



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR –
ANNABA

جامعة باجي مختار -
عنابة

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE NEUROENDOCRINOLOGIE APPLIQUÉE
Thèse En vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat

Domaine : SCIENCE DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUE

Spécialité : NEUROBIOLOGIE ANIMALE

Intitulé

EFFET REPARATEUR DE LA CURCUMINE CHEZ LES RATS MALES ET
FEMELLES SUR LES COMPLICATIONS NEUROCOMPORTEMENTALES
SUITE A L'ADMINISTRATION DU FORMALDEHYDE

Presentée par : NOUACER MOUNA

**Directeur de thèse : BAIRI ABDELMADJID (Pr, Université Badji Mokhtar -
Annaba)**

Devant un jury composé de :

Mme HABBACHI Wafa Pr. Présidente Université d'Annaba

Mme TADJINE Aïcha Pr. Examinatrice Université d'EL Tarf

Mme SLIMANI Souheila Pr. Examinatrice Université de Skikda

Mme FERHATI Habiba MCA.Examinatrice Université d'Annaba

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements :

A mon directeur de thèse, le Pr BAIRI Abdelmadjid, pour la confiance qu'il m'a témoignée en encadrant ce travail de thèse, pour sa disponibilité et sa compréhension.

C'est bien regrettable ! Il est en effet important de dire merci au défunt monsieur le Pr TAHRAOUI Abdelkrim celui qui ma accompagner tout au long de ce travail, paix a son âme.

Au Pr HABBACHI Wafa de me faire l'honneur d'être présente aujourd'hui en tant que Présidente du Jury.

Au Pr TADJINE Aïcha et Dr SLIMANI Souheïla pour leurs présence en tant que membres du jury.

Je remercie également Dr FERHATI Habiba d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens particulièrement à lui exprimer ma grande reconnaissance pour ces encouragements et ces précieux conseils. Merci pour votre disponibilité. Que vous trouvez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Je tiens aussi à remercier tout le personnel du laboratoire de Neuroendocrinologie Appliquée, Université Badji Mokhtar pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Je voudrais également remercier les personnes présentes tout au long de ces années d'études :

Mes parents et mes beaux-parents qui n'ont jamais cessé d'être un soutien depuis le début, qui me témoignent avec bienveillance leur fierté et qui ont su être suffisamment patients pour attendre l'aboutissement de mes études, malgré les multiples interruptions.

Ma fille «Miral » pour sa joie de vivre et son amour, véritables bouffées d'oxygène.

Mon mari qui m'a accordé une confiance constante et sans faille, a su me rassurer quand cela était nécessaire, m'a permis de disposer de tout le temps dont j'avais besoin pour mener ce travail à bien et m'a gratifiée de son soutien et de son expertise (informatique entre autre)

😊 . A Lui également, sans qui rien n'aurait été possible.

Ma collègue « Amira », ou plutôt mon ange gardien, qui m'a toujours donné de la force durant les meilleurs et les pires moments que nous avons partagés ensemble en tant que doctorantes.

Pour finir, un grand merci à tous ceux qui ont répondu présent, physiquement ou par la pensée, pour m'accompagner lors de ma soutenance de thèse, et tourner (enfin) ensemble la page de ma vie d'étudiante !



RESUME

ABSTRACT

Formaldehyde, a chemical that appears at room temperature as a colorless, flammable gas, is often marketed in a liquid form, called formalin. Among the main air pollutants, it accumulates in the human body and is very difficult to eliminate there.

Prolonged exposure of animals to the substance is particularly dangerous for the body and the brain. Through this work, we analyzed the effects of formaldehyde on anxiety and cognitive abilities as well as on biochemical parameters and ACTH dosage in WISTAR rats, and to prove the restorative effect of an antioxidant that is curcumin, the role of which is to regulate the complications induced by the administration of the toxic product.

After an adaptation period of 4 weeks, we chose 25 male rats and 25 female rats to study separately according to weight (approximately 250 ± 50 g for males and 180 ± 50 g for females). We separated each of the two sexes in 5 experimental batches: control batch [n = 5], vehicle control batch [n = 5], curcumin control batch [n = 5], a formaldehyde vehicle batch [n = 5] and a curcumin formaldehyde batch [n = 5].

The administration of formaldehyde diluted in distilled water was carried out by a single intraperitoneal injection at a dose of (10 mg / kg) while the turmeric dissolves in olive oil administered by gastric gavage at a dose of (60 mg / kg). Our results clearly showed deficits committed by formaldehyde, which caused a disturbance in the weight and behavior of the rats.

This experiment made it possible to assess, on the one hand, the effects of these molecules on the variation in body weight, the degree of anxiety, the ability to evaluate working memory as well as on biochemical disturbances and the secretion of 1 corticotropic hormone ACTH.

Key words: formaldehydes, curcumin, neurobehavioural, wistar rats, ACTH

ملخص

الفورمالديهايد ، مادة كيميائية تنتج في درجة حرارة الغرفة كغاز عديم اللون وقابل للاشتعال ، يتم تسويقها غالبًا في صورة سائلة تعرف باسم الفورمالين. من بين ملوثات الهواء الرئيسية، يتراكم في جسم الإنسان ويصعب التخلص منه هناك.

يعد تعرض الحيوانات للمادة لفترة طويلة أمرًا خطيرًا بشكل خاص على الجسم والدماغ. من خلال هذا العمل، قمنا بتحليل تأثيرات الفورمالديهايد على القلق والقدرة المعرفية وكذلك على المعلمات البيوكيميائية وجرعة ACTH في فئران Wistar ولإثبات التأثير التصالحي لمضاد الأكسدة وهو الكركمين. دوره هو: تنظيم المضاعفات الناجم عن إدارة المنتج السام.

بعد فترة مدتها 4 أسابيع، اخترنا 25 ذكرًا و25 إناثًا للدراسة بشكل منفصل على أساس الوزن (حوالي 50 ± 250 جم للذكور و 50 ± 180 جم للإناث). جنسين في 5 دفعات تجريبية: مجموعة التحكم [n = 5] ، دفعة التحكم في المرافقة [n = 5] ، دفعة التحكم في الكركمين [n = 5] ، دفعة فورمالديهايد للمرافقة [n = 5] ، ودفعة فورمالديهايد الكركمين [n = 5].

تم إعطاء الفورمالديهايد المخفف في الماء المقطر عن طريق حقنة واحدة داخل الصفاق بجرعة 10 مجم / كجم بينما الكركم المذاب في زيت الزيتون الذي يتم إعطاؤه بالتزقيم المعدي بجرعة (60 مجم / كجم). أظهرت نتائجنا بوضوح وجود عجز في الفورمالديهايد تسبب في حدوث اضطراب في وزن وسلوك الفئران. والعديد من العوامل الأخرى بما في ذلك تحسين فوائد علاج "الكركمين".

