduction	29
2-Aromathérapie	29
3- Huiles essentielles et aromes	29
4- Huiles essentielles	30
4-1 composition	30
4-2 Huiles essentielles et leurs constituants comme anti-microbiens	31
4-3 le mécanisme d'action des HE	31
4-5 les facteurs déterminant la qualité d'une huile	32
4-6 la partie de la plante utilisée	32
4-7 propriétés physico-chimiques des HE	32
4-6-1 état physique	32
4-6-2 la solubilité	32
4-6-3 la couleur	33
4-6-4 localisation	33
4-6-5 caractères chimiques	33
4-6-6 caractères physiques	33
4-7 Méthodes d'extraction des HE	33
4-7-1 Entraînement à la vapeur	33
4-7-2 Hydro-distillation	33
4-7-3 Hydro-diffusion	35
4-7-4 Extraction assistée par micro-ondes	35
4-8 Condition de conservation de stockage des HE	36
4-9 Voies d'utilisation des HE	36
4-9-1 voie cutanée	36
4-9-2 voie orale	36
4-10 Application	36
5-Mentha Spicata	37
5-1 Définition	37
5-2 Origine	38
5-3 Description	38
5-4 Classification	39
5-5 Caractéristiques et composition chimique de l'huile de menthe	39
5-6 Principe actif	40
5-7 Utilisation de la menthe verte	40
5-7-1 Cuisine	40
5-7-2 thérapies	40
5-7-3 cosmétique	40
5-8 Intérêts de menthe	41
5-8-1 Activité anti-oxydante	41
5-8-2 Activité anti-inflammatoire	42
5-8-3 Activité cytotoxique et anticancéreuse	42
5-8-4 Activité antivirale	42
5-8-5 Activité antibactérienne et fongique	43

5-9 Toxicité de menthe	43
Chapitre 4 : Syzygium Aromaticum :	
1-définition	46
2- Classification	47
3- la plupart composantes bioactives de Syzygium Aromaticum	47
4- Aux extraits de Syzygium Aromaticum	47
4-1- la quercétine	47
4-2- la quercitrine	48
4-3- la kaempféol	48
4-4- Acide Chlorogénique	48
4-5- l'acides caféique	48
5-Huile essentielle du Syzygium Aromaticum	48
6- caractère de cette huile	49
7- Application	50
7-1- Activité antimicrobienne	50
7-2- Activité anti-inflammatoire	50
7-3- activité antioxydante	50
7-4- Activité antitumorale	50
7-5- Activité Analgésique	50
7-6- Propriétés hépatoprotectrice	51
Matériel et méthodes :	
1. Matériels biologiques :	53
1.1. Matériel végétal:	53
La menthe verte (mentha spicata)	53
Le clou de girofle (syzygium aromaticum)	53
2.2. Extraction des huiles essentielles :	54
a. L'extraction de l'huile essentielle de Mentha spicata	54
b. L'extraction d'huile essentielle de Syzygium aromaticum :	55
2. La conservation des huiles essentielles :	55
3. Détermination de rendement des deux huiles essentielles :	55
4. Animaux d'expérimentation :	55
4.1. LA répartition des groupes :	56
5. Sacrifice:	58
6. Evaluation de poids corporel et poids des organes (Rein, Foie, Os)	58
7. Observation macroscopique :	58
8. Tests biochimiques :	58
8.1. Dosage de la glycémie :	58
8-2-Exploration de la fonction rénale :	59
8-2-1. Dosage de l'urémie :	59
8-2-2. Dosage de la créatinine :	59
8-2-3 Dosage de la bilirubine :	60
8-2-4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL) :	60
8-2-5 Dosage des triglycérides :	60
8-2-6. Dosage de Cholestérol :	60
8-2-7 . Dosage de l'albumine :	61
8-3- Étude hématologique :	61
9- Etude histologique des organes (Foie-Rein) :	61
9-1. Fixation :	61
9-2. Inclusion (circulation) :	62
9-3 Coupe : étalement des coupes et coloration :	62

Resultants et interpretation:	
1. Le rendement en l'huile essentielle :	65
1-1-Syzygium Aromaticum :	65
1-2- Mentha Spicata :	65
2- Effet de l'OTA et du Syzygium Aromaticum et la Mentha Spicata sur le poids corporel et les organes :	65
2-1-effet de l'OTA	65
3- tests biochimiques	67
3-2-. Dosage de glycémie :	67
3-3-. Fonction rénale :	68
3-4- Exploration de la fonction hépatique :	71
4- étude hématologique :	79
4-1 frottis sanguin :	79
4-2-FNS :	82
5- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale des organes :	83
5-1- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale des reins :	83
5-2- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale de foie :	87
5-3-Discussion OTA :	89
5-3-1-Le rendement de l'huile essentielle	90
5-3-2- Effet de l'Ochratoxine A sur la croissance des rats	90
5-3-3-effets de l'OTA sur les paramètres biochimiques et hématologiques :	92
5-3-4-Impact de l'huile essentiel de la Menthe sur les paramètres biochimiques :	100
5-3-5-impact de l'huile essentiel de Syzygium Aromaticum :	101
• Conclusion	104
• Références bibliographiques	107

PARTIE I. INTRODUCTION

Introduction

Notre époque a connu une nette évolution de la proportion et la présence des contaminants naturels; notamment ce qui affectent les espèces végétaux et surtout les contaminants organiques et biologiques ces derniers agissent négativement comme polluants de l'eau ,sol ...etc. contaminent à la suite la chaine alimentaire , arrivent à la consommation animale et touchent l'homme; des chercheurs ont essayé de connaître les causes , les conséquences et les moyens de lutte de ces contaminants (**Jain et al ;2018**)

Les mycotoxines sont des contaminants naturels alimentaires tels que les céréales ,thé, café et les produits des animaux comme la viande (**Di Stefano et al., 2015; Koszegi " and Poor, ' 2016; Malir et al., 2016**). Ces toxines sont produites généralement par des espèces fongiques comme *Aspergillus*, *Fusarium*, et *Penicillium* ,provoquent des troubles dans la chaine alimentaire (**Caado et al;2018**) , causant des foies des infections non réversibles, non transférables et non héréditaires , des troubles immunitaires et parmi les causes favorisant l'existence de ces toxines est le changement climatique . Elles sont des contaminants ubiquitaires et présentes dans la majorité des aliments végétaux

Parmi les mycotoxines les plus abondantes , on représente l'ochratoxine A (OTA) qui est une mycotoxine très puissante synthétisée par des *Aspergillus* et *Penicillium* , la première extraction était depuis *Penicillium verrucosum*(**Malir et al;2016**); Elle est constituée d'une molécule de 3-méthyl-5-chloro-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarine liée par une liaison peptidique, au niveau de son groupement carboxyle en C7, au groupement amine de la L-β-phénylalanine(**Reng et al;2021**) ,possède une forte solubilité , affinité avec le sang ,une thermo stabilité , conduisant à la naissance de différentes toxicité (hépatotoxicité , néphrotoxicité ,immunotoxicité ...etc.) donnant des troubles de l'organisme (**Bui-Klimke et al ;2015**)

Pour lutter contre cette mycotoxine ,on a la notion de la phytothérapie à l'aide des substances de nature végétale à partir des composants

phénoliques après une extraction de ses huiles essentiels (**Ullah et al ;2012**) on distinguant le *Syzygium aromaticum* comme un antibiotique naturel , va favorisé l'inhibition de la croissance des mycotoxines c'est une forte plante médicinale qui agit au différent tissues, sang et organes , et la *Mentha spicata* qui donne l'excellente thérapie pour des dangereux pathogènes (**Kedia et al ;2014**) elle est activée dans tous les parties du corps comme un correcteur antifongique.(**Brahmi et al ;2021**)

A la lumière de ces donnée notre objectif est visé à étudier les effets thérapeutiques des huiles essentielle de *Suzygium aromaticum* et *Mentha spicata* chez les rats wistar adultes intoxiqué par ochratoxine A selon trois approches : hémato-biochimique et histologique.

PARTIE II. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

APHIQUE

Chapitre 1

Généralité sur les mycotoxines

1-Définition

2- Les différentes et importantes mycotoxines :

3-Production des mycotoxines :

3-1 Aspergillus

3-1-1 structure

3-2 Fusarium

3-2-1 localisation

3-2-2 structure

3-3 penicillium

3-3-1 structure

4-les aliments qui sont généralement contaminés par les mycotoxines :

5-les techniques abondantes de détection des mycotoxines :

1-Définition :

Les mycotoxines sont des petites métabolites secondaires produites par des champignons filamenteux (*Alisaac et al., 2019; Pickova et al., 2021*)

La théorie des mycotoxines a mis en place depuis long temps , car il représente la source la plus abondante et néfaste lors de contamination ,il est très toxique à la santé humaine et animale (*Al-Jaal et al., 2019; Journal Pre-proof 2 46 Ayelign and Saeger, 2020*).

Malgré qu'on bien avancé à la technologie mais dés maintenant y'a pas des études fiables et efficaces pour la détection ou la lutte contre ces mycotoxines par contre ils ont subit des développement au cours du temps et aux contaminations (*Schelstraete et 51 al., 2020; Shephard, 2016*)

Ces derniers existent un long temps c'est parce que ils possèdent des propriétés physico-chimiques plus stables et développées (*Qin et al., 2020*).

Ils contaminent les aliments et pus particulièrement les céréales et les substances d'origine animale (*Pitt and Miller, 2016*)

Ils sont parmi les facteurs responsables de la pollution de sol , eau ... (*Hka et al., 2020*).

2-Les différentes et importantes mycotoxines :

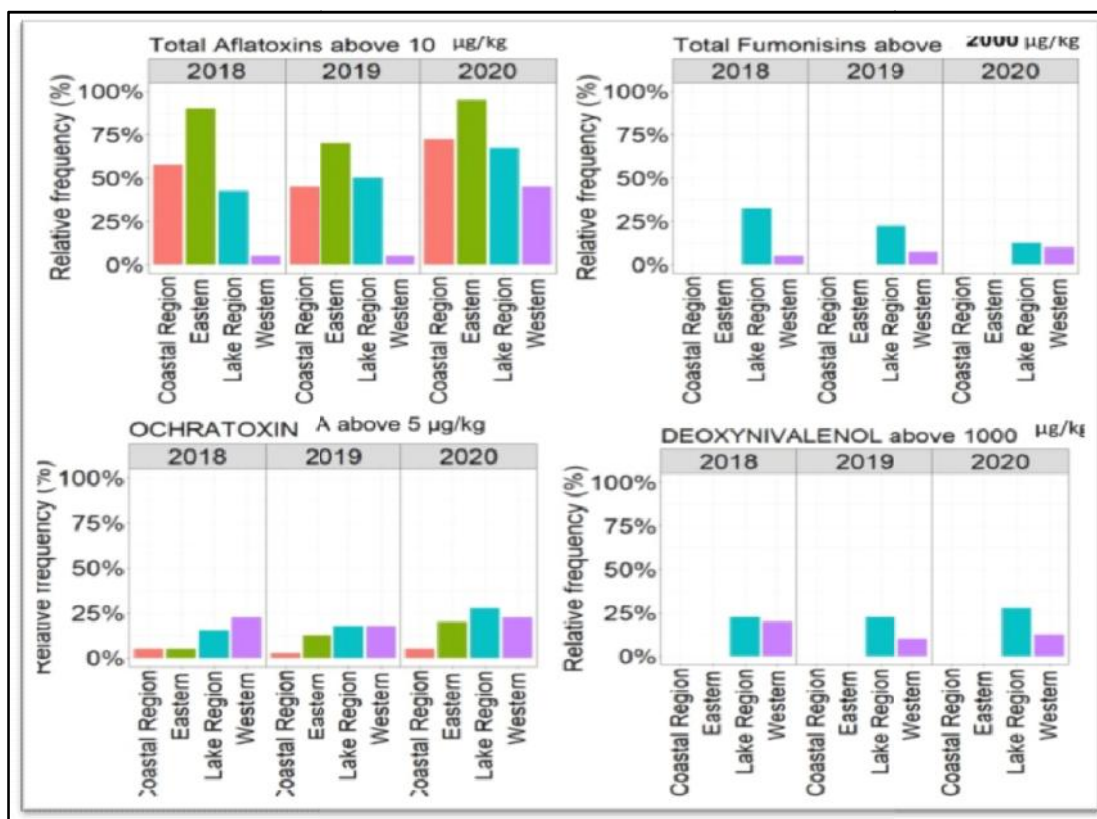


Figure 1. Globale mycotoxines en différentes régions (Gruber-Dorninger et al., 2019; 66 Yang et al., 2020)

3-Production des mycotoxines :

La plupart des mycotoxines contaminantes synthétisées par *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* (Gruber-Dorninger et al., 2019), donnant plusieurs types : des aflatoxines (AFS), ochratoxine A (OTA), fumonisines (FBS), (DON), et ZEA (Rai et al., 2020)

3-1 – *Aspergillus* :

Sont des espèces de champignons saprophytes présentes dans l'air, sol et légumes, Les maladies dues à Les espèces d'*Aspergillus* englobent un large éventail de maladies humaines d'aspergillose cutanée, sinusite, endophtalmie, pulmonaire aspergillose, à l'allergie. Parmi ces maladies, l'aspergillose pulmonaire est la plus importante sur le plan clinique. Ils vont de aspergillose pulmonaire invasive (IPA), bronchite à *Aspergillus*, chronique l'aspergillose pulmonaire (APC), un aspergillome simple à

l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) (Kai-Ming Changa ,et al ; 2022 , Kosmidis C , et al ; 2015)

3-1-1- structure :

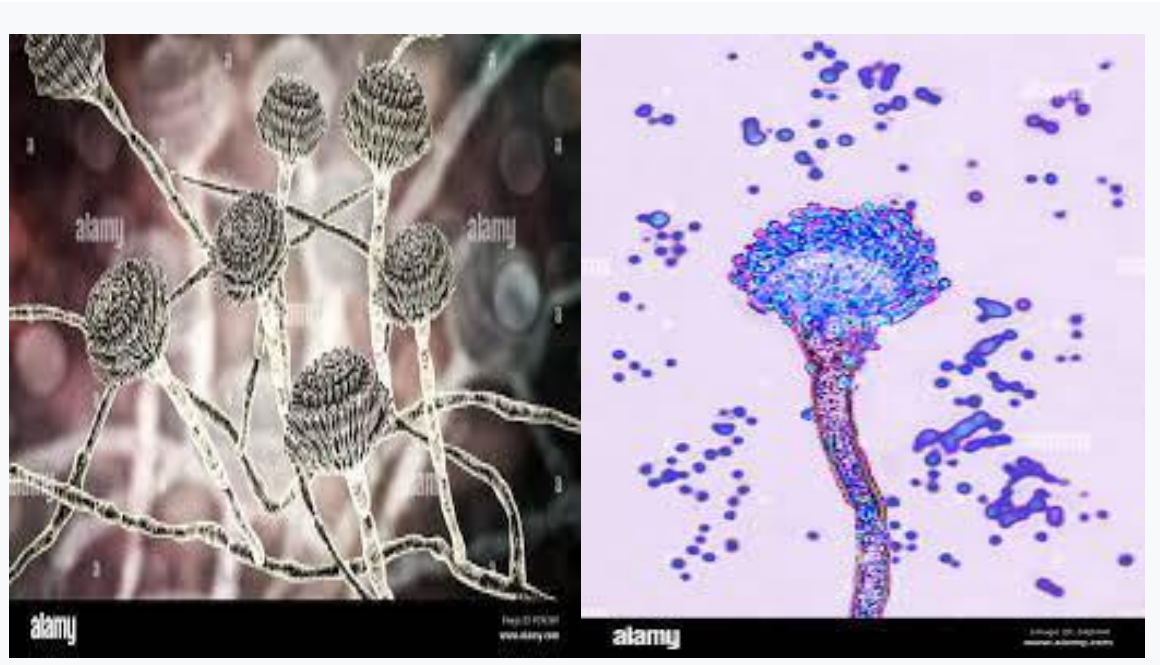


Figure 2 : forme générale d'une Aspergillus (Kai-Ming Changa ,et al ; 2022)

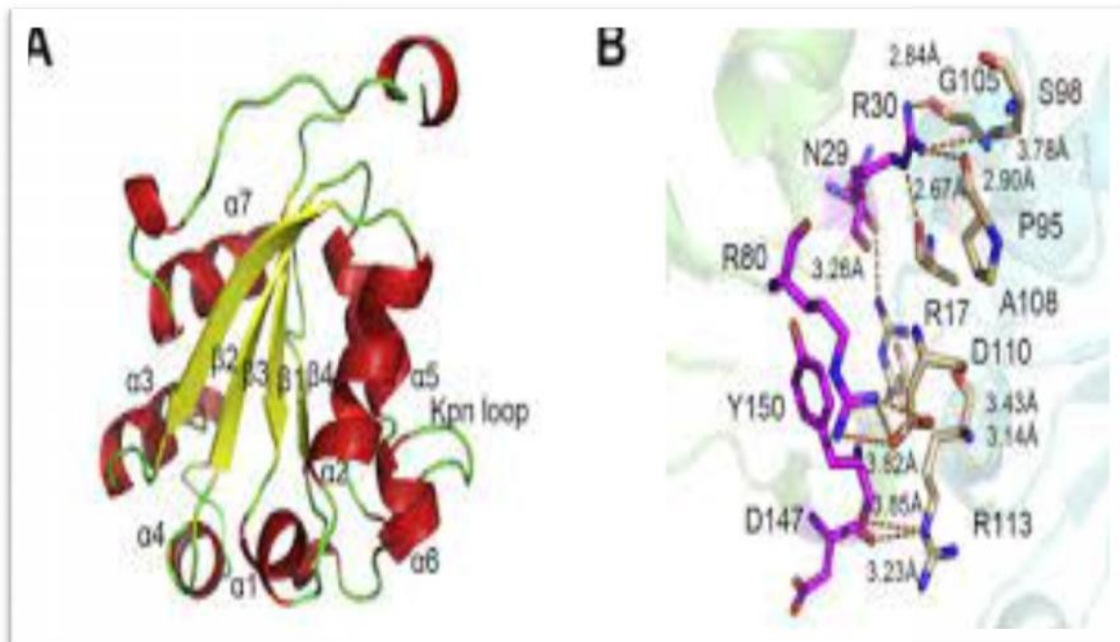


Figure 3 : structure cristale des résidus d'une Aspergillus (Yingsong Hu a et al ; 2019)

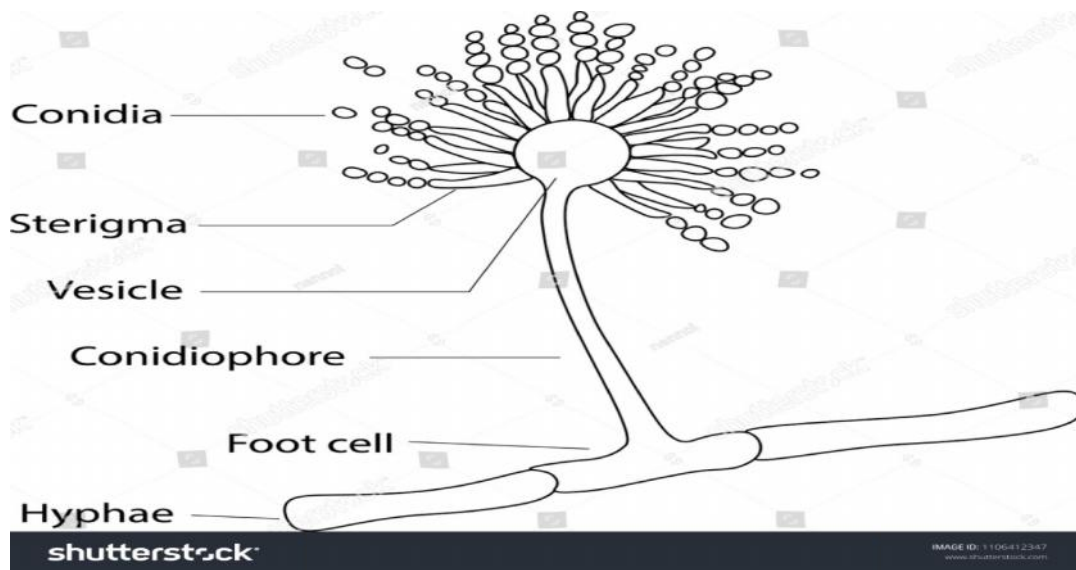


Figure 4 : structure chimique des Aspergillus (G. DESOUBEAUX et J. CHANDENIER ; 2010)

3-2- Fusarium :

Représente l'espèce la plus abondante surtout au domaine d'agriculture donc c'est une phytopathogène , responsable de plusieurs problèmes du sol , perte de qualité des fruits et des légumes (Weibao Ko et al ; 2022 , Bodah, 2017)

Cette famille des champignons a une particularité de se changer de plusieurs , différentes et spécifiques formes lors du développement (Coleman, 2016)

3-2-1 – localisation :

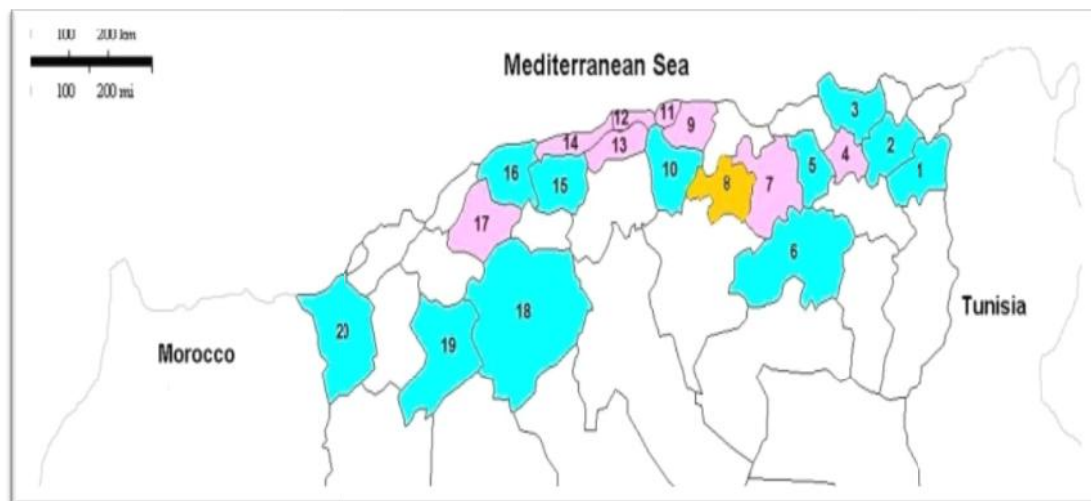


Figure 5 : Carte de l'Algérie montrant les 20 provinces où *Fusarium culmorum* a été isolé du blé symptomatique de la pourriture du collet (code couleur bleu), de la brûlure de l'épi (code couleur rose) ou les deux (code couleur orange) 1, Souk Ahras ; 2, Guelma ; 3, Skikda ; 4, Constantin ; 5, Mila ; 6, Batna, 7; Sétif, 8 ; Bordj Bou Arreridj; 9, Tizi Ouzou ; dix, Bouira; 11, Boumerdès ; 12, Alger; 13, Blida ; 14, Tipaza ; 15, Aïn Defla ; 16, Chlef; 17, Relizane; 18, Tiaret ; 19 , Saïda ; 20, Tlemcen. (Laraba.I et al. ;2017)

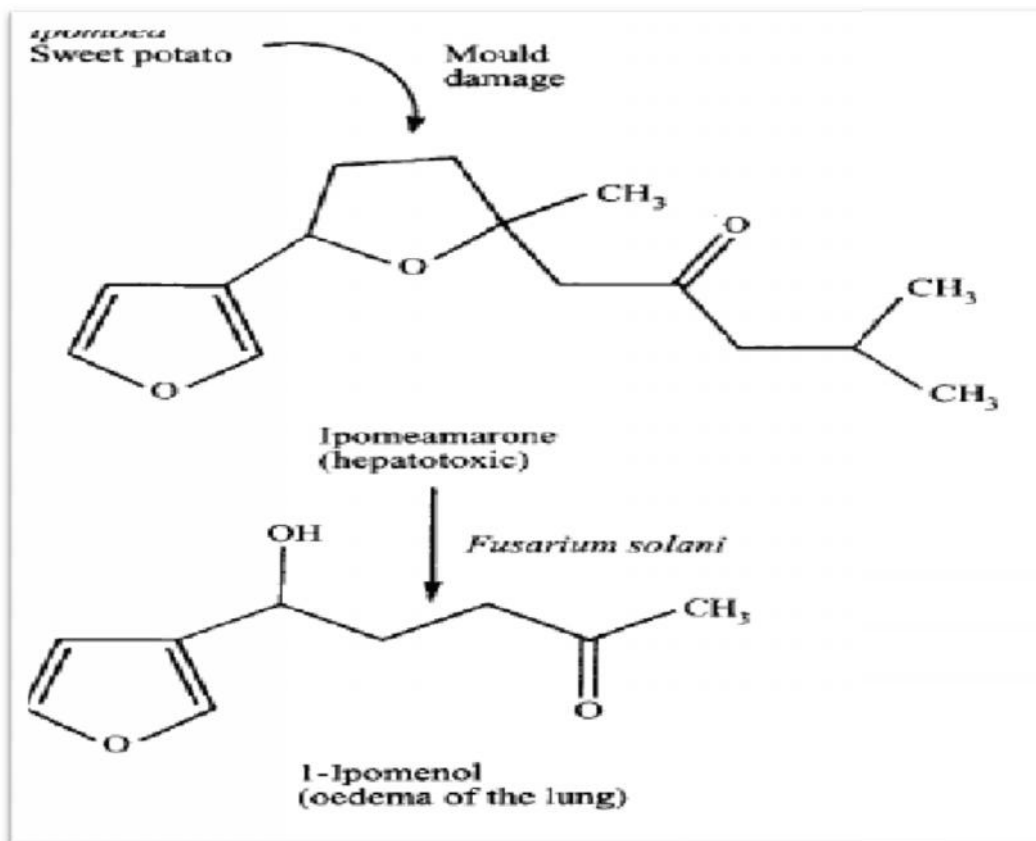


Figure 6 : structure chimique de certain type de *fusurium* (Sophie H ; 2015B. Summerell et al ; 2006)

3-3 *penicillium* :

Sont des espèces étroitement apparentés qui comprennent respectivement plus de 350 et 88 espèces de champignons (Visagie et al., 2014 ; Yilmaz et al., 2014).

Cette famille se trouve presque partout ,elle est largement distribuée ,les *penicillium* vivent généralement sous forme de saprophyte ou comme agent pathogène pour les végétaux , ils ont des aspects négatifs surtout chez les végétaux par la création du phénomène de dégradation des hémicelluloses et après ça une consommation par l'homme et l'animal p (Lee et al ; 2012)

Néanmoins ; les *penicilliums* possèdent d'un coté une particularité positive , ont le pouvoir de produire des enzymes essentielles à des applications de la biomasse

végétale et par l'inhibition de la croissance bactérienne de certaine bactérie , c'est leurs utilisation comme antibiotique (Vaishnav et al ; 2018)

3-3-1- structure :

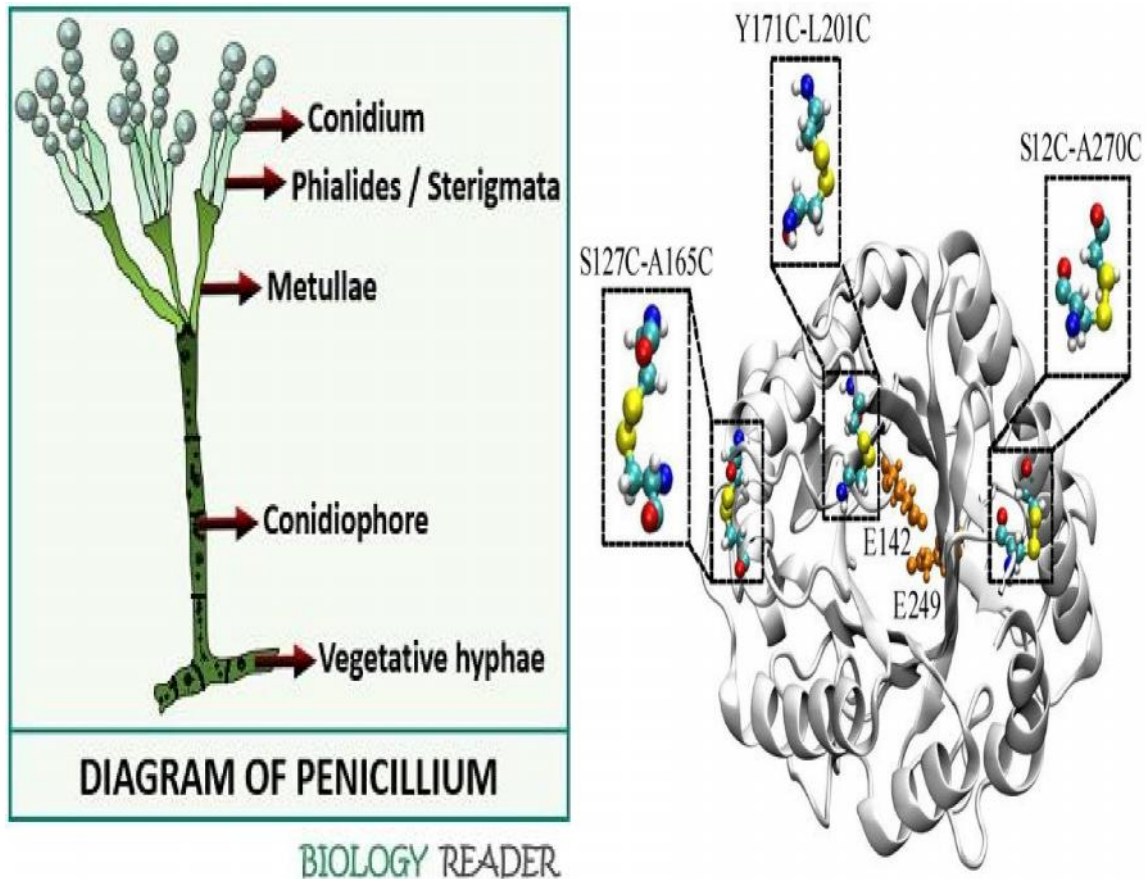


Figure 7 : structure d'un penicillium et ponds disulfure montrant la thermostabilité des penicillium(Anna et al ; 2022)

4-les aliments qui sont généralement contaminés par les mycotoxines :

4 -1 – Maïs :

C'est le régime alimentaire sain pour toutes les espèces , responsable à l'aide de la croissance et maintenance de la biodiversité ,peut etre contaminé par tous type de mycotoxine (Xing et al ;2017)

4-2 – Blé :

(Triticum aestivum) représente l'aliment du monde , contaminé généralement par les aflatoxines (**Ma et al ; 2018**)

4-3- produits commerciales :

Le risque regroupe tous type d'aliments à l'industrie , donc on a la possibilité d'être contaminés par toutes mycotoxines données au dessous (**Wang et al ; 2013**)

5-les techniques abondantes de détection des mycotoxines :

Y'a plusieurs études et analyses quantitatives et qualitatives pour la détection des mycotoxines on distingue la high performance liquid chromatography (HPLC) (**Tkaczyk and Jedziniak, 2020**), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS / MS) (Lagana, 2017), gas chromatography (GC) (**Man et al., 2017**), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) (**Rodriguez-Carrasco et al., 2014**), and thin layer chromatography (TLC) (**Krska et al., 2008**)

Chapitre 2:

Ochratoxine A

- 1-généralité sur les ochratoxines
- 1-3 découverte de l'ochratoxines A
- 1-4 champignons productrices de l'ochratoxines
 - 2-l'ochratoxine A
 - 2-1 définition
 - 2-2 origine et structure
 - 2-3 production de l'OTA
 - 2-4 Enzymes de biosynthèse de l'OTA chez *A. carbonarius* :
 - 2-4-1 Polykétides Synthases de l'OTA
 - 2-4-2 Halogénase/chloroperoxydase
 - 2-4-3 Peptides Synthases Non Ribosomiques (NRPS)
 - 2-5 les Gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'OTA chez *A. carbonarius*
 - 2-6 présence dans les aliments
 - 2-7 Contamination par l'OTA de l'ensemble de la chaîne alimentaire
 - 2-8 Toxicité de l'OTA
 - 2-8-1 Néphrotoxicité.
 - 2-8-1-1 Niveau d'OTA dans le sérum de patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale chronique
 - 2-8-2 Carcinogénicité
 - 2-8-3 Mutagénicité de l'OTA
 - 2-8-4 Formation d'adduits à l'ADN
 - 2-8-5 hépatotoxicité
 - 2-8-5-1 Effet hépatotoxique de l'ochratoxine A et de la citrinine ,seuls et en association, et effet protecteur de la vitamine E : étude in vitro sur cellule HepG
 - 2-8-6 Métabolisme
 - 2-8-7 Moyen de lutte contre l'ochratoxine
 - 2-8-7-1 bonnes pratiques agricoles
 - 2-8-7-2 avant le stockage
 - 2-8-7-3 durant et après la récolte
 - 2-8-7-4 méthode chimique
 - 2-8-7-5 méthode physique
 - 2-8-7-6 Bio-control par des souches bactériennes

1-Généralité sur les ochratoxines :

Dans notre vie quotidienne on a beaucoup d'êtres vivants microscopiques qui nous attaquent surtout en consommation répétée ;on distingue les mycotoxines ; qui sont des contaminants naturels étant comme des métabolites secondaires toxiques, produits par plusieurs espèces des champignons ;sont présentes dans les aliments comme l'ochratoxine (**RACHELLE,2017 ; Marin et al., 2013**).

1-1 Découverte des ochratoxines :

Les ochratoxines ont été découvert en 1965 selon des recherches successives et approfondies sur les mycotoxines par un groupe de chercheurs , on représente les ochratoxines A et B ; cependant l'ochratoxine A a fait partie des mycotoxines les plus intéressants et contrôlé grace à son hyper toxicité et ses effets dangereux sur la santé humaines , les organes les plus sensibles de l'OTA sont :cerveau ,rein et foie (**Rachelle ,2017 ;l'IARC ; 1993**).

1-2 Champignons producteurs :

Lors de la longue chaîne alimentaire jusqu'à la consommation, et en conditions environnementales favorables, les moisissures sont capables de synthétiser des mycotoxines. Parmi Ces moisissures on a Le genre *Penicillium* compte au moins 18 espèces mycotoxinogènes à savoir *P. chrysogenum*, *P. hirsutum*...etc. Ces espèces sont productrices de l'OTA, la citrinine, la patuline, l'acide cyclopiazonique ...etc (**Rachelle ,2017 ;Papenbrock, 2014**).

Y'a aussi des champignons pathogènes pour les plantes dites (phytopathogènes) sont : *Alternaria*, *Helminthosporium*, *Pyrenophora*, *Phoma* et *Zygosporium* sont des moisissures saprobiques, (phytopathogènes) et sont responsables aux maladies des feuilles, du bois et de certaines herbes. Les différents types de champignons filamenteux appartenant à ces derniers espèces peuvent synthétisé des mycotoxines plus néfaste comme les cytochalasines et l'acide tenuazonique (**Rachelle ,2017 ;Ismail et Papenbrock, 2014**).

Tableau 1 : Différentes espèces des champignons producteurs d'OTA (*Rachelle ;2017*)

1. Aspergillus section Circumdati	
A. cretensis A.	(Frisvad, 2004)
A. flocculosus	(Frisvad, 2004)
A. pseudoelegans	(Frisvad, 2004)
A. roseoglobulosus	(Frisvad, 2004)
A. sclerotiorum	(Frisvad, 2004), (Hesseltine, 1972), (Varga, 1996)
A. steynii	(Frisvad, 2004)
A. sulphureus	(Frisvad, 2004)
A. westerdijkiae	(Frisvad, 2004), (Hesseltine, 1972), (Varga, 1996)
2. Aspergillus section Flavi	
A. alliaceus (Varga, 1996), (Bayman, 2002)	(Varga, 1996), (Bayman, 2002)
3. Aspergillus section Nigri	
A. carbonarius	(Samson ,2004)
A. lacticoffeatu	(Samson ,2004)
4. Penicillium P.	
Nordicum	(Larsen, 2001)

2-OTA :**2-1Définition :**

L'ochratoxine A (OTA) est une mycotoxine ;qui est produite principalement par les moisissures *Aspergillus ochraceus* et *Penicillium verrucosum* lors du stockage de céréales, de produits céréaliers et autres composés ou matières produites par les plantes par exemple : les herbes, les épices, les raisins (ex , *A. carbonarius*, *A. ochraceus* ...etc.) Jusqu'à présent, plus de 200 ochratoxines ont été trouvées, et les plus importantes ochratoxines sont l'Ochratoxine A (OTA) et l'Ochratoxine B (OTB) (*Heussner & Binglé, 2015 ;. kosicki et al ;2021*)

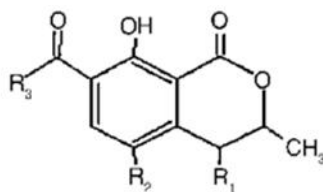
Vanderme et al. a découvert une souche d' *A. ochraceus* isolé du sorgho (*Peng et al. ;2021,Vanderme. et al., 1965*). L'OTA peut provoquer une néphrotoxicité, une hépatotoxicité embryotoxicité, tératogénicité, neurotoxicité, immunotoxicité, et

cancérogénicité chez les animaux et l'humain (**Peng et al.**;2021, **Pfohl- Leszkowicz et Mander ville, 2007**)

On peut également trouver l'ochratoxine A (OTA) dans les viandes ,les abats ,et les saucisses qui contiennent le sang du porc .En cas d'ingestion en tant que contaminant alimentaire ; *y'a une certaine* différence entre les deux ochratoxines A et B en contamination et aussi *y'a une co-commissions* entre eux mais rarement (**Abdallah et al., 2018**).l'ochratoxine A (OTA) se propage dans le sang des humains et des animaux.Sachant que , l'ochratoxine A (OTA) s'accumule dans le cerveau. (**kholova et al ;2021,klimke et al ;2015**) . En effet, l'OTA est une toxine thermostable (**malir et al ;2016**). Elle peut également être présente dans les produits alimentaires transformés, tels que le vin, le jus..**(européen comission ;2015)**.l'homme etaussi les animaux d'élevage, sont également exposés via l'alimentation ,heureusement de faibles doses .elle est reconnue comme cancérogène .(**malir et al ;2013 ; bialoberzeska et al ;2021 , Awuchi et al ;2021, Arenas et al ;2019,Calado et al ;2018,Heussner ;2015**)

2-2 Origine et structure :

L'ochratoxine A a été isolée pour la première fois , par un groupe de chercheurs sud-africains à partir d'un isolat d'*Aspergillus ochraceus* (**Wang et al ;2022, Bayman et Baker, 2006**) Elle est constituée d'une molécule de 3-méthyl-5-chloro-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarine liée par une liaison peptidique, au niveau de son groupement carboxyle en C7, au groupement amine de la L-β-phénylalanine. L'ochratoxine B est une dérivée de l'ochratoxine A (OTA) car c'est une forme non chloré contrairement au l'ochratoxine A qui est chloré .Et l'ochratoxine C (OTC) est son ester éthylique. Bien que leur structure soit voisine, leur potentiel toxique est très différent (**figure 1**).



Ochratoxins	R1	R2	R3
OTA	H	Cl	-NH-CH(COOH)-CH ₂ - Phenyl
OTB	H	H	-NH-CH(COOH)-CH ₂ - Phenyl
OTC	H	Cl	-NH-CH(COOC ₂ H ₅)-CH ₂ -Phenyl
4-hydroxyochratoxin A	OH	Cl	-NH-CH(COOH)-C ₂ H- Phenyl
OT α	H	Cl	-OH

Figure8 : structure chimique des ochratoxines A ,B,et C (*Rachell ;2017,ferrera ;2016*)

2-3 Production de l'ochratoxine A :

La production d'OTA se fait selon des conditions de température, d'humidité ambiante... (*Freire et al ;2018*).

Y'a une étape clé de la bioynthèse de l'OTA c'est la condensation decarboxylative d'une unité acétate et de 04 unités malonate grâce à une polycetone synthase (PKS). Le squelette subit ensuite des réaction de cyclisation, aromatisation, methylation, oxydation et chlorination Une fois formé, la chaîne de polykétides est modifiée par la formation d'un noyau lactone . a été démontré que le gène de PKS est différent entre *A. ochraceus* (*O'callaghan et al., 2003*) et *P. nordicum* (*Geisen et al., 2004*).

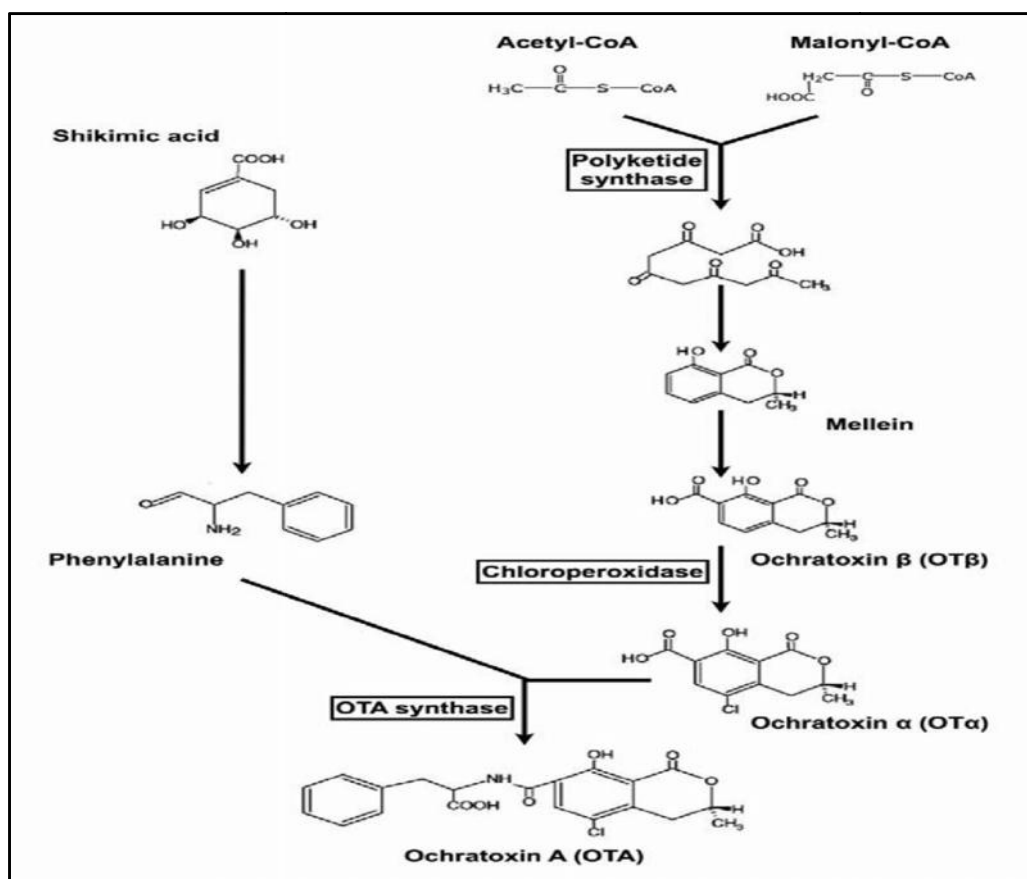


Figure 9: Schéma montrant la voie de biosynthèse de l'OTA chez *A. carbonarius*.

Schéma adapté et modifié de (*Ferrara et al. ;2016*).

2-4 Enzymes de biosynthèse de l'OTA chez *A. carbonarius* :

On distingue deux enzymes qui sont LesPolykétides Synthases les Peptides Synthases Non Ribosomiques à plusieurs modules,chez les champignons filamenteux pour la biosynthèse des polykétides et des peptides respectivement, essentielles à la production des métabolites secondaires (*Rachelle ;2017 ,Gallo et al., 2013*).

2-4-1 Polykétides Synthases de l'OTA :

A l'aide de ces enzymes PKS;la famille des polykétides qui renferme les métabolites secondaires qui ont mis en place lors du phénomène de condensation des unités d'acétate (-CH₂-CO-) (*Gallo et al ,2013 ; Knox et al. 2014*).

2-4-2 Halogénase/chloroperoxydase :

Cette enzyme joue un rôle très important lors de la culture des champignons donnant de l'OTA avec une addition d'un atome de chlore à l'OTB (**Ferrera et al;2016, Geisen, 2005**).

2-4-3 Peptides Synthases Non Ribosomiques (NRPS) :

c'est l'enzymes clé pour ajuster et former l'ochratoxine et son allongement par organisation et de mettre en ordre ses acides aminés (**Amoutzias et al ;2008**)

2-5 Les Gènes impliqués dans la voie de biosynthèse de l'OTA chez *A. carbonarius* :

les gènes acOTAp450 et acOTAbZIP situés entre acOTAnrps et acOTAhal qui sont des deux régions des gènes , codant pour une monooxygénase cytochrome p450 et un facteur de transcription bZIP (ID 7821). (**Gil-Serna et al., 2015**) ,rôle essentiels dans la régulation de l'expression des gènes de la biosynthèse de l'OTA ainsi que la structure et la culture des champignons intéressés (**Gil-Serna et al., 2015**) .

2-6 Présence d'OTA dans les aliments :

En 1994, la Commission européenne a créé un groupe de coopération scientifique (SCOOP Task 3.2.2) pour rassembler des données sur l'apport d'OTA par le régime alimentaire dans l'Union Européenne ; en 1995 un premier document a été publié (**European Union, 1995**). a décidé (Décision 1999/143/EC) d'établir le rapport « Assurance sur l'apport d'ochratoxine A par le régime alimentaire dans l'Union Européenne » (European, 2002). Treize Etats Membres ont collaboré à cette enquête qui, est la plus récente et la plus détaillée. (**Dongmei ;201, Skarkova ;2013**)

2-7 Contamination par l'OTA de l'ensemble de la chaîne alimentaire :

L'OTA présente une forte stabilité généralement , pas dégradée au cours des biotransformations des aliments. Elle est par conséquent retrouvée dans les produits dérivés de matières premières contaminées ainsi que dans la viande (**Pleadin ;2018**) ou le lait obtenus à partir d'animaux ayant reçu une alimentation contaminée, ainsi que dans les abats. De même, l'OTA a été mise en évidence dans le sang et les tissus

d'animaux d'élevage, où elle s'accumule au niveau rénal et hépatique . L'OTA peut également être retrouvée dans les volailles suite à l'exposition de ces animaux, via l'alimentation .(*Iacumin et al ; 2009.*) .L'OTA est principalement présente tout au long de la chaîne de transformation des céréales (*EFSA ;2022*). Après inhalation ,l'OTA est partiellement absorbée par la diffusion passive sous une forme non ionisée au travers la paroi de l'estomac. Le site principal d'absorption se situe au niveau du jéjunum. Elle est ensuite subir une distribution aux différents organes via le foie .l'OTA est en faible quantité sous la forme libre dans le sang. Toutefois , l'OTA possède une très grande affinité de 90 % ; pour certaines protéines plasmatiques où elle est fixée . l'OTA va subir un retard de transport vers les différents organes et augmente sa demi-vie sérique et par conséquent contribuerait au développement des effets toxiques .

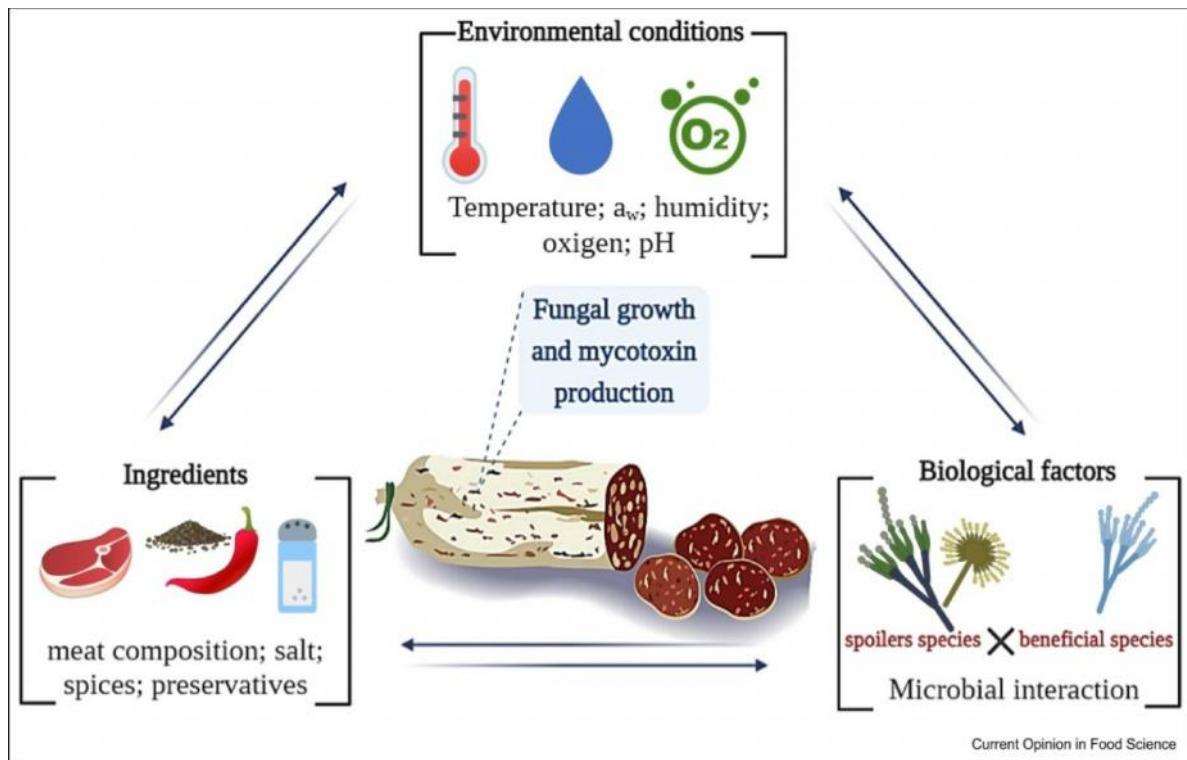


Figure 10 : Illustration des principaux facteurs interagissant influençant l'écophysiologie fongique dans les produits de charcuterie. Les interactions entre les trois principaux facteurs (conditions environnementales, ingrédients et facteurs biologiques) peuvent contrôler la présence, l'établissement, la dominance et la croissance des espèces fongiques, ainsi que l'impact sur les quantités d'OTA produites. (*Mannaa, Kim ; 2017*)

L'élimination de l'OTA se fait par toutes les voies d'excrétion (**Ringot et al, 2006 ; Pfohl-Leszkowicz & Manderville 2007**). Dans l'organisme l'OTA est métabolisée en 4-R-hydroxyochratoxine A (4R-OHOA) ; 4-S-hydroxyochratoxine A (4SOHOA) ; 10 OH-OTA, OTB (forme déchloré de l'OTA) ; OP-OTA (forme ouverte de l'OTA) (**Li et al ;2017 ; Mally et al., 2004 ; Pfohl-Leszkowicz & Manderville, 2007**)

2-8-Toxicité de l'OTA :

2-8-1 Néphrotoxicité :

L'OTA est généralement néphrotoxique chez toutes les espèces testées. Récemment ont fait des études au Danemark, en Hongrie, en Scandinavie et en Pologne, ont démontré que l'OTA joue un rôle majeur dans l'étiologie de la néphropathie porcine même en cas d'exposition à l'OTA en faible dose. (**Imaoka et al ,2020 ; Hou et al ;2020 ,Wu ;2016**)

2-8-1-1 Niveau d'OTA dans le sérum de patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale chronique :

L'OTA représente le composant majeur ou proprement dit qu'elle est présente dans la majorité du sérum des patients analysés et souffrent d'une insuffisance rénale jusqu'à un taux de 7 % avec une concentration de 40ng/ml. (**kosicki et al ;2021**)

2-8-2 Carcinogénicité :

Les effets cancérogènes de l'OTA sur des souris ont été vérifiés par l'étude de (**,Pfohl ;2011**). Deux groupes de souris qui ont été nourris, pendant 24 mois, avec une alimentation contenant 40 µg d'OTA par kg de nourriture par conséquent Peu de femelles souffraient de néphropathies et aucune n'ont développé de carcinome ou d'adénome rénal, Tous les mâles sont atteints de néphropathie. Quatorze mâles ont développé des carcinomes rénaux. (**Salwa et al ;2003**)

2-8-3 Mutagénicité de l'OTA :

L'OTA a été depuis un certain temps considérée comme non génotoxique car ne répondant pas au test classique de mutagénicité. En effet, les tests d'Ames, effectués

sur différentes souches classiques de *Salmonella typhimurium* sont négatifs (EFSA, 2006 ; Mally et al, 2005).

Cependant, une activité mutagène par test d'Ames a été fait par l'équipe (Hennig en 1991) après métabolisation de l'OTA par des hépatocytes de rat. une action d'échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes humains cultivés dans un milieu contenant de l'OTA métabolisée par ces mêmes hépatocytes a été observé par (Tozlovanu et al., 2006). Dans des cellules de lymphome de souris, de telles mutations ne sont pas observées avec ou sans activation métabolique préalable (Kamp et al ;2005)

2-8-4 Formation d'adduits à l'ADN :

pour expliquer le mécanisme de cancérogenèse de l'OTA y a Deux hypothèses générales ont été proposées La première notion dite que l'OTA donne un flux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui génèrent un stress oxydatif et des dommages oxydatifs à l'ADN.(Mosaad ;2008). La deuxième notion dite que l'OTA provoque une bioactivation conduisant à la formation d'espèces électrophiles qui réagissent directement avec l'ADN générant des adduits à l'ADN. Les deux phénomènes peuvent d'ailleurs être complémentaires. (Doorten et al ;2004).

2-8-5 Hépatotoxicité :

2-8-5-1 Effet hépatotoxique de l'ochratoxine A et de la citrinine, seuls et en association, et effet protecteur de la vitamine E : étude in vitro sur cellule HepG2 :

L'ochratoxine A (OTA) et la citrinine (CTN) sont les mycotoxines les plus essentiellement présentes dans une vaste variété de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux. le foie pourrait également être un organe cible. La toxicité combinée de ces deux toxines dans les cellules rénales a été étudiée mais pas dans les cellules hépatiques. Dans cette étude, des cellules HepG2 ont été exposées à l'OTA et au CTN, seuls et en combinaison, en vue de comparer les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à l'hépatotoxicité de l'OTA, du CTN et de l'OTA + CTN. L'OTA et le CTN seuls ainsi qu'en combinaison ont affecté la viabilité des cellules HepG2 de

manière dose-dépendante. ([Reddy et al., 2010](#) ; [Reddy et al., 2010](#) , [Klarić et al. , 2013](#) ; [Pfohl-Leszkowicz et al., 2002](#)). Des preuves expérimentales sont également disponibles pour la toxicité hépato, de ces deux mycotoxines provoquant des graves problèmes hépatiques ([Islam et al., 2012](#) ; [Klaric et al., 2013](#))

2-8-6 Métabolisme :

L'OTA fait passer le métabolisme du glucose de la phosphorylation oxydative à la glycolyse. elle provoque des dommages à l'ADN et l'apoptose. Dommages mitochondriaux médiés par le stress oxydatif impliqués dans l'apoptose induite par l'OTA.

L'ochratoxine A entraîne des risques majeurs pour la santé. L'épithélium œsophagien est inévitablement exposé à de l'OTA contaminé par des aliments après ingestion ([Tong et al., 2013](#)),. Pourtant, peu d'études ont porté sur les effets putatifs de l'OTA sur la cytotoxicité et les réponses du métabolisme du glucose sur les cellules épithéliales de l'œsophage. Des chercheurs ont cherché à étudier les effets de l'OTA sur l'apoptose intracellulaire des cellules épithéliales œsophagiennes, le stress oxydatif, les dommages à l'ADN, la fonction mitochondriale et le métabolisme du glucose. ([Wang et al., 2018](#) ; [Shin et al., 2019](#) ; [Zhang et al., 2020](#))

Il est actuellement bien admis que la perturbation du métabolisme énergétique cellulaire est l'un des médiateurs les plus importants de l'apparition de maladies et des effets toxiques des cancérigènes ([Pavlova et Thompson, 2016](#)).

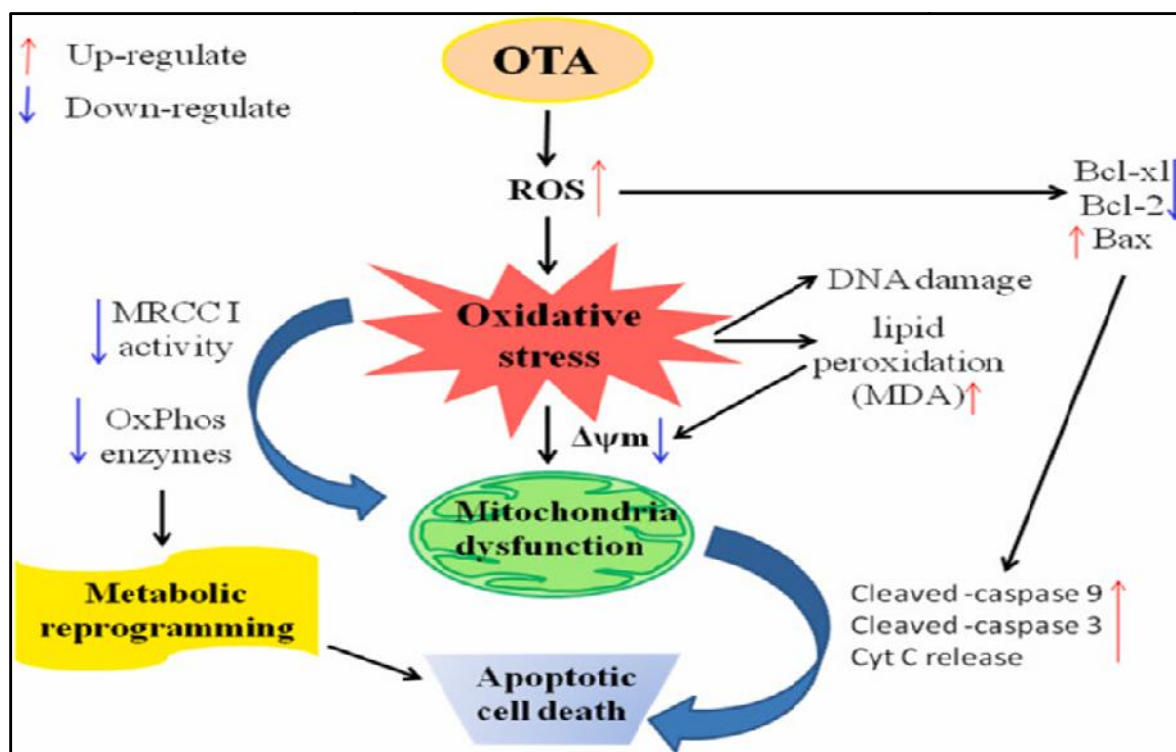


Figure 11 : Diagramme schématisé des mécanismes proposés de la cytotoxicité induite par l'OTA et de la reprogrammation du métabolisme (Zhang et al., 2011).

2-8-7 Moyens de lutte contre l'OTA :

A notre époque ,l'OTA est devenue très néfastes pour la santé et la survie donc ,il faut qu'on lutte contre elle mais avec des solutions biens suivis pour sauver les consommateurs et d'éviter des dégâts économiques parmi les bonnes pratiques on a (Kabak et al ;2006) :

2-8-7-1bonne pratique agricoles :

2-8-7-2 avant et durant la récolte :

ces pratiques se basent sur la fertilisation et la préparation du sol avant la semée, le désherbage et la rotation des cultures (Magan et al;2004) et dernièrement l'utilisation des agents bio-compétitifs non toxigènes comme des souches d'A. niger non productrices d'OTA sur les cultures aux champs (Valero et al., 2007).

2-8-7-3 Les conditions de stockage après la récolte :

Le moment du stockage et lors du séchage des récoltes sont les moments les plus sensibles et favorables pour la production de l'OTA ,on a des protocoles à suivre

comme le séchage des grains uniquement en en couche minces ,éviter la réhumidification (**FAO ;2009**)

La démarche HACCP (Hazard Analysis of Critical Control Points) est un système d'identification, d'évaluation et de contrôle des dangers significatifs pour la sécurité des aliments (**Olsen et al ;2003**)

Grains/fruits	Récolte	Stockage	Traitement	Produit
Régulations et normes, programmes de control, bonnes pratiques	Conditions climatiques (saison, géo-localisation) Facteurs abiotiques (T°C, aw) Substrat-type du fruit (profil nutritionnel) Condition des fruits au moment de la récolte Composition de la population fongique	Séchage insuffisant ou incomplet avant le stockage Durée et les conditions de stockage Facteurs abiotiques (T°C, aw) Composition de la population fongique L'interaction/compétition de la Microflore	Durée et conditionnements du traitement (pH et T°C) Traitement avec des enzymes et des levures Nettoyage Extrusion Décorticage Irradiation Cuisson Ecosage	Pas de risque ,consommation, Produit sain

Tableau 2: Pratiques et conditions influençant les teneurs de l'OTA dans les fruits et les grains. (**Rachell ;2017**)

2-8-7-4 Méthodes chimiques :

On mentionne les fongicides : donc c'est une méthode qui consiste à utiliser certains type de pesticides ;;néanmoins , elle marqué des mauvais effets sur la nature et la biodiversité et la santé humaine . (**Belli et al ;2007**).

2-8-7-5 Méthodes physiques :

Elle se base sur le nettoyage commence par un écosage, un épluchage et une élimination des particules de poussière des grains récoltés. Ensuite, le produit nettoyé passe au tri mécanique qui sépare les grains contaminés des grains sains, et à la fin un traitement chimique ,c'est la notion de congélation ,surgélation .. etc. (**Kanapitsas et al., 2016**).

2-8-7-6-Les extraits naturels de plantes : huiles essentielles et composés phénolique :

Les huiles essentielles sont les meilleurs fongicides qui attaquent la production de l'OTA grace a son caractère lipophile ;elles peuvent traverser tous simplement la membrane plasmiques des champignons et voila cette incorporation va provoquer un déséquilibre dans la composition lipidique de la membrane (**Prakach et al ;2015**)

2-8-7-7 Bio-contrôle par des souches bactériennes :

On a des types de microorganismes ont la capacité de lutter contre l'OTA et sa production (**Amézkéta et al ;2009**) exemples des microorganismes : Lactobacillus plantarum, de S. cerevisiae et de S. bayanus (**Béjaoui et al ;2004**)

Exemple : La détoxification par les levures durant la fermentation alcoolique .(**Petruzzi et al., 2014, Petruzzi et al., 2015, Caridi et al., 2006**)

Chapitre 3:

Huiles essentielles

- 1-Introduction
- 2-Aromathérapie
- 3- Huiles essentielles et aromes
- 4- Huiles essentielles
 - 4-1 composition
 - 4-2 Huiles essentielles et leurs constituants comme anti-microbiens
 - 4-3 le mécanisme d'action des HE
 - 4-5 les facteurs déterminant la qualité d'une huile
 - 4-6 la partie de la plante utilisée
 - 4-7 propriétés physico-chimiques des HE
 - 4-6-1 état physique
 - 4-6-2 la solubilité
 - 4-6-3 la couleur
 - 4-6-4 localisation
 - 4-6-5 caractères chimiques
 - 4-6-6 caractères physiques
 - 4-7 Méthodes d'extraction des HE
 - 4-7-1 Entraînement à la vapeur
 - 4-7-2 Hydro-distillation
 - 4-7-3 Hydro-diffusion
 - 4-7-4Extraction assistée par micro-ondes
 - 4-8 Condition de conservation de stockage des HE
 - 4-9 Voies d'utilisation des HE
 - 4-9-1voie cutanée
 - 4-9-2 voie orale
 - 4-10 Application
- 5-Mentha Spicata

- 5-1 Définition
- 5-2 Origine
- 5-3 Description
- 5-4 Classification
- 5-5 Caractéristiques et composition chimique de l'huile de menthe
- 5-6 Principe actif
- 5-7 Utilisation de la menthe verte
 - 5-7-1 Cuisine
 - 5-7-2 thérapies
 - 5-7-3 cosmétique
- 5-8 Intérêts de menthe
 - 5-8-1 Activité anti-oxydante
 - 5-8-2 Activité anti-inflammatoire
 - 5-8-3 Activité cytotoxique et anticancéreuse
 - 5-8-4 Activité antivirale
 - 5-8-5 Activité antibactérienne et fongique
- 5-9 Toxicité de menthe

1-introduction :

dernièrement , le succès de l'utilisation des produits naturels provenant des plantes est en pleine croissance face au souci des effets secondaires des composés synthétiques qui présentent un pourcentage des effets nocifs à la santé humaine et son l'environnement . ils sont appliqués dans différents domaines industriels (agroalimentaire, insecticide, parfumerie, cosmétique) peuvent provoquer des effets mutagènes, cancérigènes et toxiques sur la santé humaine et augmenter le taux de pollution dans la nature. Dans ce cas l'utilisation est bien développée par la culture des composées aromatiques naturels des plantes et on tenant compte les divers procédés d'extraction des plantes .

2- Aromathérapie :

La simple définition de l'aromathérapie est : c'est un traitement par l'utilisation des huiles essentielles (**Charles ,2014**)

Les parties majeurs des composés aromatiques naturels qui sont utilisés dans la plupart des domaines sont :Les huiles essentielles et les arômes. Ces extraits sont obtenus par distillation et par extraction aux solvants et possèdent un large éventail d'activités biologiques (antioxydante, antimicrobienne, anti-cancérigène, anti-inflammatoire, etc .(**Ben saad et al,2017**)

3- les huiles essentielles et les arômes :

Les arômes sont des molécules organiques de faible poids moléculaire, ils ont une importante pression de vapeur pour que ces molécules provoquent un stimulus au contact de la muqueuse olfactive. Ils sont composés de divers substances et composants odorants, ayant une polarité faible, une certaine solubilité dans l'eau et un caractère lipophile élevé. (**COUIC ; 2018**)

Selon les méthodes d'extraction, différents arômes peuvent être produits des plantes tels que les huiles essentielles (HE), les concrètes, les absolues, etc. a cause de l'exclusion des produits obtenus par différents conditions ; Cette définition est basée sur les conditions d'extraction et est limitative (**Couic-Marinier et al., 2013**).

4-les huiles essentielles :

On a deux définitions marquées :

A-Selon la Commission de la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. La matière première végétale peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, pulvérisée ou contuse (pulvérisée grossièrement), à l'exception des fruits du genre Citrus qui sont toujours à l'état frais ».

B- Selon la norme NF T 75-006 de l'Association Française de Normalisation (AFNOR) : une huile essentielle est définie comme le « produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus, soit par distillation sèche. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques ».

Les Huiles Essentielles (HE) provenant de la distillation d'une plante bien définie ou d'une partie de plante. Sont des matières ou substances de nature huileuse mais sans corps gras, fluides, très odorantes, volatiles, souvent colorées. **(Solène,2012, Souliman,2016)**

4-1-Composition :

300 huiles essentielles parmi 3000 sont importantes d'un point de vue commercial. Extraites en quantité suffisante. Les plantes connues riches en HE appartiennent le plus souvent à la famille des Lamiacées (menthe, lavande, etc.), des Apiacées (anis, cumin, etc.), des Myrtacées (eucalyptus, niaouli etc.), des Pinacées (pin, cèdres, etc.), des Rutacées (citron, orange), et des Lauracées (cannelle, camphrier ect. **(Brahmi ;2020)**

La composition chimique d'une huile essentielle varie aussi dans la même espèce. Selon les différents paramètres extrinsèques (le sol, l'environnement, le climat), intrinsèques (le degré de maturité, les facteurs génétiques, la localisation), technologiques (le type de culture, le mode de récolte), aussi que les types et les conditions d'extraction. Les huiles essentielles et les arômes sont issus du métabolisme secondaire de la plante et peuvent être stockés dans diverses structures telles que les cellules épidermiques, les cellules sécrétrices internes, les poils sécréteurs ou les trichomes. Ils sont des mélanges complexes de substances volatiles constituées d'environ de 30 à 60 composés à des concentrations différentes. Les terpènes et les terpénoïdes ainsi que les composants aromatiques à faible poids moléculaire constituent les composés majeurs (**Brahmi ;2020**).

4-2-Les huiles essentielles et leurs constituants comme antimicrobiens:

L'utilisation des HE en industrie agroalimentaire y'a la possibilité de La présence des pathogènes dans les denrées alimentaires est responsable de différentes maladies qui peuvent être mortelles (**Kaloustian et al., 2013**).selon des études des dernières années , l'industrie agroalimentaire s'intéresse aux extraits naturels des plantes et principalement aux huiles essentielles comme alternatives aux additifs artificiels, d'une part, pour conserver et contrôler les aliments et d'autre part pour prévenir et contrôler la croissance des microorganismes (**Kaloustian et al., 2013 : Fyad et al., 2013**).

4-3-Le mécanisme d'action des huiles essentielles :

Une étude sur les usages des huiles essentielles comme médicaments était réalisée par Buchbauer et Jirovetz en 1994 qui ont montré que les huiles volatiles, soit appliquées, agissent par leur fraction lipophile réagissant avec la partie lipidique des membranes cellulaires, et par conséquent, modifier l'activité des canaux ioniques de calcium. Elles montrent les mêmes effets à ceux des anesthésiques .leurs propriétés physicochimiques et leurs formes moléculaires donnent le pouvoir de l'interactions avec les membranes cellulaires. Aussi elles peuvent aussi influencer sur les enzymes, les transporteurs, les canaux ioniques et les récepteurs des membranes.y'a aussi au nos jours des diverses études concernant les effets physiologiques sur l'homme.

Celles-ci incluent la stimulation cérébrale, la sédation anti anxiété et les activités antidépressives, ainsi que l'augmentation du débit sanguin cérébral. Les études décrivent les effets des odeurs sur la cognition, la mémoire et l'humeur. Les composés de parfum sont absorbés par inhalation et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et interagir avec récepteurs dans le système nerveux central (Svoboda et al., 1999).

4-4- Les facteurs déterminant la qualité d'une huile :

Plusieurs et divers facteurs déterminent la qualité des huiles essentielles et sont : la garantie de la reconnaissance botanique, l'organe producteur d'huile, le chémotype ou chimotype de la plante et le mode de culture (**Couic-Marinier et al., 2013**)

Les HE sont altérables, sensibles à l'oxydation : Elles ont, en effet, tendance à se polymériser pour former des produits résineux. Nécessitent des conditions exemple : de l'obscurité (flacons en verre opaque) et de l'humidité (**CouicMarinier et al., 2013**).

4-5- La partie de la plante utilisée : Les huiles essentielles se trouvent structures histologiques spécialisées servant à leur synthèse et leur stockage ce sont les cellules sécrétrices spécifiques. (**Kaloustian et al., 2013**). Elles peuvent être extraite de différentes partie de la plante tel que : l'écorce, les graines, les feuilles, les fleurs et les racines.

4-6-Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles :

4-6-1-L'état physique : À température ambiante, les huiles essentielles sont liquides . À basse température, certaines HE cristallisent : celles d'anis, de menthe ; Les HE sont volatiles, Cette volatilité explique leur caractère odorant ainsi que leur mode d'obtention par entraînement à la vapeur d'eau (**Couic-Marinier et al., 2013 ; Poirot, 2016**).

4-6-2-La solubilité : Les HE sont très solubles dans les huiles , les lipides, la plupart des solvants organiques aussi que dans l'alcool et se dissolvent pas dans l'eau (**Couic-Marinier et al., 2013**). Leurs liposolubilité est considérée comme une propriété intéressante en leurs donnant la faculté d'être bien absorbé par la peau

4-6-3 La couleur : La plupart d'entre elles sont colorées :bleu clair bleu foncé, rougeâtre, orange , rose, vert pâle ,vert foncé, jaune pâle (**Couic-Marinier et al., 2013**)

4-6-4 Localisation :

Les huiles essentielles se localisent dans les tissus de la plante et leurs composées s'accumulent généralement dans des cellules isolées qui se distinguent des cellules banales par leur teinte plus jaune et leurs parois épaisses, légèrement subérifiées.y'a aussi la formation de fines gouttelettes parsemant le protoplasme de cellules épidermiques (**Asbahani ; 2015**)

4-6-5 Caractère chimique :

Les huiles essentielles sont des mélanges très complexes, ces composants sont également des monoterpènes et des sesquiterpènes de formule $(C_5H_8)_n$. Les composés oxygénés dérivés de ces hydrocarbures portent des alcools, des aldéhydes, des esters, des éthers, des cétones, des phénols et des oxydes.(**Kraft .K et al ; 2004**)

4-6-6 Caractère physique :

Les huiles essentielles sont constituées de molécules aromatiques de très faible masse moléculaire .Elles sont très inflammables et très odorantes, liquides à température ambiante. Exposées à l'air, les huiles essentielles se volatilisent.(**Degryse A ; 2008**)

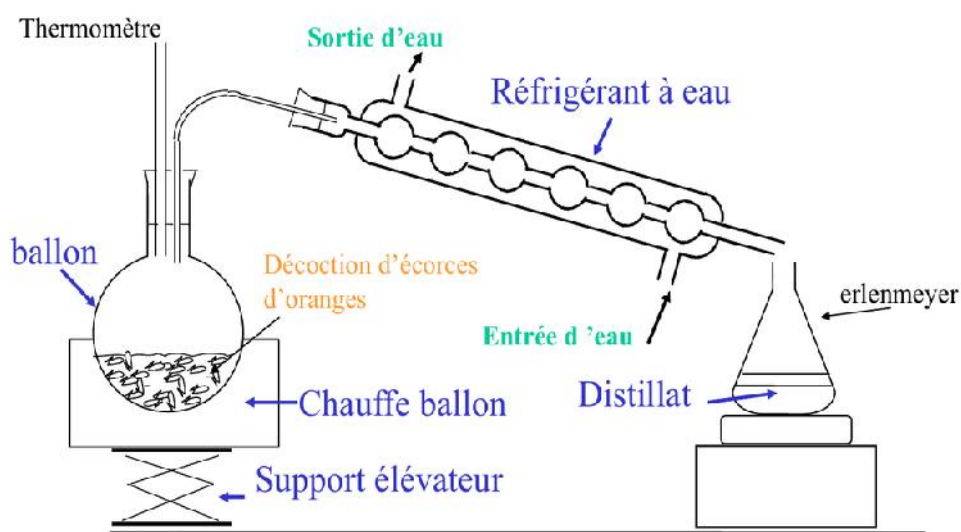
4-7 Méthodes d'extraction des huiles essentielles :

4-7-1 Entraînement à la vapeur : dans cette méthode le matériel végétal ne baignant pas directement dans l'eau bouillante ;Il est placé sur une grille perforée au travers de laquelle passe la vapeur d'eau ,cette technique est relativement dommageable de la qualité de l'huile (**Marianne, 2008 ; Florence M, 2012**).

4-7-2 Hydro-distillation : représente la méthode la plus simple ,la meilleure et la plus anciennement utilisée (figure 1)(figure 2),Le matériel végétal est immergé directement dans un alambic rempli d'eau placé sur une source de chaleur. Le tout est

ensuite porté à ébullition et l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par simple différence de densité (MARIANNE 2008 ; Asbahani et al., 2015)

HYDRODISTILLATION Le montage



Journées de formation TS – Juin 2012

Figure 12 : Principe de la technique d'hydro-distillation (Lucchesi, 2005)



Figure 13 : Principe de la technique d'hydro-distillation (Lucchesi, 2005)

4-7-3 Hydro-diffusion : c'est la récente technique ,elle est spéciale car c'est la plus rapide méthode, Elle consiste à faire Passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale ;l'huile essentielle obtenue avec ce procédé contient des composés non volatils (**Benayad, 2008**)

4-7-4Extraction assistée par micro-ondes :

Le procédé d'extraction est basé sur l'absorption de l'énergie du micro-ondes par les composantes du matériel végétal et qui sont mesurées par une constante diélectrique (**Grigonis et al., 2005 ; Wang et Waller, 2006**)



Figure 14 : image montre une huile essentielle préparée (**porter ;2001**)

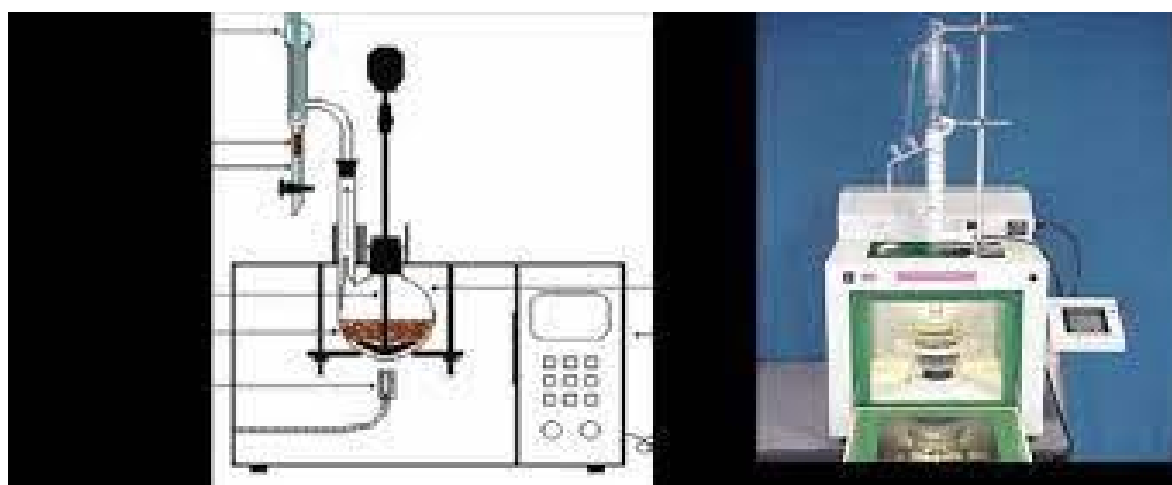


Figure15: montage d'extraction assistée par micro-onde (**Vian et al., 2008**).