أتاحت هذه التجربة تقييم تأثيرات هذه الجزيئات على التباين في وزن الجسم ، ودرجة القلق ، والقدرة على تقييم الذاكرة العاملة وكذلك على الاضطرابات الكيميائية الحيوية وإفراز هرمون ACTH الموجه للقشرة من جهة.

لكلمات المفتاحية: الفورمالديهايد ، الكركمين ، السلوك العصبي ، فئران ويستار ، ACTH

RESUME

Le formaldéhyde, substance chimique qui se présente à température ambiante sous forme de gaz incolore et inflammable est souvent commercialisé sous forme liquide appelée couramment formol. Parmi les principaux polluants de l'air, il s'accumule dans le corps humain et y est hautement difficile à retirer.

L'exposition prolongée de l'animal à la substance est particulièrement dangereuse sur l'organisme et le cerveau. Par ce travail, nous avons analysé les effets de formaldéhyde sur l'anxiété et la capacité cognitifs ainsi sur des paramètres biochimiques et le dosage d'ACTH chez des rats WISTAR et prouver l'effet réparateur d'un antioxydant qu'est la curcumine celui-ci a pour rôle : la régulation des complications induites par l'administration du produit toxique. Après une période d'adaptation de 4 semaines, nous avons choisi 25 rats males et 25 rats femelles étudier séparément en fonction du poids (approximativement 250 ± 50 g pour les mâles et 180 ± 50 g pour les femelles). Nous avons séparées chacun des deux sexes en 5 lots expérimentaux : lot témoin [n=5], lot contrôle véhicule [n=5], lot control curcumine [n=5], un lot formaldéhyde véhicule [n=5], et un lot formaldéhyde curcumine [n=5].

L'administration du formaldéhyde dilué dans l'eau distillé a était effectuée par une seule injection intrapéritonéale à une dose de 10mg/kg alors que le curcuma dissous dans l'huile d'olive administré par gavage gastrique a une dose de (60mg/kg). Nos résultats ont bien montré des déficits commis par le formaldéhyde qui a provoqué une perturbation au niveau du poids et du comportement des rats. Et plusieurs d'autres paramètres y compris les bénéfices améliorateurs du traitement « la curcumine ».

Cette expérimentation a permis d'apprécier d'une part, les effets de ces molécules sur la variation du poids corporel, le degré d'anxiété, la capacité de l'évaluation de la mémoire de travail ainsi sur les perturbations biochimique et la sécrétion de l'hormone corticotropes ACTH.

Mots clés : formaldéhydes, curcumine, neurocomportementale, rats Wistar, ACTH.



LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

N°	Figures	Pages
01	Les trois structures de l'axe hypothalamo-hypophysio surrénalien (Megan et al, 2009)	3
02	Structure chimique du formaldéhyde. (Fiche demeter, 2010).	4
03	Gaurisankar S, Tanya D. Anti-cancer effects of curcumin: cycle of life and death. Cell Div. 2008)	6
04	Mode d'Action des Curcuminoïdes (Medjdoub et al, 2016)	7
05	Illustration schématique du champ ouvert (Hall, 1934).	13
06	Illustration schématique du labyrinthe surélevé en forme de T (Estanislau et Morato, 2005).	14
07	Illustration schématique de la boîte claire/obscur (Estanislau et Morato, 2005).	15
08	Le test de reconnaissance d'objet (BevinsetBesheer, 2006).	16
09	Illustration schématique de la méthode ELISA (compétitive) (Goldsby et al, 2003).	21
10	Changement pondéral des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule (CV), contrôle curcumine(CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne	25
11	Changement pondéral des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule (CVf), contrôle curcumine(CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne.	26
12	Nombre des carreaux traversés des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule (CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	27
13	Nombre des carreaux traversés des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule (CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	28
14	Nombre de redressement des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	29
15	Nombre de redressement des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM	30
16	Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	31
17	Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert des lots : témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	32

18	Temps passés dans les bras fermés et les bras ouverts l'Elevated plus-maze test, les rats des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	33
19	Temps passés dans les bras fermés et les bras ouverts l'Elevated plus-maze test, les rattes des lots : témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM	34
20	Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet familier) chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM	35
21	Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet nouveau) chez les rats des lots, témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	36
22	Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet familier) chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	37
23	Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet nouveau) chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	38
24	Temps passés dans la boîte claire / obscure des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	39
25	Temps passés dans la boîte claire / obscure des rattes des lots,témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf).Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	40
26	Variation de la glycémie chez les rats des lots, témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	41
27	Variation de la glycémie chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	42
28	Variation du cholestérol chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	43
29	Variation du cholestérol chez les rattes des lots,témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	44
30	Variation du triglycéride chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule	45

	(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	
31	Variation du triglycéride chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	45
32	Variation des taux plasmatiques d'ACTH chez les rats des lots, témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	46
33	Variation des taux plasmatiques d'ACTH chez les rattes des lots, témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.	47



LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

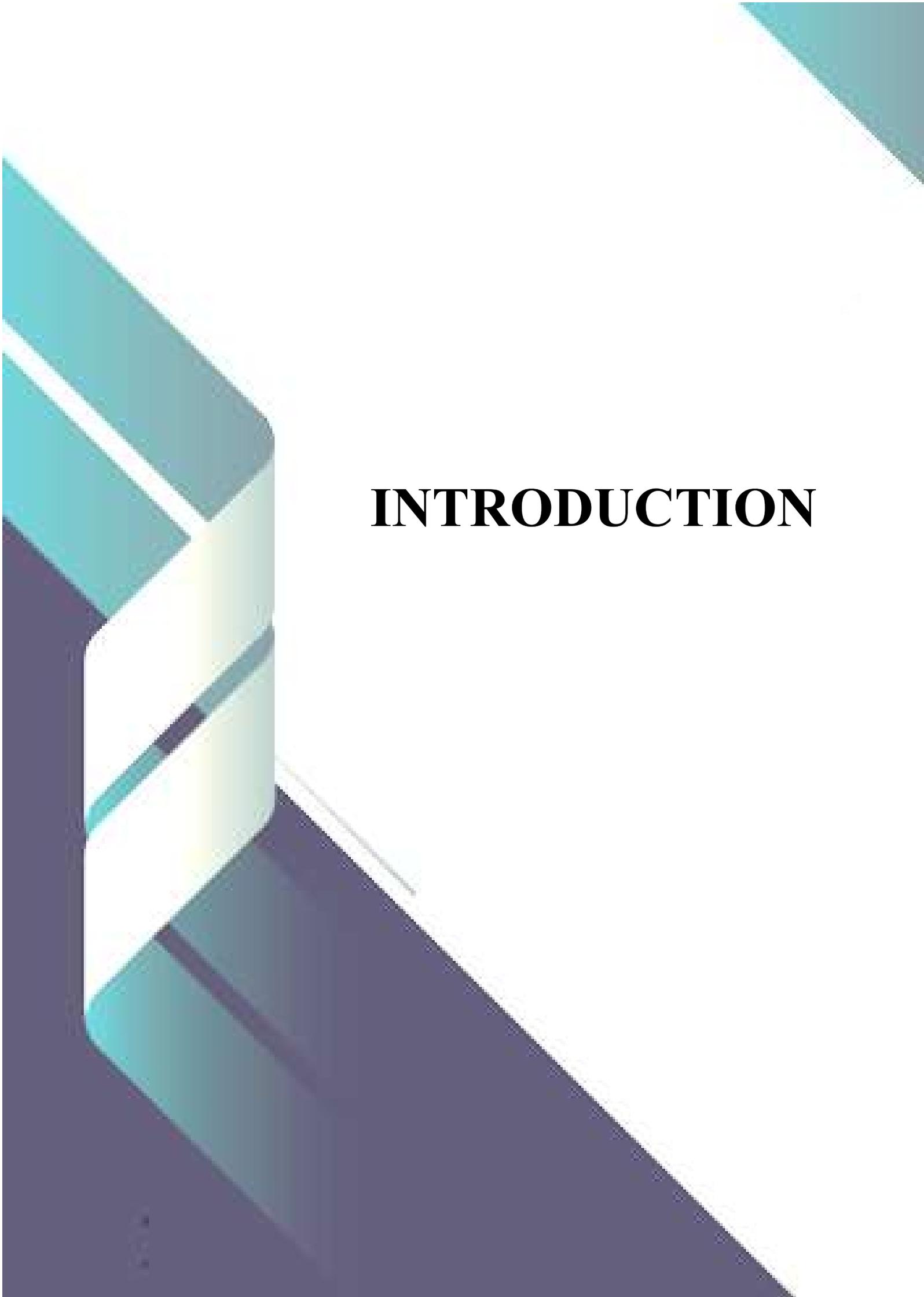
Abs	Les absorbances
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
ADP	Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
C°	Celsius
CC	Lot control curcumine males
CCf	Lot control curcumine femelle
CHe	Cholestérol estérase
CH ₂ O	Formule chimique du formaldéhyde
Chol	Cholestérol
Cm	Centimètre
CRH	Corticotropin releasing factor
Cu	Cuivre
CUR	Curcumine
CV	Lot control véhicule males
CVf	Lot control véhicule femelles
EDTA	Acide nitriloacétique
EPM	Plus maze test
FA	Formaldéhyde
FC	Lot formaldéhyde curcumine males
FCf	Lot formaldéhyde curcumine femelles
FV	Lot formaldéhyde véhicule males
FVf	Lot formaldéhyde véhicule femelles
HPA	L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
Moy	Moyenne
OF	Open Field test
OR	Object recognition test
P	Seuil de signification
PPM	Partie par million
(T)	Lot témoin males
TDM	troubles dépressives majeurs
TG	Triglycéride
Tf	Lot témoin femelles
µl	Microlitre



LISTE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

1-INTRODUCTION	1
2- MATERIELS ET METHODES	10
2-1 Matériels	10
2-1-1 Matériel biologique	10
2-1-2 Elevage des animaux	10
2-1-3 Lotissement des animaux	10
2-2 Méthodes	11
2-2-1 Traitements	11
2-2-1-1 Administration du formaldéhyde	11
2-2-1-2 Administration de l'antioxydant	11
2-2-2 L'évolution pondérale	11
2-2-3 Etude comportemental des rats	11
2-2-3-1 Test du champ ouvert (Open Field, OF)	11
2-2-3-2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze ; EPM)	13
2-2-3-3 Test de la boîte claire et obscure (Dark/light BOX)	14
2-2-3-4 Test de reconnaissance d'objet (OR)	15
2-2-4 Préparation des prélèvements	17
2-2-5 Dosage biochimique	17
2-2-5-1 Détermination de la glycémie par la méthode du glucose oxydase (Trinder, 1969)	17
2-2-5-2 Dosage du cholestérol	18
2-2-5-3 Dosages des triglycérides	19
2-2-6 Dosage hormonal Corticotrophine (ACTH)	20
2-3 Protocole expérimental	22
2-4 Analyse DES DONNEES	23
3- RESULTATS	25
3-1 Changement pondéral	25
3-2 Variation des paramètres du test du champ ouvert	27
3-2-1 Nombre de carreaux traversés	27
3-2-2 Nombre de redressement	28
3-2-3 Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert	30
3-3 Variation des paramètres de l'Elevated plus-maze test	33
3-4 Variation des paramètres du test de la reconnaissance d'objets	35
3-5 Variation des paramètres du test de la boîte claire et obscure	38
3-6 Variations des Paramètres biochimique :	41
3-6-1 Glycémie	41
3-6-2 Cholestérol	43
3-6-3 Triglycéride	44
3-7 Variation du paramètre hormonal l'ACTH	46
4-DISCUSSION	49
5-CONCLUSION ET PERSPECTIVES	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXES	



INTRODUCTION

1- INTRODUCTION

Chaque individu, humain et animal, est confronté dans sa vie quotidienne à des situations stressantes. Chez l'homme, le stress est omniprésent dans la vie personnelle et professionnelle. Le stress touche aussi le monde animal et représente un problème éthique et économique chez les animaux d'élevage. Une problématique importante en élevage est celle du bien-être animal. De nombreux concepts peuvent définir le bien-être, mais il se réfère principalement à l'état psychologique subjectif d'un animal en relation avec son environnement interne et externe **(Rushen, 2003 ; Calvez, 2010 ; Yong et al, 2012)**. De manière schématique, le bien-être animal peut se définir de trois façons différentes : l'absence de mortalité et de morbidité, l'absence de stress ou la possibilité d'exprimer les comportements naturels de l'espèce **(Larrère, 2007)**.

Le terme du stress est classiquement défini comme une réponse non spécifique à l'action des facteurs environnementaux sur le corps, et il est accompagné de divers changements physiologiques, émotionnels, comportementaux qui peuvent être liés à des adaptations de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien **(Fernandez et al, 2010)**.

L'anxiété est un problème courant et potentiellement de grave condition qui peut affecter de manière significative la qualité de la vie des individus et peuvent également prédisposer à comorbidités psychiatriques. La dépression est une conséquence de l'anxiété qui touche 21% des populations. **(Esmaily et al, 2015)**.