4-8 Conditions de conservation et de stockage des huiles essentielles :

la mesure d'indices chimiques (indice de peroxyde, indice d'acide...), la détermination de grandeurs physiques (indice de réfraction), par l'analyse chromatographique pour éviter d'endommager l'huile essentielle par une photo-isomérisation, photo cyclisation, coupure oxydative, peroxydation et décomposition en cétones et alcools, thermo-isomérisation, hydrolyse, transestérification. (**Kedia 2014**)

4-9 Voies d'utilisation des huiles essentielles :

4-9-1 Voie cutanée : est la voie classique d'utilisation des huiles essentielles, mais il est rare de les utiliser pures. généralement, elles sont à diluer à 5% dans 95% d'une huile végétale (huile de jojoba, d'olive...). Ce sont des corps lipophiles, elles traversent les différentes couches de peau et se retrouvent ainsi dans la circulation sanguine (**COUIC ;2018**)

4-9-2 Voie orale : diluée Cette voie est réservée aux adultes sur avis médical ou officinal. La règle de ne dépasser 3 gouttes par jour et la durée de traitement ne peut dépasser 1 semaine (**COUIC ;2018**)

4-10- Application :

L'aromathérapie est une discipline de la phytothérapie qui utilise les huiles essentielles. Le mot « aromathérapie » (du latin aroma, arôme, et du grec therapia, soin, cure) veut dire le traitement des maladies et l'entretien de la santé humaine par des extraits aromatiques de plantes, ce qui la différencie de la phytothérapie qui fait usage de l'ensemble des éléments d'une plante (**Benzeggouta, 2014**). Dans les médicaments, l'utilité des HE ne touche pas seulement l'aromatisation et la production d'antiseptique. Le potentiel thérapeutique de ces composés augmente leurs effets précieux dans le traitement du cancer, des problèmes cardiovasculaires, des infections bactériennes, virales, du diabète et dans la lutte contre le stress oxydatif. En plus, les propriétés lipophiles des composés aromatiques permettent aux huiles essentielles de pénétrer dans la peau, ce qui facilite l'administration des médicaments par voie transdermique. par exemple celles de l'ail, de l'oignon, du

romarin, de sauge, d'origan, d'anise, de la citronnelle, de lavande, du thym et bien d'autres. Dans le domaine d'aromathérapie, les HE et les autres extraits comme les absolues, sont utilisés pour traiter, atténuer ou prévenir les infections par inhalation ou bien par application sur la peau à travers des massages pour le traitement du stress, des crampes, du rhumatisme, de la douleur, de la circulation sanguine, de la cellulite, réaction allergique ou irritation cutanée et pour faciliter leur incorporation par voie cutanée (Mehni ;2015).

5) *Mentha spicata* :

5-1 définition :

On peut pas mettre ou donner un nom botanique pour les espèces de menthe car Le genre *Mentha* regroupe un très grand nombre d'espèces et les hybridations successives entraînent une certaine confusion dans leur identification. La menthe, du nom latin *Mentha*, est l'une des plus anciennes et connues plantes médicinales : sa première découverte était en Egypte dans les pyramides par la perception de ses feuilles vieilles de 3000 ans, Les menthes sont des plantes vivaces, herbacées indigènes et très odorantes. On la trouve généralement dans les milieux humides. La croissance végétative de la menthe est influencée par la température commence par un ralentissement de croissance jusqu'à l'arrêt. donc y'a des conditions de température ; on a un intervalle une température minimale inférieure à 10 °C et maximale supérieure à 25 °C. donc La période de floraison de la menthe est la saison de l'été c'est la période optimale pour la production des huiles essentielles. La culture de se fait dans tous les sols à l'exception dans les terres trop argileuses, humides et froides en hiver. Cette culture réussit particulièrement bien dans les sols profonds non compacts, car le système racinaire de la menthe est peu profond, riches en humus et bien drainés à pH allant de 5,5 à 8. (Boukhobza 2014)

L'huile essentielle de la menthe est produite avec des quantité énorme partout dans le monde. Elle peut contenir jusqu'à 200 composants. Les constituants majeurs sont Le menthol et la menthone par un pourcentage de (70%) des huiles essentielles de la majorité des menthes. Ces composés sont exploités comme matière première en

l'industrie pharmaceutique, cosmétique et alimentaire y'a une vaste utilisation de ces composés (De Oliveira ;2015), PV Les huiles essentielles de la menthe sont composées d'un certain nombre de composés de différentes origines biosynthétiques allant terpénoïde des hydrocarbures en composés de soufre, et de tels composés sont naturellement présents dans des concentrations différentes ;Les huiles essentielles du genre *Mentha* ont une excellente valeur commerciale, car ils contiennent habituellement le monoterpène menthol dans leurs constitutions, et le menthol est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique, soins personnels et les produits alimentaires (Santos et al., 2012)**5-2. Origine :**

le Nord de l'Afrique, le bassin méditerranéen, l'Europe et le Proche-Orient représentent les régions les plus productrices de la menthe. les Romains ont introduit la menthe en Grande-Bretagne. Elle s'est ensuite diffusée sur l'ensemble du globe, jusqu'en Amérique du Nord, au Japon et en Australie. Elle diffuse et est cultivée naturellement au Maroc. Elle est aujourd'hui retrouvée partout dans le monde, c'est sure elle est parfois considérée comme envahissante. de nombreuses espèces ont mis en place grâce à la diversité des sols et les multiplications, certaines études ont d'ailleurs montré que *Mentha spicata* serait le résultat d'une hybridation entre *Mentha longifolia* et *Mentha suaveolens* (Hussain 2010). Cependant, *Mentha .spicata* est connu en Arabe comme ' Naanaa ', est cultivé dans toute l'Algérie à des fins culinaires même ci pour ses efficacités médicinales particulièrement pour soigner les troubles gastriques (Brahmi et al., 2012).

5-3 Description :

La menthe verte appartient à la famille des Lamiacées, c'est la famille la plus homogène ce qui facilite donc la connaissance d'aucune Lamiacée cette famille compte 6500 espèces dispersées sur une zone géographique très étendue.. Ce sont le plus souvent des plantes herbacées et des arbustes producteurs d'huiles essentielles, dont le simple attouchement provoque le dégagement de l'odeur. En effet, la localisation des huiles essentielles est très externe ; elles se forment dans des poils à essence et se localisent sous la cuticule qui se soulève. La forme de la fleur (une corolle zygomorphe avec perte de l'étamine supérieure) et le signe de l'appartenance à cette famille est la

présence d'huiles essentielles. L'appareil végétatif comprenant une tige à section carrée et des feuilles opposées sont aussi des caractéristiques. (**Brahmi et al ., 2012**).

5-4 Classification botanique :

Le Menthe ; contient plus de 3500 espèces classées sur 8 sous-familles. Avec Un pourcentage de (47 %); des Lamiacées sont regroupées dans la sous-famille des nepetoideae. Le genre *Mentha* est représenté par 18 espèces et environ 11 hybrides. (**Tucker et Naczi ., 2007**) (Tableau 01)

Tableau 03 : Classification botanique de *Mentha spicata* L (**Croquist , 1981**)

Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Mentha</i>
Espèce	<i>Mentha Spicata</i> L

5-5 Caractéristiques et composition chimique de l'huile essentielle de la menthe :

La zone géographique est le critère de la variabilité de La composition chimique des huiles essentielles. Généralement, l'huile de menthe est composée principalement du (-) -carvone qui est le constituant majeur d'essence de menthe verte, un isomère pinene, (-) -limonene, un isomère phellandrene, 1,8-cineole, linalool, un certain dihydrocumyl et des estersdihydrocarveol (**Brun, 2005**).l'un ingrédient le plus important est Le menthol de l'huile essentielle qui est en bon état (40 – 90 %) (**Doymaz, 2006**).

5-6 Principe actif :

Le composant majeur de la menthe c'est la carvone (2-méthyl-5-(1-méthyléthényl)-2-cyclohexén-1-one); appartient à la famille des terpènes et possède un carbone asymétrique. Elle existe sous deux formes, des énantiomères, qui ont les mêmes propriétés chimiques et physiques, mais un pouvoir rotatoire différent. C'est la R- ou L-carvone que l'on retrouve dans la menthe verte. Son énantiomère, la S- ou D-carvone est retrouvée dans les essences des graines de carvi. La particularité observée entre ces 2 énantiomères : qu'ils n'ont pas la même odeur. Tous cela pour montrer qu'il ya des différentes odeurs sont provoquées par une interaction olfactive avec deux terpènes qui ne se différencient l'un de l'autre que par leurs qualités d'énantiomères (**Jouault 2012**).

5-7 Utilisations de la menthe verte :

La menthe est généralement plus utilisable en :

5-7-1. Cuisine: dans la cuisine on utilise la menthe en infusion , le plus connu est le thé à la menthe en laissant infuser environ 100 feuilles de menthe fraîche par litre d'eau. Dans le même esprit, elle est l'un des ingrédients du mojito (à consommer avec modération) ou du sirop à la menthe (en faisant bouillir la menthe avec du sucre dans de l'eau) (**Franchomme 2001**).

5-7-2 . Thérapie : l'utilité de la menthe se diffère selon les différents espèces mais les propriétés thérapeutiques qu'elle possède sont commune parce que : elle stimule la sécrétion des sucs digestifs, favorise la sécrétion biliaire et limite les ballonnements et les diarrhées, elle est aussi efficace pour traiter et modérer le cas de troubles gastriques et de crampes. D'un autre côté, la menthe pouliot agit en tant que produit digestif, carminatif et désinfectant. Efficace pour le traitement de la chimiothérapie induite par les nausées et les vomissements chez des patients. (**El Fadl et Chtaina ,2010**).

5-7-3 .Cosmétique : la menthe est légèrement utilisée en industrie pharmaceutique pour les crème exemple les crèmes et les masques de soin de peau et certains

parfums du corps par Le menthol de l'huile essentielle en bon état (40 – 90 %), Les feuilles de la menthe en poudre ont été utilisées pour blanchir des dents, antiseptique, des raines de bouche (**Aghfir et al.,2008**)

5-8 Intérêts de *Mentha spicata* :

L'usage de la menthe en industrie thérapeutique est large malgré que Les réactions chimiques des huiles essentielles soient influencées par leur composition chimique, qui a la possibilité de se varier selon la partie de la plante utilisée, les saisons, les méthodes d'extraction, les conditions écologiques et les temps d'extraction (**Isman 2007**). Les variations de chémotypes affectent donc directement leur activité biologique. Les espèces du genre *Mentha* sont généralement connues sous le nom de « nanaa » en Algérie (**Brahmi, 2016**), elles sont utilisés comme adoucissant et comme protecteur (contre les crevasses et les piqûres d'insectes) ainsi que pour traiter plusieurs et différents problèmes liés au système nerveux ,le choléra , l' hépatite virale , l' haleine , le mal d'humeur , et des maladies causées nominale des parasites intestinaux des vertiges et des problèmes sexuels ,autres problèmes à titre d'exemple(circulatoires , gynécologiques) d'autre part y'a l'association de cette dernière avec d'autre huiles essentielles . De plus, elles présentent des propriétés bactéricides (**Scherer 2013**) ; alimentaire. Récemment des chercheurs du domaine des huiles essentielles provenant d'espèces de *Mentha* ont confirmé l'hypothèse qui dit que la mentha spicata possède une forte activité : antioxydante - anti-inflammatoires - cytotoxique et anti-cancéreuses – antivirales – antibactérienne et antifangique (**Martins 2012 ; Brahmi et al ; 2012**).

5-8-1-Activités Antioxydante :

Une recherche récente effectuée par (**Brahmi et al., 2016**), a conclut que l'extrait éthanolique et hexanique de *Mentha Spicata* révèle une richesse en composés phénoliques et possède une activité anti-radicalaire élevée (DPPH, ABTS•+ et super oxyde). De plus, une autre étude faite par un chercheur qui a montrer que l'extrait éthanolique de *Mentha spicata* permet l'inhibition du radical DPPH à une IC₅₀ de 12 µg /ml par apport à la BHT qui présente une IC₅₀ de 5 µg/ml ; ce que donne que l'extrait

éthanolique de *Mentha spicata* possède une forte capacité antioxydante. (**Brahmi et al., 2016**),

5-8-2 Activités Anti-inflammatoires :

La mentha spicata est largement utilisée comme médicament en médecine traditionnelle parce qu'elle possède une propriété anti-inflammatoire, donc son extrait méthanolique a aussi une propriété anti-inflammatoire, selon une étude récemment faite ; Une autre étude faite chez des rats *par (Arumugam et al., 2008)* ont évalué, in-vivo, l'activité anti-inflammatoire des extraits aqueux du chloroforme, d'éthyle acétate et hexanique de l'espèce *Mentha spicata*. et ils ont montré que les deux extraits, aqueux et d'éthyle acétate sont les plus efficaces dans la réduction de l'inflammation aiguë et chronique chez les rats.

5-8-3 Activités cytotoxiques et anti-cancéreuses :

L'effet de la menthe dépasse certains seuils car elle a une variété d'utilité selon plusieurs études qui ont indiqué qu'elle contient des composants avec des propriétés cytotoxiques, ce qui pourrait être utile dans le développement d'agents anticancéreux. Par exemple, les extraits des espèces *Mentha arvensis* et *Mentha spicata*. ont marqué aussi qu'elle a un effet antiprolifératif pour des cellules cancéreuses, in vitro (**Sharma et al., 2014**).

5-8-4 Activités antivirales :

Aussi la mentha spicata touche la virologie s'attachant à plusieurs études qui servent à montrer qu'elle possède des propriétés antivirales qui ont été approuvées pour plusieurs espèces de menthes. Les huiles essentielles de *Mentha spicata* ont été évaluées pour leurs activités antivirales contre l'herpès simplex de type-1 (HSV-1) et la para-influenza de type-3. Les deux huiles ont exhibé une activité antivirale plus forte contre l'herpès HSV-1 (**Orhan et al., 2012**).

5-8-5 Activités antibactériennes et antifongiques :

Selon plusieurs tests sur plusieurs et différentes bactéries et différents champignons ; la menthe présente une activité antibactérienne et autre antifongique (**Brahmi et al., 2016 ; De Sousa Barros et al., 2015 ; Riahi et al., 2013**). Les huiles essentielles des menthes possèdent une activité antibactérienne vis-à-vis des souches pathogènes à l'homme, aux plantes et aux aliments (**Hussain et al., 2010**). Les études portées sur l'activité antibactérienne ou antifongique des extraits de menthes restent clairement inférieures aux huiles essentielles. cependant , les extraits de menthes ont noter un pouvoir antibactérien ,et un pouvoir antifongique (**Hussain et al., 2010**)

D'autre étude récente mené **par (Barchan et al ;2015)** ont démontré par la technique de diffusion en puits que les souches *Listeria monocytogenes* 4031, *Enterococcus hirae* 4081, *Staphylococcus aureus* 976 sont sensibles vis-à-vis des extraits méthanoliques des feuilles de *Mentha spicata* L avec des diamètres supérieurs à 12 mm .

5-9 Toxicité de la menthe :

Comme toute substance la menthe a des effets indésirables dans certains cas même –ci son huile essentielle peut provoquer des brûlures d'estomac. Par exemple, la menthe poivrée peut irriter les muqueuses de la bouche et de rares cas d'allergie cutanée à la menthe ont été rapportés (Société Canadienne de Recherche sur les PSM).

Le menthol est moyennement toxique, son utilisation est contre-indiquée chez l'enfant (**Galeotti et al ; 2002**).

la Menthe pouliot a causé des cas de toxicité rénale et hépatique, des convulsions, des dommages neurologiques (AMPD. 2007)l'huile essentielle de *Mentha spicata* s'est montrée inefficace aux faibles doses (**Galeotti et al ; 2002**).



Figure 16 : feuille de mentha spicata (Dani ;2010)

Chapitre 4 :

Syzygium Aromaticum :

1-définition

2- Classification

3- la plupart composantes bioactives de *Syzygium Aromaticum*

4- Aux extraits de *Syzygium Aromaticum*

4-1- la quercétine

4-2- la quercitrine

4-3- la kaempféol

4-4- Acide Chlorogénique

4-5- l'acides caféique

5-Huile essentielle du *Syzygium Aromaticum*

6- caractère de cette huile

7- Application

7-1- Activité antimicrobienne

7-2- Activité anti-inflammatoire

7-3- activité antioxydante

7-4- Activité antitumorale

7-5- Activité Analgésique

7-6- Propriétés hépatoprotectrice

1-définition :

Les microorganismes néfastes colonisent tous type de nos aliments, depuis long temps, des chercheurs ont donné plusieurs solutions pour lutter contre ces malfaiteurs mais généralement sans avoir un effet efficace ; cependant la théorie d'utilisation de certaines substances bioactives de nature végétale a donné une certaine efficacité c'est la phytothérapie, (*Murugesan et al. 2015; Lillehoj et al. 2018, Begum et al. 2020; Alagawany et al. 2020; Luo et al. 2020*). parmi les meilleurs substances bénéfiques à la santé on donnant celles qui sont dans la *Syzygium Aromaticum*. (*Bhavaniramya et al. 2019; Devkota and Adhikari-Devkota 2020*)

Cette dernière est nommée L'île aux épices , elle a mise en place pour la première fois en Est d'Indonésie dans une petite ile (*Kamatou et al ; 2012*)

Syzygium Aromaticum est le genre le plus connu de la famille des Myrtaceae , elle contient 1200 à 1800 d'espèces de plantes à fleurs (*Cock et Cheesman ; 2018*)



Figure 17 : plante de *Syzygium Aromaticum* (*Ajobiewe et al ; 2022*)

2- Classification :**Tableau 4 :** classification taxonomique de *Syzygium Aromaticum* (*Kaur et Kaushal ; 2019*)

Type	Plante
Règne	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Myrtales
Famille	Myrtaceae
Genre	Syzygium
Espèce	Aromaticum

3- la plupart composantes bioactives de *Syzygium Aromaticum* :

Le composant majeur du clou est l'Eugénol de plus de 9381.70–14,650.00 in mg/100 g par plante , aussi la présence des composants phénoliques comme les favonoides , les acides hydroxycines, les acides hydroxybenzoïques et l'hydroxyphényl propane (*Neveu et al ; 2010*)

4- Aux extraits de *Syzygium Aromaticum* :

Les plus abondants sont :

4-1- la quercétine :

Est un composé organique de la famille des flavonoïdes , $C_{15}H_{10}O_7$ est le métabolite secondaire qui se trouve dans le clou avec une concentration de (29.71 mg/g) (*Adefegha et al ;2016*)

4-2- la quercitrine :

Est le métabolite secondaire , organique de la famille des flavonoïdes comporte un hétéroside de flavonol c'est le C₂₁H₂₀O₁₁ , se trouve dans le clou avec une concentration de (30.26 mg/g) (**Ryu et al ;2016**)

4-3- la kaempféol :

Aussi c'est composant organique des flavonoïdes C₁₅H₁₀O₆ , se trouve dans le clou par une concentration de (20.47 mg/g) (**Ryu et al ;2016**)

4-4- Acide Chlorogénique :

C'est un composé phénolique du café , est le C₁₆H₁₈O₉ , dans le clou avec une concentration de (20.13mg/g) (**Ryu et al ;2016**)

4-5- l'acides caféique :

Le C₉H₈O₄, un composé organique présent dans tous les végétaux et dans le clou par une concentration de (13.98mg/g) (**Ryu et al ;2016**)

5-Huile essentielle du Syzygium Aromaticum :

Lorsqu'on parle d'une huile essentielle de Syzygium Aromaticum ça signifie presque l'eugénol ce qui présente le composant majeur et dominant de clou de girofle par (80%) , principalement le total du huile est de (15 à 20%) et d'acétate d'eugénol de (10 à 15 %) et de β-caryophyllene (5–12%), de plus le méthylamyl cétone , salicylate de méthyle , acide gallotannique , α-humulene, l'acide β-humulène crategolique et le benzaldehyde donnant de l'arome (**Mittal et al ;2014**)

La forme en poudre du clou est composée de sucres solubles totaux (32%); des protéines (6.91 %); des fibres (14.37 %); matière grasse (6 %) , avec la présence de certains minéraux comme le calcium (5040 mg/kg), magnésium (2504 mg/kg), phosphores (1504.5 mg/kg) et le sodium (244.45 mg/kg) (**Idowu et al ; 2021**)

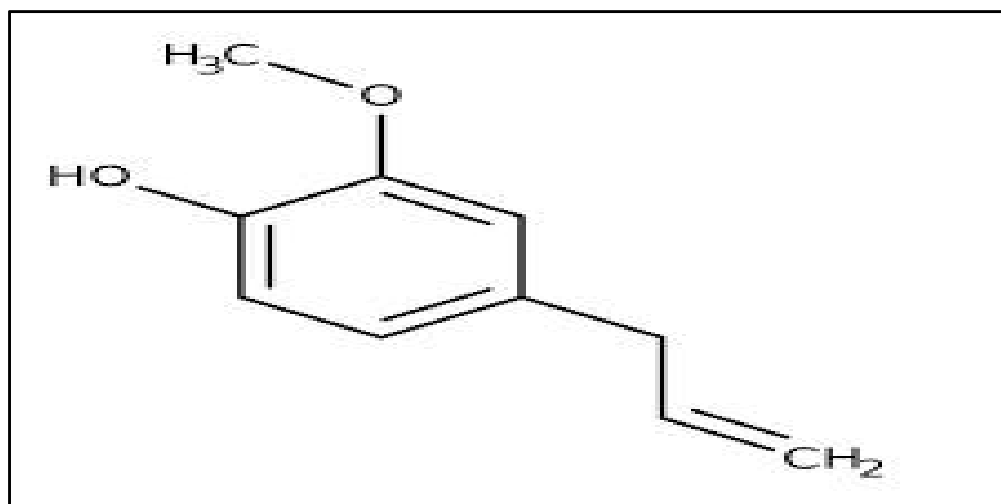


Figure 18 : structure chimique de l'eugéno (Solomon et al ; 2021)

6- caractère de cette huile :

Le plus connue que l'huile essentiel de clou donne un bon rendement par cycle selon le principe d'hydrodistillation , on obtiendra une quantité considérable du huile , une porosité ordonnée , une compacité , une flexibilité et il se caractérise par une sensibilité à la différenciation du pH (Elena 2022 et al ; 2022)

Tableau 5 : composées phytochimique de Syzygium Aromaticum (Jasica et al ;2022)

Groupe	Syzygium Aromaticum
Huile essentielle	Eugéno
Sesquiterpène bi cyclique	β -caryophyllène
Composants phénoliques	Vanillin, Eugenitin, Eugenin
Tri terpène	L'acide Crategolique (acide Maslinique)
Flavonoïdes	Kaempférol, Rhamnetin, Myricetin
Acide phénolique	L'acide Gallique
Acides gras	Omega-3
Tanins	Bicornin, acide gallotannique , méthyl salicylate
Triterpanoïdes saponine	Acide Oléanolique
Stéroïdes	Stigmastérol, and campe stérol
C-glycosides	Bi florin, Isobiflorin

7- Application :

7-1- Activité antimicrobienne :

Le *Syzygium Aromaticum* est parmi les meilleurs antimicrobiens, il a une forte capacité de défendre, inhibe la croissance, le métabolisme et la réplication, même de tuer les microorganismes, et utilisé pour le contrôle de contamination par les microorganismes; il a un grand impact en microbiologie et en médecine en développant la culture des antibiotiques (**Doublet et al ; 2003**)

7-2- Activité anti-inflammatoire :

Le clou est un excellent anti inflammatoire grâce à sa nature et ses composés phytochimiques bénéfiques, il peut réduire l'inflammation quelque soit la nature ou le tissu enflammé, à l'aide de l'eugénol qui va agir en provoquant un signal aidant le système immunitaire (**Han & Parker, 2017**)

7-3- activité antioxydante :

Le *Syzygium Aromaticum* diminue les réactions d'oxygénation et surtout au niveau des radicaux libres c'est parce que ces radicaux peuvent endommager les cellules et vont causer des pires maladies donc c'est fort antioxydant (**Kasai et al., 2015**).

7-4- Activité antitumorale :

L'acétate d'éthyle du clou est connue comme un antiprolifératif des cellules endommagées, aussi y'a un acide éleanolique présent dans l'acétate d'éthyle qui va cesser le cycle cellulaire conduisant à une apoptose (**Liu et al ;2014**)

7-5- Activité Analgésique :

Le clou est un analgésiant très utilisable, il calme les douleurs de la dent, l'articulation et lors de la chirurgie; ce mécanisme est dépend de l'activité des canaux de chlorure et calcium (**Cortés-Rojas et al. 2014**).

7-6- Propriétés hépatoprotectrice :

Le clou est considéré comme un hépathoprotecteur dans le foie intoxiqué par le paracétamol à l'aide des extraits et du éthanol (**Vriens et al ;2008**)

PARTIE III. MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes :

1. Matériels biologiques :

1.1. Matériel végétal:

Le matériel végétal consiste deux types de plantes :

- a. **La menthe verte (*mentha spicata*)** : a été récolté dans la région de Sidi Maamar de la Wilaya de Saida, l'identification de l'espèce est réalisé par docteur Aouage, après le récolte de la plante on a enlevé l'impureté et fait un séchage complet dans un endroit ombre et sec pendant 15 jours, une fois la menthe est séchée on a fait un broyage juste une cassure des feuilles, puis stocké dans des boites pour l'extraction.



Figure 19 : *Mentha* .Sfrait.La menthe verte broyé

- b. **Le clou de girofle (*syzygium aromaticum*)** : disponible en marché tout au long de l'année, on a bien choisir les graines de clou qui sont de couleur marron claire et une odora très fort. après un broyage complet à l'aide d'un broyeur électrique, puis la poudre de clou est stockée dans des boites bien fermées pour l'extraction.



Figure 20 : les bourgeons de clou de girofle

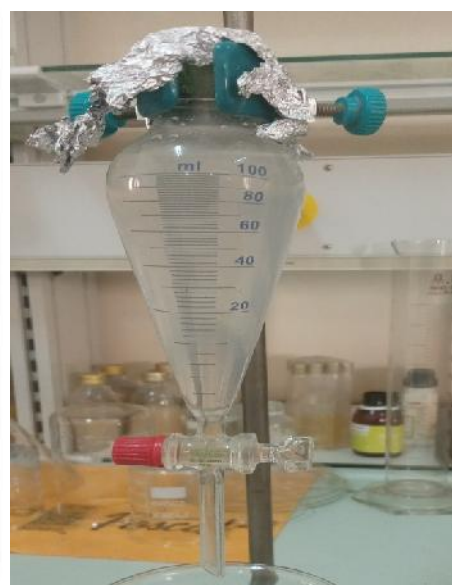
la poudre de clou de girofle

2.2. Extraction des huiles essentielles :

a. L'extraction de l'huile essentielle de *Mentha spicata* est réalisée par la méthode d'Hydrodistillation : le protocole de cette technique consiste à immerger 30g de poudre de la menthe avec 500 ml d'eau distillé dans un fiole jaugée thermorésistante, avec une température non déterminée qui s'augmente successivement jusqu'à l'ébullition pendant 3 heures. La vapeur émise sera condensée grâce à un système de refroidissement à eau, puis elle sera collectée dans un flacon opaque. A la fin de l'expérimentation le liquide collecté est mis dans une ampoule à décanté afin de séparer les deux phases (aqueuse et organique) pour obtenir l'huile essentielle (Benayad, 2008 ; brahmi, 2020).



c. Montage d'hydro distillation



b. Ampoule à décanté

d. L'extraction d'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* :

Aussi la même technique d'hydro-distillation , le protocole consiste d'immerger 20g de clou de girofle (la partie utilisée de la plante sont les boutons floraux) broyés avec 250 ml d'eau distillé dans un ballon thermorésistante avec une température modérée qui augmente successivement jusqu'aux l'ébullition par un chauffe ballon , jusqu'à recueillir environ 80 ml de distillat , A la fin de l'expérimentation le liquide collecté est mis dans une ampoule a décanté afin de séparer les deux phases (aqueuse et organique) pour obtenir l'huile essentielle(**Merve , Ilikay , 2019**) .

2. La conservation des huiles essentielles :

L'huile essentielle extraite est conservé dans un flacon en verre bien fermé et recouverte par un papier d'aluminium pour le protéger de la lumière et de l'aire dans une température de 4°C (à l'obscurité) (**Shamas et al., 2011**).

3.Détermination de rendement des deux huiles essentielles :

Le rendement des huiles essentielles extraites est défini par le rapport entre la masse de l'huile extraite et la masse du matériel végétal utilisé (**Bssaibis et al., 2009; ADLI, 2014**). Ces taux sont de 0.15% pour *Mentha spicata* et de 12.70% pour *Syzygium aromaticum* .la formule est exprimé en pourcentage (%) est calculé par la formule suivante:

$$\mathbf{R \quad (\%) \quad = \quad (M_1}$$

R : rendement en huile essentielle.

M₁ : quantité d'huile extraite exprimé en gramme (g)

M₀ : quantité de la matière sèche utilisée pour l'extraction exprimée en gramme (g).

4.Animaux d'expérimentation :

Dans notre expérience le modèle d'animaux choisi c'est les rats albinos de la souche *Wistar*, pesant entre 200 à 300 g ±50 g, accueillir au niveau de l'animalerie du département de biologie (Université de Saida) et soumise un cycle de lumière constant 12 h (lumière/obscurité), dans une salle ventilée.

Les rats sont regroupés dans des cages avec un accès libre à la nourriture et l'eau et à une température de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

4.1. LA répartition des groupes :

En premier lieu nous avons divisé les 30 rats en 4 groupes selon leurs poids corporels :

Groupe 01 : consiste le Lot T (Témoins) : recueil 6 rats de poids corporel entre 300 à 350 g, qui ne reçoit que de l'eau et de la nourriture.

Groupe 02 : consiste le Lot OTA : les 6 rats sont de poids corporels entre $250 - 280 \text{ g} \pm 20\text{g}$, recevant de la solution d'OTA (a été acheté de SIGMA-ALDRICH ; PHR1537-1G, Lot : LRAC0364, Oxytetracycline ; pharmaceutical Secondary Standard-united states) avec une dose de : $289 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{p.c.}$ par voie intrapéritonéale solubilisé dans 1M de NaHCO_3 chaque 48 h pendant 12 doses (deux semaines) (Belmadaniet *al.*1998, Elling *etal.* , 1985).

Groupe 03 : consiste les lots traités :

Lot ITM (OTA-HE de *Mentha spicata*) : recueil 6 rats de p. corporel entre $280 - 300\text{g} \pm 20\text{g}$, qui sont intoxiqué par OTA et traité par l'huile essentielle de la menthe verte ($0.1\text{ml} / \text{Kg} / \text{p.c.}$) dilué dans $40\mu\text{l}$ d'eau physiologique avec des gouttes de TWIN 80 (BRAHMI, 2020).

Lot ITC (OTA-HE de *Syzygium aromaticum*) : collecte 6 rats de poids corporel entre $300 - 315 \text{ g} \pm 5\text{g}$, intoxiqué par l'OTA et traités par l'HE de clou de girofle avec une dose de $0.1\text{ml} / \text{Kg} / \text{p.c.}$ dilué dans $40\mu\text{l}$ d'eau physiologique avec des gouttes de TWIN 80 (ADLI, 2014).

Groupe 04 : consiste é lots témoins traités :

Lot TM (Témoins traité par l'HE de *Mentha spicata*) : collecte 6 rats de poids corporel entre $310 - 330 \text{ g} \pm 5\text{g}$, ces rats reçoivent l'HE de *Mentha spicata* par une injection intra-péritonéale ($0.1\text{ml} / \text{kg}$) dilué dans $40\mu\text{l}$ d'eau physiologique avec des gouttes de TWIN 80.

Lot TC (Témoins traité par l'HE de *Syzygium aromaticum*) : recueil 6 rats avec de poids corporel entre $330 - 340 \text{ g} \pm 5\text{g}$, qui reçoivent de l'HE de Clou de girofle avec le même protocole.

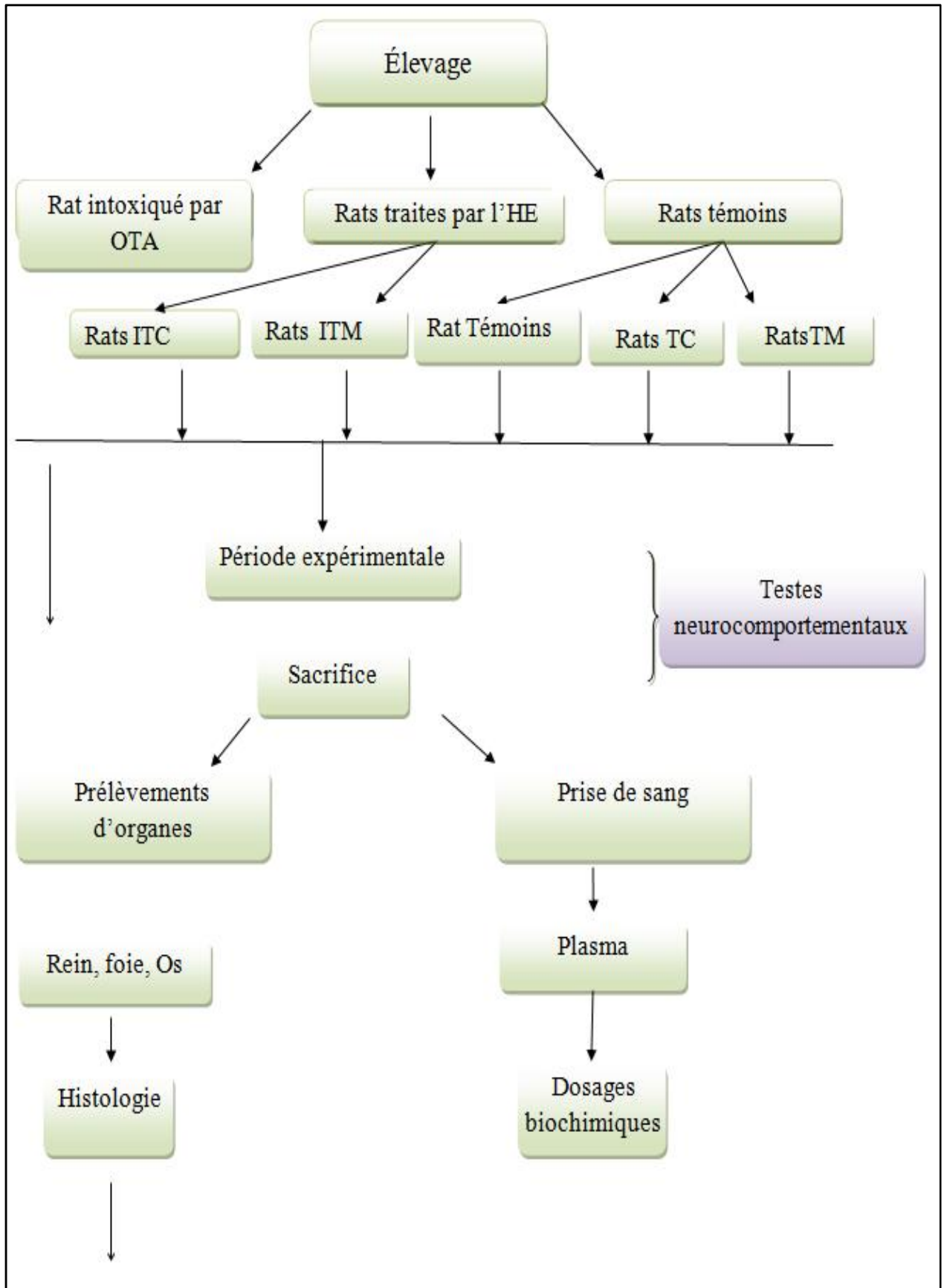


Figure 21: un Diagramme qui résume la Chronologie du protocole expérimental.

5. Sacrifice:

A la fin de l'expérimentation les rats sont sacrifié le matin par décapitation et cela après exposé les rats à le chloroforme avec une dose de (50 ml d'eau distillé avec 5ml de chloroforme), le sang récupéré dans des tubes héparines afin d'effectuer les analyses biochimiques, ensuite le corps de l'animale est ouverte, les organes (os, foie et rein) sont soigneusement prélevée, rincé avec du l'eau physiologique (NaClà 0,9%) froid, sèche puis mesure et pesée. Lesorganes sont fixés dans du formol à 1/10ème pour but de les études ultérieurement par les techniques histologiques. (**Ait hamadouche, 2009 ; Brahmi, 2020**).

6. Evaluation de poids corporel et poids des organes (Rein, Foie, Os)

L'évaluation du poids corporel se réalise avec une pesée quotidienne des rats durant toute la période d'expérimentation, le poids des organes des Sinc lots a été enregistré après le sacrifice.

7. Observation macroscopique :

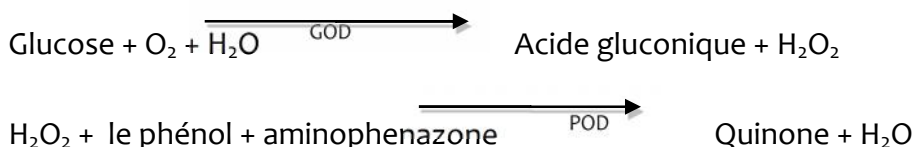
Aucune mortalité n'a été enregistrée durant la période d'expérimentation, aussi une perte de poids très observable marqué chez les rats intoxiqués avec une baisse dans la prise alimentaire.

8. Tests biochimiques :

Avant chaque test les cages des rats sont placées dans la salle d'expérimentation afin de s'habituent à cette nouvelle environnement.

8.1. Dosage de la glycémie :

La méthode utilisée pour le dosage de la glycémie est une méthode colorimétrique(Kit SPINREACT). Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose sanguin en acide gluconique en formant le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce dernier est détecté par le phenol-aminophenazone avec la présence de la peroxydase (POD).

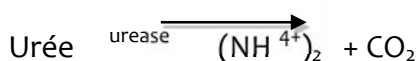


La densité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm.

8-2-Exploration de la fonction rénale :

8-2-1. Dosage de l'urémie :

L'urée sanguine est hydrolysée enzymatiquement en ammonium (NH_4^+) et dioxyde de carbone (CO_2). L'ion ammonium former entre en réaction avec salicylate et hypochlorite (NaClO), dans la présence du catalyseur Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, le Kit utilisé est **(Chrono Lab)**.



L'intensité de la couleur est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm.

8-2-2. Dosage de la créatinine :

La méthode utilisée pour le dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique (**Kit Chronolab**). La Créatinine réagit avec le picrate alcalin en produisant une coloration orangé. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la densité optique est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 492 nm.

Exploration de la fonction hépatique :

8.4.1. Dosage des transaminases (TGO-TGP) :

L'aspartate aminotransférase ASAT (TGO) et l'alanine aminotransférase ALAT (TGP), font partie d'un groupe d'enzymes, les aminotransférases ou transaminases, qui catalysent la transformation réversible des acides α -cétoniques en acides aminés par transfert

de groupes amines.



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de ces enzymes dans le sang, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm à l'aide d'un(**Kit Chronolab**).