Pour évaluer la notion du stress, il faudrait aller voir les événements de vie qui ont longtemps occupé une place centrale et qui seraient susceptibles d'être source du stress. Ceux-ci correspondent à des événements importants qui se produisent dans la vie des sujets soulignant l'hypothèse étant que le stress résulterait de l'accumulation de changements qui imposent une adaptation **(Gragnic-Philippe et al, 2005)**. De plus en plus, des modèles expérimentaux animaux se développent afin de connaître les perturbations neurobiologiques qui sous-tendent une vulnérabilité à ces troubles. Chez l'animal reste cependant relative. Nous n'avons pas la prétention de reproduire la maladie humaine ; nous avons simplement accès à certains symptômes. La mise en place de modèles animaux de troubles comportementaux liés à ce genre de stress (Plus maze test, Open field test,..) pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques liés à la gestation et améliorer des stratégies thérapeutiques **(Weiss et al, 1998)**.

La dépression est considérée comme un problème majeur de santé publique ; près d'une personne sur cinq a souffert, souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie (**Denis, 2017 ; Benchirouf et al, 2019 ; Pelluet, 2019**). Malgré des avancées en matière de dépistage de cette maladie et la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques pour son traitement, la dépression entraîne de nombreuses complications (**Benchirouf et al, 2019**). De plus, ce type de trouble du comportement est responsable d'une souffrance personnelle ou familiale considérable et présente un haut risque de mortalité par suicide (**Amzale et Hamitouche, 2018**), cette pathologie touche approximativement 9 % de la population mondiale et évolue dans 20 à 30 % des cas vers la rechute puis la récurrence (**Senova et al, 2019**). Selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé (**OMS, 2020**), elle est la première cause d'incapacité dans le monde, plus de 264 millions de personnes de tous âges souffrent aujourd'hui de ce trouble courant.

La dépression est une pathologie complexe et multifactorielle (**Gosselin, 2016 ; Denis, 2017**) et les mécanismes qui la sous-tendent ne peuvent être appréhendés que de façon indirecte. Durant des décennies, la théorie monoaminergique de la dépression a dominé le domaine et joué un rôle déterminant pour expliquer le développement des agents thérapeutiques innovants qui étaient efficaces en dépit de retard dans la production de la réponse avec de nombreux effets secondaires (**Gosselin, 2016; Mazelin, 2019**).

Des études épidémiologiques montrent que les gens se plaignent d'une série des symptômes neuropsychiatriques, tels que la dépression, anxiété, troubles du sommeil, malaise, dysfonctionnements de l'équilibre, maux de tête, indigestion, léthargie, diminution de l'activité motrice et perte d'appétit. Tous ceux-ci ont en outre confirmé que la neuropsychiatrie les symptômes est étroitement liée à l'exposition à long terme au formaldéhyde dans l'air (**Wang et al, 2017**).

Jusqu'à présent, les antidépresseurs étaient considérés comme traitement de première intention pour ses troubles dépressives majeurs (TDM). Cependant, environ 50% des patients ne répondent pas au traitement initial et il est difficile de prédire la réactivité ou la rémission future troubles dépressives au début du traitement (**Cleare et al, 2015**). Malgré des soins appropriés avec la disponibilité des traitements actuel, les symptômes résiduels persistent chez près de 70% des patients déprimés (**Trivedi et al, 2006**). Régulation altérée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) a été largement étudié et considéré comme l'un

des principaux mécanismes pathologiques qui induisent le TDM (Sher et al, 2013 ; Stetler and Miller, 2011 ; Waters et al, 2015) des résultats cohérents sur les troubles dépressives et les anomalies du stress système de réponse étaient fortement corrélés (Gold, 2015 ; Juruena, 2014 ; Juruena et al, 2018). En réponse à des stimuli stressants, le système nerveux répond rapidement par la sécrétion d'épinéphrine et par tour, l'axe HPA est alors activé quelques minutes après la poussée d'épinéphrine (Gold, 2015 ; Phelps et Ledoux, 2005). La CRH est sécrétée dans la circulation portale hypothalamo-hypophysaire, où elle déclenche l'ACTH libération, qui stimule ensuite la libération de l'hormone glucocorticoïde. (Choi et al, 2018).

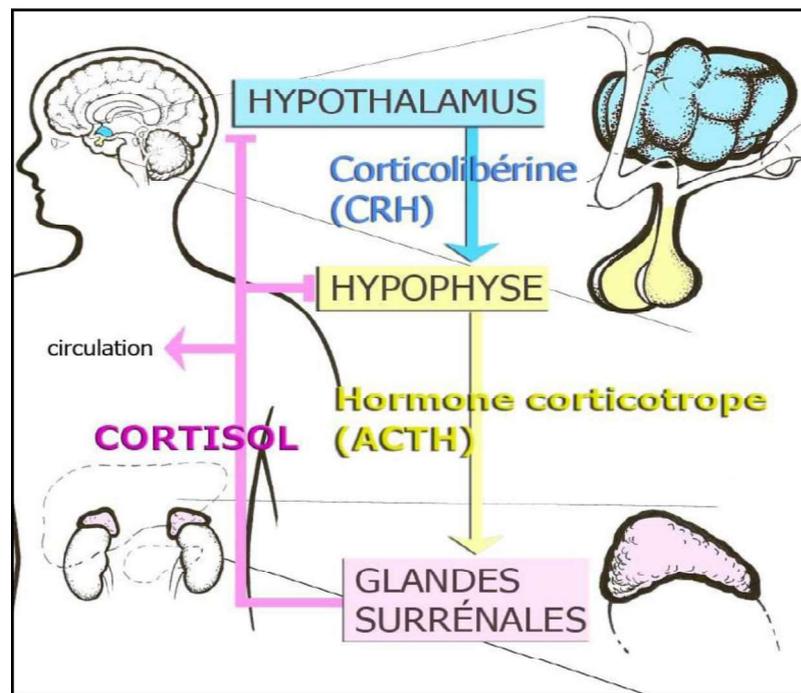


Figure 01 : Les trois structures de l'axe hypothalamo-hypophysio Surrénalien (Megan et al,2009)

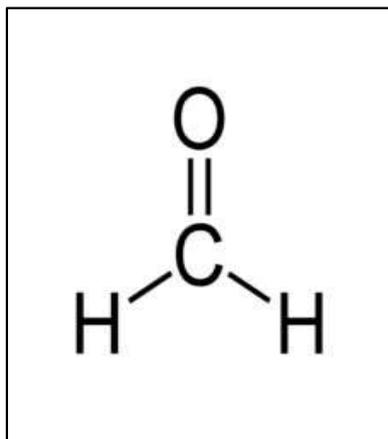


Figure 02 : structure chimique du formaldéhyde. (Fiche demeter, 2010).

Le formaldéhyde (FA), est un polluant atmosphérique avec la formule chimique de CH_2O . **(Fiche Demeter, 2010)**. En fait, le FA fait depuis longtemps l'objet de discussions sur la politique environnementale, une substance polluante qui pénètre dans le corps principalement par la respiration. Le FA est non seulement un puissant déclencheur de l'inflammation dans les voies respiratoires inférieures, mais a également un effet négatif sur d'autres organes **(Lino-dos-Santos- Franco et al, 2011)**.

On trouve le formaldéhyde dans la constitution des fumées de combustion naturelles (bois, tabac...) ou synthétiques (matières plastiques). Industriellement, il est généralement obtenu par oxydation catalytique de l'alcool méthylique **(Nacache, 2017)**.

Il est fréquemment utilisé comme agent de conservation dans les produits en émulsion aqueuse tels que les produits cosmétiques, les produits de nutrition animale (aliments et ensilages), certaines peintures, certaines huiles de coupe, dans les détergents ménagers et industriels (acide nitriloacétique, EDTA) **(Testud, 2012)**. Grâce à ses propriétés déshydratantes, le formaldéhyde est un excellent fixateur tissulaire. Une large utilisation des propriétés conservatrices du formaldéhyde est faite en laboratoire d'histologie et pathologie. La concentration atmosphérique en formaldéhyde y est parfois élevée, en particulier lors de la préparation des solutions de formol, l'élimination des pièces anatomiques et le changement des bains de solution fixatrice. Le niveau moyen de concentration atmosphérique qui y est habituellement relevé est d'environ 0,5 ppm **(IARC, 2006., IARC, 2012)**.

Le FA est connu pour ces effets délétères sur la santé humaine **(Lan et al, 2015)**. Le formaldéhyde est disponible dans le commerce contient 37 à 41% de formaldéhyde, classé

comme cancérigène pour l'homme (**Hoque et al, 2018**). Est absorbé par le derme, par inhalation ou par ingestion (**Pidoux, 2015**).

La neurotoxicité des traitements cytotoxiques est fréquente mais peu connue. Elle dépend des produits utilisés et peut être le facteur limitant du traitement oncologique avec un impact immédiat sur la qualité de vie. La connaissance et la détection précoce des complications neurologiques des traitements chimiothérapeutiques ont un impact majeur sur la prise en charge des malades. Les symptômes neurologiques varient selon la nature des produits utilisés dans leur topographie, leur physiopathologie, leur intensité et leur évolution. (**François, 2009**)

Les plantes représentent la forme majeure du traitement traditionnel dans le monde entier. Elles sont caractérisées par ses effets positifs avec moins d'effets secondaires graves (**Seddik, 2014**).

L'usage de la médecine traditionnelle est très répandu et revêt une importance sanitaire et économique croissante. Dans les pays en voie de développement, l'utilisation courante de la médecine traditionnelle est accessible et abordable, particulièrement pour les patients pauvres, vu le coût élevé de certains médicaments ainsi que leur indisponibilité sur le marché (**Medjdoub, 2013**).

De nombreux antioxydants exogènes sont présents dans l'alimentation apportant un soutien significatif dans la lutte antioxydant. Ces antioxydants sont surtout connus pour leur capacité à réagir directement avec les radicaux libres en les « neutralisant » par réaction de réduction. Nous les trouvons dans les fruits (pommes, poires, fruits rouges...), les légumes (brocoli, oignon...), les boissons (café, thé, ...) ainsi que dans le cacao et les céréales ou encore les épices. (**Thomas, 2016**). Parmi ces derniers ; La curcumine ou diféruoyl-méthane est le pigment principal du curcuma. C'est un pigment poly phénolique (curcumoïde) qui donne une couleur jaune. *Curcuma longa* (famille des Zingibéracées) est une grande plante herbacée, vivace, robuste, qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1, 50 m de haut. Rhizome épais, charnu, ramifié. Feuilles vertes lancéolées, longues d'une cinquantaine de centimètres, à l'extrémité en pointe et engainées à leur base. Fleurs jaune pâle regroupées en un épical cylindrique (**Gaurisankar et Tanya, 2008**).

Le nom scientifique *Curcuma longa* fait allusion à sa forme allongée. Il se nommait jadis en sanscrit Haridra ou Gauri et en hindi Haldi. Il est connu par les Arabes sous le terme de Kourkoum, d'où le terme européen Curcumine dérive. Curcuma est connu depuis des

millénaires surtout en Asie comme source d'épices et est apprécié par la médecine traditionnelle. Observé par Marco Paulo en Chine, il est parfois qualifié de safran indien, safran des Indes, safran du Sud ou safran des pauvres, bien qu'il soit très éloigné tant sur le plan botanique que sur le plan organoleptique du « vrai » safran issu de *Crocus sativus*. La ressemblance de sa poudre avec l'ocre minéral précieux a donné le terme turmérique (turmeric en anglais) souvent utilisé aux Indes et par les Anglais et qui dérive du latin terra-merita et du français médiéval terre-mérite (Lecerf, 2012).



Figure 03 : Gaurisankar S, Tanya D. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. Cell Div. 2008)

La curcumine (CUR) est une épice fréquemment utilisée dans les régimes alimentaires de Population asiatique, comme en Inde ou en Chine. Son antioxydant et les propriétés anti-inflammatoires sont exploités depuis des siècles pour le traitement de plusieurs maladies chroniques. En outre, son utilité comme traitement complémentaire dans plusieurs neuropsychiatries des maladies ont été signalées par plusieurs auteurs ; le nombre des essais testant son efficacité dans les conditions de santé mentale en constante augmentation au fil des ans, tant chez le modèle animal et chez les humains. Compte tenu de ces propriétés, il a été

a émis l'hypothèse que la curcumine pourrait être utile dans le traitement de la dépression, une condition qui touche actuellement des millions de personnes dans le monde entier. (**World Health Organization, 2017**).