8-2-3 Dosage de la bilirubine :

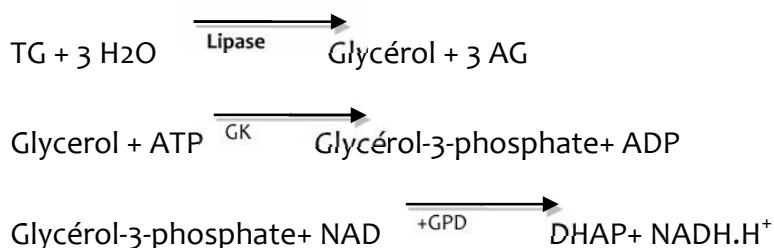
Dans le dosage de la bilirubine totale, bilirubine est couplée avec l'acide sulfanilique diazoté en présence de caféine pour donner un colorant azoïque. L'intensité de la coloration est mesurée à 578 nm, elle est directement proportionnelle à la concentration de l'échantillon (**Kit Chronolab**).

8-2-4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL) :

Nous avons utilisé la technique de colorimétriques pour le dosage de la PA, cette technique est basée sur la libération de phénol. Le p-nitrophényl phosphate est scindé par les phosphates alcalines en phosphates et p-nitrophénol .La concentration en p-nitrophénol libérée est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline et est mesurée à une longueur d'onde 450 nm (**Bablok et al ,1988**).

8-2-5 Dosage des triglycérides :

Nous avons utilisé la méthode **Fossati (1974)** pour le dosage les triglycérides dans le sérum respectivement. Elles reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines par la lipase.



Elle est effectuée à pH = 9,4 en présence de magnésium et d'hydrazine. On lit l'absorbance à 340nm.

8-2-6. Dosage de Cholestérol :

Nous avons utilisé la méthode de **Thomas, 1992** : Une première réaction fait en sorte que les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par un cholestérol estérase. Le cholestérol qui est entièrement libre réagit avec l'oxygène en présence de cholestérol oxydase pour donner de la

cholesténone (l'hydroxyle en position, devient cétone) et du H₂O₂. Le peroxyde formé est réduit en H₂O par un indicateur en présence de peroxydase (on mesure la quinone-imine produite à 500 nm).

Cholestérol estérase : (stérides + cholestérol libre) + H₂O → cholestérol total libre

Cholestérol oxydase : cholestérol total libre + O₂ → Cholesténone 4 one 3 + H₂O₂ Peroxydase:

2H₂O₂ + Chromogène Incolore → 4 H₂O + Chromogène coloré.

8-2-7 .Dosage de l'albumine :

Le dosage de l'albumine est effectué par la méthode colorimétrique (Kit BioSystems).

La réaction de l'albumine avec le vert de bromocrésol en milieu acide, donnant lieu à un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 630 nm.(ADLI ;2014)

8-3- Étude hématologique :

Après le prélèvement de sang, on la centrifugation (3000 r/mn Les dosages a été réalisées (FNS), Etude statistique des résultats adapté à une analyse quantitative statistique de dosage des éléments sanguins ; on utilisant tube EDTA est utilisé pour les paramètres hématologiques (hémoglobine (Hb), hématocrite (Hte), volume globulaire moyen (VGM) et concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH) et des lames et lamelles pour la réalisation d'un frottis sanguin (Taleb et al ;2014)

9- Etude histologique des organes (Foie-Rein) :

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Pathologie (Cytologie et d'Anatomie) au niveau du CHU Hassani Abdelkader de Sidi Bel Abbes et institut des sciences vétérinaires a université de Tiaret. Les organes prélevés (foie, rein) sont soumis préalablement aux différentes étapes qui sont :

9-1. Fixation :

La fixation est immédiate après le prélèvement pour empêcher une putréfaction (altération microbienne) du tissu ou par autolyse (destruction tissulaire par les enzymes qu'il contient en lui-même), ainsi garder les constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état

vivant. Le volume du fixateur doit être 20 à 50 fois celui du prélèvement. Les organes séjournent 24 à 48 heures dans le fixateur et doivent être totalement immergés (**Brahimi ; 2019**).

9-2. Inclusion (circulation) :

L'inclusion a pour but d'empêcher la fragmentation des tissus et d'enfermer le prélèvement dans une substance qui le pénètre et l'infiltrer. Les tissus acquièrent ainsi une consistance qui permet d'obtenir des coupes minces au microtome. La paraffine n'ayant pas davantage soluble dans les alcools, il faut ensuite passer le fragment déshydraté dans un milieu intermédiaire, soluble à la fois dans l'alcool et la paraffine (par exemple acétone, toluène, xylène, chloroforme...) La déshydratation permet l'élimination d'eau d'organes en les plongeant dans l'alcool pendant un temps suffisant à degré croissant : alcool à 70° (acétone I) pendant 45 minutes , alcool 90° pendant 45 minutes et alcool absolu 100° pendant 45 minutes. Toutes les réactions ont lieu dans des bacs fermés hermétiquement dans un lieu bien aéré ou sous haute aspirante à une température ambiante sauf le paraffinage à 56 C° ensuite les blocs sont refroidis au congélateur. Un solvant de la paraffine est destiné à chasser l'alcool par trois bains successifs de toluène ou de xylène pendant 45 minutes. A la sortie du dernier bain de paraffine, l'échantillon est déposé dans la paraffine fondue vierge que l'on coule dans des moules (cassettes d'inclusions ou moules d'inclusion) ; puis on laisse refroidir la paraffine dans le congélateur. Le refroidissement de cette paraffine amène sa Matériel et méthode 60 solidification en un bloc prêt à être coupé. La durée totale de l'opération d'inclusion est de 24 à 48 heures. (**Ait Hamadouche., 2009**)

9-3 Coupe : étalement des coupes et coloration :

Le microtome permet d'obtenir des coupes dont l'épaisseur est de 3 à 5µm. La coupe proprement dite s'obtient par passage régulier de la pièce à couper devant la lame du microtome. A chaque passage, celui-ci enlève une tranche d'épaisseur réglable. Les rubans de paraffine obtenus sont plissés et doivent être étalés sur un milieu liquide légèrement chauffé afin que les plis disparaissent et que la coupe acquière une planéité parfaite. Le collage des coupes se fait sur une lame de verre qui est recouverte d'une solution d'albumine (2g d'albumine + 50ml de glycérine dans 1000 ml d'eau distillée) qui maintient la coupe sur la lame. Sur chaque lame de verre porte-objet a gravé le numéro d'identification du bloc. L'étalement de la coupe se fait sur une platine chauffante réglée à une température de 40°C; inférieure à celle du point de fusion de la paraffine. Les coupes égouttées et mises dans des portoirs sont ensuite séchées à température ambiante jusqu'au moment de la coloration. La paraffine est hydrophobe tandis

que les colorants sont hydrophiles. C'est pourquoi la coloration des coupes comporte une étape de déparaffinage et de réhydratation. Cette étape est assurée par une succession de bains, d'abord dans deux bains d'un solvant permettant l'élimination de la paraffine (toluène ou xylène) et ceci durant 10 minutes à chaque bain. Puis dans des alcools (éthanol) de titre décroissant, de 96° jusqu'à 50° durant 30 secondes à chaque bain, enfin rinçage à l'eau courante (1 minute) assurant la réhydratation finale. Après réhydratation, la coupe est colorée, le but de la coloration est de renforcer le contraste et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires ainsi que les substances extrinsèques. Les lames ont été colorées à la coloration de l'émalunéosine, c'est la plus simple des colorations. Il faut alors procéder à la déshydratation, opération inverse de celle menée au début, avant de pouvoir faire le montage, la déshydratation (éclaircissement) est réalisée en plongeant successivement les lames dans deux bains de toluène pendant 10 minutes. Après coloration une goutte d'Eukitt de montage est disposée sur les coupes, une lamelle est appliquée de façon à ce que la résine recouvre l'ensemble de la coupe. Lors de la manipulation, aucune bulle d'air ne doit s'insérer entre la lame et la mamelle. L'Eukitt polymérise en une vingtaine de minutes mais on peut accélérer le processus en plaçant la lame sur une plaque chauffante à 50°C ou simplement sur un radiateur.

PARTIE IV. RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats ET interpretation:

2. Le rendement en l'huile essentielle :

1-1-Syzygium Aromaticum :

Le mécanisme d'hydro-distillation de la matière végétale *S.aromaticum* a donné un rendement de 10, 60%.

1-2- Mentha Spicata :

L'huile essentielle de la *Mentha spicata* a été extraite par hydrodistillation, avec un rendement de 0,15%.

2- Effet de l'OTA et du Syzygium Aromaticum et la Mentha Spicata sur le poids corporel et les organes :

L'étude a porté sur la détermination du poids corporel et le poids des organes, chez les rats adultes qui sont issus une intoxication au OTA durant la période d'intoxication comparés aux rats témoins

2-1-effet de l'OTA

Les résultats du poids corporel montrent que les rats exposés à l'OTA présentent une diminution significative ($p < 0,001$) du poids corporel à celle des animaux témoins durant la période d'expérimentation ce qui peut être expliqué par une baisse dans la prise alimentaire .

Les rats qui sont exposés à l'OTA et traités par l' HEC et HEM présentent une augmentation significative ($p < 0,001$) du poids corporel par rapport aux rats intoxiqués non traités (Tableau1 et 2). Nous avons enregistré une baisse significative dans le taux de naissance chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins

Les résultats trouvés chez les animaux intoxiqués révèlent également une baisse significative ($p < 0,001$) dans le poids des organes (foie , Os et rein) par rapport aux témoins (Tableau). Par contre, les rats qui ont été traités par l'HEC et HEM

présentent une augmentation significative ($p < 0,001$) des poids des organes étudiés par rapport aux rats intoxiqués.

Tableau 6: Evaluation des paramètres pondéraux des rats témoins, OTA , et traité par HEC

	Organes	OTA	HEC	OTA +HEC	Témoin
Poids corporel(g)		245±0.048	400±0.48	315±1.091	385±0.48
Poids des organes (g)	Os	0.91±9.02	0.94±0.006	0.86±00	0.78±0.002
	Rein	1.7±0.081	1.85±0.045	1.33±0.049	1.01±0.021
	Foie	10.33±0.33	12.93±1.18	13.31±1.02	11.17±0.031

Tableau 7: Evaluation des paramètres pondéraux des rats témoins, OTA , et traité par HEM

	Organes	OTA	HEM	OTA +HEM	Témoin
Poids corporel (g)		245±0.048	405±0.48	340±1.091	385±0.48
Poids organes (g)	Os	0.91±9.06	0.94±0.004	0.89±0.005	0.78±0.002
	Rein	1.7±0.081	1.71±0.11	1.43±0.097	1.01±0.02
	Foie	13.31±1.02	12.93±1.18	11.17±0.031	10.33±0.33

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (***: $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * : $p < 0.05$).

3- tests biochimiques

3-2- Dosage de glycémie :

Les résultats montrent une augmentation significative du taux de la glycémie chez les rats intoxiqués à l'OTA ($p < 0.001$), respectivement par rapport aux rats témoins cependant l'administration de HEC, et HEM a permis d'enregistrer une baisse dans le taux de glucose (Figure 1 et 2)

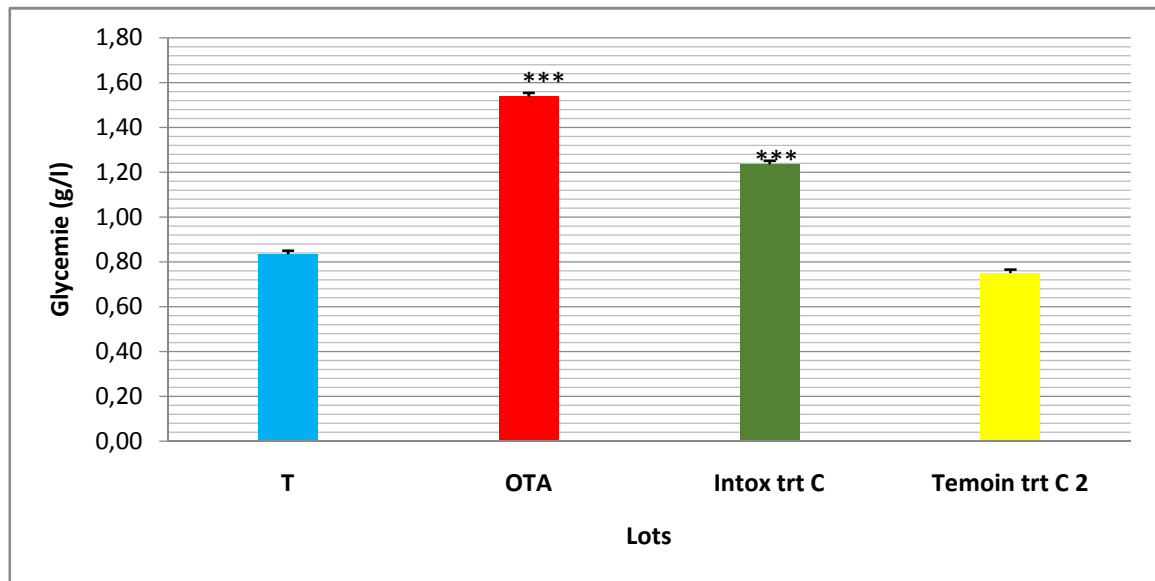


Figure 22 : Le dosage de la glycémie chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; (***) : $p < 0.001$);

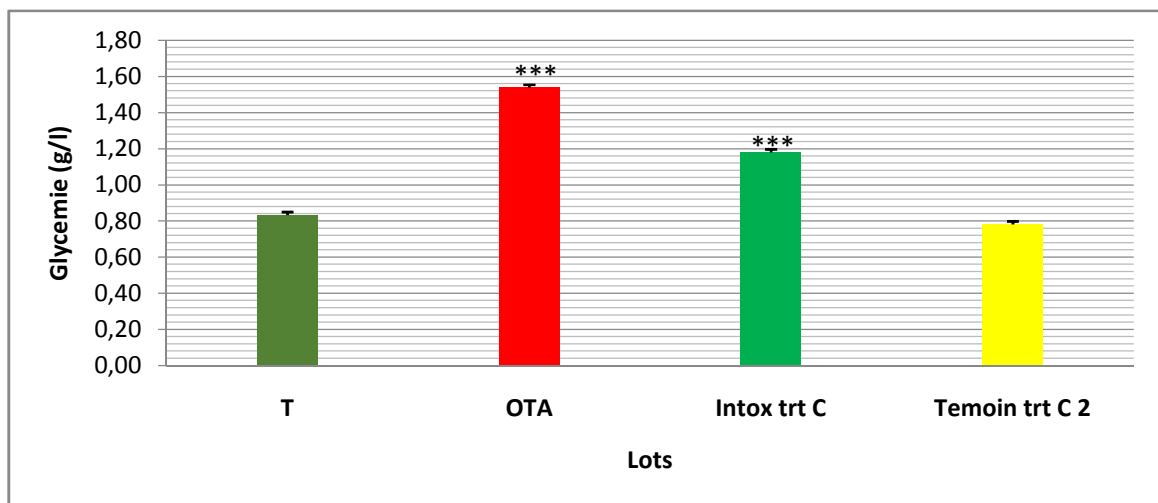


Figure 23 : Le dosage de la glycémie chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; (***: $p < 0.001$);

3-3-. Fonction rénale :

L'analyse biochimique des biomarqueurs rénaux à la fin de l'expérimentation à montré une élévation significative de la créatinine ,l'urée et acide urique chez les rats exposés par l'OTA comparés aux rats témoins. Ce qui montre que l'OTA provoque un dysfonctionnement rénal (figure 3,4,5,6,7 et 8). Après un traitement par HEC et HEM. on observe une nette correction des teneurs plasmatiques de la créatinine chez les rats Préalablement intoxiqués.

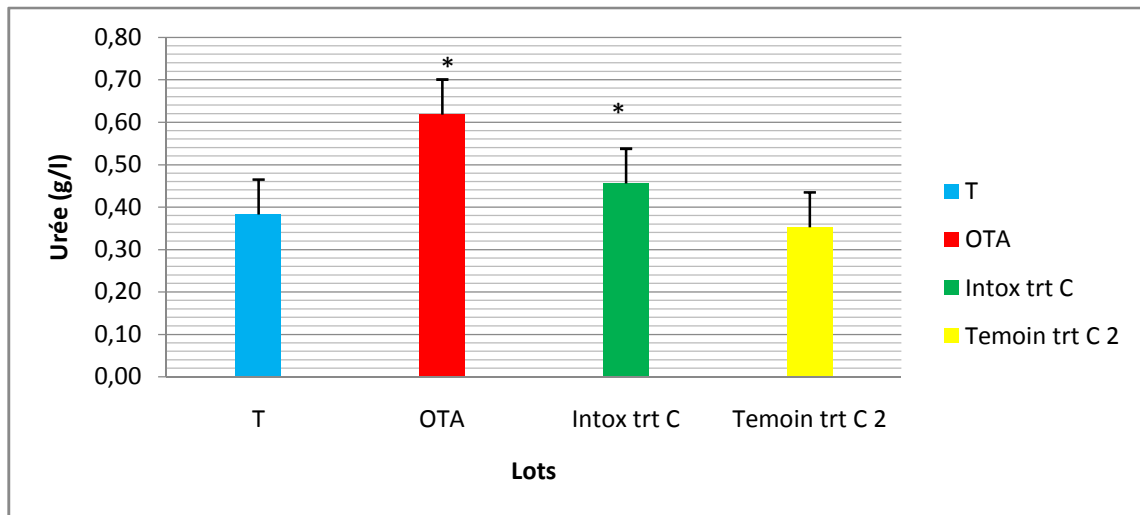


Figure 24: Le dosage de l'urée chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; (*: $p < 0,05$)

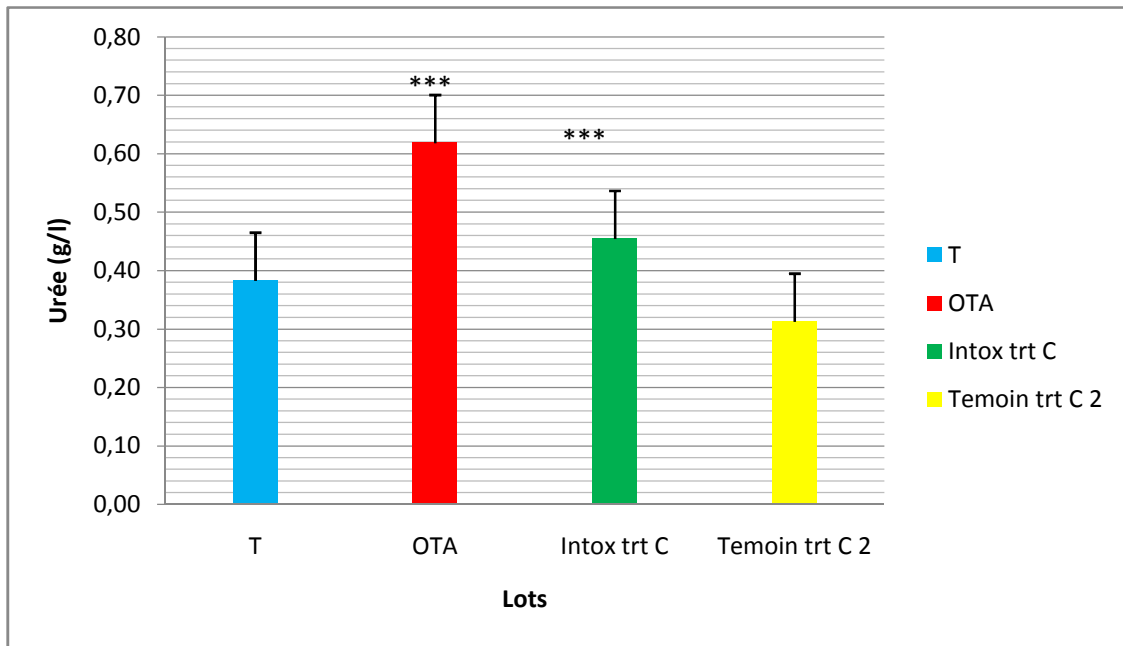


Figure 25: Le dosage de l'urée chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; (***: $p < 0,001$)

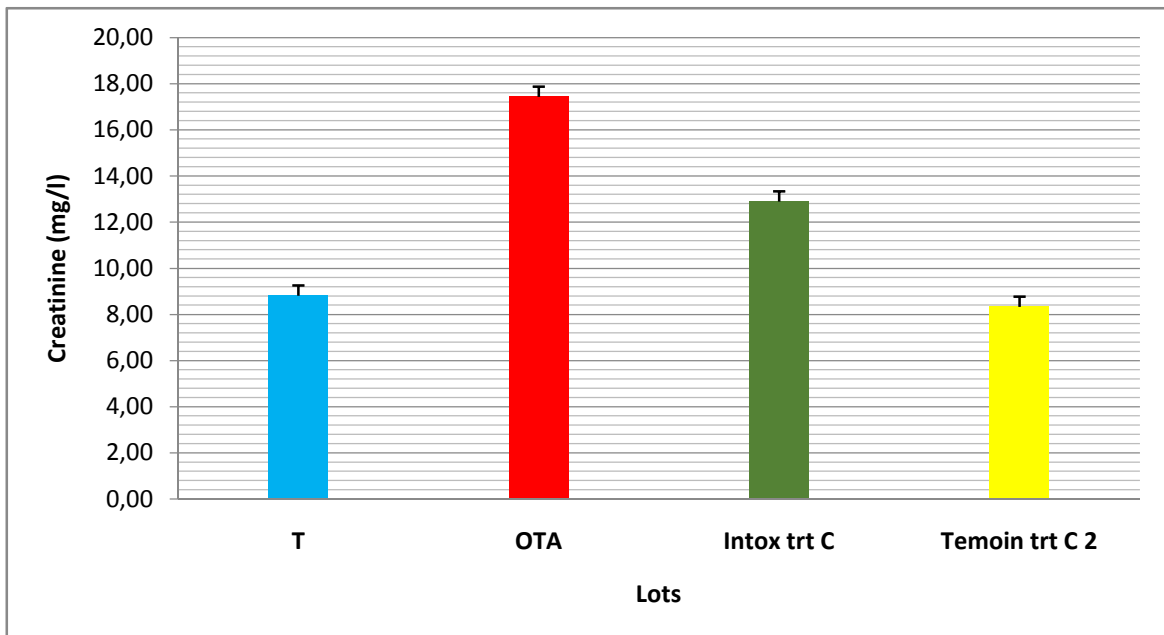


Figure 26 : Le dosage de créa chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM

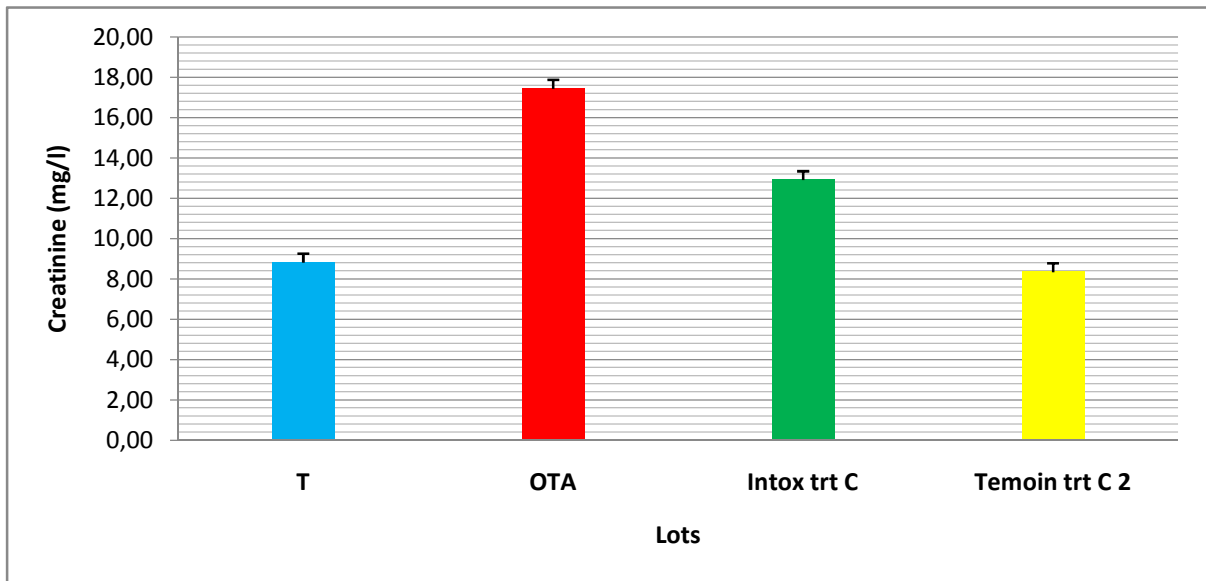


Figure 27:Le dosage de créa chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM

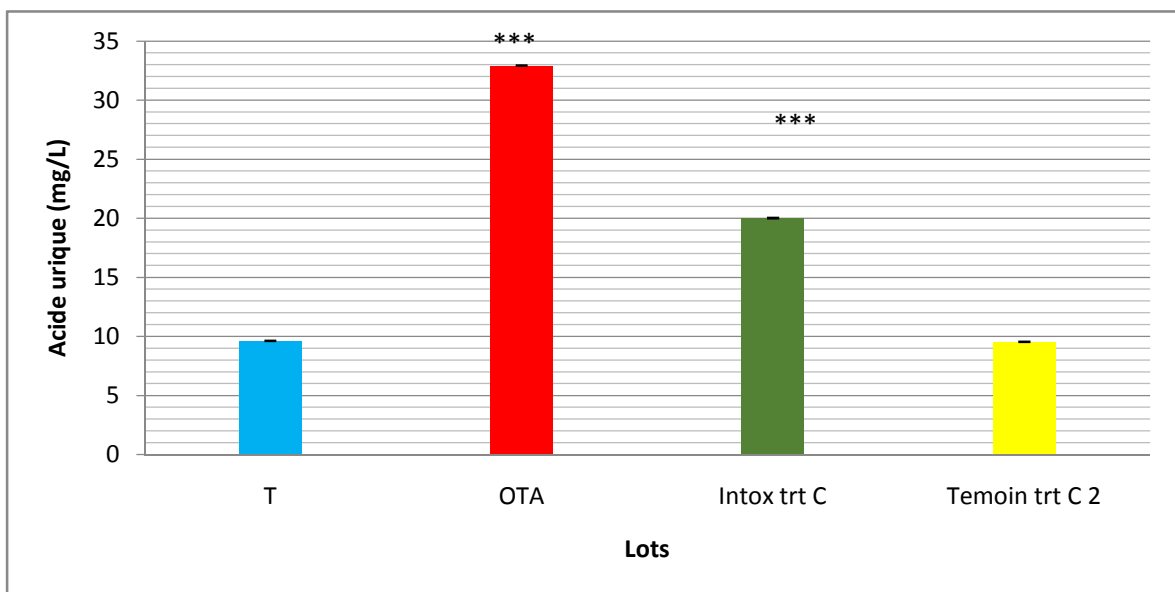


Figure 25 :Le dosage de l'Acide urique chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

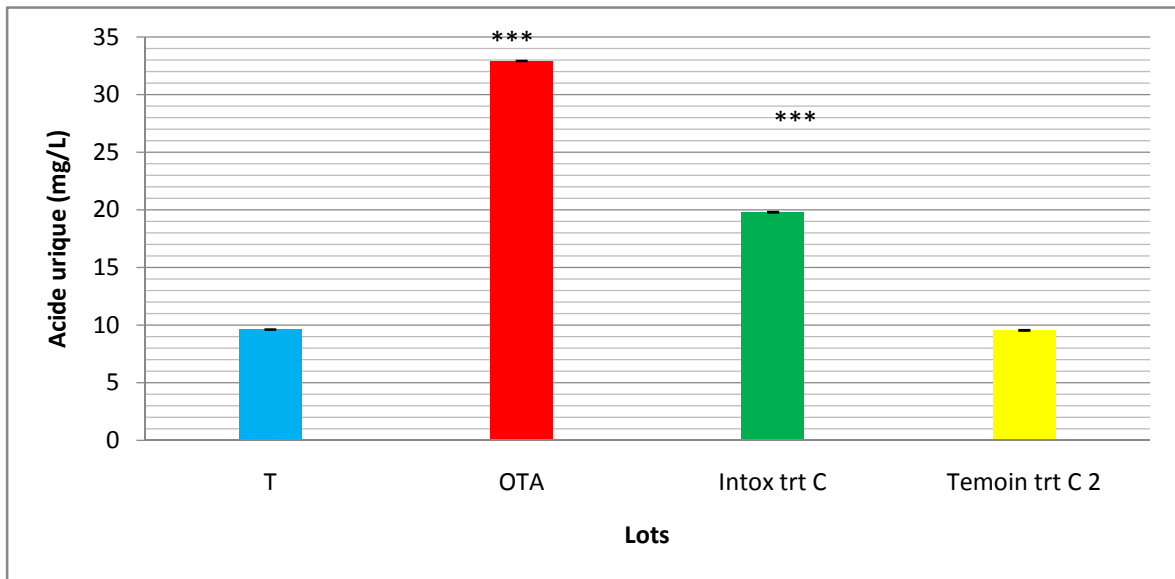


Figure 26: Le dosage de l'Acide urique chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

3-4- Exploration de la fonction hépatique :

L'analyse des marqueurs de la fonction hépatique, indique qu'au niveau sérique l'activité de phosphatase alcaline, du bilirubine, de l'albumine, de cholestérol, de TGO, TGP et triglycérides sont significativement plus élevées chez les rats intoxiqués par l'OTA vis à vis aux rats témoins. Le traitement par l'huile essentielle de la plante *S.aromaticum* et *M.spicata* a permis d'observer une diminution significative dans les activités du PAL et bilirubine comparée aux rats intoxiqués à l'OTA (figure de 9 à 22).

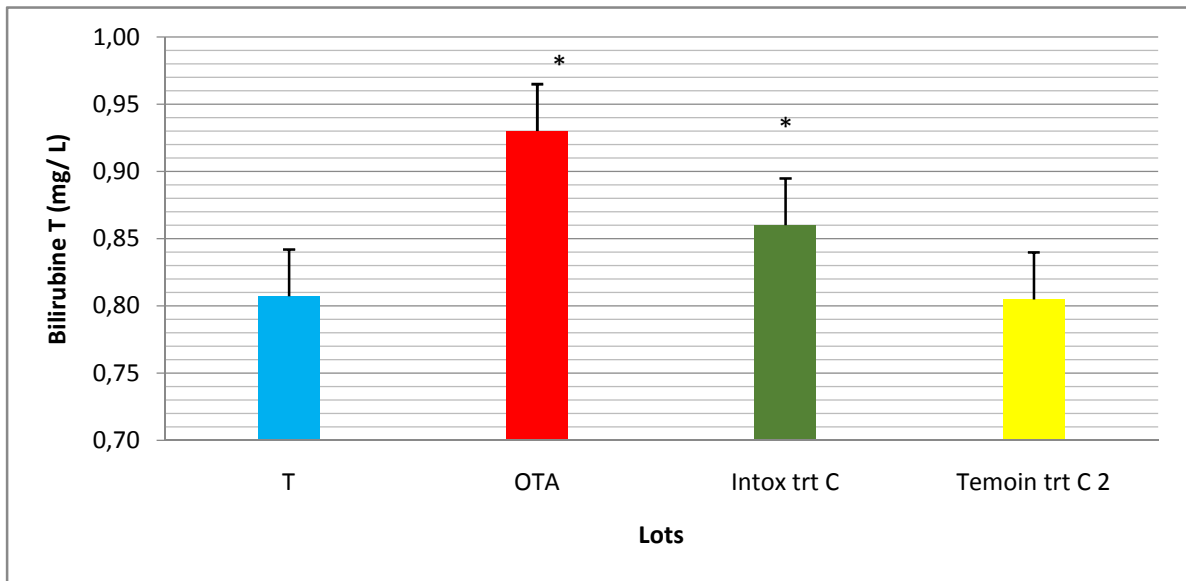


Figure 27: Le dosage de bilirubine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (* : $p < 0,05$)

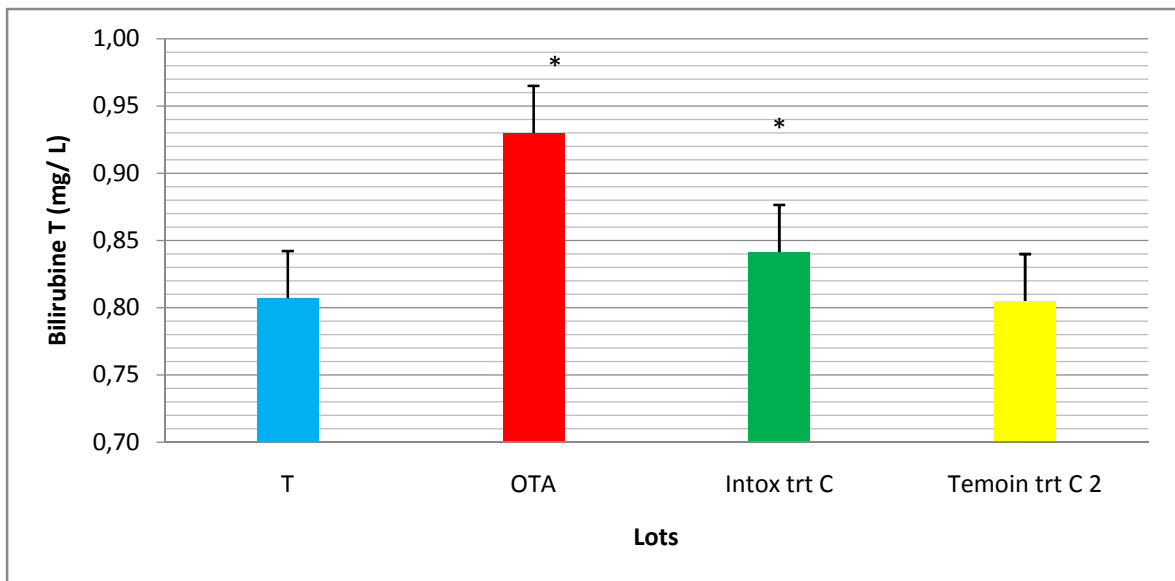


Figure 28: Le dosage de bilirubine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (* : $p < 0,05$)

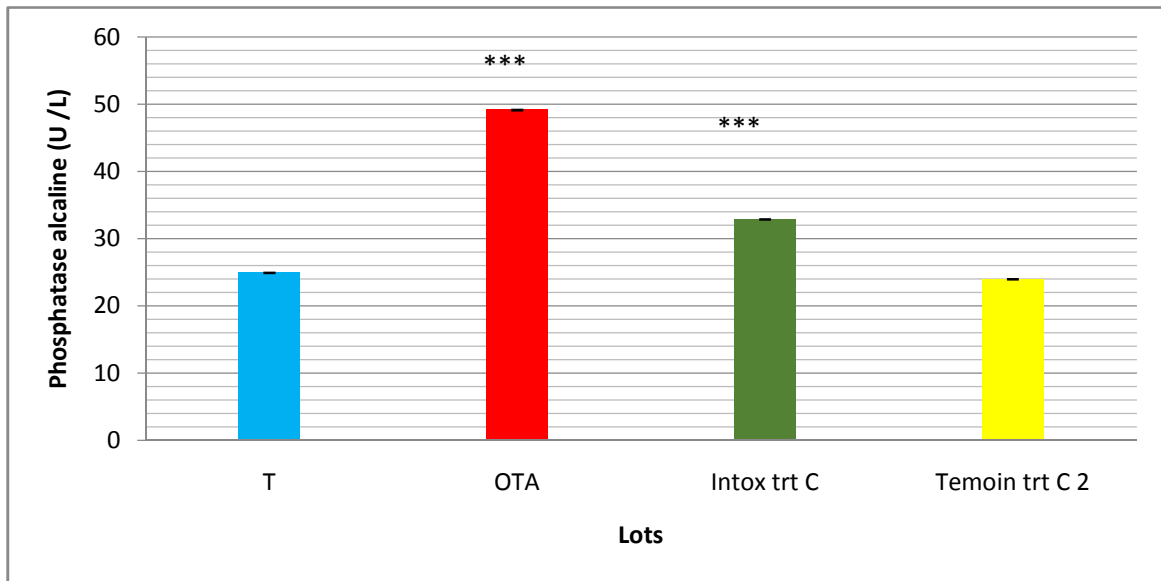


Figure 29 :Le dosage du PAL chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

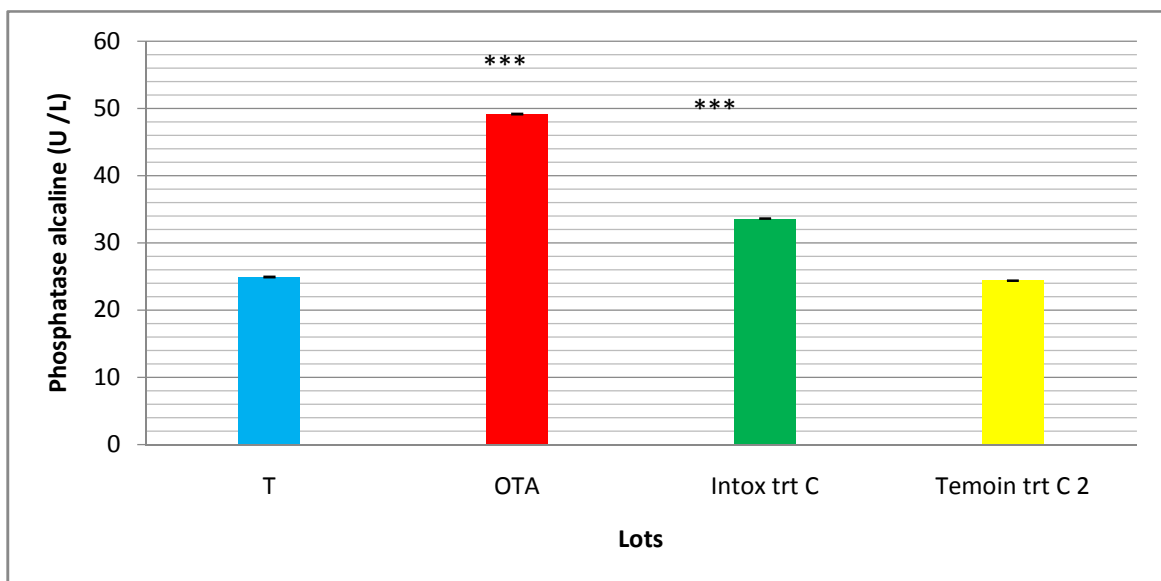


Figure 30 :Le dosage du PAL chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