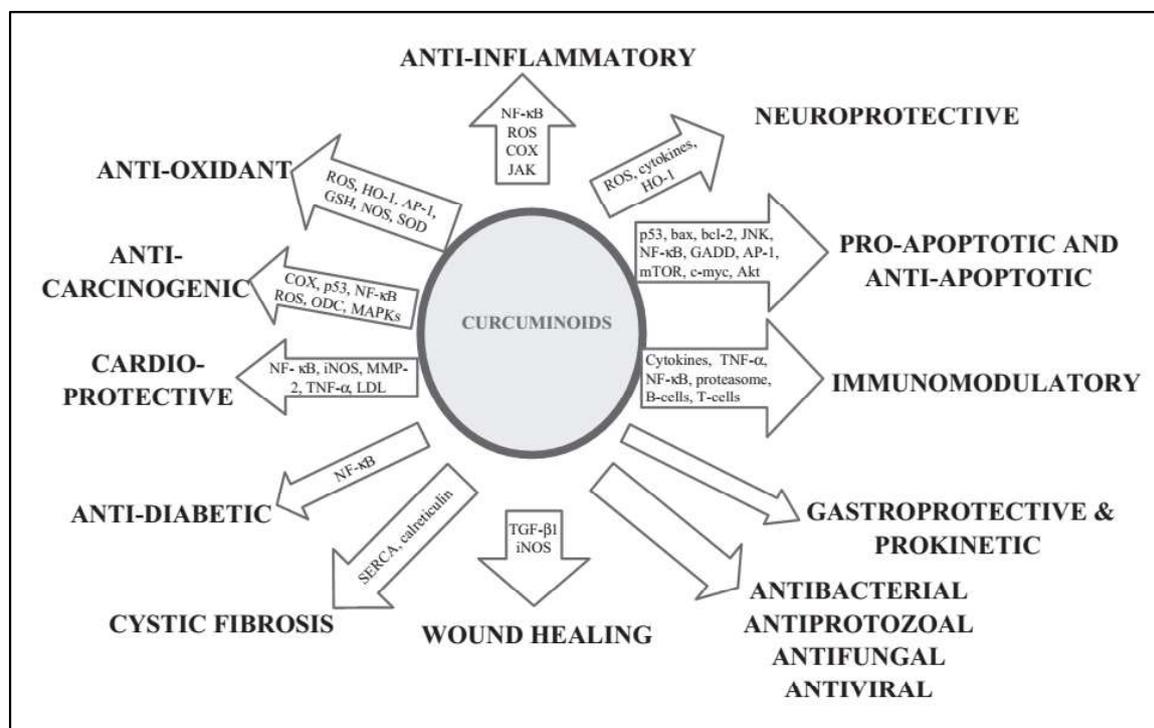


Figure 04 : Mode d'Action des Curcuminoïdes (Medjdoub et al, 2016).

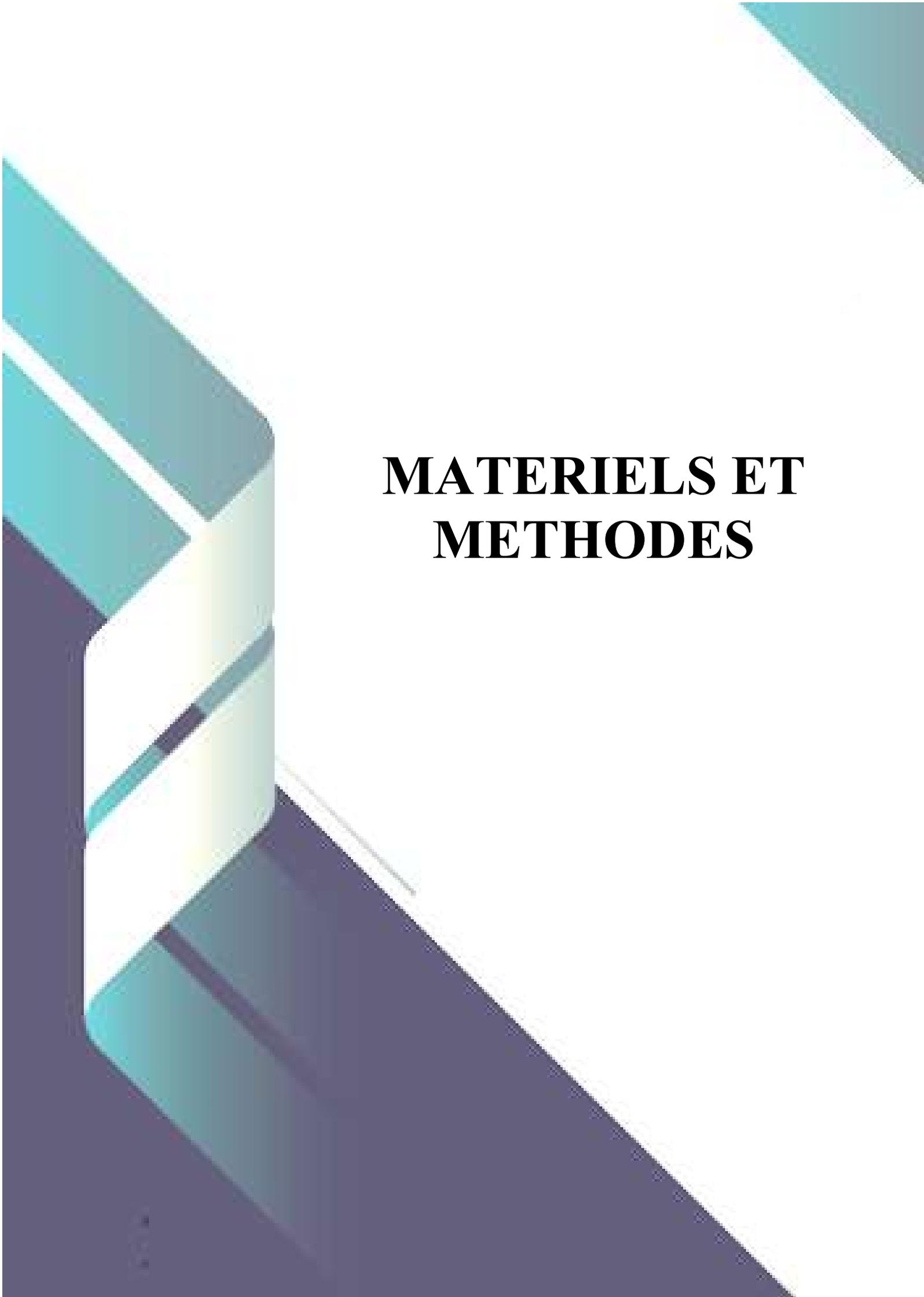
CUR n'est pas un simple condiment, mais un véritable médicament, très utile comme désinfectant intestinal et contre les rhumatismes. Le curcuma fut longtemps prescrit pour soigner la jaunisse. De nos jours, en Inde, il est encore utilisé par la médecine populaire. En pommade, il apaise les démangeaisons et soigne les dermatoses. Sous forme de décoction, il est utilisé en compresses sur les yeux contre la conjonctivite. Si vous avez un rhume de cerveau, c'est bouilli dans du lait sucré qu'il vous dégagera les voies respiratoires. Et, bien sûr, comme de nombreux condiments, c'est un excellent allié de la digestion. Mais ses vertus ne s'arrêtent pas là. Car toutes ces indications, qui nous viennent de la tradition, sont aujourd'hui complétées par d'autres, directement liées aux études pharmacologiques et cliniques récemment faites sur le curcuma (**Lacoste, 2004**). Elle est une épices couramment utilisée car elle est de plus e plus étudié pour son effet antidépresseurs. (**Lopresti et Drummond, 2017**). CUR a également

montré des effets de type anxiolytique sur la biochimie et les symptômes comportementaux associés à l'anxiété (Lee et Lee, 2018).

Dans ce contexte, l'utilisation d'un anti oxydant sur les rats Wistar après une toxicité induite par le formaldéhyde vise à évaluer la propriété anxiolytique de la curcumine sur les complications neurocomportementales.

En premier lieu notre travail consiste à étudier le comportement anxieux et dépressif chez les rats en utilisant des tests comportementaux tel que l'open Field (OF) le Plus Maze (EPM) et dark/light box, et d'autre part au suivi du développement comportemental et cognitif chez les rongeurs à l'aide du test de reconnaissance d'objet (OR). Les tests comportementaux ont eu lieu pour but de venir tester la présence éventuelle de fonctions nerveuses centrales atteintes.

Ensuite Nous avons procédé au suivi de l'évolution de plusieurs paramètres, biochimique, la prise du poids ainsi le taux d'ACTH, une hormone qui participe dans le circuit du stress et au développement des symptômes dépressifs induite par le formaldéhyde.



MATERIELS ET METHODES

2- MATERIELS ET METHODES

2-1 Matériels

2-1-1 Matériel biologique

Le matériel biologique de base que nous avons choisi est le rat blanc mâle adulte de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Ces rats sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. Leur puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance chez les deux sexes.

2-1-2 Elevage des animaux

Les animaux ont été élevés dans des cages en polyéthylène, tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours.

Ces animaux ont été acclimatés aux conditions de l'animalerie, à une température de $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, une hygrométrie de 50% et une photopériode naturelle (printemps). La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnet constitués de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés. Quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons adaptés aux cages. L'aliment et l'eau sont fournis ad libitum.

2-1-3 Lotissement des animaux

L'étude expérimentale est réalisée sur des rats Wistar, d'un effectif de 50 rats des deux sexes, les rats pesaient en moyenne 150 grammes, et au moment de l'expérimentation, les mâles pesaient en moyenne 250 grammes par contre les femelles pesaient en moyennes 180 grammes.

Après une période d'adaptation de 4 semaines, nous avons choisi 25 rats mâles et 25 rats femelles en fonction du poids (approximativement 250 ± 50 grammes pour les mâles et 180 ± 50 pour les femelles).

Nous les avons séparées en 5 lots expérimentaux de chaque sexes : lot témoin (T) [n=5], lot control véhicule(CV) [n=5], lot control curcumine (CC) [n=5], un lot formaldéhyde véhicule (FV) [n=5], et un lot formaldéhyde curcumine (FC) [n=5].dont on a ajouté un « f » minuscule devant les lots qui présente les femelles.

2-2 Méthodes

2-2-1 Traitements

2-2-1-1 Administration du formaldéhyde

Le formaldéhyde ou formol et d'autres solutions aqueuses, même stabilisées, sont très inflammables et peuvent constituer avec l'air des mélanges explosifs. (Ameille et al, 2006) ...

Il réagit rapidement au niveau du site de contact avec l'organisme. L'administration du formaldéhyde a été effectuée par une seule injection intrapéritonéale à une dose de 10 mg/kg (mahmoud et fenghour, 2016). Après l'avoir dilué avec l'eau distillée.

2-2-1-2 Administration de l'antioxydant

La curcumine qui a été utilisée pour le traitement des rats se trouve sous forme de poudre de couleur jaune. Pour préparer la dose adéquate, on a utilisé une balance de précision, en fonction du poids des rats avec une dose 60 mg/kg. Les doses quantifiées ajoutées dans des tubes Eppendorf pour être dissous dans le véhicule qui est l'huile d'olive. Avant l'administration, il faut bien agiter les tubes jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. Le début du traitement commence le 8^{ème} jour après l'injection du formaldéhyde et son administration se fait par gavage gastrique pendant 7 jours.

2-2-2 L'évolution pondérale

Le poids de chaque rat est mesuré à la fin de la journée durant la période de traitement.

2-2-3 Etude comportemental des rats

Le comportement anxieux inné est une composante fondamentale du comportement général des rongeurs. Il se manifeste par l'attitude de l'animal à avoir peur lorsqu'il est mis, sans expérience préalable, dans un environnement non protégé. Ce comportement peut être évalué à l'aide de dispositifs expérimentaux validés dont on a utilisés Le test du champ ouvert (OF), le teste de croix surélevée (EPM), le test de la boîte claire et obscure et le test de reconnaissance d'objet (RO) qui aide à évaluer l'exploration de la mémoire.

2-2-3-1 Test du champ ouvert (Open Field, OF)

- **Le Principe de réalisation**

Le test de champ ouvert est très couramment utilisé pour mesurer les comportements de type anxieux chez l'animal (Fourrier, 2016 ; Desousa et al, 2020), il a été utilisé en pharmacologie,

afin de mettre en évidence l'activité anxiolytique de nouvelles substances, ainsi il permet de mesurer le degré de l'anxiété chez les rongeurs (**Rebai, 2017**). L'avantage de ce test est qu'il permet d'évaluer simultanément l'habituation à un nouvel environnement, l'activité locomotrice des rongeurs et les comportements de type anxieux (**Fourrier, 2016 ; Ali et al, 2016 ; Desousa et al, 2020**). Le dispositif est une enceinte carrée en plexiglas de 70 cm de largeur et 40 cm de hauteur, elle est divisée en deux parties de la même superficie, une partie centrale et une autre périphérique (**Rebai, 2017**). L'appareil est nettoyé entre chaque passage de rats à l'éthanol à 5% afin de retirer les odeurs et traces des sujets précédents et éviter de biaiser les comportements (**Bairamian, 2018 ; Desousa et al, 2020**). Ce teste consiste a placé le rat dans le centre de dispositif puis filmer le mouvement de rat pendant 5 minutes. Généralement, un rat anxieux présent un haut degré d'évitement de l'aire centrale par rapport à la périphérie, donc un comportement de moindre anxiété sera d'autant plus prononcé lorsque le rat explore la zone centrale (**Rebai, 2017**). Ainsi, plus le temps passé au centre et le nombre d'entrée au centre sont élevés, moins le rat est anxieux (**Bairamian, 2018**). De plus, dans les 5 minutes du test, les entrées dans la zone centrale, le temps dans la zone centrale et la distance parcourue dans la zone centrale sont évalués comme des indices d'anxiété (**Gomes, 2019**).

Les variables mesurées :

- Le nombre des carreaux traversés.
- Le nombre de redressement.
- Le temps passé dans la zone centrale.
- Le temps passé dans la zone périphérique.