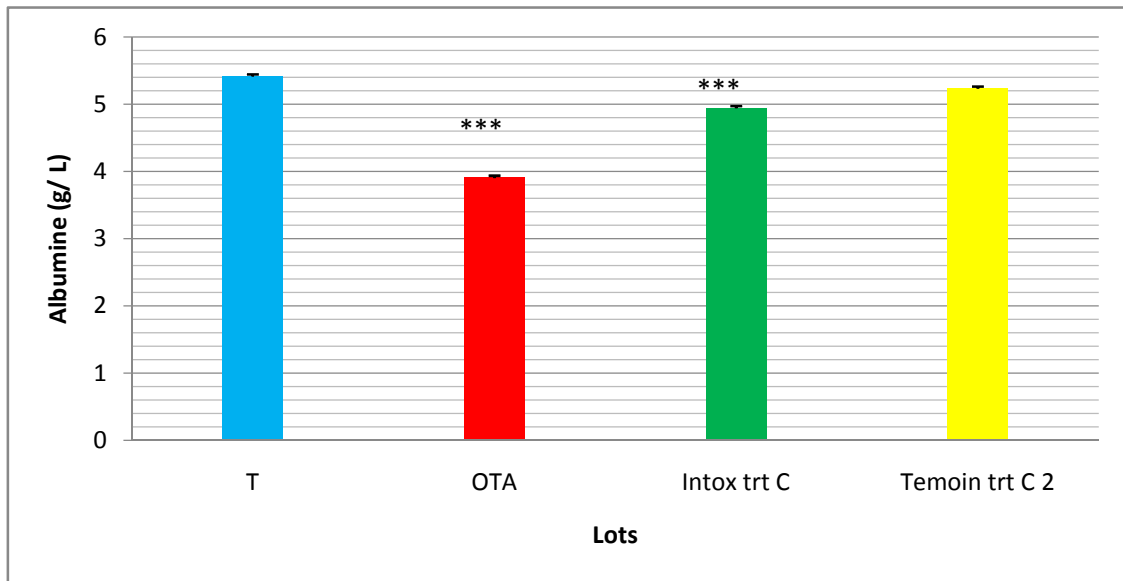


Figure 31 :Le dosage de l'Albumine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

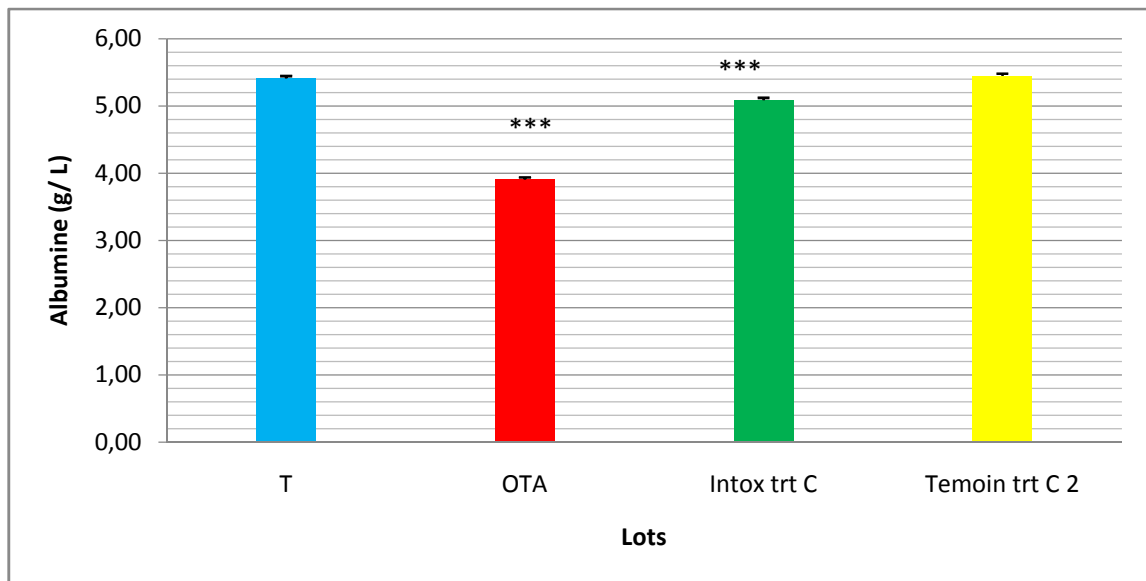


Figure 32 :Le dosage de l'Albumine chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

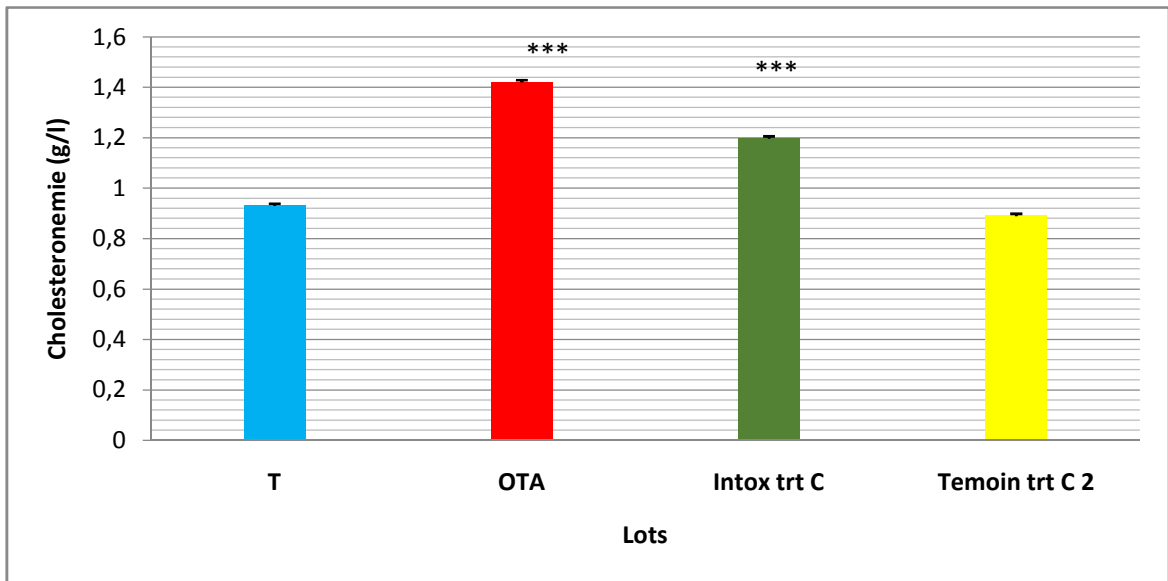


Figure 33:Le dosage du cholestérol chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC . Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

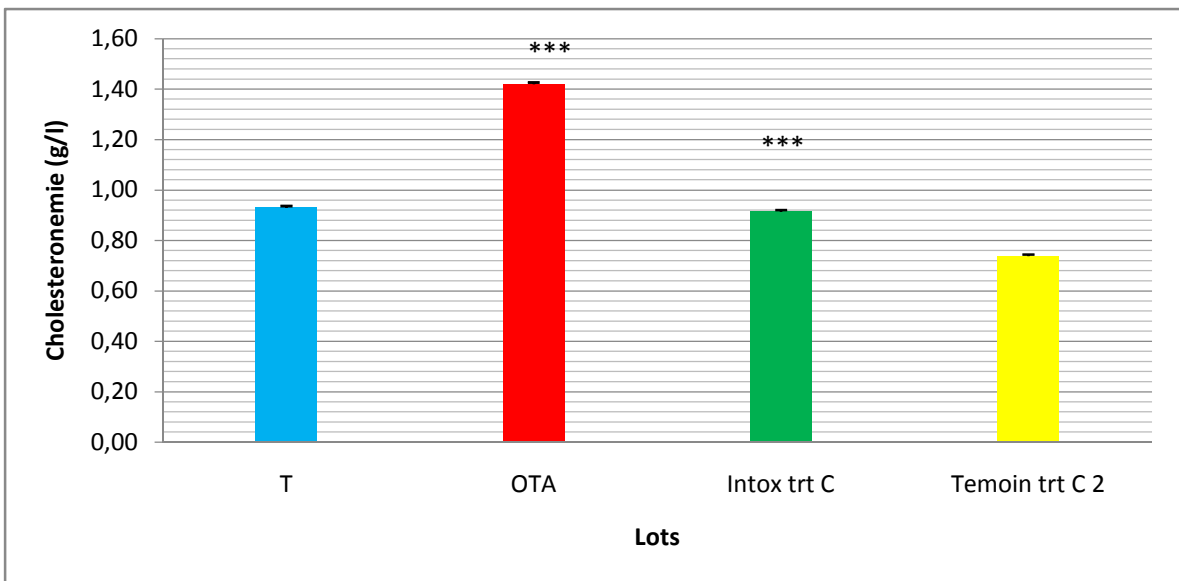


Figure 34:Le dosage du cholestérol chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM . Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

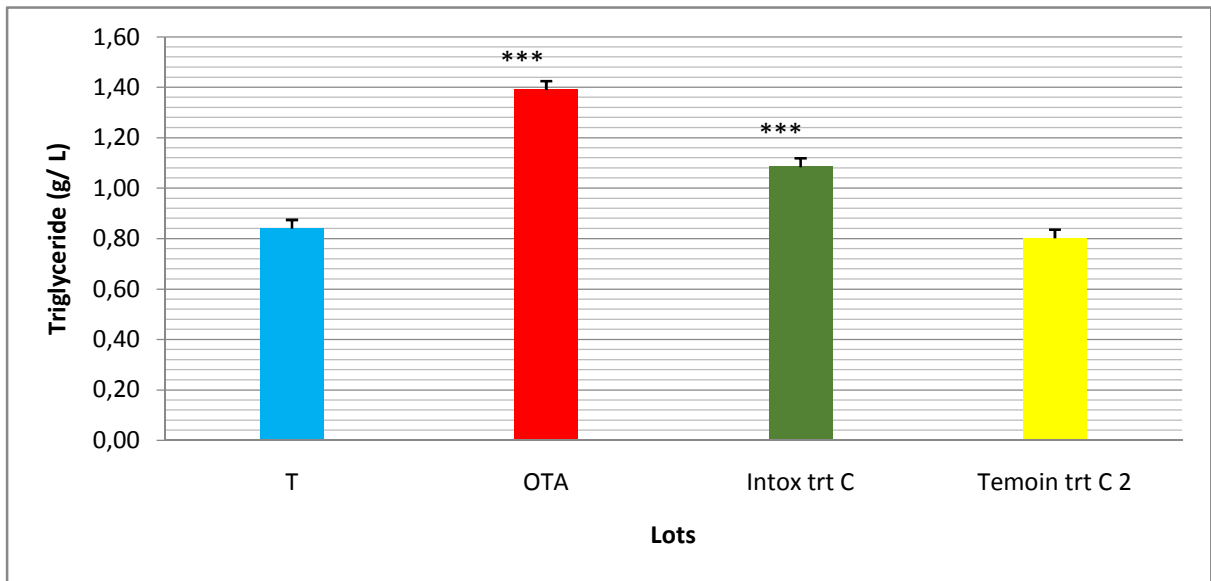


Figure 35: Le dosage des Triglycérides chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

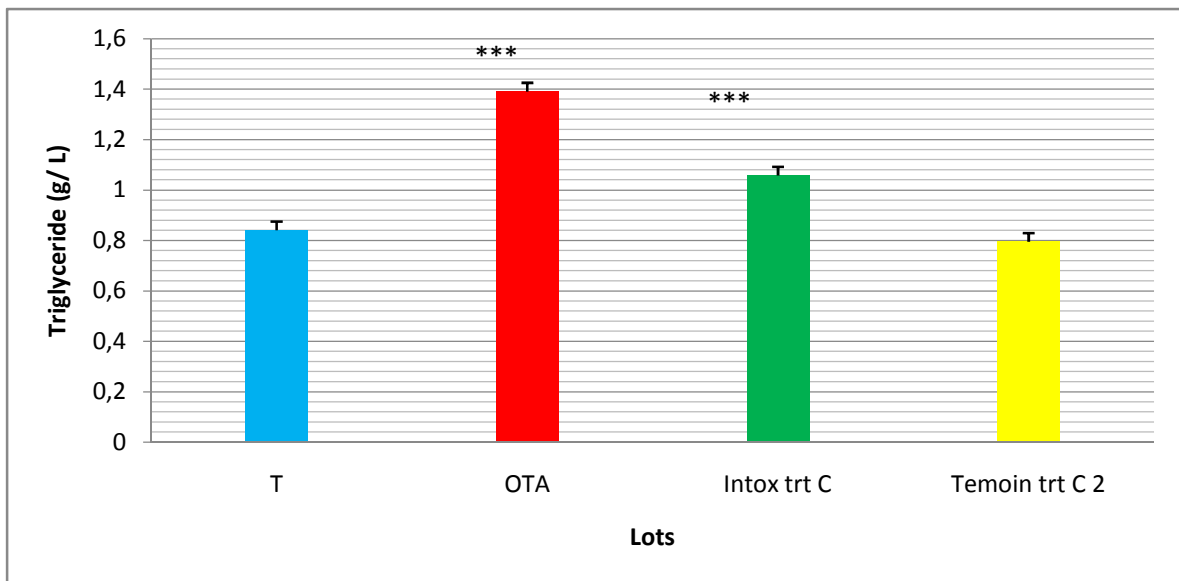


Figure 36 : Le dosage des Triglycérides chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA, intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

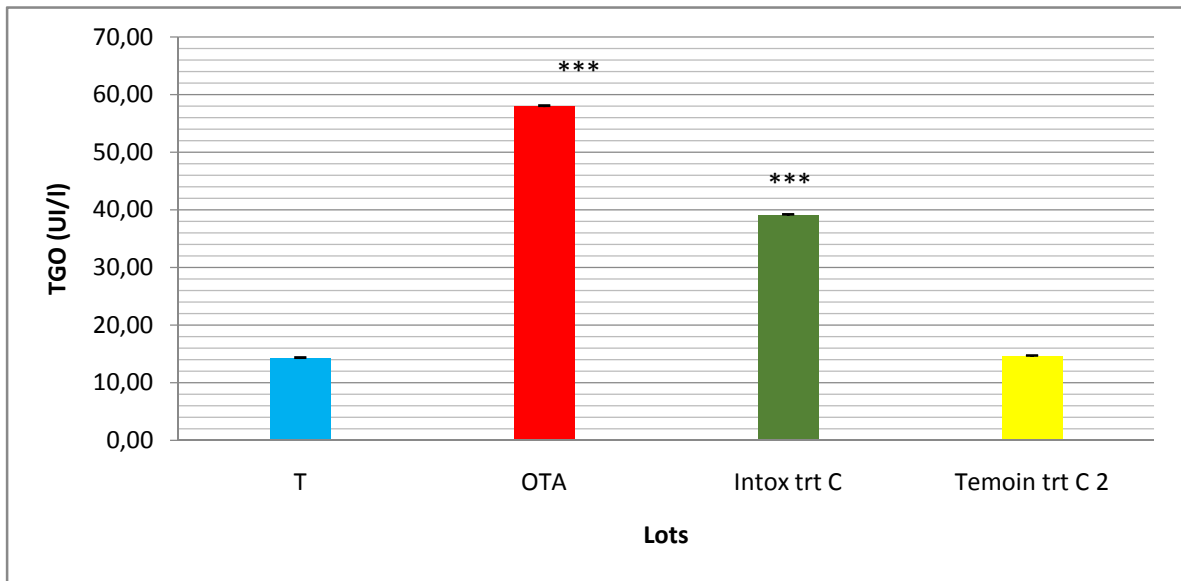


Figure 37:Le dosage des TGO chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC . Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

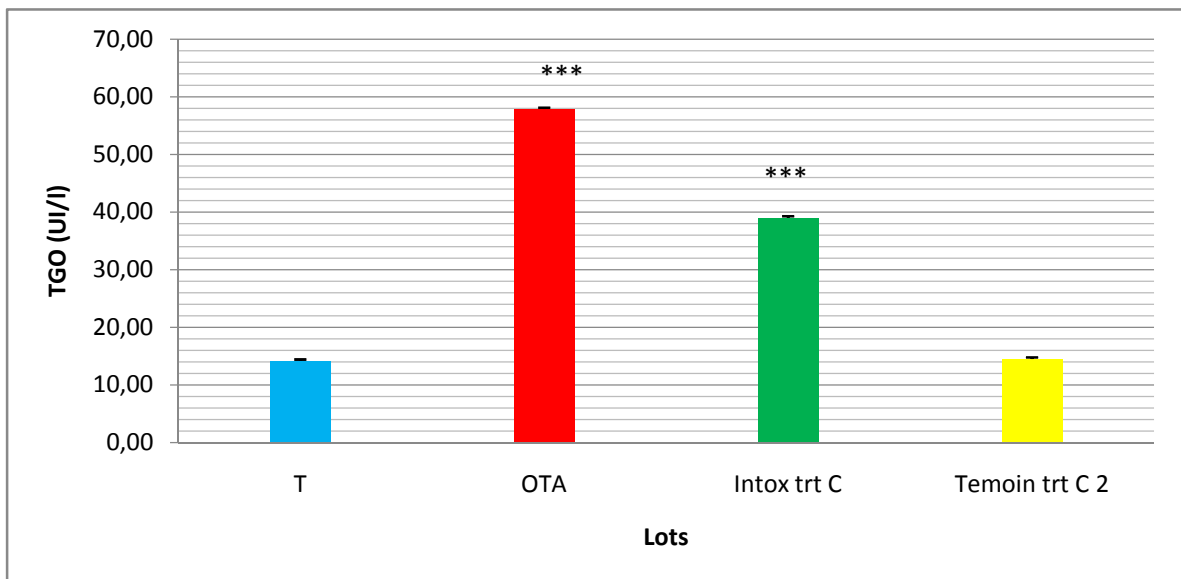


Figure 38 :Le dosage des TGO chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM . Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

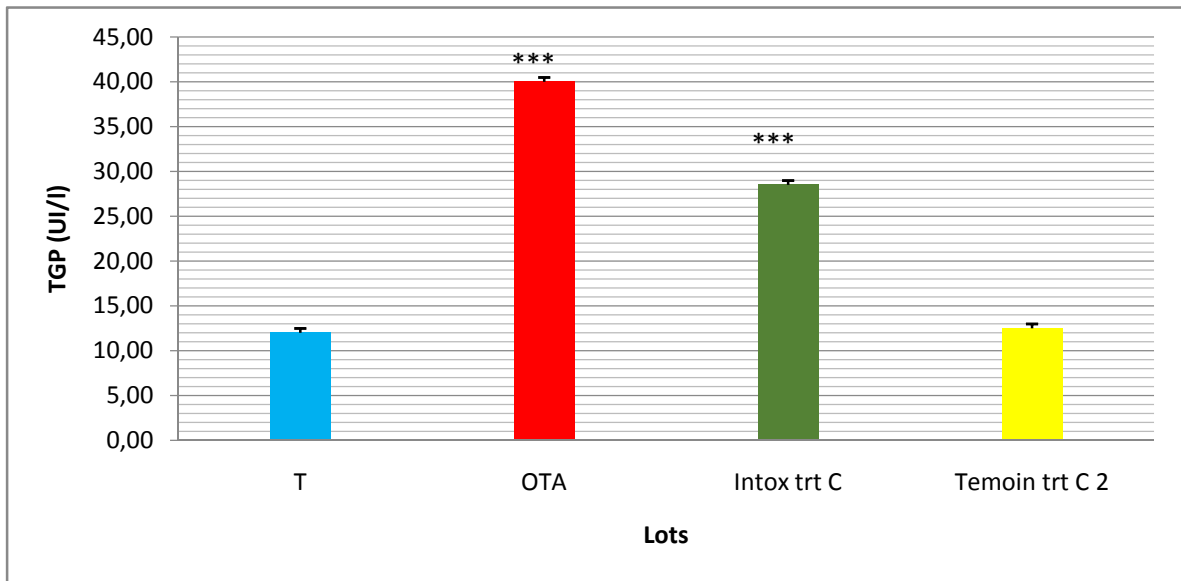


Figure 39 :Le dosage des TGP chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEC. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

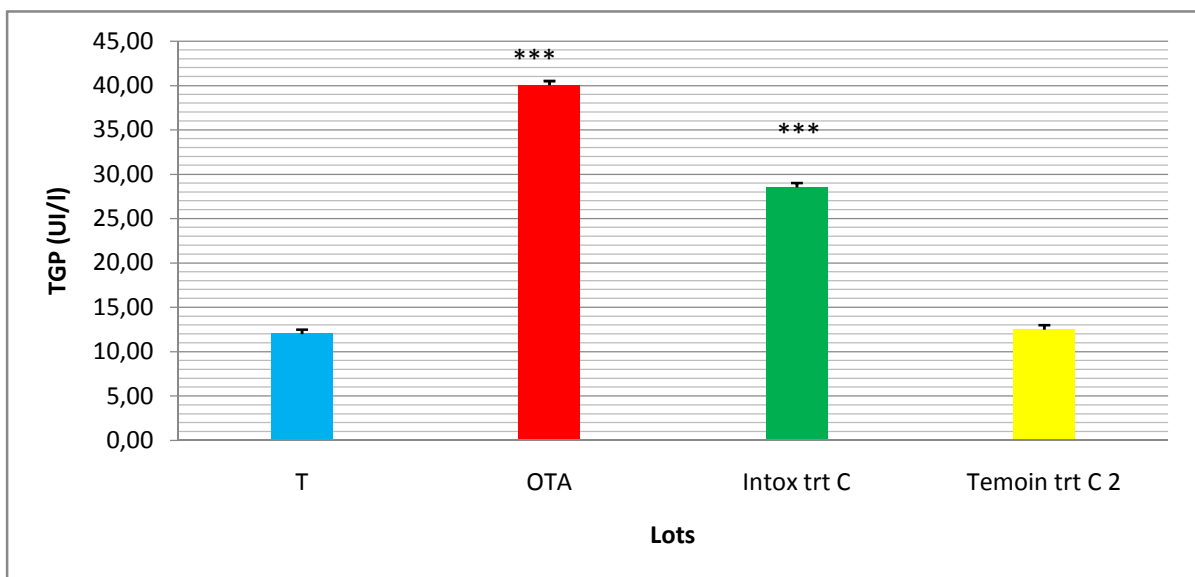


Figure 40:Le dosage des TGP chez les rats adultes témoins, intoxiqués par OTA , intoxiqués et traités à l'HEM. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ($p < 0.001$)

4- étude hématologique :

4-1 frottis sanguin :

. L'étude microscopique par le frottis sanguin

Pour faciliter la compréhension de l'effet physiopathologique de l'infection chez les rats adultes, des frottis sanguins ont été effectués. Nos résultats ont montré que chez tous les rats infectés à l'OTA, on a remarqué la présence de nombreux agrégats plaquettaires où les plaquettes adhèrent aux granulocytes, des thrombocytes due à la présence d'une thrombocytose (figure 22) et la présence de nombreuses ékynocytes qui peut être dû à l'effet de l'OTA de déformer les globules rouges. D'autre part les rats intoxiqués traités surtout par l'HEC (intoxiqué+HEC) et aussi par le HEM ont marqué un nombre et une taille et une forme normaux des globules blancs, rouges et de plaquettes. Nous avons observé une disparition des agrégats plaquettaires et des ékynocytes grâce à une correction par les huiles essentielles (figure 23).

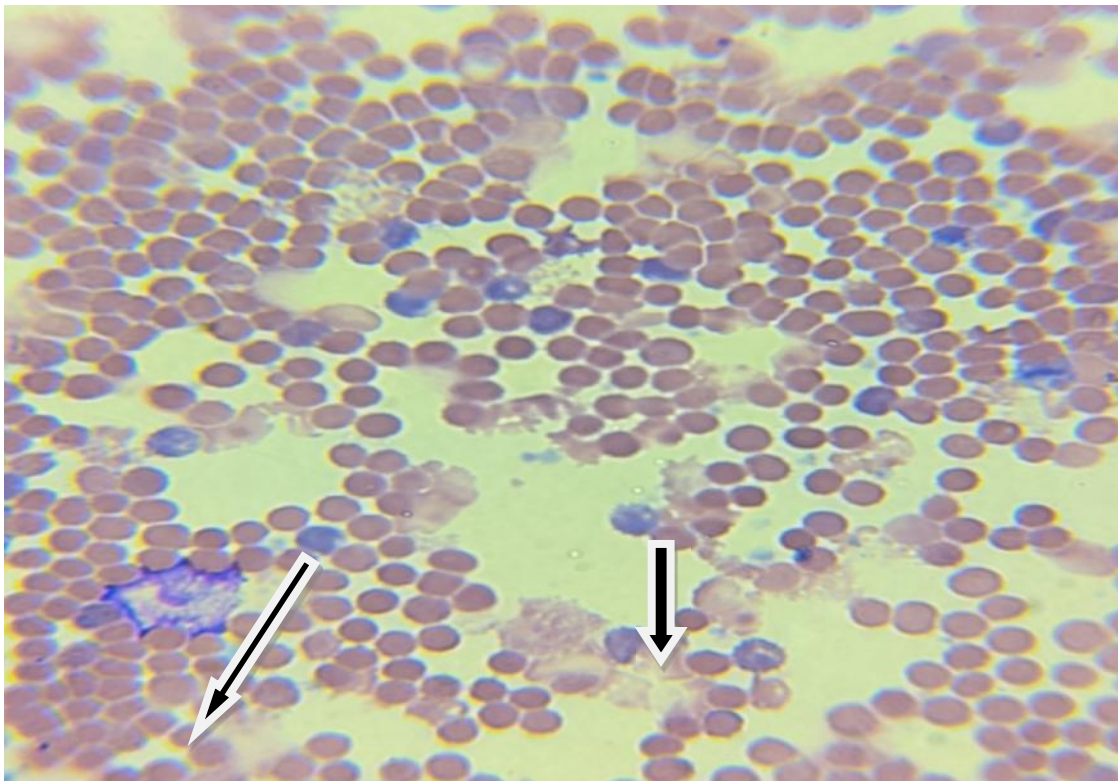


Figure 41 : Des frottis sanguins ont été observés à un grand grossissement ($\times 100$), des rats intoxiqués, les flèches représentent la présence des thrombocytoses.

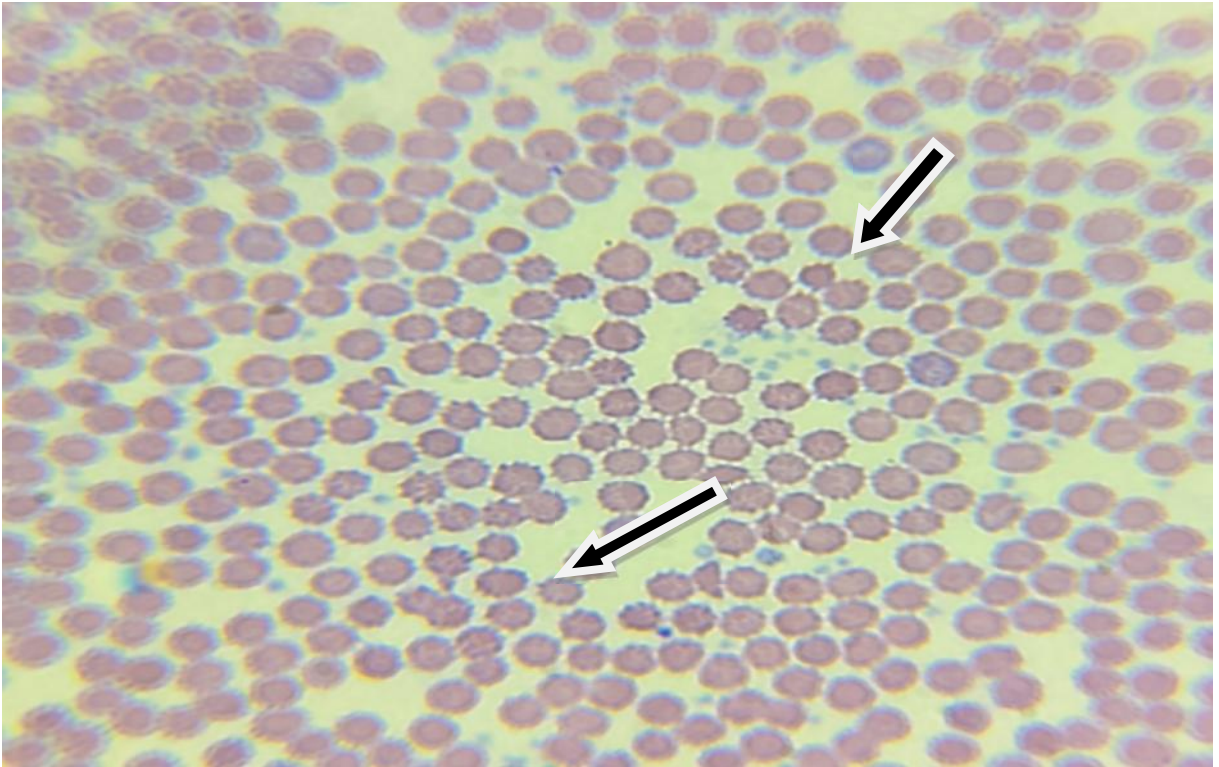


Figure 42 : Des frottis sanguins ont été observés à un grand grossissement ($\times 100$), les flèches indiquent la présence des ékynocytoses.

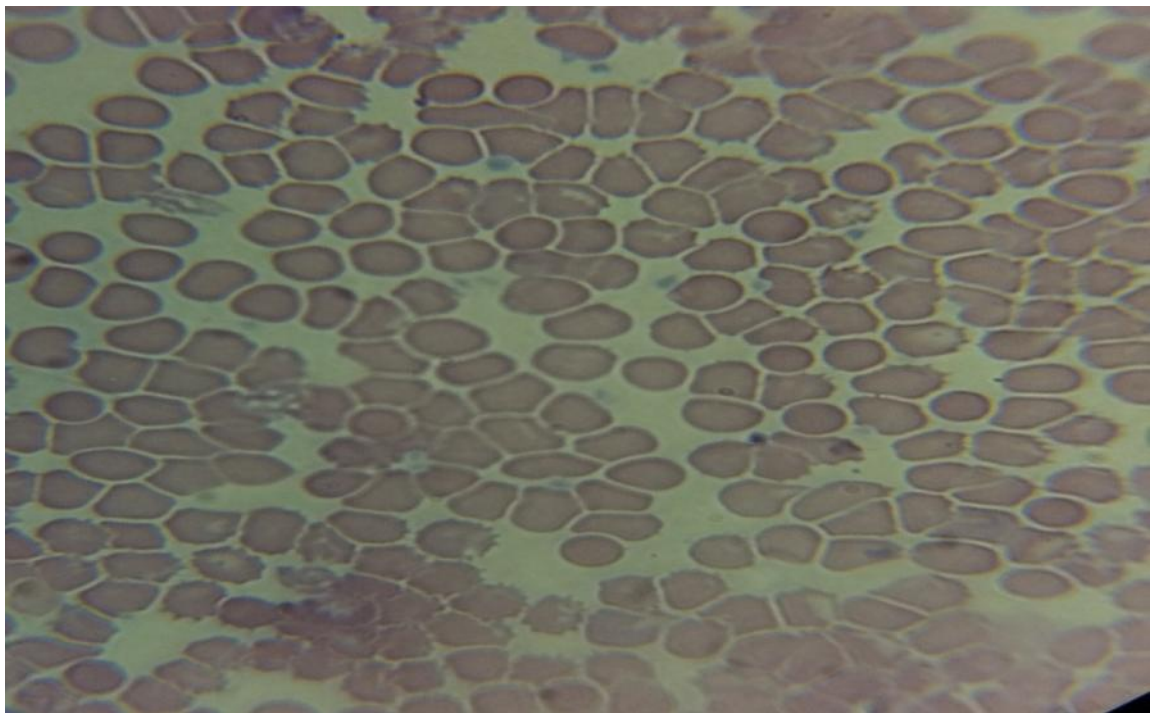


Figure 43 : frottis sanguins par microscope avec un grossissement 100 ; des rats témoins (pas d'anomalies)

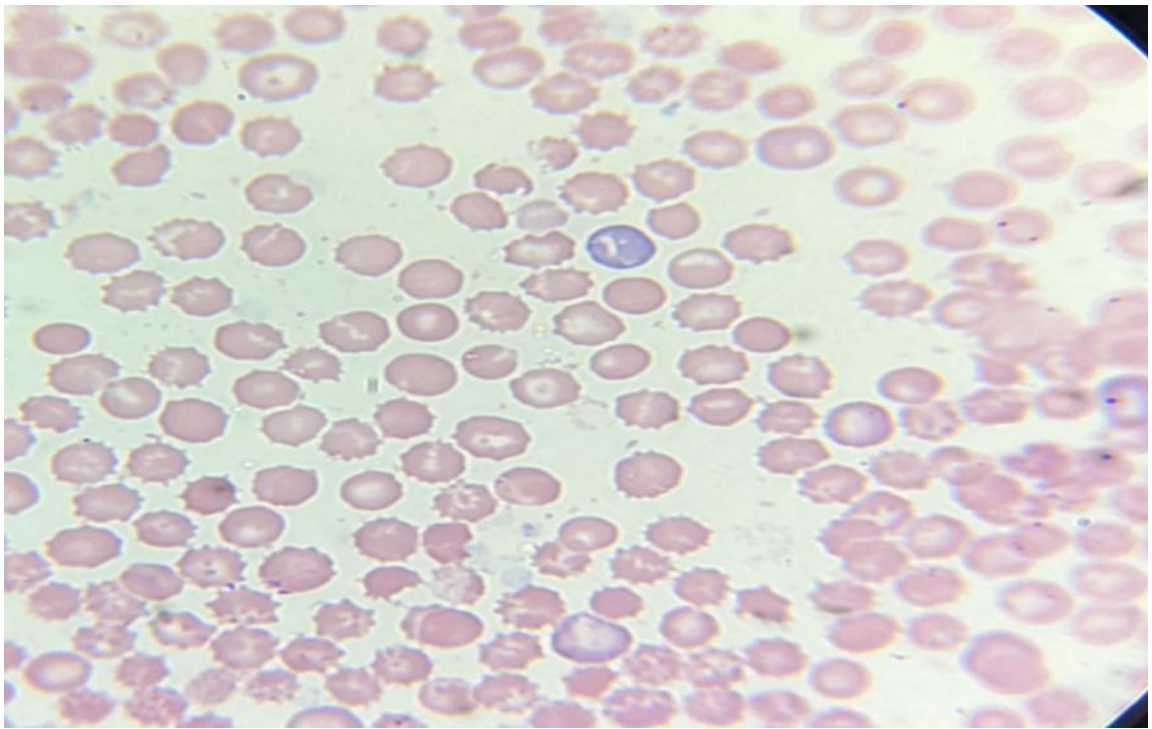


Figure 44 : frottis sanguins (observation microscopique grossissement 100) des rats intoxiqués pat le HEC (une simple correction)

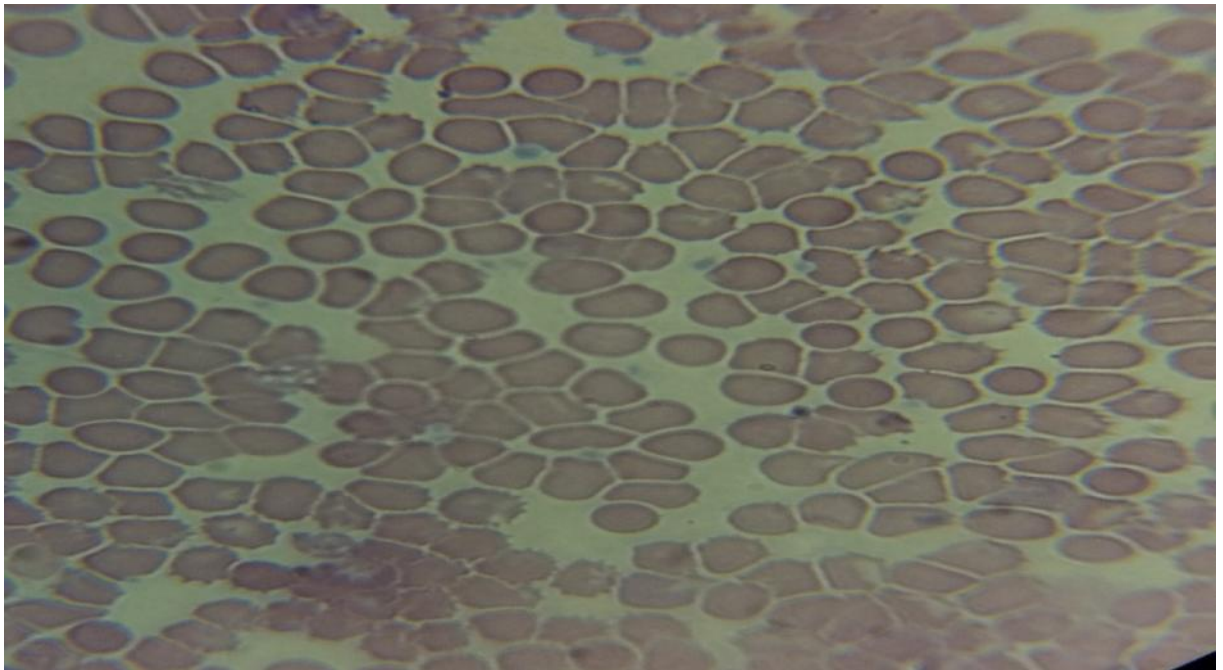


Figure 45 : frottis sanguins (observation microscopique grossissement 100) des rats intoxiqués traités par le HEM (effet efficace , une forte correction des anomalies)

4-2-FNS :

Pour bien connaître l'effet de l'OTA sur les éléments figurés du sang (hématies , leucocytes , hémoglobine ... etc.) , et suivant des analyses de sang FNS on a remarqué une augmentation significatives des GB , GB ,HGB ,PLT chez les rats intoxiqué par l'OTA par rapport au témoins , et une diminution significatives de ces paramètres après un traitement à l'aide des huiles essentiels de deux plantes médicinales

Tableau 8: Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats : témoins, témoins traités, intoxiqués(OTA)et intoxiqués traités à l'**HEC**.

Le lot	GB.10 ³ /μl	GR.10 ⁶ /μl	HGB g/dl	MCH FI	PLT.10 ³ /μl	HCT %	TMH pg
Témoin	7.08±0.02	7.43±0.01	12.95±0.03	7.05±0.03	451.50±0.87	39.25±0.10	16.93±0.05
Témoin trtC	7.08±0.58	7.23±0.01	13.05±0.14	6.85±0.03	525.00±16.16	39.90±0.87	16.85±0.03
OTA	12.70±0.12 ***	8.19±0.4 4	16.02±0.31* *	6.65±0.14* *	1231.00±1.12* **	64.65±1.07* *	19.60±0.5 7
Intox trt C	8.45±0.10** *	7.78±0.5 6	14.06±0.15* *	7.00±0.04* *	724.60±2.6** *	49.55±1.93* *	17.55±0.0 9

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (*** : P<0.01, ** : P<0.01, *:P<0.05).

Tableau 9: Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats : témoins, témoins traités, intoxiqués(OTA)et intoxiqués traités à l'**HEM**.

Le lot	GB. $10^3/\mu\text{l}$	GR. $10^6/\mu\text{l}$	HGB g/dl	MCH Fl	PLT. $10^3/\mu\text{l}$	HCT %	TMH pg
Témoin	7.08 \pm 0.02	7.43 \pm 0.01	12.95 \pm 0.03	7.05 \pm 0.03	451.50 \pm 0.87	39.25 \pm 0.10	16.93 \pm 0.05
Témoin+HE	6.80 \pm 0.51	7.13 \pm 0.01	13.03 \pm 0.12	6.78 \pm 0.03	519.00 \pm 14.16	39.10 \pm 0.37	16.85 \pm 0.07
OTA	12.70 \pm 0.12 ***	8.19 \pm 0.44	16.02 \pm 0.31 **	6.65 \pm 0.14 **	1231.00 \pm 1.12 ***	64.65 \pm 1.07 **	19.60 \pm 0.57
Intox trt M	8.12 \pm 0.12 ***	7.66 \pm 0.56	14.01 \pm 0.15 **	6.95 \pm 0.02 **	724.60 \pm 1.7 ***	49.35 \pm 1.42 *	17.25 \pm 0.05

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (***) : $P < 0.01$, ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$).

5- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale des organes :

5-1- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale des reins :

Aucune lésion macroscopique n'a été trouvée dans les organes systémiques des animaux témoins et expérimentaux à l'autopsie, ce qui indique que l'OTA n'a pas causé de dommages toxicopathologiques systémiques.

Des évaluations histologiques des tissus ont été réalisées chez les animaux témoins et chez tous les animaux du groupe de traitement. Aucun changement histologique significatif n'a été observé dans les groupes témoins traités à la menthe et au clou de girofle par rapport aux animaux témoins.

Des changements histopathologiques ont été observés dans les reins des animaux traités. Une néphropathie tubulaire légère a été observée dans le cortex rénal et était caractérisée par des cellules épithéliales dégénératives (principalement dans la zone paracorticale) avec une cellularité accrue et un dépôt de matériel éosinophile dans la lumière des tubules proximaux. De plus, une infiltration grasseuse focale a été observée dans les cellules tubulaires (Fig. 1, 2 et 3). Dans le même groupe, une nécrose

tubulaire rénale légère avec des cellules épithéliales élargies avec un cytoplasme vacuolaire et des noyaux pycnotiques et des touffes glomérulaires élargies (Fig. 2).

Des études histologiques de coupes rénales de groupes traités à la menthe et au clou de girofle ont montré des tissus rénaux très comparables à ceux des groupes témoins (Fig. 4).

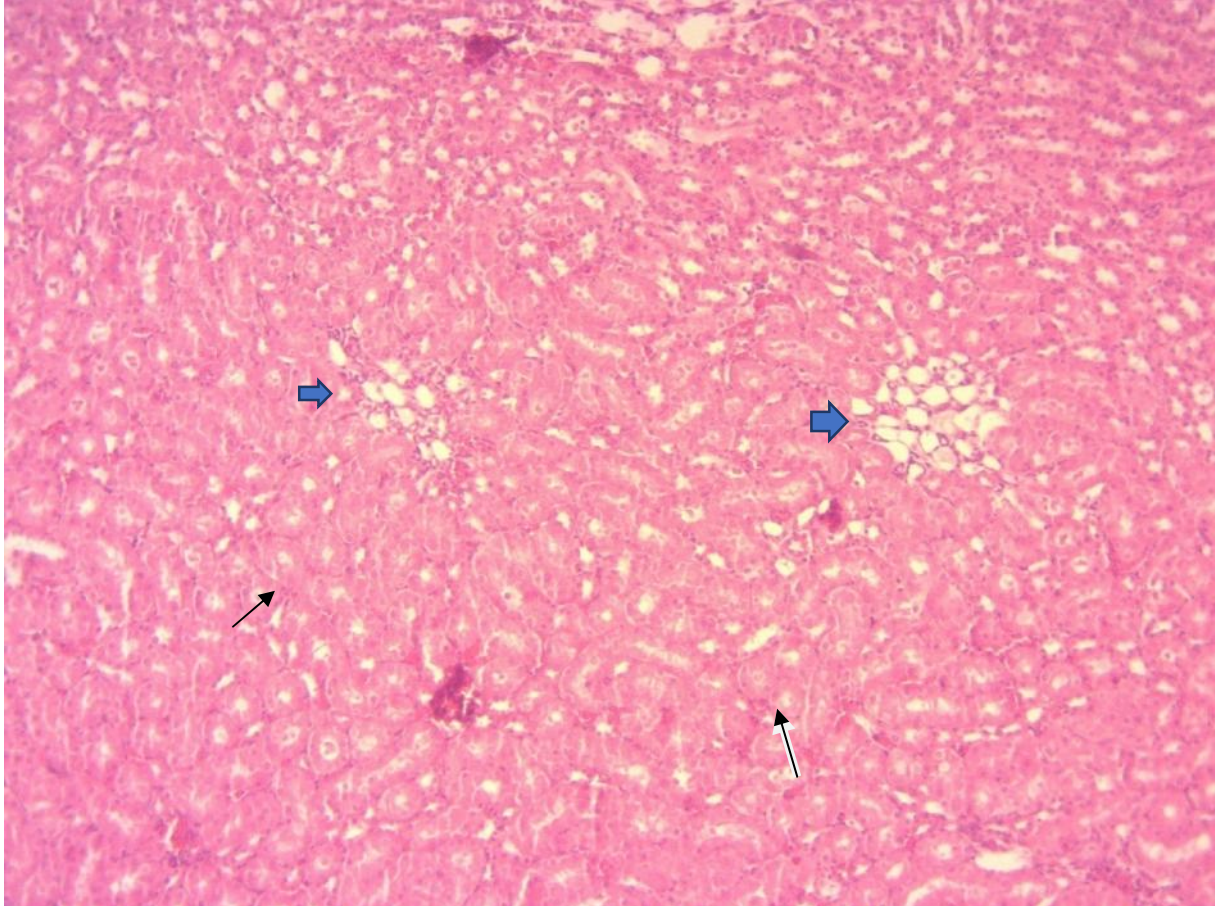


Figure 46 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux. Légère néphrose tubulaire dans le cortex avec dégénérescence des cellules épithéliales (flèches) avec augmentation de la cellularité (astérix) et infiltration graisseuse focale (tête de flèche) dépôt de matériel éosinophile dans la lumière des tubules proximaux.40x

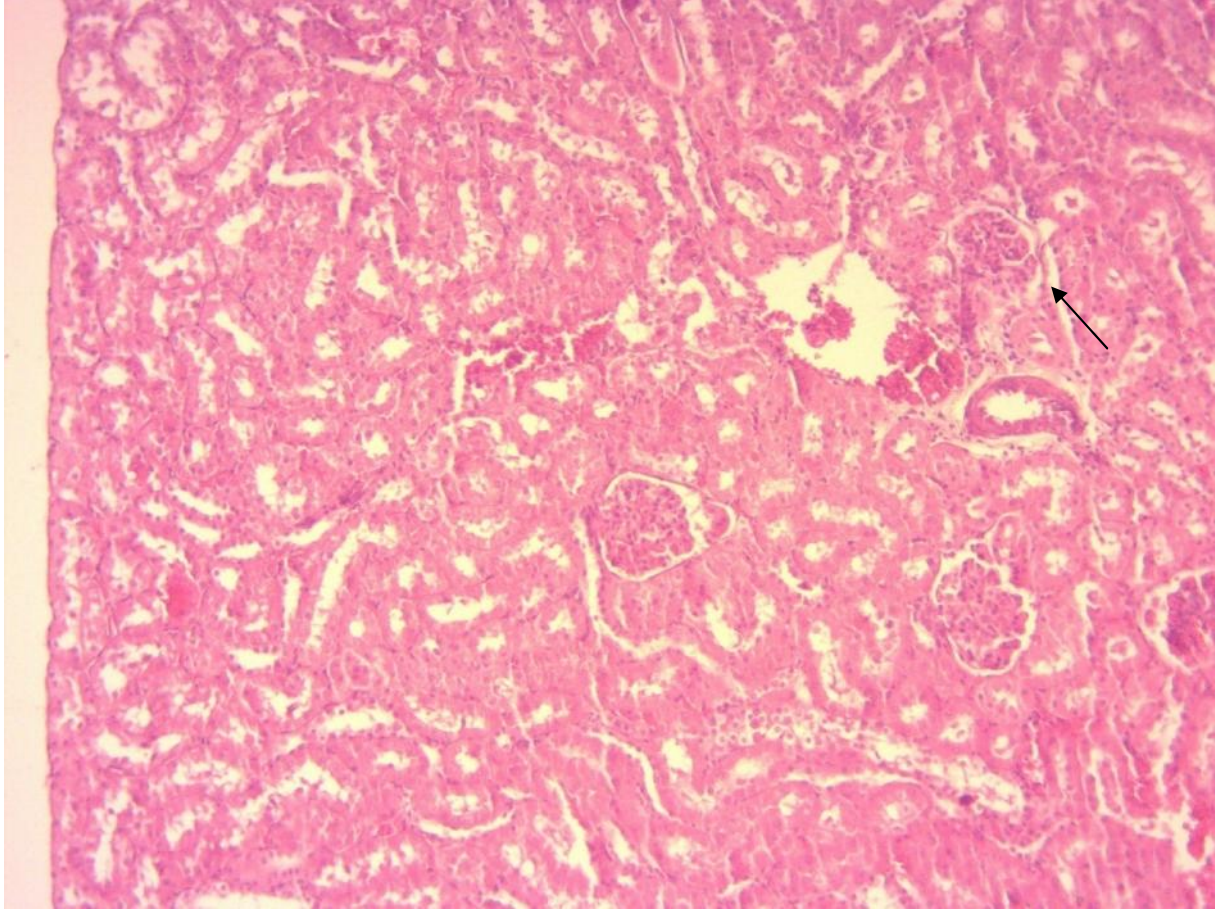


Figure 47: Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E. Légère néphrose tubulaire dans le cortex avec léger infiltrat de cellules inflammatoires périvasculaires et hypertrophie des touffes glomérulaires avec dégagement de l'espace de Bowman dans certains glomérules (flèche).100x

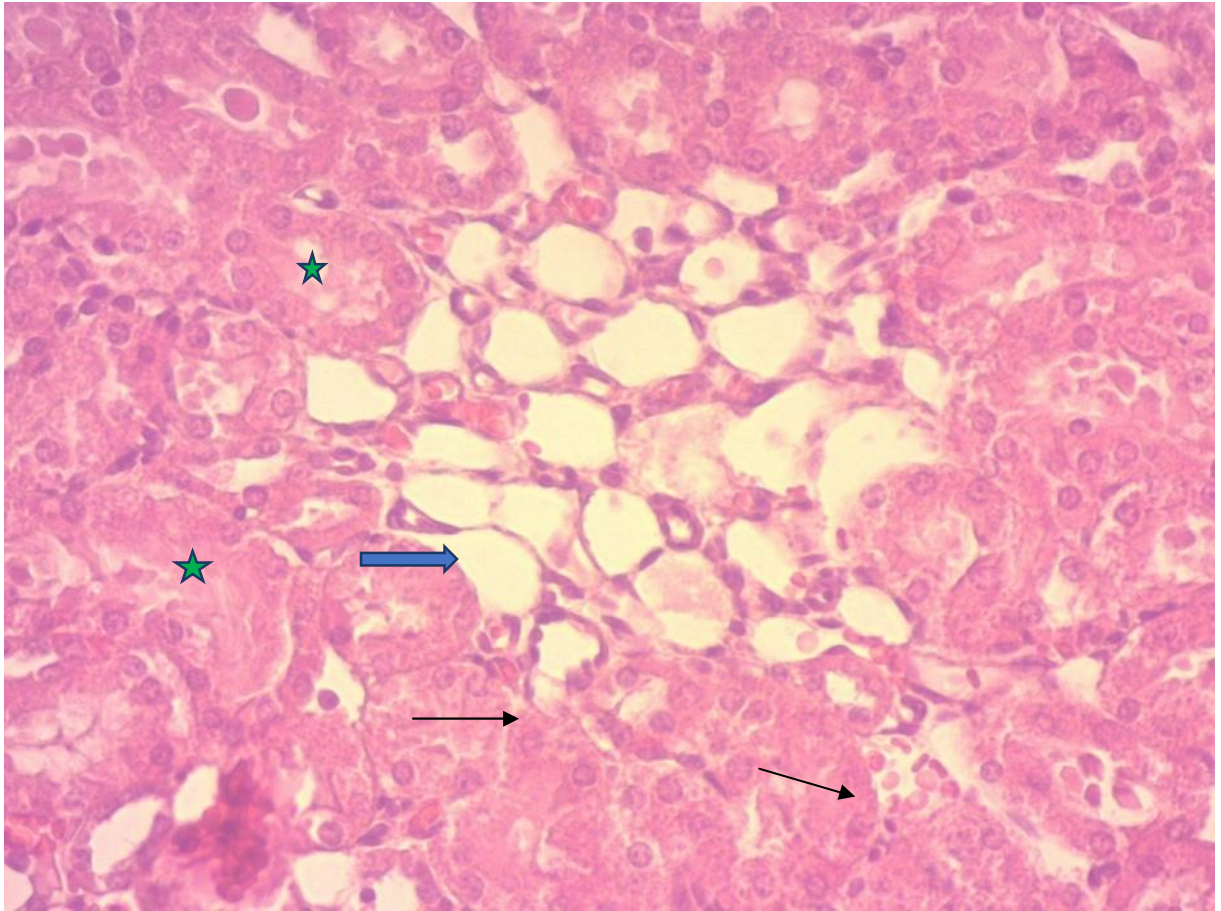


Figure 48 : Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E. Légère néphrose tubulaire dans le cortex avec dégénérescence des cellules épithéliales (flèches), infiltration graisseuse focale (tête de flèche) dépôt de matériel éosinophile dans la lumière des tubules proximaux (étoiles).400x

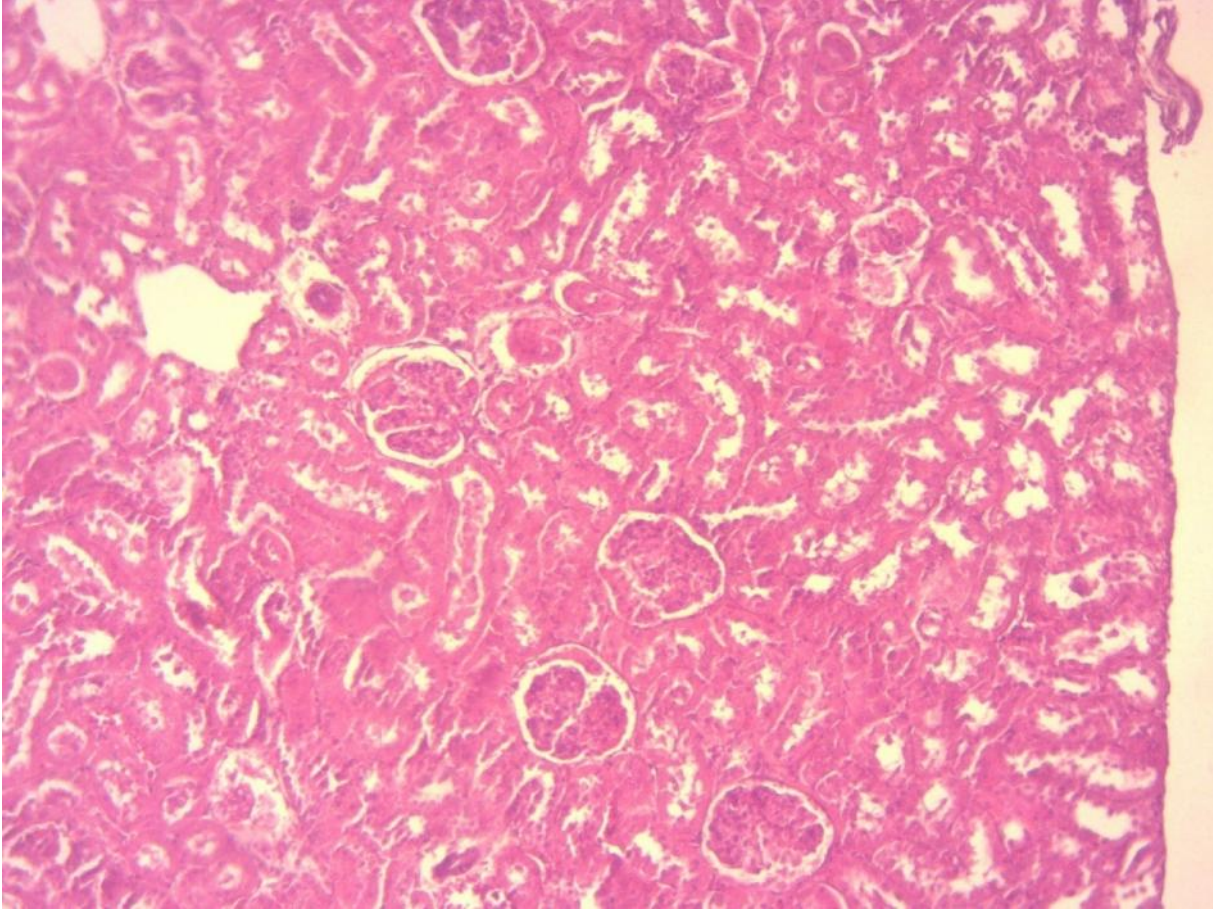


Figure 49 :Photomicrographie de lésions des tissus rénaux, H&E. Architecture tissulaire rénale normale du groupe traité à la menthe.100x

5-2- Effet De l' OTA sur l'architecture structurale de foie :

Des évaluations histologiques des tissus ont été réalisées chez les animaux témoins et chez tous les animaux du groupe de traitement. Aucun changement histologique significatif n'a été observé dans les groupes témoins traités à la menthe et au clou de girofle par rapport aux animaux témoins.

Les coupes de foie du groupe OTA ont montré de multiples foyers de nécrose cellulaire. Le cytoplasme des hépatocytes est apparu opaque et plein de particules granuleuses. Il n'y a eu aucun changement histopathologique significatif dans le foie de tous les groupes expérimentaux traités.(figure 31)



figure 31 : Photomicrographie de lésions tissulaires hépatiques, H&E. Plusieurs foyers de nécrose cellulaire (flèches) avec hypertrophie des hépatocytes et espaces sinusoidaux presque supprimés. Les hépatocytes superficiels ont montré des noyaux pycnotiques (astéris) et une apoptose.100x

5-3-Discussion OTA :

Les mycotoxines comme métabolites secondaires contaminent notre environnement, stimulant des complications sanitaires graves, touchent l'alimentation (céréales, thé, café, fromage, œufs, fruits, légumes ...etc.), eau, et comme polluants environnementaux (**Pinotti et al., 2016**), la plus mycotoxine abondante est l'ochratoxine A (**Khataee et al ;2021**).

L'ochratoxine A est la mycotoxine la plus répandue, produite par différentes espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium*, elle contamine les aliments de nature animale et/ ou végétale (**Vlachou et al., 2022**) à la suite va provoquer de néfastes et différentes toxicités au niveau de plusieurs tissus et organes, on distinguant la néphrotoxicité, hépatotoxicité, cerveau (neurotoxicité) (**Gan et al., 2017c; Tao et al., 2018**), des problèmes au niveau du sang et ses compositions (hématies, leucocytes ...etc.) immunotoxiques et cancérogènes (**Mohammedi et Mohammedi ; 2014**); elle a aussi un effet sur les muscles et le tissu adipeux (**EFSA. 2020, Bhatti et al., 2019**)

Plusieurs études ont été récemment faites pour analyser les effets possibles de l'OTA sur le corps contaminé, car elle représente une source de dangereuses pathologies même si avec des faibles doses et parmi les caractères favorisant la vaste contamination de tous types de tissus est la thermostabilité (**Wang et al., 2019**).

Pour lutter contre cette toxine, des chercheurs ont appuyés sur la nature et ce qu'elle produit, comme substances à effet thérapeutique, ont trouvé des matières de nature végétale comme la *Mentha Spicata* et le *Syzygium Aromaticum*, après d'extraire leurs huiles essentielles, on parle de la phytothérapie, ces dernières plantes médicinales ont des nobles effets sur la santé et la protection des tissus (**Akbari et al ;2014**)

Mentha spicata est une plante médicinale étonnante, de vaste effets bénéfiques et de différentes applications dans différents domaines biologiques (antigongiques, antibactériens ...etc.) elle se compose d'environ 31 composés en premier lieu les monoterpènes oxygénés (90%) sont les composants majoritaires aussi des

hydrocarbures sesquiterpénoïques de 6% et monoterpénoïques 3% (**Ali-Shtayeh et al., 2019**), cette différenciation en composant est la clé de l'efficacité du *Mentha* (**Brahimi et al ;2021**)

Syzygium Aromaticum est riche en huile essentielle des plantes médicinales car il est formé de beaucoup de composés différents : eugénol (49–87 %), β -caryophyllène (4–21 %) et l'acétate d'eugényle (0.5–21 %). D'infimes quantités de α -humulène sont également présentes, ainsi que des traces (< 1%) de α -pinène donnant un bon rendement et facilement à obtenir (**Adli ;2015**)

5-3-1-Le rendement de l'huile essentielle

L'huile essentielle de la *Mentha spicata* a été extraite par hydrodistillation, avec un rendement de 0,15%. **Brahimi et al (2020)** ont obtenu un rendement de 0,83% tandis que **Priscilla et al.,(2010)** ont obtenu une valeur de (0,23±0,04%) et (0, 60±0,06-%) respectivement. Aussi **Boukenna et al (2007)** ont obtenu un rendement de 1,04%. Cette différence de rendement peut être attribuée à plusieurs facteurs dont, la météo et l'origine géographique de l'espèce, la période de récolte, le temps de séchage et la technique d'extraction des huiles essentielles (**Brahimi et al., 2020 ; Karousou et al., 2005**).

5-3-2- Effet de l'Ochratoxine A sur la croissance des rats

L'OTA est considérée toujours comme la mycotoxine la plus répandue et néfaste même si par une exposition à faibles doses, chronique et subchronique (**Khan et al., 2018**)

Notre étude a signalé une augmentation significative du poids corporel

Selon une étude égyptienne récente ; des chercheurs ont mesuré le poids avec deux paramètres : le poids final (The final weight) (FBW) et taux de croissance spécifique (specific growth rate) (SGR) (%/ jour) qui ont observé une diminution de ces deux paramètres après l'intoxication par l'OTA contrairement au taux de conversion

alimentaire (the feed conversion ratio) (FCR)) et ils ont noté une augmentation de poids (*Magouz et al ;2022 , Zahran et al., 2016*).

Cette dernière étude montre l'effet de l'OTA sur la croissance, la survie, le fonctionnement normale de l'organisme, le métabolisme, donc tous ces effets négatifs sont en relation avec l'inhibition de la synthèse protéique (*Diab et al., 2018*). les groupes intoxiqués par OTA avaient une diminution significative du poids corporel par rapport au groupe témoin selon le travail de *Zhang et al.,(2016)*aussi selon une étude récente par *Fang et al ;(2022)* , ont confirmé cette idée selon une comparaison entre le poids initial et le poids final après l'intoxication ,Une autre étude de *Piao et al ;2022*) a argumenté la précédente hypothèse concernant le poids corporel selon des facteurs de croissances utilisés , ces résultats sont similaires a ceux de notre travail, donc on a la signification parce qu'on a remarqué qu'après la 3 ème dose d'OTA une chute de poids par rapport aux témoins dont l'intoxication était aigue.

La mesure du poids des organes sensibles à la toxicité de l'OTA est indispensable car elle représente un indicateur de toxicité, intensité, seuil ... etc. Les organes sensibles sont généralement : foie, rein, cerveau.

Selon l'étude de *Jagdale et al ., (2020)* par une dose régulière de 28 jours de l'OTA par voie orale ont remarqué une simple différence (diminution) de poids entre intoxiqué et témoins c'est à cause de l'intoxication par voie orale et de la cause de la présence de mécanisme de l'ADME (absorption , distribution , métabolisme , excrétion) donc la dose qui arrive à l'organe distributeur (foie) est inférieure à la dose première administré ; Par conséquent, on peut dire que nos résultats sont en accord avec ceux de *Jagdale et al ;(2020)* qui ont montré les mêmes résultats après une administration de l'OTA par voie orale.

on a marqué une aussi augmentation (hypertrophie) de poids des organes (foie, rein et os) qui peut être expliqué par la présence des pathologies causés par l'OTA, et aussi par l'activité du moelle causant l'hyperproduction des hématies (*Jagdale et al ;(2020)*).

Notre étude donne une augmentation du poids des Os ; on est d'accord avec les résultats d'étude de **Fadl et al ;(2020)** ; qui a indiqué la présence de 'effet d'OTA sur le muscle dorsal qui se trouve sur l'Os coxal ; et aussi selon l'étude de **Raj et al ;(2020)** ont fait preuve sur l'effet d'OTA sur l'Os par un levé de poids de l'Os chez les intoxiqué en comparant par les témoins , et cette augmentation est aussi due à une hyperactivité de la moelle osseuse pour produire plus des hématies qui va stimuler une hypertrophie de la moelle donnant à la suite une augmentation de poids des Os

5-3-3-effets de l'OTA sur les paramètres biochimiques et hématologiques :

Nos résultats enregistrés suite aux analyses biochimiques entrepris au niveau sanguin montrent une élévation significative du taux de glucose sanguin

Suivant l'étude de **Eeza et al ;(2022)** qui on remarqué une augmentation dans le taux du glucose après une administration de 1 µg d'OTA. ; Cela signifie que l'administration chronique au un dysfonctionnement du métabolisme énergétique, cette hyperglycémie est probablement la conséquence de la glycogénolyse hépatique et musculaire ; Le test réalisé a fait preuve d'une augmentation significative dans le taux de glycémie dans les échantillons du groupe intoxiqué par l'OTA par rapport au témoin. Ce dosage est réalisé en tant qu'un précurseur de stresse psychologique. La glycémie augmente sous l'effet de l'Adrénaline en cas d'un stress signalé et pour but d'assurer le transport du glucose et de l'oxygène à tous les organes du corps. L'OTA génère une baisse de 25 % de la néoglucogenèse rénale (qui constitue une des voies majeures du métabolisme des glucides au niveau rénal) chez des rats traités à 2 mg d'OTA/kg de nourriture pendant deux jours. Cet effet provient de l'inhibition par l'OTA de la synthèse d'ARN messenger codant pour la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK). Une telle baisse d'activité de cette enzyme. Nos résultats sont en accord avec ceux qui sont obtenue par l'étude de **Eeza et al ;(2022)**

Nos données présente une augmentation significative du taux d'urée , acide urique et créatinine .

De plus, les données obtenues en termes de teneurs sériques en urée et créatinine révèlent une corrélation entre l'OTA et leurs augmentations qui peuvent être expliquées par une augmentation de la dégradation des protéines totales qui reflète un dysfonctionnement rénal, la créatinine, l'acide urique et l'urée dans le sérum étaient significativement augmentées donnant une insuffisance rénale grave (**Zhang et al., 2016**), Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Stoev et al. 2021**) qui ont montré que les cellules rénales ne sont plus capables de contrôler le processus d'excrétion urinaire, car les reins sont parmi les organes les plus sensibles à l'OTA, le rein est un organe précieux indispensable pour notre survie, il contrôle, corrige, diffuse le sang, filtre, élimine les toxines, et tout ce qui est en relation avec l'excrétion, on conclut que l'OTA est un agent causal d'une néphropathie interstitielle chronique d'étiologie indéterminée, du type néphropathie endémique des Balkans (NEB) (**Stoev et al. 2021**). La créatinine est une protéine générée par les muscles dans le sang donc éliminée par le rein et l'augmentation des niveaux de créatinine indique pour diminuer la fonction rénale.

Notre maquette désigne une hausse des valeurs en phosphatase alcaline.

Les résultats obtenus ont observé un taux de PAL élevé par rapport au témoin, des études ont noté que la Phosphatase alcaline est significativement élevée dans le groupe à dose élevée par l'OTA, (**Jagdale et al., 2020**) chez les rats traités à l'OTA pendant 14 jours, à travers nos études qui sont équivalentes à cette dernière étude et donc une augmentation significative dans le PAL sérique suggère des dommages des cellules du foie (**Damiano et al., 2021**).

Par ailleurs, nos résultats présentés dans notre étude ont montré une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, qui font référence au mauvais cholestérol chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins.

Nos résultats sont similaires aux travaux de (**ALAAA et SAHER MAHMOOD ;2020**) qui ont trouvé une augmentation des taux des triglycérides et le cholestérol au niveau sanguin après l'administration d'OTA qui explique la présence des effets toxiques de l'OTA comme les altérations du métabolisme lipidique, dilatation de la veine centrale et des

sinusoides , hypertrophie des hépatocytes avec augmentation du volume de noyau , infiltration des cellules inflammatoires, perturbation des acides gras , provoquant une phosphorylation donant le phénomène de stréatose hépatique , hyperlipidémie et accumulation des acides gras dans la circulation sanguine . à l'aide de l'ihhibition des lipases augmentant la mobilisations des acides gras et se diffuse dans le sang donnant aussi une hyperglycémie , hypertension , et des troubles cardiaques.

Notre examen expose un accroissement de dose en bilirubine chez les rats exposés à l'OTA en comparant ceux des rats sains .

La recherche de **ALAAA et SAHER MAHMOOD ;(2020)** qui justifient la peroxydation lipidiques entraînant des dommages des hépatocytes donnant une nécrose , blocages des canaux biliaires , les hépatocytes deviennent incapables de phosphorylé les concentrations élevées des acides gras libérés par le phénomène d'oxydation.

Notre travail illustre un rehaussement significatif des transaminases : TGO (aspartame aminotransférase) et TGP (alanine aminotransférase). Ce qui justifie que nos résultats sont similaires avec les résultats de l'étude de **Patrícia et al ;(2009)** qui ont affirmé un accroissement du taux des enzymes TGO et TGP confirmant la présence des troubles tels que l'insuffisance hépatique et rénale due à la destruction des cellules parenchymateux, qui peut s'accompagner d'hémorragies pouvant entraîner la mort cellulaire

Nos analyses donnent un accroissement de taux des protéines sériques (albumine) . Le sang est considéré comme l'important matériel sensible à la contamination de l'OTA (**Altafani et al ;2017**). Pour bien expliquer les effets de l'OTA , des études ont illustré que l'OTA a une grande affinité pour le sérum du sang et ses protéines (protéines sériques) (**Darielna et al ;2022**) ; elle contamine le sang (**AtlasMedia Ltd., 2022**) , l'OTA se trouve généralement sous deux formes dans l'organisme , une forme liée à des protéines du plasma surtout l'albumine , et une petite fraction libre (**Zhao etAmbrose, 2017**).to OTA which had an appreciable high binding affinity to the albumin (**Sueck et al., 2018**)

Une étude réalisée a donné l'effet de l'OTA sur le sang et ses composants après une intoxication chronique (1mg/kg) pendant huit semaines ont marqué une diminution des protéines sériques (albumine, globuline) (**Fadl et al;2020**), une différence en diminution non considérable concernant la globuline mais une diminution importante des albumines ; (**Magouz et al;2022**), Autre étude confirme les différents résultats obtenus, c'est ceux de (**Muhammad Fakhar et al ; 2012**) qui confirme que la dose et le type d'intoxication (aiguë, chronique, subchronique) joue un rôle important dans l'apparition des effets de l'OTA et leurs intensités, ils ont fait deux intoxications l'une par une dose de (1000 µg/kg) et l'autre (2000 µg/kg) donc pour la première ont qu'après 21 jours d'intoxication jusqu'à 49^{ème} jour ; aussi ont marqué une diminution de taux des protéines sériques

Nos résultats sont aussi en accord avec les résultats de ces études, indiquant que l'OTA peut induire une sévère néphrotoxicité et hépatotoxicité, aussi la dégénérescence des hépatocytes (**Fadl et al. (2020)**), les niveaux inférieurs de protéines sériques peuvent être aussi dus à une consommation alimentaire moindre ou la fonction synthétique altérée du foie et de la filtration et la fonction de réabsorption du rein (**Zhang et al., 2016 ; Nedeljkovic-Trailovic et al., 2013**).

Nos résultats exposent une augmentation significative des leucocytes, des lymphocytes, et une diminution des monocytes, dont nos résultats sont conformément à une étude de **Raj et al ;(2020),MALAYA et al ,(1983) , Hassan et al. (2011)**. qui ont certifié une augmentation significative de taux des leucocytes, lymphocytes, et une diminution des monocytes qui peuvent être à cause d'une thrombocytose, et la réponse immunitaire de l'organisme, libération des leucocytes immatures dans le sang, infections fongiques, atteinte infectieuse, et la diminution des monocytes peut être due à des troubles de la moelle osseuse, troubles hépatiques (nécrose hépatique)

Selon notre analyse, on a obtenu une augmentation du taux des plaquettes, y'a l'accord avec le travail de **MALAYA et al ,(1983) et Ting-Shuan et al ;(2018)** qui ont affirmé un accroissement significatif de taux des plaquettes, ont également prolongé

le temps de coagulation, et peut être due à une thrombocytose (formation d'agrégats plaquettaires), obstruction vasculaires, infection, maladie inflammatoire

on a analysé le taux des hématies, qui était vraiment élevé des intoxiqué, contrairement aux témoins. et l'étude de **Raj et al; (2020)**, **Jagdale et al.,(2020)** et **Gupta et al., (1983)**; confirme qu'on a une augmentation significative des hématies, après une intoxication; donc en est en conformité avec les résultats de ceux de **Raj et al; (2020)**, grâce à des troubles y compris la polyglobulie, certaines infections fongiques, un dérèglement de la moelle osseuse, conduisant à une thrombocytoses, hypertrophie de la moelle osseuse, augmentation des taux de plaquettes, de l'hémoglobine, déshydratation, érythrocytose ... etc.

notre travail renferme un taux significativement plus élevé des MCV(: mean corpuscular volume) (MCH: mean corpuscular hemoglobin) des rats intoxiqués par rapport aux témoins, et selon (**Magouz et al ;2022**) qui ont trouvé une augmentation des MCV et MCH indiquant l'augmentation du taux d'hémoglobine dans le volume occupé par les globules rouges, carence en fer, une mauvaise absorption du fer au niveau intestinal ... etc.

Autre étude montre que la dose et le type d'intoxication (aigüe, chronique, subchronique) joue un rôle important dans l'apparition des effets de l'OTA et leurs intensité (**Muhammad Fakhar et al ; 2012**).

Selon nos données obtenues par réalisation d'un frottis sanguin, on a observé sous microscope des thrombocytoses et des ékynocytoses (forme étoilées des hématies) clairement observés. expliquées par une augmentation significatives des plaquettes, selon l'étude de **Jagdale et al.,(2020)** et **MALAYA et al ,(1983)** ont montré une augmentation des plaquettes confirmant 'apparition des thrombocytoses.

Notre étude histologique on a des changements histopathologiques qui ont été observés dans les reins des animaux traités. Une néphropathie tubulaire légère a été observée dans le cortex rénal et était caractérisée par des cellules épithéliales dégénératives (principalement dans la zone paracorticale) avec une cellularité accrue

et un dépôt de matériel éosinophile dans la lumière des tubules proximaux. De plus, une infiltration graisseuse focale a été observée dans les cellules tubulaires. Dans le même groupe, une nécrose tubulaire rénale légère avec des cellules épithéliales élargies avec un cytoplasme vacuolaire et des noyaux pycnotiques et des touffes glomérulaires élargies et Les coupes de foie du groupe OTA ont montré de multiples foyers de nécrose cellulaire. Le cytoplasme des hépatocytes est apparu opaque et plein de particules granuleuses. Il n'y a eu aucun changement histopathologique significatif dans le foie de tous les groupes expérimentaux traités ces résultats sont similaires de ceux de (*Ráduly et al., 2020*)

Une augmentation du taux des hématies, argumentant les problèmes rénaux c'est la présence du sang dans les urines par exemple ou c'est parmi les symptômes d'une nécrose rénale, une augmentation du melanin macrophage centers (MMCs), aussi élevé des macrophages explique la dégénérescence vacuolaire et infiltration inflammatoire ; ces résultats sont en accord avec nos résultats on a analysé le taux des lymphocytes, monocytes, granulocytes, éosinophiles, basophiles selon des analyses biochimiques (FNS), on a observé une augmentation importante des lymphocytes qui indique la présence des infections causés par des substances étrangères (mycotoxine), à l'intoxication aigue les lymphocytes s'augmentent car l'immunité est encore puissante mais au cours du temps aura une immunosuppression, dysfonctionnement des cellules immunitaires comme le cas des cancers hépatiques provoqués par l'OTA, car c'est connu quand il y'a un cancer est identifié par une augmentation de taux des lymphocytes; l'augmentation des leucocytes est due à la réponse immunitaire normale de l'organisme pour lutter contre les infections (bactérienne, fongique, virale parasitaire), inflammations c'est pour défendre et mettre la pris en balance (organisme sain), de même on a noté un élevé des hématies c'est la polyglobulie c-a-d une hyperproduction des globules rouges par la moelle osseuse, qui va donner une carence d'oxygène car les hématies sont role majeurs est de transporter l'O₂, et d'augmenter la viscosité sanguine conférant plus de risques de faire des phénomènes de thromboses, dont les érythrocytes ou hématies portent des hémoglobines qui transportent l'O₂ du poumon donc une augmentation des érythrocytes donne logiquement une augmentation des hémoglobines et vont

attaquer la moelle osseuse peut arriver jusqu'à la présence d'un myélome , et des défauts respiratoires , le mal fonctionnement de l'inflammation est due à des troubles fonctionnels de ses médiateurs (histamine ,cytokine (TNF alpha) et chimiokine) donc l'OTA agir comme un inhibiteurs de facteurs d'inflammation , lors d'une inflammation on a des cellules telles que les phagocytes(macrophages et dendritiques) et des mastocytes , qui sont activés et libèrent à la suite des médiateurs pro-inflammatoire c'est pour éliminer le pathogène à l'aide des basophiles , éosinophiles , neutrophiles , LB , LT , et NK , et lors d'une infection ; le signal est lancé par des récepteurs PRR (pattern recognition receptor) pour capter les motifs des pathogènes (PAMP(pathogen associated molecular pattern)) sont perçues par les cellules immunitaires et qui sont particuliers aux agents infectieux et ici ces cellules immunitaires diffusent des médiateurs dans le milieu extracellulaire luttant le pathogène , mais l'OTA va bloquer tous ces étapes , l'OTA peut provoquer des lésions au niveau hépatique et rénal .

Et selon une autre étude (**Fang et al ; 2022**) , ont étudié l'immunotoxicité de l'OTA , comme la lymphopenia conduisant à la dégénérescence des cellules immunitaires (**Gan et al ; 2017 , Tao et al ; 2018**) , Immunité humorale , réduction de nombre des anticorps , immunoglobuline G (IgG), immunoglobuline M (IgM), et cellules T

les reins des rats du groupe d'OTA ont montré une légère néphrose tubulaire rénale, caractérisée par une augmentation de la cellularité, éosinophile dégénéré cellules épithéliales avec dépôt de matière protéique rosâtre dans la lumière de la partie proximale des tubules contournés. (**Jagdale et al., 2020**) ,ils ont trouvé une nécrose tubulaire rénale légère caractérisé par des cellules épithéliales gonflées et élargies avec un cytoplasme vacuolaire et des pycnoses noyaux vésiculaires détachés de la membrane basale de la lumière tubulaire et des touffes glomérulaires montrant une augmentation des cellules mésangiales dans la région corticale rénale diminution de la taille des follicules lymphoïdes et déplétion des cellules lymphoïdes dans les zones de la pulpe blanche des follicules primaires (**Jagdale et al., 2020**)

les auteurs ont montré des lésions rénales caractérisées par une désorganisation du tubule épithélium, mitotiques dans le tubule contourné proximal (PCT), apoptose, augmentation de rapport noyau cytoplasme

L'OTA inhibe la synthèse protéique, et la croissance de l'organisme tous cela va venir par des conséquences conduisant à la lutte de survie c'est ce qu'on appelle l'apoptose ou la mort cellulaire programmée (**Fan et al ;2018**) c'est l'élévée du taux de mortalité

Une étude était réalisé, par (**Piao et al ;2022**); l'OTA provoque des apoptoses liées à des dommages au niveau des gènes et de l'ADN, donc le taux des apoptoses augmente avec le taux de l'OTA surtout dans les tissus rénaux et hépatiques; et puisque le glucose est la source énergétique du corps donc, on a une relation proportionnelle entre l'apoptose et la glycémie, par conséquent l'apoptose est un résultat des troubles de la glycémie. de même cette étude confirme nos

Des hypothèses concernant l'apoptose, malgré que l'apoptose est un phénomène normal mais dans le cas d'intoxication ce phénomène se répète progressivement, on l'appelle dans ce cas un apoptose pathologique, qui est à lieu lors de la présence des substances étrangères ou des cellules lésées provoquant à la suite une nécrose par des lymphocytes T ou des cellules NK (natural killer) C'est parce que l'OTA inhibe la synthèse protéique, activation des voies de signalisation, des dommages d'ADN et des inhibitions des cycles cellulaires donnant le phénomène apoptotique. (**Asıcı Çelik et al ;2020**)

L'OTA passe à la chaîne alimentaire humaine, car elle touche même les embryons, les œufs des poulets et va causer de graves complications et des biotoxicités (**Ráduly et al., 2020**) qui se différencient selon la dose consommée et la durée parmi ces complications on distingue ceux de l'immunité; et pour bien comprendre une étude de **Piao et al ;(2022)**, ont réalisé une intoxication chronique 1209 µg/kg causant des problèmes immunitaires telle que le cessé de fonction de certains facteurs d'inflammation et immunosuppression des autres, comme IL-10, IL-4 et, TNF-α, IL-6, une infiltration des cellules inflammatoires traduisant ça par une augmentations du taux des macrophages, activation permanente des fibroblastes, fonctionnement des

lymphocytes T avec les cytokines et l'activation de certaines voies de signalisation y compris JAK/STAT qui va donner une immunosuppression (**Abdelrahman et al., 2022**) , troubles de réponses immunitaires non spécifiques , comme les substances antibactériennes (ex :lysozyme, immunoglobuline M (IgM), antimicrobienne peptides et cytokines (ex :tumor necrosis factor- α (TNF- α) et interleukin-6 (IL-6)) (**Vahed et al., 2019**). Ils ont montré que l'OTA provoque dés absorption de calcium au niveau cellulaire , un rétrocontrol de quelques gènes d'expression IGF-1 , TNF- α et IL-6 dans le sérum du souris d'expérimentation , une diminution des granulocytes et des leucocytes

Ils ont montré que l'OTA provoque dés absorption de calcium au niveau cellulaire , un rétrocontrol de quelques gènes d'expression IGF-1 , TNF- α et IL-6 dans le sérum du souris d'expérimentation , une diminution des granulocytes et des leucocytes

L'OTA provoque des lésions nécrotiques chez les végétaux sur les feuilles, une inhibition de la croissance des racines et affaissement des feuilles avec infiltration de la toxine. Mort cellulaire survient en raison d'une explosion oxydative et du dépôt de callose et phénol. L'OTA affecte la synthèse des protéines en modifiant l'expression des protéines et dynamiser le système de transport membranaire. (**Kamil et al ;2021**)

5-3-4-Impact de l'huile essentiel de la Menthe sur les paramètres biochimiques :

Le profil biochimique a été modifié en réponse à des traitements à base de phyto-substances

Shahbazi ;2015) montre que plusieurs constituants nutritifs et phytochimiques dans les feuilles de *Mentha spicata* sont importants pour la croissance et le développement normaux

(**Iran et al ;2017**)ont été étudiés et ont démontré des activités antidiabétiques et diurétiques sur des modèles animaux , la menthe va diminuer le taux du glucose dans le sang , favorisant la sécrétion de l'insuline donc a un effet hypoglycémiant , la menthe est considérée comme un excellent anticoagulant naturel est utilisé comme principe actif de différents médicament (**Karin et Andrée ;2003**)

Marely et al ;2018) ont montré que l'administration de menthe poivrée (*Mentha piperita*) a diminué l'albumine et l'urée dans les taux d'acide urique urinaire, sérique et créatinine, ainsi que l'accumulation rénale de 14 protéines liées à l'inflammation. L'administration d'un extrait de menthe poivrée pendant 21 jours a significativement diminué l'acide urique sérique et les protéines urinaires (**Ullahet al ;2014**); la menthe poivrée a des effets réno-protecteurs plus importants dans les régimes riches en graisses et chez les rats diabétiques induits par la STZ (streptozotocine). Ces effets néphroprotecteurs, qui peuvent être liés à leur teneur élevée en composés phénoliques, chlorophylles, caroténoïdes et phytostérols, ont été associés à une diminution du stress oxydatif et à la modulation des protéines liées aux lésions tubulaires, à l'hypertrophie glomérulaire, à l'expansion de la matrice mésangiale et à la mort cellulaire (**Marely et al ;2018**)

TG(triglycéride), et LDL(lowdensitylipoprotein), TGO et TGP ont diminué de manière linéaire avec l'augmentation de la menthe poivrée dans l'alimentation. L'effet hypolipidémiant des monoterpènes a déjà été rapporté par (**Akbari et Torki 2014**) qui ont montré que la menthe poivrée diététique diminuait significativement le CT(cholestérol totale) chez les poulets de chair.(**Abdel-Wareth et Lohakare ;2014**) ont indiqué aussi que le cholestérol .TGO,TGP des poules pondeuses diminuait lorsque la concentration de la menthe s'augmente, (**Mehri et al ;2015**) montre que 23,3 g/kg de menthe pouvaient réduire de manière significative les TG, TC et LDL alors que le niveau de HDL augmentait.

notre étude histologique désigne de coupes rénales de groupes traités à la menthe et ont montré des tissus rénaux très comparables à ceux des groupes témoins.

5-3-5-impact de l'huile essentiel de Syzygium Aromaticum :

Muhammad et al ;(2022) ont montré que l'huile essentielle du *Syzygium aromaticum* est plus bénéfiques pour notre santé, grâce à ses effets, lors d'une intoxication, le *Syzygium* généralement augmente le poids pondérale des organes est surtout les reins et foie (**Suliman et al. 2021**)

aussi joue le rôle d'un hypoglycémiant , réduction du taux de cholestérol et des lipides , (**Mustapha et al ;2016**) maintien de pH mitochondrial , il est considéré comme un antibiotique naturel , réduction du taux de LDL , une diminution significative des taux des enzymes TGO ,TGP , réduction du taux d'hémoglobine , augmentation du poids corporel , inhibition de la croissance des microorganismes (**Yu-Nan et al ;2019**) ,colle les fuites membranaires provoqué par les agents fongiques (**Jiang et al.2022**) , puisque 'eugénol est un composé phénolique , il a un a un effet direct sur l'OTA , de lutter contre sa croissance (**Rachelle ;2017**) , il a aussi Effet anticoagulant des extraits et antiagrégant plaquettaire des extraits , nos études histologiques de coupes rénales de groupes traités au clou de girofle ont montré des tissus rénaux très comparables à ceux des groupes témoins.

les plantes médicinales de base phénoliques (*S.aromaticum* et *M.spicata*) donnent un effet efficace on luttant contre la croissance fongiques au niveau tissulaires , corrections de certaines lésions ,détection des champignons tissulaires (**PEROS et CHAGVARDIEFF ;1983**)

PARTIE V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

L'intérêt principal de cette étude est d'évaluer le risque de l'intoxication aiguë à l'OTA et les mécanismes impliqués dans leurs pouvoir toxique en utilisant différentes approches expérimentales; biochimiques , hématologiques et histologiques et également d'étudier l'efficacité de l'administration de l'huile essentielle de *S.aromaticum* et *M.spicata* à rétablir ou non les dommages causé par l'OTA.

En effet, les différents travaux entrepris chez les rats wistar ont permis de montrer que l'OTA à faible dose induit des effets sur les différents compartiments de l'organisme, plus particulièrement sur le fonctionnement rénal ,hépatique et sur Os .

Nos résultats ont montré que l'exposition des rats à l'OTA ou avec une dose de 289ug/kg par voie intra-péritonéale chaque 48 h pendant deux semaines , entraîne un effet toxiques , traduit par une réduction du poids corporel et une diminution des poids des organes. Ceci montre que l'exposition à l'OTA pourrait affecter également le foie , rein et Os . On a observé une hyperglycémie, qui pourrait être due à la glycolyse hépatique et musculaire pour parvenir aux besoins énergétiques au niveau tissulaire .

L'intoxication à l'OTA a permis d'enregistrer une perturbation des différents paramètres biochimiques par une augmentation des concentrations des biomarqueurs du fonctionnement rénal (urée et créatinine) et ceux du fonctionnement hépatique (TGO, TGP, bilirubine, cholestérol et triglycérides) et hématologiques par une augmentation des hématies , des leucocytes ..etc.

L'étude histologique au niveau des reins a révélé une nécrose des glomérules, avec une dilatation tubulaire, vacuolisation tubulaire et une altération des tubules chez les rats intoxiqués par OTA . De même, le tissu hépatique des rats exposés à l'OTA a permis d'observer des foyers de stéatose et un microfoyer de nécrose. Ces observations confirment l'altération rénale et hépatique.

Par ailleurs, l'extraction de l'huile essentielle de *Mentha spicata* et l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* par d'hydrodistillation nous a permis d'obtenir un rendement de 0.15% et de 12.70% respectivement

Le traitement par l'HEC et HEM a permis de corriger les effets toxiques causé par l'OTA à savoir: inhibition de la croissance fongique; permis de rétablir le dysfonctionnement rénal (urée, créatinine) causé par l'intoxication par l'OTA. De plus, il induit une régulation du taux de glycémie, la réduction de l'activité de TGO et TGP, bilirubine, et diminution du taux des lipides, l'HEC présente un pouvoir prophylactique intéressant sur la fonction rénale et hépatique

Sur le plan histologique, le traitement des rats exposés à l'OTA avec l'HEC illustre une régénération tubulaire, glomérulaire et hépatocytaire.

PARTIE VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. A.H. Heussner, L.E.H. Bingle, Comparative Ochratoxin Toxicity: A Review of the Available Data, *Toxins (Basel)* 7 (10) (2015) 4253–4282,
2. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. 2010. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 37:13–25.
3. Abd Rashed A, Abd Rahman AZ, Rathi DNG. Essential Oils as a Potential Neuroprotective Remedy for Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Review. *Molecules.* 2021; 26(4):1107. <https://doi.org/10.3390/molecules26041107>
4. Abdallah, M. F., Krska, R., et Sulyok, M. (2018). Occurrence of ochratoxins, fumonisin B₂, aflatoxins (B-1 and B-2), and other secondary fungal metabolites in dried date palm fruits from Egypt: A mini-survey. *Journal of Food Science*, 83(2), 559–564.
5. Abdelrahman, R. E., Khalaf, A. A. A., Elhady, M. A., Ibrahim, M. A., Hassanen, E. I., Noshay, P. A., 2022. Quercetin ameliorates ochratoxin A-Induced immunotoxicity in broiler chickens by modulation of PI3K/AKT pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 351, 109720
6. Abdel-Wareth et Lohakare ; 2014 ; Effect of dietary supplementation of peppermint on performance, egg quality, and serum metabolic profile of Hy-Line Brown hens during the late laying period ,197 , pp. 114-120 .
7. Abid, S., Hassen, W., Achour, et al. (2003). Ochratoxin A and human chronic nephropathy in Tunisia: Is the situation endemic? *Human and Experimental Toxicology*, 22, 77–84.
8. Adli , 2015 ;Effets prophylactique de l'administration d'un extrait de *Syzygium aromaticum* (Clou de girofle) chez les rats wistar en croissance intoxiqués au plomb et au manganèse. Etude biochimique, histologique et neurocomportementale ;laboratoire de Biotoxicologie expérimentale, de Biodépollution et Phytoremédiation ; p60,61
9. Adli · K. Kahloula · M. Slimani · M. Brahmi · M. Benreguieg. Effets prophylactiques de l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* chez les rats wistar en développement coexposés au plomb et au manganèse *Phytothérapie*.2017
10. Aghfir, A., Akkad, S., Rhazi, M., Kane, C. S. E., & Kouhila, M. (2008). Détermination du coefficient de diffusion et de l'énergie d'activation de la menthe lors

d'un séchage conductif en régime continu. *Revue des énergies renouvelables*, 11(3), 385-394

11. Ajobiewe HF1*, Elisha E1 , Ibrahim A , et al ; 2022 ; Antimicrobial Activity of Clove Plant Flower Bud Extract (*Syzygium aromaticum*) on *Escherichia coli* ; *Scholars Journal of Applied Medical Sciences* ; 1Biological Sciences Department Bingham University Karu Nasarawa State Nigeria ; p673
12. Alagawany M, Farag MR, Sahf ME, Elnesr SS, Alqaisi O, El-Kassas S, Al-Wajeeh AS, Taha AE, Abd E-Hack ME (2020) Phytochemical characteristics of Paulownia trees wastes and its use as unconventional feedstuff in animal feed. *Anim Biotechnol* 1–8
13. Alisaac, E., Behmann, J., Rathgeb, A., Karlovsky, P., Dehne, H.W., Mahlein, A.K., 2019. Assessment of *Fusarium* Infection and Mycotoxin Contamination of Wheat Kernels and Flour Using Hyperspectral Imaging. *Toxins (Basel)* 11.
14. Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., Abu-Zaitoun, S. Y., Khasati, A. I., & Kalbouneh, S. R. (2019). Biological properties and bioactive components of *Mentha Spicata* L. essential oil: Focus on potential benefits in the treatment of obesity, Alzheimer's disease, dermatophytosis, and drug-resistant infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
15. Al-Jaal, B., Salama, S., Al-Qasmi, N., Jaganjac, M., 2019. Mycotoxin contamination of food and feed in the Gulf Cooperation Council countries and its detection. *Toxicon* 171, 43-50
16. Altafini, A., Armorini, S., Zaghini, A., Sardi, L., & Roncada, P. (2017). Tissue distribution of ochratoxin A in pigs after administration of two-levels contaminated diets. *World Mycotoxin Journal*, 10(3), 263–272.
17. Amal, O. A. A., 2012. Use of oils in broiler Nutrition- thesis submitted in Accordance with the requirements of the Sudan University of Science and Technology for the degree of Doctor Philosophy.
18. AMÉZQUETA, S., GONZÁLEZ- et al , (2009). Ochratoxin A decontamination: A review. *Food Control*, 20, 326-333
19. AMOUTZIAS, G. D., VAN DE PEER, Y. and MOSSIALOS, D. (2008). Evolution and taxonomic distribution of nonribosomal peptide and polyketide synthases. *Future microbiology*, 3, 361-370.

-
20. Aneta Kholova^a , Ivona et al ;The Department of Analytical Chemistry, Ak. Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralov[´]e, Czech Republic b Technical University of Liberec, Faculty of Textile Engineering, Department of Nonwovens and Nanofibrous Materials, 460 01 Liberec, Czech Republic ;p1 ;2
21. Anna S. Dotsenko^{a,*},1 , Yury A. Denisenko^a ,et al ; 2022 , Enhancement of thermostability of GH10 xylanase E *Penicillium canescens* directed by $\Delta\Delta G$ calculations and structure analysis , *Enzyme and Microbial Technology*
22. Arrant AE, Schramm-Sapyta NL, Kuhn CM. Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. *Behav Brain Res.* 2013 Nov 1;256:119-27. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.035. Epub 2013 May 27. PMID: 23721963; PMCID: PMC4119594.
23. Arumugam, P., Priya, N. G., Subathra, M., & Ramesh, A. (2008). Anti-inflammatory activity of four solvent fractions of ethanol extract of *Mentha spicata* L. investigated on acute and chronic inflammation induced rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 26(1), 92-95.
24. Asçı Çelik ,Nilgun , et al ; 2020 ; Ochratoxin A causes cell cycle arrest in G1 and G1/S phases through p53 in HK-2 cells; Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Isparta, Turkey ; *Toxicon* ,11-17
25. Asbahani, K. Miladi, W. Badri, M. Sala, E.H. Aït Addi, H. Casabianca, A. El Mousadik, D. Hartmann, A. Jilale, F.N.R. Renaud, A. Elaissari, Essential oils: From extraction to encapsulation, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 483, Issues 1–2, 2015, Pages 220-243, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069>
26. Asbahani, K. Miladi, W. Badri, M. Sala, E.H. Aït Addi, H. Casabianca, A. El Mousadik, D. Hartmann, A. Jilale, F.N.R. Renaud, A. Elaissari, Essential oils: From extraction to encapsulation, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 483, Issues 1–2, 2015, Pages 220-243, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069>
27. AtlasMedia Ltd. (2022). Blood Sausages. Tasteatlas.
28. Ayelign, A., Saeger, S.D., 2020. Mycotoxins in Ethiopia: Current status, implications to food safety and mitigation strategies. *Food Control* 113, 107163-

29. B. Ryu, H.M. Kim, J.S. Lee, C.K. Lee, J. Sezirahiga, J.-H. Woo, J.-H. Choi, D.S. Jang, New favonol glucuronides from the fower buds of *Syzygium aromaticum* (Clove). *J. Agric. Food Chem.* 64, 3048–3053 (2016)
30. [B. Summerell](#), [B. Salleh](#), [J. Leslie](#) , *Biology, Medicine Plant disease 2006* , [A Utilitarian Approach to Fusarium Identification.](#)
31. Barchan, A., Bakkali, M., Arakrak, A., & Laglaoui, A. (2016). Effet antibactérien et anti-biofilm de trois espèces de *Mentha*: *Mentha spicata*, *Mentha pulegium* et *Mentha piperita*. *Phytothérapie*, 14(2), 88-96
32. Bayani, M., Ahmadi-Hamedani, M., & Javan, A. J. (2017). Study of hypoglycemic, hypocholesterolemic and antioxidant activities of Iranian *Mentha spicata* leaves aqueous extract in diabetic rats. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(Suppl), 75.
33. BAYMAN, DOSTER, et al . (2002). Ochratoxin production by *Aspergillus ochraceus* group and *Aspergillus alliaceus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2326- 2329
34. Bayman, P., Baker, J.L., 2006. Ochratoxins: a global perspective. *Mycopathologia* 162, 215–223.
35. Begum G, Dastagir G, Rauf A et al (2020) Pharmacognostic characteristics and phytochemical profile of various parts of *Parthenium hysterophorus*. *Rend Fis Acc Lincei* 31:853–872
36. BEJAOU, H., MATHIEU, et al . (2004). Ochratoxin A removal in synthetic and natural grape juices by selected oenological *Saccharomyces* strains. *J Appl Microbiol*, 97, 1038-44.
37. BELLI, N., MARIN, et al.,(2007). Effect of chemical treatments on ochratoxigenic fungi and common mycobiota of grapes (*Vitis vinifera*). *Journal of Food Protection®*, 70, 157-163.
38. Ben Saad A, Rjeibi I, Alimi H, Ncib S, Bouhamda T, Zouari N (2017) Protective effects of *Mentha spicata* against nicotine-induced toxicity in liver and erythrocytes of Wistar rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 1–7
39. Benayed N. (2008) : Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales marocaines. Moyen efficace de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées. Laboratoire des substances naturelles et Thermolyse Eclair. Département de chimie, Faculté des Sciences de Rabat – Université Mohamed 6 – Agdal. Page : [9-36].

-
40. Benzeggouta, N. (2014). Evaluation des effets biologiques des extraits aqueux de plantes médicinales seules et combinées.
41. Bhat, P.V., Anand, T., Mohan, M.T., Khanum, F., Restorative effect of L-Dopa treatment against Ochratoxin A induced neurotoxicity, *Neurochemistry International* (2018), doi: 10.1016/j.neuint.2018.04.003
42. Bhat, P.V., Anand, T., Mohan, M.T., Khanum, F., Restorative effect of L-Dopa treatment against Ochratoxin A induced neurotoxicity, *Neurochemistry International* (2018), doi: 10.1016/j.neuint.2018.04.003.
43. Bhatti, S.A., et al., 2019. Impact of dietary Trichosporon mycotoxinivorans on ochratoxin A induced immunotoxicity; In vivo study. *Food Chem. Toxicol.* 132, 110696.
44. Bhavaniramy S, Vishnupriya S, Al-Aboody MS, Vijayakumar R, Baskaran D (2019) Role of essential oils in food safety: Antimicrobial and antioxidant applications. *Grain Oil Sci Technol* 2(2):49–55
45. Boukhobza, F., Goetz, P., Quémoun, A. C., & Lamendin, H. (2014). *Phytothérapie en odontologie*. Editions CdP.
46. Bouyahya, A., Mechchate, H., Benali, T., Ghchime, R., Charfi, S., Balahbib, A., ...& Omari, N. E. (2021). Health benefits and pharmacological properties of carvone. *Biomolecules*, 11(12), 1803.
47. Brahimi , Adli et al ; 2021 ; Antimicrobial and Antiochratoxic Activities of Mentha spicata Essential Oil ; AROMATHÉRAPIE EXPÉRIMENTALE ; Phytothérapie
48. Brahmi F, Madani K, Dahmoune F, Rahmani T, Bousbaa K, Oukmanou S, Chibane M. Optimization of solvent extraction of antioxidants (phenolic compounds) from Algerian mint (*Mentha spicata* L.). *Phcog Commn.* 2012; 2 (4), 72–86. DOI: 10.5530/pc.2012.4.10
49. Brahmi M ;2020 ; thèse doctorat ; Evaluation des Effets prophylactique de l'administration d'un extrait de Mentha Spicata (menthe verte) chez les rats wistar Co-exposés au plomb et manganèse. Etude biochimique, histologique et neurocomportementale.
50. Brahmi, F., Abdenour, A., Bruno, M., Silvia, P., Alessandra, P., Danilo, F., ...& Mohamed, C. (2016). Chemical composition and in vitro antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities of the essential oils of *Mentha pulegium* L. and *Mentha rotundifolia* (L.) Huds growing in Algeria. *Industrial Crops and Products*, 88, 96-105.

-
51. Brahmi, M., Adli, D. E. H., Slimani, M., Arabi, W., Taibi, N., & Kahloula, K. (2019). EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF MENTHA SPICATA ESSENTIAL OIL AT THE LIVER LEVEL IN DEVELOPING WISTAR RATS CO-EXPOSED TO LEAD AND MANGANESE. *Carpathian Journal of Food Science & Technology*, 11(2).
52. Brun, P., Bégou, M., Andrieux, A., Mouly-Badina, L., Clerget, M., Schweitzer, A., Scarna, H., Renaud, B., Job, D., Suaud-Chagny, M.-F., 2005. Dopaminergic transmission in STOP null mice. *Journal of Neurochemistry* 94, 63–73.
53. Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012). The mouse forced swim test. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (59), e3638. <https://doi.org/10.3791/3638>
54. CARIDI, A., GALVANO, et al , (2006). Ochratoxin A removal during winemaking. *Enzyme and Microbial Technology*, 40, 122-126
55. Caro, D. C., Rivera, D. E., Ocampo, Y., Franco, L. A., & Salas, R. D. (2018). Pharmacological Evaluation of *Mentha spicata* L. and *Plantago major* L., Medicinal Plants Used to Treat Anxiety and Insomnia in Colombian Caribbean Coast. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2018, 5921514. <https://doi.org/10.1155/2018/5921514>
56. Cg. Awuchi, E.N. Ondari, et al ,Guiné, Mycotoxins Affecting Animals, Foods, Humans, and Plants: Types, Occurrence, Toxicities, Action Mechanisms, Prevention, and Detoxification Strategies—A Revisit, *Foods* 10 (6) (2021) 1279,.
57. Charles PIERRON;2014; FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE DE LORRAINE; "Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie gérontologie et soins palliatifs
58. Cioanca, O.; Mircea, C.; Hritcu, L.; Trifan, A.; Marius, M.; Aprotosoia, A.C.; Robu, S.; Gille, E.; Hancianu, M. In vitro—In vivo correlation of the antioxidant capacity of *Salviae aetheroleum* essential oil. *Farmacia* 2015, 63, 34–39.
59. Coleman, J.J., 2016. The *Fusarium solani* species complex: ubiquitous pathogens of agricultural importance. *Mol. Plant Pathol.* 17 (2), 146–158. <https://doi.org/10.1111/mpp.12289>
60. Cortés-Rojas DF, de Souza CR, Oliveira WP (2014) Clove (*Syzygium aromaticum*): a precious spice. *Asian Pac J Trop Med* 4:90–96

-
61. COUIC-MARINIER ; 2018 ; Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi ; Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2018.09.006> ; p1,2
62. Couic-Marinié, F., Lobstein, A. (2013). Les huiles essentielles gagnent du terrain à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*, 52(525), 18-21.
63. Couic-Marinié, F., Lobstein, A. (2013). Les huiles essentielles gagnent du terrain à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*, 52(525), 18-21.
64. Croquist, A. (1981). *An integrated system of classification of flowering plants*. New York
65. Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature reviews. Drug discovery*. 2005;4:775–790. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. D. Mohammédi S et Mohammédi ;Ochratoxine A dans les aliments, les fluides et les tissus de volaille en Algérie ; 2014. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 67 (35.39)
67. Dani, A., Huang, B., Bergan, J., Dulac, C., & Zhuang, X. (2010). Superresolution imaging of chemical synapses in the brain. *Neuron*, 68(5), 843-856.
68. Darina Pickova, Jakub Toman ;et al ;Investigation of ochratoxin A in blood sausages in the Czech Republic: Comparison with data over Europe ; 2022 ; *Food Research International* ; p 2
69. De Oliveira, T. M., de Carvalho, R. B. F., da Costa, I. H. F., de Oliveira, G. A. L., de Souza, A. A., de Lima, S. G., & de Freitas, R. M. (2015). Evaluation of p-cymene, a natural antioxidant. *Pharmaceutical biology*, 53(3), 423-428.
70. De Sousa Barros, A., de Moraes, S. M., Ferreira, P. A. T., Vieira, Í. G. P., Craveiro, A. A., dos Santos Fontenelle, R. O., ... & de Sousa, H. A. (2015). Chemical composition and functional properties of essential oils from *Mentha* species. *Industrial Crops and Products*, 76, 557-564
71. Degryse A.C., Delpla I. & Voinier M.A., 2008. Risques et bénéfices possibles des huiles essentielles. *Atelier santé environnement -IGS- EHESP*, 87p.
72. Delibas, N., Altuntas, I., Yonden, Z., & Ozcelik, N. (2003). Ochratoxin A reduces NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. *Human & experimental toxicology*, 22(6), 335-339.

73. Diab, A.M., S, R.M., Abeer, E.-K.M.S., Ali, G.I.E., El-Habashi, N., 2018. Experimental ochratoxicosis A in Nile tilapia and its amelioration by some feed additives. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 6, 149–158.
74. Dongmei Wei^{1,2}, Xiaohu et al ;2018 ; Determination of Ochratoxin A contamination in grapes, processed grape products and animal-derived products using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectroscopy system ; Chinese Academy of Agricultural Sciences;p1 ;2
75. Doublet, B., Lailier, R., Meunier, D., Brisabois, A., Boyd, D., Mulvey, M. R., & Cloeckaert, A. (2003). Variant Salmonella genomic island 1 antibiotic resistance gene cluster in Salmonella enterica serovar Albany. *Emerging infectious diseases*, 9(5), 585.
76. Doymaz, I. (2006). Thin-layer drying behaviour of mint leaves. *Journal of Food Engineering*, 74(3), 370-375.
77. DR.ALAAA BDUL ALI AL-KHAF AF 1 , DR.SAHER MAHMOOD JW ;2020 ; Study for The preventive Effects of AjwaDates Alcoholic Extract on TheHepatic Tissue Functions and lipid ProfileRegression Induced byOchratoxin A in Male Albino Rats ; Biology department ,Faculty of Education for Girls ; International Journal of Pharmaceutical Research | Apr-june 2018 | Vol 10 | Issue 3
78. Eeza, M. N., Bashirova, N., Zuberi, Z., Matysik, J., Berry, J. P., & Alia, A. (2022). An integrated systems-level model of ochratoxin A toxicity in the zebrafish (*Danio rerio*) embryo based on NMR metabolic profiling. *Scientific reports*, 12(1), 1-15.
79. Eeza, M., Bashirova, N., Zuberi, Z., Matysik, J., Berry, J. P., & Alia, A. (2022). An integrated systems-level model of ochratoxin A toxicity in the zebrafish (*Danio rerio*) embryo based on NMR metabolic profiling. *Scientific reports*, 12(1), 6341. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09726-4>
80. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Schrenk D, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom L (Ron), Leblanc J, Nebbia CS, et al.: Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFS2* 2020, 18:6113.
81. EFSA. (2006). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin A in food, adopted on 4 April 2006. *EFSA Journal*, 365, 1–56. FRISVAD, J. C. and SAMSON, R. A. (2004). Penicillium subgenus Penicillium-A guide to identification of food and air-borne terverticillate Penicillia and their mycotoxins. *Studies in Mycology*.

-
82. EFSA. (2020). Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA Journal*, 18(5), 1–150.
83. El Fadl, A., & Chtaina, N. (2010). Etude de base sur la culture de la menthe du Maroc. Programme Régional de lutte intégrée contre les organismes nuisibles (Integrated Pest Management) au Proche Orient
84. Elena Stoleru *, Raluca P. Dumitriu et al ; 2022 ; Synthesis of Bioactive Materials by In Situ One-Step Direct Loading of *Syzygium aromaticum* Essential Oil into Chitosan-Based Hydrogels ; *Institute of Macromolecular Chemistry ; Gels* 2022, 8, 225 ; p 17 ,18
85. Esposito, E.R.; Bystrek, M.V.; Klein, J.S. An Elective Course in Aromatherapy Science. *Am. J. Pharm. Edu.* 2014, 78, 79.
86. European Commission, 2015. Commission regulation (eu) 2015/1137 of 13 july 2015 amending regulation (EC) No 1881/2006 as regards the maximum level of ochratoxin A in capsicum spp. spices. *O J Eur Union*. L185/11-L185/12.
87. European Commission. Commission Regulation (EC) No.1881/2006 of december 2006 setting maximum levels for certain contaminants in food stuffs. *Ofcial Journal of the European Union* L364, 5 (2006).
88. evkota HP, Adhikari-Devkota A (2020) Chapter 23-Cold pressed clove (*Syzygium aromaticum*) oil. In: Ramadan MF (ed) Cold pressed oils. Academic Press, pp 273–276.
89. F. Arenas-Huertero, M. Zaragoza-et al , Involvement of Ahr Pathway in Toxicity of Aflatoxins and Other Mycotoxins, *Front Microbiol* 10 (2019) 2347, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02347>.
90. Fadl, S.E., El-Shenawy, A.M., Gad, D.M., El Daysty, E.M., El-Sheshtawy, H.S., Abdo, W.S., 2020. Trial for reduction of Ochratoxin A residues in fish feed by using nanoparticles of hydrated sodium aluminum silicates (NPsHSCAS) and copper oxide. *Toxicon* 184, 1–9
91. Fadl, S.E., El-Shenawy, A.M., Gad, D.M., El Daysty, E.M., El-Sheshtawy, H.S., Abdo, W.S., 2020. Trial for reduction of Ochratoxin A residues in fish feed by using nanoparticles of hydrated sodium aluminum silicates (NPsHSCAS) and copper oxide. *Toxicon* 184, 1–9.
92. Fan, Y., Liu, L., Zhao, L., Wang, X., Wang, D., Huang, C., Zhang, J., Ji, C., Ma, Q., 2018. Influence of *Bacillus subtilis* ANSBo60 on growth, digestive enzyme and aflatoxin

residue in Yellow River carp fed diets contaminated with aflatoxin B₁. *Food Chem. Toxicol.* 113, 108–114.

93. Fang ,LiLi et al ; 2022 ; PCV2 infection aggravates OTA induced immunotoxicity in vivo and in vitro ;college of veterinary medicine ; Ecotoxicology and Environmental safety ; p 3 ; 4 ; 5

94. FAO (2009). CODE OF PRACTICE FOR THE PREVENTION AND REDUCTION OF OCHRATOXIN A CONTAMINATION IN COFFEE. CAC/RCP 69-2009.

95. FERRARA, M., PERRONE,et al ,. (2016). Identification of a Halogenase Involved in the Biosynthesis of Ochratoxin A in *Aspergillus carbonarius*. *Appl Environ Microbiol*, 82, 5631-41.

96. Florence mayer (2012). utilisations thérapeutiques des huiles essentielles : etude de cas en maison de retraite p.11.

97. Franchomme, P., Jollois, R., & Pénoël, D. (2001). L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques. Édition Roger Jollois

98. Freire, L. et al. Influence of physical and chemical characteristics of wine grapes on the incidence of *Penicillium* and *Aspergillus* fungi in grapes and ochratoxin A in wines. *Int J Food Microbiol.* 241(16), 181–190 (2017).

99. Freire, Luísa Tatiane M et al ,;2018 ; A quantitative study on growth variability and production of ochratoxin A and its derivatives by *A. carbonarius* and *A. niger* in grapebased medium ; 1 Department of Food A ;p 1 ;2

100. Fyad, K., Cheriti, A., Bourmita, Y., Belboukhari, N. (2013). *PhytoChem & BioSub Journal.* PCBS Journal, 35.

101. G. DESOUBEAUX et J. CHANDENIER ; 2010 ; Current antifungal treatments of *Aspergillus* diseases , university of Tours

102. G.P. Kamatou, I. Vermaak, A.M. Viljoen, Eugenol—from the remote Maluku Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. *Molec.* 17, 6953–6981 (2012)

103. Galeotti, N., Mannelli, L.D.C., Mazzanti, G., Bartolini, A., Ghelardini, C., 2002. Menthol: a natural analgesic compound. *Neuroscience Letters* 322, 145–148.

-
- 104.** GALLO, A., FERRARA, M. and PERRONE, G. (2013). Phylogenetic study of polyketide synthases and nonribosomal peptide synthetases involved in the biosynthesis of mycotoxins. *Toxins*, 5, 717- 42.
- 105.** Gan, f ; et al ; 2017a ; Effect of ochratoxin A on ER stress , MAP signaling pathway and autophagy of kidney and spleen in pigs . *Enviro.Toxicol .32* ,2277,2286
- 106.** Gan, F., et al., 2017c. Ochratoxin A induces nephrotoxicity and immunotoxicity through different MAPK signaling pathways in PK15 cells and porcine primary splenocytes. *Chemosphere* 182, 630–637.
- 107.** Gargiulo, Augusto Pascual Ítalo; Marquez Herrero, Santiago; Romanowicz, Esteban Alejandro; Guevara, Manuel Alejandro; Landa, Adriana Inés; et al.; Sedative-like effect of intraperitoneal GABA administration in the open field test; *Rede Brasileira de Informações Biológicas - Rebibio; Brazilian Journal of Biological Sciences*; 03; 06; 12-2016; 257-262
- 108.** GEISEN, R., MAYER, Z., KAROLEWIEZ, A. and FARBER, P. (2004). Development of a Real Time PCR system for detection of *Penicillium nordicum* and for monitoring ochratoxin A production in foods by targeting the ochratoxin polyketide synthase gene. *Systematic and applied microbiology*, 27, 501-7.
- 109.** GIL-SERNA, J., VÁZQUEZ, C., GONZÁLEZ-JAÉN, M. T. and PATIÑO, B. (2015). Clustered array of ochratoxin A biosynthetic genes in *Aspergillus steynii* and their expression patterns in permissive conditions. *International journal of food microbiology*, 214, 102-108.
- 110.** Grigonis, D., Venskutonis, P. R., Sivik, B., Sandahl, M., & Eskilsson, C. S. (2005). Comparison of different extraction techniques for isolation of antioxidants from sweet grass (*Hierochloe odorata*). *The Journal of Supercritical Fluids*, 33(3), 223-233.
- 111.** Gruber-Dorninger, C., Jenkins, T., Schatzmayr, G., 2019. Global Mycotoxin Occurrence in Feed: A Ten-Year Survey. *Toxins (Basel)* 11.
- 112.** Gulyaeva, N.V. Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. *Neurochem Res* 44, 1306–1322 (2019) <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>
- 113.** Gupta, M., et al., 1983. Hematological changes produced in mice by ochratoxin A and citrinin. *Toxicology*. 26, 55-62.

-
114. Han, X., & T. L.Parker, (2017). Anti-inflammatory activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil in human dermal fibroblasts. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1619–1622.
115. Hassan, S. A., Mujahid, H., Ali, M. M., Irshad, S., Naseer, R., Saeed, S., Arooj, F., 2021. Synthesis, characterization and protective effect of green tea-mediated zinc oxide nanoparticles against ochratoxin A induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in albino rats. *Applied Nanoscience*, 11(8), 2281-2289.
116. HESSELTINE, C. W. V., E.E.; FENNELL, D.I., SMIT, /M./L.; SHOTWELL, O.L. (1972). *Aspergilli* as ochratoxin producers. *Mycologia*, 539-550.
117. Heussner, A.H., Bingle, L.E.H., 2015. Comparative ochratoxin toxicity: a review of the available data. *Toxins* 7, 4253–4282.
118. Himanshu; Dharmila, Sarkar D; Nutan. A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 Aug 31;18(3):341-351. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.341. PMID: 32702213; PMCID: PMC7382999.
119. Hka, C., XI, B., Jing, J.A., Fx, A., 2020. Current status of major mycotoxins contamination in food and feed in Africa. *Food Control* 110
120. Hooda MS, Pal R, Bhandari A and Singh J. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Salvadora persica* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol.* (2014) 52: 745–9.
121. Hou Hou^{1,2,3}, Guannan Le et al [;]2020 ; Nontoxic concentration of ochratoxin A decreases the dosage of cyclosporine A to induce chronic nephropathy model via autophagy mediated by toll-like receptor 4 ; Official journal of the Cell Death Differentiation Association ;p01 ;2 ;3
122. Hsieh,M.T.; Peng,W.H.;Wu, C.R.;Wang,W.H. The ameliorating effects of the cognitive-enhancing Chinese herbs on scopolamine-induced amnesia in rats. *Phytother. Res.* 2000, 14, 375–377.
123. Hussain, S. T., Mahmood, T., & Malik, S. A. (2010). Phytoremediation technologies for Ni⁺⁺ by water hyacinth. *African journal of Biotechnology*, 9(50), 8648-8660.
124. I.E. Cock, M. Cheesman, Plants of the genus *Syzygium* (Myrtaceae): a review on ethnobotany, medicinal properties and phytochemistry, in *Bioactive Compounds of*
-

Medicinal Plants: Properties and Potential for Human Health. ed. by M.R. Goyal, A.O. Ayeleso (CRC Press, Boca Raton, 2018), pp. 35–84

125. Iacumin L, Chiesa L, Boscolo D, et al ,Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages. *Food Microbiol* 2009, 26:65-70

126. IARC (1993). Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; World Health Organization: Lyon, France, 56, 489-521.

127. Imane Larabaa,[✉] , Houda Boureghdaa , Nora Abdallah et al ; 2017 ; Population genetic structure and mycotoxin potential of the wheat crown rot and head blight pathogen *Fusarium culmorum* in Algeria ; a Laboratoire de phytopathologie et de biologie moléculaire, Département de botanique, Ecole Nationale Supérieure Agronomique, Algiers, Algeria ; *Fungal Genetics and Biology* ; p 2

128. Iran. J. Pharm. Res. Et al ; 2017 ; , Study of hyperglycemic, hypo-cholesterolemic and antioxidant activities of Iranian *Menthaspicata* leaves aqueous extract in diabetic rats ; pp. 75-82

129. ISLAM, R., ZHOU, T., et al ,(2012). Aerobic and anaerobic de-epoxydation of mycotoxin deoxynivalenol by bacteria originating from agricultural soil. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28, 7-13.

130. ISMAIEL, A. A. and PAPENBROCK, J. (2014). The effects of patulin from *Penicillium vulpinum* on seedling growth, root tip ultrastructure and glutathione content of maize. *European journal of plant pathology*, 139, 497-509.

131. Isman, M. B., Machial, C. M., Miresmailli, S., & Bainard, L. D. (2007). Essential oilbased pesticides: New insights from old chemistry. *Pesticide chemistry: Crop protection, public health, environment*

132. Izco, M., Vettorazzi, A., de Toro, M., Saenz, Y., & Alvarez-Erviti, L. (2021). Oral Subchronic Ochratoxin A Exposure Induces Gut Microbiota Alterations in Mice. *Toxins (Basel)*, 13, 165–173.

133. Jagdale ; Indra et al ; 2020 ; Safety evaluation of Ochratoxin A and Citrinin after 28 days repeated dose oral exposure to Wistar rats ; Food Toxicology Laboratory, Food, Drug, and Chemical Toxicology Group ; *Regulatory Toxicology and Pharmacology* ;p 2,3,4

134. Jasica Sarker , Mohammad Nurul Islam ; 2022 ; Comparative summary of the ethnomedicinal use, phytochemical constituents, and pharmacological properties of *Syzygium aromaticum* and *Ocimum sanctum* ; 1Department of Pharmacy, University of Asia Pacific, Dhaka, Bangladesh ; p 85
135. Jean-Pierre PEROS Pierre CHAGVARDIEFF ; 1983 ; Mise en évidence in vitro d'effets toxiques entre *Ustilago scitaminea* Syd. et des cals de canne à sucre ; influence de deux facteurs de croissance sur les phénomènes observés ; agronomie
136. Jedi-Behnia B, Abbasi Maleki S, Mousavi E. The antidepressant-like effect of *Mentha spicata* essential oil in animal models of depression in male mice. *JABS*. 2017; 7 (1) :141-149
137. Jiang ,Liuqing et al.2022 ; Transcriptomic analysis of inhibition by eugenol of ochratoxin A biosynthesis and growth of *Aspergillus carbonarius* ; State Key Laboratory of Food Science and Technology; Food Control
138. Jouault, S. (2012). La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur toxicité (Doctoral dissertation, Université de Lorraine)
139. Juan A. Méndez-Líter, et al ; 2021 ,Biotechnology for Lignocellulosic Biomass Group, Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC), c/ Ramiro de Maeztu 9, 28040 Madrid, Spain ,Bioresource Technology , p 3
140. K. Kaur, S. Kaushal, R. Rani, Chemical composition, antioxidant and antifungal potential of clove (*Syzygium aromaticum*) essential oil, its major compound and its derivatives. *J. Essent. Oil Bear Plants* 22, 1195–1217 (2019)
141. KABAK, B., DOBSON, A. D. and VAR, I. L. (2006). Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 593-619
142. Kai-Ming Chang, *, Angela C Kima , Julissa E Juradob , Henry J Donaghya ; 2022 ; *Aspergillus pleural empyema* in a chronic smoker – A case report and review of literature ; a Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell Health, Manhasset, New York 11030, USA ; *Journal of Medical Mycology* ; p 1, 2

-
143. Kaloustian, J., & Hadji-Minaglou, F. (2013). La connaissance des huiles essentielles: qualilogie et aromathérapie: Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Springer Science & Business Media.
144. Kamil, D., Choudhary, S.P., Debbarma, R., Prameeladevi, T., Toppo, R.S., 2021. Mycotoxins and their impacts on human, plant and animal health. In: Postharvest Handling and Diseases of Horticultural Produce. CRC Press, pp. 147–154.
145. Kamp, H. G. et al. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res.* 49, 1160–1167 (2005).
146. KANAPITSAS, A., BATRINO, et al,(2016). Gamma radiation inhibits the production of Ochratoxin A by *Aspergillus carbonarius*. Development of a method for OTA determination in raisins. *Food Bioscience*, 15, 42-48.
147. Karin et Andrée ;2003 ; Interactions entre phytothérapie et médicaments ; Division de Pharmacologie et Toxicologie clinique ; Forum Med Suisse No 29/30 ; cabinet .
148. Kasai, H., M.Shirao, & M.Ikegami-Kawai, (2015). Analysis of volatile compounds of clove (*syzygium aromaticum*) buds as influenced by growth phase and investigation of antioxidant activity of clove extracts. *Flavour and Fragrance Journal*, 31(2), 178–184
149. Kaya, H. et al. The protective effect of N-acetylcysteine against cyclosporine A-induced hepatotoxicity in rats. *J. Appl. Toxicol*
150. Kedia, A., Prakash, B., Mishra, P. K., & Dubey, N. K. (2014). Antifungal and anti-aflatoxigenic properties of *Cuminum cyminum* (L.) seed essential oil and its efficacy as a preservative in stored commodities. *International Journal of Food Microbiology*, 168, 1-7
151. Khan, S.A., Venancio, E.J., Fernandes, E.V., Hirooka, E.Y., Oba, A., Flaiban, F., Itano, E. N., 2018. Low doses of ochratoxin-A decrease IgY and IgA production in broiler chicks. *Toxins* 10, 8.
152. Khataee, H., Hessamaddin et al ;2021 ; Frontiers in conventional and nanomaterials based electrochemical sensing and biosensing approaches for Ochratoxin A analysis in foodstuffs: A review ; *Food and Chemical Toxicology* ; a Research Laboratory of Advanced Water and Wastewater Treatment Processes, p1.2
153. Khatoon, A., Khan, M. Z., Khan, A., & Javed, I. (2016). Toxicopathological and serum biochemical alterations induced by ochratoxin A in broiler chicks and their

amelioration by locally available bentonite clay. *Pakistan journal of agricultural sciences*, 53(4).

154. King, S. L., & Hegadoren, K. M. (2002). Stress Hormones: How Do They Measure Up? *Biological Research For Nursing*, 4(2), 92–103. doi: 10.1177/1099800402238334

155. Klarić, M.S., Rašić, D., Peraica, M., 2013. Deleterious effects of mycotoxin combinations involving ochratoxin A. *Toxins* 5, 1965–1987.

156. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70(3):270–7.

157. Koszykowa St., 00-662 Warsaw, Poland d The Centre for Plasma and Laser Engineering, The Szewalski Institute of Fluid-Flow Machinery, Polish Academy of Sciences, 14 Fiszera St., 80-231 Gdańsk, Poland , p 1,2

158. Kraeuter AK., Guest P.C., Sarnyai Z. (2019) The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. In: Guest P. (eds) *Pre-Clinical Models. Methods in Molecular Biology*, vol 1916. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9

159. Kraft K., Hobbs C. (2004) *Pocket Guide to Herbal Medicine*. Thieme, Stuttgart, New York. p16.

160. Krska, R., Schubert-Ullrich, P., Molinelli, A., Sulyok, M., MacDonald, S., Crews, C., 2008. Mycotoxin analysis: an update. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 25, 152-163.

161. Kumar SN, Telang AG, Singh KP, Jain AK, Afroz M and Patil RD, 2011. Experimentally induced toxicity of ochratoxin A and endosulfan in male wistar rats: a hormonal disorder. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10, 1750–1755. <https://doi.org/10.3923/javaa.2011.1750.1755>

162. Kumar, S.N.; Gopal, A. Toxic manifestation of endosulfan and ochratoxin-A in adult male rats. *MOJ Toxicol.* 2015, 1, 1–6

163. Lan Wang a,b , Xia Hua a,b , Jie Shi b et al ,,2022 ; Ochratoxin A: Occurrence and recent advances in detoxification , Yun Chen a,b,* a Jiangsu Key Laboratory of Crop Genetics and Physiology/Jiangsu Co-Innovation Centre for Modern Production Technology of Grain Crops, Yangzhou University, Yangzhou, 225009, China b College of Bioscience and Biotechnology, Yangzhou University, Yangzhou, 225009, China p1

164. LARSEN, T. O. S., A.; SMEDSGAARD, J. (2001). Biochemical characterization of ochratoxin A-producing stains of the genus *Penicillium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 3630-3635.
165. Lee, J., Jang, Y., Lee, H., Lee, S., Kim, G.H., Kim, J.J., 2012. Screening for xylanase and β -xylosidase production from wood-inhabiting *Penicillium* strains for potential use in biotechnological applications. *Holzforschung* 66, 267–271.
166. Lee, M., Ryu, Y. H., Cho, W. G., Kang, Y. W., Lee, S. J., Jeon, T. J., Lyoo, C. H., Kim, C. H., Kim, D. G., Lee, K., Choi, T. H., & Choi, J. Y. (2015). Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system. *Synapse (New York, N.Y.)*, 69(9), 453–460. <https://doi.org/10.1002/syn.21834>
167. Lillehoj H, Liu Y, Calsamiglia S, Fernandez-Miyakawa ME, Chi F, Cravens RL, Oh S, Gay CG (2018) Phytochemicals as antibiotic alternatives to promote growth and enhance host health. *Vet Res* 49(1):1–18
168. Liu , Karthika et al ;2021 ; Ochratoxin A as an alarming health threat for livestock and human: A review on molecular interactions, mechanism of toxicity, detection, detoxification, and dietary prophylaxis ; *Toxicon* ; Department of Animal Science p 1.2
169. Liu, H., J. C.Schmitz,, J.Wei, S.Cao, J. H.Beumer, S.Strychor, ... Lin, X. (2014). Clove Extract Inhibits Tumor Growth and Promotes Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 21(5), 247–259.
170. Lucchesi ME, Chemat F, Smadja J. Solvent free microwave extraction of essential oil from aromatic herbs: Comparison with conventional hydro-distillation. *J. Chromatogr.* 2004; A 1043, 323-327.
171. Luo P, Luo L, Zhao W et al (2020) Dietary thymol supplementation promotes skeletal muscle fibre type switch in longissimus dorsi of finishing pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr* 104:570–578
172. M. Akbari, M. Torki , Effects of dietary chromium picolinate and peppermint essential oil on growth performance and blood biochemical parameters of broiler chicks reared under heat stress conditions , *Int. J. Biometeorol.*, 58 (2014), pp. 1383-1391

173. M. Mittal, N. Gupta, P. Parashar, V. Mehra, M. Khatri, Phytochemical evaluation and pharmacological activity of *Syzygium aromaticum*: a comprehensive review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6, 67–72 (2014)
174. M. Mannaa, K.D. Kim Influence of temperature and water activity on deleterious fungi and mycotoxin production during grain storage
175. M.Mehri ,V.SabaghiF.Bagherzadeh-Kasmani ;2015.;Animal Feed Science and Technology , Volume 206 , Pages 57-66 , Menthapiperita (peppermint) in growing Japanese quails' diet: Serum biochemistry, meat quality, humoral immunity , p57-66
176. Ma, R., Zhang, L., Liu, M., Su, Y.T., Xie, W.M., Zhang, N.Y., Dai, J.F., Wang, Y., Rajput, S.A., Qi, D.S., 536 Karrow, N.A., Sun, L.H., 2018. Individual and Combined Occurrence of Mycotoxins in Feed Ingredients and Complete Feeds in China. *Toxins* (Basel) 10
177. MAGAN, N., SANCHIS, V. and ALDRED, D. (2004). Role of spoilage fungi in seed deterioration. *Fungal biotechnology in agricultural, food and environmental applications*, 311-323.
178. Magouz, a , Hasnaa et al ; 2022 ; ietary *Bacillus subtilis* relieved the growth retardation, hepatic failure, and antioxidative depression induced by ochratoxin A in Thinlip Mullet ; Department of Animal Production, Faculty of Agriculture ; *Aquaculture Reports* 22 ,100984
179. Malaya , Sasmal et al ;1983 ; HEMATOLOGICAL CHANGES PRODUCED IN MICE BY OCHRATOXIN A AND CITRININ ; Division of Pharmacology, Toxicology ;p55
180. Malir, F., Ostry, V., Dofkova, M., Roubal, T., Dvorak, V., Dohnal, V., 2013b. Ochratoxin A levels in blood serum of Czech women in the first trimester of pregnancy and its correspondence with dietary intake of the mycotoxin contaminant. *Biomarkers* 18, 673–678.
181. Malir, F., Ostry, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Malir, J., Toman, J., 2016. Ochratoxin A: 50 Years of research. *Toxins* 8 (7), 191.
182. Malir, F., Ostry, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Novotna, E., 2013a. Ochratoxin A: developmental and reproductive toxicity-An overview. *Birth Defects Res B* 98, 493–502.
183. MALLY, A., KEIM-HEUSLER, H., AMBERG, A., KURZ, M., ZEPNIK, H., MANTLE, P., VÖLKELE, W., HARD, G. C. and DEKANT, W. (2005). Biotransformation and

- nephrotoxicity of ochratoxin B in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206, 43-53.
- 184.** Man, Y., Liang, G., Li, A., Pan, L., 2017. Recent Advances in Mycotoxin Determination for Food Monitoring via Microchip. *Toxins (Basel)* 9.
- 185.** MarelyG.Figueroa-Pérez^aIzaF.Pérez-Ramírez^bJoséA.Enciso-Moreno^cMarcoA.Gallegos-Corona^dLuisM.Salgado^eRosalíaReynoso-Camacho ;2018, Diabetic nephropathy is ameliorated with peppermint (*Mentha piperita*) infusions prepared from salicylic acid-elicited plants, *Journal of Functional Foods*, Volume 43, Pages 55-61,
- 186.** MARIANNE PIOCHON 2008: ÉTUDE DES HUILES ESSENTIELLES D'ESPÈCES VÉGÉTALES DE LA FLORE LAURENTIENNE: 84 COMPOSITION CHIMIQUE, 115 ACTIVITÉS PHARMACOLOGIQUES ET HÉMI-SYNTÈSE-L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
- 187.** MARIN, S., RAMOS, A., CANO-SANCHO, G. and SANCHIS, V. (2013). Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218-237.
- 188.** Medina-Cordova, ´ N., Lopez-Aguilar, ´ R., Ascencio, F., Castellanos, T., Campa-Cordova, ´ A. I., Angulo, C., 2016. Biocontrol activity of the marine yeast *Debaryomyces hansenii* against phytopathogenic fungi and its ability to inhibit mycotoxins production in maize grain (*Zea mays* L.). *Biol. Control* 97, 70–79.
- 189.** Mehani, M., Segni, L., Terzi, V., Morcia, C., Ghizzoni, R., Goudjil, M. B., & Bencheikh, S. E. (2015). Antibacterial, antifungal activity and chemical composition study of essential oil of *Mentha piperita* from the south Algerian. *Der Pharma Chemica*, 7(12), 382-387.
- 190.** Mengxue Peng a , Zitong Zhao a , Zhihong Liang ;2021 ; , Haidian District, Beijing, 100083, Science Foundation of China ;p 1,2
- 191.** Mor, F., Sengul, O., Topsakal, S., Kilic, M. A., & Ozmen, O. (2017). Diabetogenic Effects of Ochratoxin A in Female Rats. *Toxins*, 9(4), 144. <https://doi.org/10.3390/toxins9040144>
- 192.** Mosaad A.Abdel-Wahhab ;2008 ; *Inula crithmoides* extract protects against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats ;volume 52 ; p566-573

-
- 193.** Muhammad Fakhar , Muhammad Kashif et al ;2012 ; Effects of Ochratoxin A Feeding in White Leghorn Cockerels on Hematological and Serum Biochemical Parameters and its Amelioration with Silymarin and Vitamin E ; Department of Pathology ; 32(4): 520-524
- 194.** Muhammed , Ab dur Rahman et al ;2022 ; effect of Aloe vera and clove powder supplementation on growth performance ;and blood chemistry ;departement of animal science ;Poultry science ;101 :101702.
- 195.** Murugesan GR, Syed B, Haldar S, Pender C (2015) Phytogetic feed additives as an alternative to antibiotic growth promoters in broiler chickens. *Front Vet Sci* 2:21
- 196.** Mustafa, D. B. M. 2016. Effect of mixture of three herbal essential oils on performance, carcass yield and blood serum constituents of broiler chicks. Sudan University of Science and Technology. *African J. Ani. Sci.* 4:123–134.
- 197.** *Mycobiology*, 45 (2017), pp. 240-254
- 198.** Nogaim, Q. A., Bugata, L. S. P., Prabhakar, P. V., Reddy, U. A., Kumari, I., & Mahboob, M. (2020). Protective effect of Yemeni green coffee powder against the oxidative stress induced by Ochratoxin A. *Toxicology reports*, 7, 142-148.
- 199.** O'Brien, E., Dietrich, D. R., Jan 2005. Ochratoxin A: the continuing enigma. *Crit. Rev. Toxicol.* 35, 33–60
- 200.** O'CALLAGHAN, J. (2003). A polyketide synthase gene required for ochratoxin A biosynthesis in *Aspergillus ochraceus*. *Microbiology*, 149, 3485-3491
- 201.** OLSEN, M., JONSSON, N., MAGAN, N., BANKS, J., FANELLI, C., RIZZO, A., HAIKAR, A., DOBSON, A., FRISVAD, J. and HOLMES, S. (2003). Prevention of Ochratoxin A in Cereals. OTA PREV. Final Report. Quality of Life and Management of Living Resources. Project No. QLK1-CT-1999- 00433
- 202.** Orhan, İ. E., ÖZÇELİK, B., Kartal, M., & Kan, Y. (2012). Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. *Turkish Journal of Biology*, 36(3), 239-246.
- 203.** Osbourn, A.E.; Lanzotti, V. *Plant-Derived Natural Products: Synthesis, Function, and Application*; Springer Science & Business Media: New York, NY, USA, 2009; p. 612.
- 204.** Paradells, S., Rocamonde, B., Llinares, C., Herranz-Pérez, V., Jimenez, M., Garcia-Verdugo, J. M., ... & Garcia-Esparza, M. A. (2015). Neurotoxic effects of

ochratoxin A on the subventricular zone of adult mouse brain. *Journal of Applied Toxicology*, 35(7), 737-751.

205. Park, S., Lim, W., You, S., & Song, G. (2019). Ochratoxin A exerts neurotoxicity in human astrocytes through mitochondria-dependent apoptosis and intracellular calcium overload. *Toxicology Letters*, 313, 42-49.

206. Patrícia F.P.Goulart , Roseane M.E. Oliveira et al ;2009 ; OCRATOXINA A EM RATOS WISTAR: ATUAÇÃO DA CAFEINA COMO AGENTE BIOPROTETOR ; Centro Universitário de Lavras – UNILAVRAS ; VI Simpósio de Pesquisa dos Cafés do Brasil.

207. Peng, M., & Liang, Z. (2020). Degeneration of industrial bacteria caused by genetic instability. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 36(8), 119.

208. PETRUZZI, L., BEVILACQUA, A., BAIANO, A., BENEDUCE, L., CORBO, M. and SINIGAGLIA, M. (2014a). In vitro removal of ochratoxin A by two strains of *Saccharomyces cerevisiae* and their performances under fermentative and stressing conditions. *Journal of applied microbiology*, 116, 60-70.

209. PETRUZZI, L., CORBO, M. R., BAIANO, A., BENEDUCE, L., SINIGAGLIA, M. and BEVILACQUA, A. (2015). In vivo stability of the complex ochratoxin A–*Saccharomyces cerevisiae* starter strains. *Food Control*, 50, 516-520

210. PFOHL-LESZKOWICZ, A. and MANDERVILLE, R. A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51, 61-99.] P. Li, F. 57.Pei, Q. Liu, Y. Fang, Magnetic solid-phase extraction for the determination of ochratoxin A in wine and beer by HPLC-FLD, *Curr. Anal. Chem.* 14 (2017),

211. PFOHL-LESZKOWICZ, A. and MANDERVILLE, R. A. (2011). An update on direct genotoxicity as a molecular mechanism of ochratoxin a carcinogenicity. *Chemical research in toxicology*, 25, 252-262

212. Pfohl-Leszkwicz, A., & Manderville, R. A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51 (1), 61–99.

213. Pfohl-Leszkwicz, A., Manderville, R. A., Sep 2007. Ochratoxin A: an overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans (vol 51, pg 61, 2007). *Mol. Nutr. Food Res.* 51:1192–1192.

214. Pfohl-Leszkowicz,A., Petkova-Bocharova,T.,Chernozemsky,I.N., Castegnaro,M.,Mar2002.Balkanendemicnephropathyandassociatedurinarytract tumours:areviewonaetiologicalcausesandthe potentialrole of mycotoxins.Food Addit.Contam.19,282–302.
215. Piao , Xiao et al ; 2022 ; The Multiple Biototoxicity Integrated Study in Grass Carp (*Ctenopharyngodon idella*) Caused by Ochratoxin A: Oxidative Damage, Apoptosis and Immunosuppression ; Animal Nutrition Institute ; China ;p 2 , 8 , 10
216. Pickova, D., Ostry, V., Toman, J., Malir, F., 2021. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins (Basel)* 13
217. Pinotti, L., Ottoboni, M., Giromini, C., Dell’Orto, V., Cheli, F., 2016. Mycotoxin contamination in the EU feed supply chain: a focus on cereal byproducts. *Toxins* 8, 45.
218. Pitt, J.I., Miller, J.D., 2016. A Concise History of Mycotoxin Research. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, acs.jafc.6b04494
219. Pleadin, J., Zadavec, M., Lešić, T., Vahčić, N., Frece, J., Mitak, M., Markov, K., 2018. Cooccurrence of ochratoxin A and citrinin in unprocessed cereals established during a three-year investigation period. *Food Addit. Contam. B* 11, 20–25. <https://doi.org/10.1080/19393210.2017.1389994>
220. Poirot, Tony. (2016).Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. Diss. Université de Lorraine
221. Porter, N., 2001. Essential oils and their production. *Crop et Food Research*.
222. PRAKASH, B., KEDIA, A., MISHRA, P. K. and DUBEY, N. (2015). Plant essential oils as food preservatives to control moulds, mycotoxin contamination and oxidative deterioration of agri-food commodities–Potentials and challenges. *Food Control*, 47, 381-3
223. Qin, L., Jiang, J.Y., Zhang, L., Dou, X.W., Ouyang, Z., Wan, L., Yang, M.H., 2020. Occurrence and analysis of mycotoxins in domestic Chinese herbal medicines. *Mycology* 11, 126-146
224. Rachele EL Khoury , Ali Atoui et al ;2017 ; Antifungal and Antiochratoxigenic Activities of Essential Oils and Total Phenolic Extracts: A Comparative Study ; Laboratoire de Génie Chimique, Université de Toulouse.
225. Rachele Elkhoury ;2017 ; Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse) ; thèse de doctorat ; La lutte biologique contre l'ochratoxine A: utilisation

des extraits de plantes médicinales ainsi que des souches d'actinobactéries et mise en évidence de leur mode d'action ;page 22

226. Ráduly, Z., Szabó, L., Madar, A., Pócsi, I., Csernoch, L., 2020. Toxicological and Medical Aspects of Aspergillus-Derived Mycotoxins Entering the Feed and Food Chain. *Frontiers in Microbiology* 10, Journal Pre-proof 2908

227. Rai, A., Das, M., Tripathi, A., 2020. Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. *Crit Rev Food Sci Nutr* 60, 2710-2729

228. Raj , Marko et al ;2020 ; Efficacy of a multicomponent mycotoxin detoxifying agent on concurrent exposure to zearalenone and T-2 mycotoxin in weaned pigs ; School of Veterinary Medicine ; Livestock Science.

229. Reddy, L. & Bhoola, K. Ochratoxins - food contaminants: impact on human health. *Toxins* 2, 771–779 (2010).

230. Riahi, L., Elferchichi, M., Ghazghazi, H., Jebali, J., Ziadi, S., Aouadhi, C., ...& Mliki, A. (2013). Phytochemistry, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils of *Mentha rotundifolia* L. in Tunisia. *Industrial Crops and Products*, 49, 883-889.

231. RINGOT, D. C., A.; SCHNEIDER, Y.J.; LARONDELLE, Y. (2006). Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem. Biol. Interact.*, 18–46.

232. Robert Kosicki a,* , Joanna Buharowska-Donten b , Magdalena Twaruzek a ;2021; Ochratoxin A levels in serum of Polish dialysis patients with chronic renal failure, a Department of Physiology and Toxicology, Faculty of Biological Sciences, Kazimierz Wielki University, Chodkiewicza 30, Bydgoszcz, 85-064, Poland b Medical Analysis Laboratory “ALCO”, Magnuszewska 5, Bydgoszcz, 85-861, Poland ;p1,2

233. Rodriguez-Carrasco, Y., Molto, J.C., Manes, J., Berrada, H., 2014. Exposure assessment approach through mycotoxin/creatinine ratio evaluation in urine by GC-MS/MS. *Food and chemical toxicology : 595 an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 72, 69-75.

234. Rommelfanger, K. S., Edwards, G. L., Freeman, K. G., Liles, L. C., Miller, G. W., & Weinshenker, D. (2007). Norepinephrine loss produces more profound motor deficits than MPTP treatment in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 13804-13809

235. S.A. Adefegha, G. Oboh, S.I. Oyeleye, K. Osunmo, Alteration of starch hydrolyzing enzyme inhibitory properties, antioxidant activities, and phenolic profile of

- clove buds (*Syzygium aromaticum* L.) by cooking duration. *Food Sci. Nutr.* 4, 250–260 (2016)
236. SAMSON, R. A. H., J.A.M.P.; KUIPERS, A.F.A.; FRANK, J.M.; FRISVAD, J.C. (2004). New ochratoxin A or sclerotium producing species in *Aspergillus* section *Nigri*. *Stud. Mycol.*, 45-61.
237. Santos, K. K., Matias, E. F., Sobral-Souza, C. E., Tintino, S. R., Morais-Braga, M. F., Guedes, G. M., ... & Menezes, I. R. (2012). Avaliação da atividade anti-Trypanosoma e anti-Leishmania de *Mentha arvensis* e *Turnera ulmifolia*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 11(2), 147-153.
238. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Harbison, R., & Sanchez-Ramos, J. (2006). Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A. *Neurotoxicology*, 27(1), 82-92.
239. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Sanchez-Ramos, J., 2006. Can low level exposure to ochratoxin-A cause parkinsonism? *J. Neurol. Sci.* 249, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.006>. PMID: 16844142.
240. Sava, V., Velasquez, A., Song, S., & Sanchez-Ramos, J. (2007). Adult hippocampal neural stem/progenitor cells in vitro are vulnerable to the mycotoxin ochratoxin-A. *Toxicological Sciences*, 98(1), 187-197.
241. Schelstraete, W., Devreese, M., Croubels, S., 2020. Comparative toxicokinetics of *Fusarium* mycotoxins in pigs and humans. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 137, 111140
242. Scherer, R., Lemos, M. F., Lemos, M. F., Martinelli, G. C., Martins, J. D. L., & da Silva, A. G. (2013). Antioxidant and antibacterial activities and composition of Brazilian spearmint (*Mentha spicata* L.). *Industrial crops and products*, 50, 408-413.
243. Schwerdt, G., Kopf, M., Gekle, M., 2021. The impact of the nephrotoxin ochratoxin A on human renal cells studied by a novel Co-culture model is influenced by the presence of fibroblasts. *Toxins* 13.
244. Selles, S.M.A., Kouidri, M., Belhamiti, B.T. et al. Chemical composition, in-vitro antibacterial and antioxidant activities of *Syzygium aromaticum* essential oil. *Food Measure* 14, 2352–2358 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00482-5>

245. Sharma S, Shrivastava S and Shukla S. Reversal of lead-induced toxicity due to the effect of antioxidants. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2013; 32, 177–187.
246. Shephard, G.S., 2016. Current Status of Mycotoxin Analysis: A Critical Review. *Journal of AOAC International* 99, 842-848.
247. Skarkova, J., Ostry, V., Malir, F. & Roubal, 2013 ; T. Determination of Ochratoxin A in Food by High Performance Liquid Chromatography. *Anal. Lett.* 46, 1495–1504
248. Solène JOUAULT;2012 ; FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE DE LORRAINE; "LA QUALITE DES HUILES ESSENTIELLES ET SON INFLUENCE SUR LEUR EFICACITE ET SUR LEUR TOXICITE' Squitti R, Gorgone G, Panetta V, Lucchini R, Bucossi S, Albin E, et al. Implications of metal exposure and liver function in Parkinsonian patients resident in the vicinities of ferroalloy plants. *J Neural Transm.* 2009;116:1281–7.
249. Solomon Idowu1 · Ademola Ezekiel et al ;2021 ; Clove (*Syzygium aromaticum*) spices: a review on their bioactivities, current use, and potential application in dairy products ; *Journal of Food Measurement and Characterization* ; p2
250. [Sophie Heit](#) , 2015 ,[Identification de Fusarium et détection des mycotoxines associées par MALDI-TOF](#)
251. Souidi Sendous Wadjila ; Contribution à l'évaluation de l'effet de l'huile essentielle de clou de girofle sur la neurotoxicité des rats exposés à l'aluminium et infectés par *Candida albicans* Etude neurocomportementale ; mémoire de Master 2 en Biochimie ; université Dr Moulay Tahar Saida ; 2020 ; 180 p
252. Souliman R et Soualeh N.2016. Huiles essentielles et composés organiques volatils, rôles et intérêts. *Phytothérapie*, 14 1 (2016) 44-57
253. Stoev, S.D., 2021. Follow up long term preliminary studies on carcinogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats and the putative protection of phenylalanine. *Toxicon* 190, 41–49.
254. Subramanian, S.; Kanthasamy, A.; Balasubramanian, N.; Sekar, N.; Govindasamy, S. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1989, 43, 180–184. [CrossRef] [PubMed]
255. SUECK ; POOR ET AL ; 2018 ; INTERACTION OF OCHRATOXIN A AND ITS THERMAL DEGRADATION PRODUCT 2 R-OCHRATOXIN A WITH HUMAN SERUM ALBUMIN ; TOXIN

256. Sueck, F., Cramer, B., Czeschinski, P., Humpf, H.U., 2019. Human study on the kinetics of 2 R-ochratoxin A in the blood of coffee drinkers. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, e1801026.
257. Suliman, G. M., A. N. Alowaimer, S. I. Al-Mufarrej, E. O. Hussein, E. H. Fazea, M. A. Naiel, R. A. Alhotan, and A. A. Swelum. 2021. The effects of clove seed (*Syzygium aromaticum*) dietary administration on carcass characteristics, meat quality, and sensory attributes of broiler chickens. *Poult. Sci.* 100:100904.
258. T. Calado, M.L. Fernández-Cruz, S. Cabo Verde, A. Venâncio, L. Abrunhosa, Gamma Irradiation Effects on Ochratoxin A: Degradation, Cytotoxicity and Application in Food, *Food Chemistry* 240 (2018) 463–471, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.136>.
259. T.R. Bui-Klimke, F. Wu, Ochratoxin A and human health risk: a review of the evidence, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 55 (13) (2015) 1860–1869, <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.724480>
260. Tao, Y., et al., 2018. Ochratoxin A: toxicity, oxidative stress and metabolism. *Food Chem. Toxicol.* 112, 320–331
261. Thase ME. Managing depressive and anxiety disorders with escitalopram. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2006;7:429–440. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
262. Ting-Shuan , Yu-Ting et al;2018; Disruption of liver development and coagulation pathway by ochratoxin A in embryonic zebrafish ; *Toxicology and Applied Pharmacology*
263. Tkaczyk, A., Jedziniak, P., 2020. Dilute-and-Shoot HPLC-UV Method for Determination of Urinary Creatinine as a Normalization Tool in Mycotoxin Biomonitoring in Pigs. *Molecules* 25.
264. Tomoki Imaoka a , Jade Yang a , Lu Wang c , Matthew G. McDonald b , Zahra Afsharinejad c , Theo K. Bammler c , Kirk Van Ness a , Catherine K. Yeung d,e , Allan E. Rettie b , Jonathan Himmelfarb e , Edward J. Kelly a,e ;2020 ; Microphysiological system modeling of ochratoxin A-associated nephrotoxicity; Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, Washington, 98195, USA b Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, Washington, 98195, USA ;p 01 ;2

265. Tozlovanu, M., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkwicz, A. & Manderville, R. A. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem. Res. Toxicol.* 19(9), 1241–1247, <https://doi.org/10.1021/tx060138g> (2006).
266. V. Neveu, J. Perez-Jiménez, F. Vos, V. Crespy et al., PhenolExplorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods.
267. Vahed, H., Agrawal, A., Srivastava, R., Prakash, S., Coulon, P.A., Roy, S., BenMohamed. L., 2019. Unique Type I Interferon, Expansion/Survival Cytokines, and JAK/STAT Gene Signatures of Multifunctional Herpes Simplex Virus-Specific Effector Memory CD8 + T EM Cells are associated with asymptomatic ocular herpes in humans. *Journal of Virology*. Feb 5;93(4): e01882-18.
268. Vaishnav, N., Singh, A., Adsul, M., Dixit, P., Sandhu, S.K., Mathur, A., Puri, S.K., Singhania, R.R., 2018. Penicillium: The next emerging champion for cellulase production. *Bioresour. Technol. Reports* 2, 131–140.
269. Vanderme, K., Steyn, P. S., Fourie, L., Scott, D. B., & Theron, J. J. (1965). Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. *Nature*, 205(4976), 1112–1113.
270. VARGA, J. K., E.; RINYU, E.; TÉREN, J.; KOZAKIEWICZ, Z. (1996). Ochratoxin production by *Aspergillus* species. *Appl. Environ. Microbiol.*, 4461-4464.
271. Vian, M. A., Fernandez, X., Visinoni, F., & Chemat, F. (2008). Microwave hydrodiffusion and gravity, a new technique for extraction of essential oils. *Journal of Chromatography A*, 1190(1-2), 14-17.
272. Visagie, C.M., Houbraken, J., Frisvad, J.C., Hong, S.B., Klaassen, C.H.W., Perrone, G., Seifert, K.A., Varga, J., Yaguchi, T., Samson, R.A., 2014. Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. *Stud. Mycol.* 78, 343–371.
273. Vlachou, M., Pexara, A., Solomakos, N., & Govaris, A. (2022). Ochratoxin A in Slaughtered Pigs and Pork Products. *Toxins*, 14(2), 67.
274. Vriens J, Nilius B, Vennekens R (2008) Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr Neuropharmacol* 6:79–96
275. W. Białobrzaska, M.J. Głowacki, et al „2021 , Institute of Biotechnology and Molecular Medicine, 3 Trzy Lipy St., 80-172 Gdańsk , Quantitative fluorescent

determination of DNA – Ochratoxin a interactions supported by nitrogen-vacancy rich nanodiamonds , Poland bDepartment of Metrology and Optoelectronics

276. Wang, P. Z., & Waller, D. S. (2006). Measuring consumer vanity: A cross-cultural validation. *Psychology & Marketing*, 23(8), 665-687.
277. Wang, W., S. Zhai, Y. Xia, H. Wang, D. Ruan, T. Zhou, Y. Zhu, H. Zhang, M. Zhang, H. Ye, W. Ren, and L. Yang. 2019. Ochratoxin A induces liver inflammation: involvement of intestinal microbiota. *Microbiome* 7:151
278. Wang, Y., Liu, S., Zheng, H., He, C., Zhang, H., 2013. T-2 toxin, zearalenone and fumonisin B(1) in 630 feedstuffs from China. *Food Addit Contam Part B Surveill* 6, 116-122.
279. Weibao Kong*, Huanran Huo et al ; 2022 ; Antifungal activity of camphor against four phytopathogens of Fusarium; College of Life Sciences, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China ; *South African Journal of Botany* , p 1 , 2
280. Wu, T.-S., Yang, J.-J., Wang, Y.-W., Yu, F.-Y., Liu, B.-H., 2016. Mycotoxin ochratoxin A disrupts renal development via a miR-731/prolactin receptor axis in zebrafish. *Toxicol. Res.* 5, 519–529.
281. Xing, F., Liu, X., Wang, L., Selvaraj, J.N., Jin, N., Wang, Y., Zhao, Y., Liu, Y., 2017b. Distribution and 640 variation of fungi and major mycotoxins in pre-and post-nature drying maize in North China Plain. *Food Control* 80, 244-251
282. Y. Shahbazi , 2015 ;Chemical composition and *In Vitro*antibacterialactivity of *Menthaspicata* essential oilagainstcommonfood-borne pathogenicbacteria , *J. Pathog.*, pp. 2-5
283. Yanfei Tao, Shuyu Xie, Fanfan Xu, Aimei Liu, Yanxin Wang, Dongmei Chen, Yuanhu Pan, Lingli Huang, Dapeng Peng, Xu Wang, Zonghui Yuan, Ochratoxin A: Toxicity, oxidative stress and metabolism, *Food and Chemical Toxicology*, Volume 112, 2018, Pages 320-331, ISSN 0278-6915,<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.002> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518300024>)
284. Yang, C., Song, G., Lim, W., 2020. Effects of mycotoxin-contaminated feed on farm animals. *Journal of hazardous materials* 389, 122087.
285. Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (97), 52587. <https://doi.org/10.3791/52587>

- 286.** Yilmaz, N., Visagie, C.M., Houbraeken, J., Frisvad, J.C., Samson, R.A., 2014. Polyphasic taxonomy of the genus *Talaromyces*. *Stud. Mycol.* 78, 175–341.
- 287.** Yingsong Hu a, b , Xiaodong Jia a, b, c , Zhongyi Lu a, b, d , Li Han a, 2019 , a Center for Disease Control and Prevention of Chinese PLA, Beijing, 100071, China , Characterization of crystal structure and key residues of *Aspergillus fumigatus* nucleoside diphosphate kinase , *Biochemical and Biophysical Research Communications* , p 3 ,4.
- 288.** Yu-Nan ;Fu-Rong et a ;2019 ; The beneficial use of essential oils from buds and fruit of *Syzygium aromaticum* to combat pathogenic fungi of *Panax notoginseng* ; College of Pharmaceutical Sciences ; Industrial Crops & Products ;
- 289.** Zahran, E., Manning, B., Seo, J.-K., Noga, E.J., 2016. The effect of Ochratoxin A on antimicrobial polypeptide expression and resistance to water mold infection in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Fish Shellfish Immunol.* 57, 60–67.
- 290.** Zengin, G., Ak, G., Ceylan, R., Uysal, S., Llorent-Martínez, E., Di Simone, S. C., ...& Chiavaroli, A. (2022). Novel Perceptions on Chemical Profile and Biopharmaceutical Properties of *Mentha spicata* Extracts: Adding Missing Pieces to the Scientific Puzzle. *Plants* 2022, 11, 233.
- 291.** Zhang, Z., Gan, F., Xue, H., Liu, Y., Huang, D., Khan, A. Z., ... & Huang, K. (2016). Nephropathy and hepatopathy in weaned piglets provoked by natural ochratoxin A and involved mechanisms. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 68(4), 205-213.
- 292.** Zhao, Y., & Ambrose, R. P. K. (2017). Structural characteristics of sorghum kernel: Effects of temperature. *International Journal of Food Properties*, 20(11), 2630–2638.