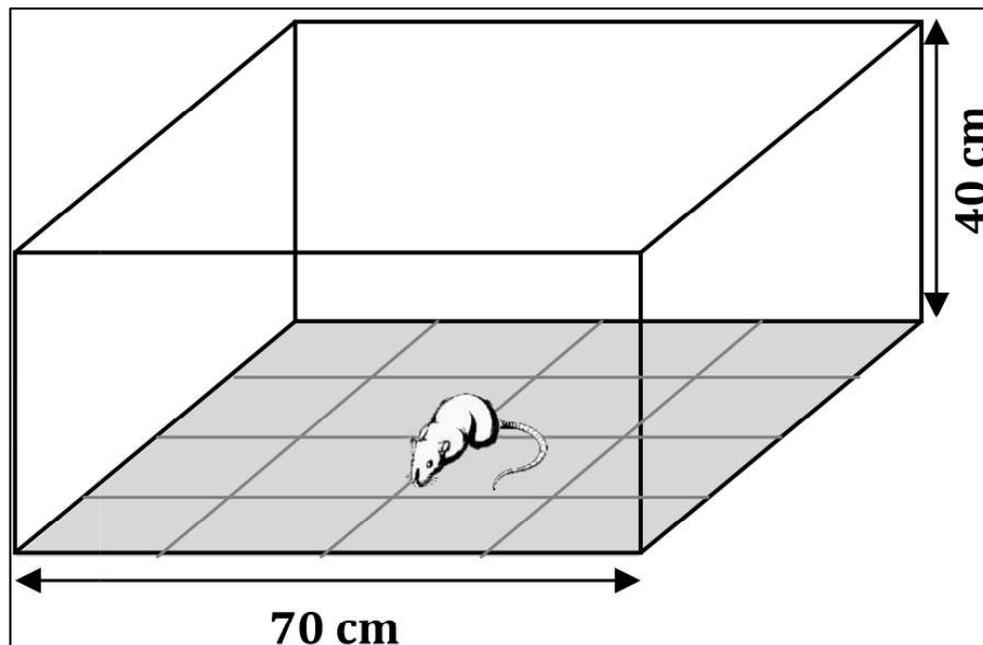


Figure 05 : Illustration schématique du champ ouvert (Hall, 1934).

2-2-3-2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze ; EPM)

- **Le Principe de réalisation**

Le labyrinthe en croix surélevé est utilisé pour mesurer le degré d'anxiété chez les rongeurs (Handley et Mithami, 1984).

Le labyrinthe en croix surélevé de 50cm du sol est composé de quatre bras en bois, deux bras ouverts (50×10cm) s'opposant perpendiculairement à deux bras fermés (50×10cm) avec 40cm de plexiglas. L'intersection des quatre bras (plate-forme centrale) mesurait 10cm (Montgomery, 1955 ; Patin et al, 2005).

Le test du labyrinthe en croix surélevé est réalisé pendant 5 min en plaçant l'animal dans l'aire centrale face à un bras ouvert. Etant donné que le rat craint les espaces vides et hauts, son exploration dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. Par contre, plus l'animal est localisé dans les bras fermés plus son comportement est désigné comme anxieux (Pellow et al, 1985).

Variable mesuré :

-Le temps passé dans les bras ouverts.

-Le temps passé dans les bras fermés.

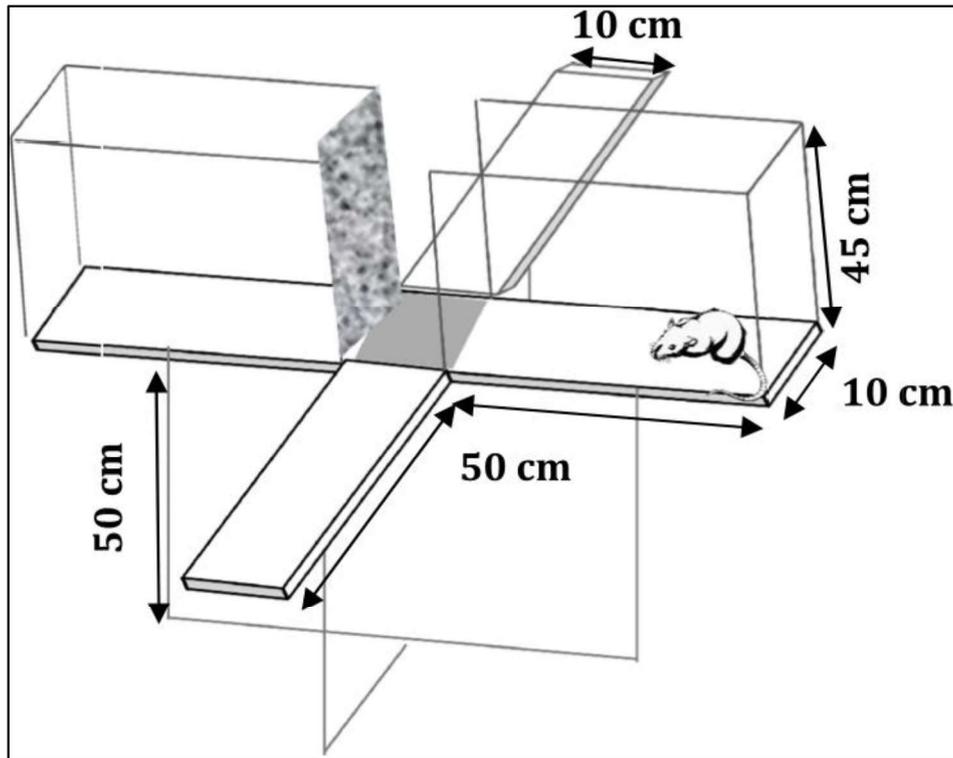


Figure 06 : Illustration schématique du labyrinthe surélevé en forme de T (Estanislau et Morato, 2005).

2-2-3-3 Test de la boîte claire et obscure (Dark/light BOX)

- **Le Principe de réalisation**

De nombreux paradigmes comportementaux basés sur différentes situations conflictuelles, interactions sociales ou explorations de nouveaux environnements ont été proposés pour modéliser l'anxiété animale. Costall et al ont décrit (Pharmacol. Biochem. Behav. 32 (3): 777-785, 1989). Un nouveau modèle s'appuyant sur les propriétés aversives d'un open field et sur la comparaison des activités exploratoire dans un compartiment illuminé et dans un compartiment sombre sous influence de substances anxiolytiques (Arrant et al, 2013).

Le test de la boîte clair / obscurité est basé sur le modèle original CRAWLEY et GOODWIN de 1980. Ce test a rencontré le conflit entre l'envie naturelle des rongeurs d'explorer leur peur de la lumière. Ils préfèrent naturellement les endroits sombres tout en évitant les endroits lumineux. (BEN AHMED, 2016).

Pour la réalisation de ce test, le dispositif après avoir été divisé, le plancher en deux compartiments : un d'eux (compartiment obscur) a été peint en noir et l'autre peint en blanc et éclairé à la lumière du jour. Une ouverture jouant un rôle d'une porte a été créé entre les deux

compartiments (10 cm × 10cm). Au début du test, le rat est placé dans le compartiment clair et ses activités comportementales sont enregistrées pendant 5 min (Ottoni et al, 2000).

Variables mesuré :

- Temps passés dans la zone obscure.
- Temps passés dans la zone claire.

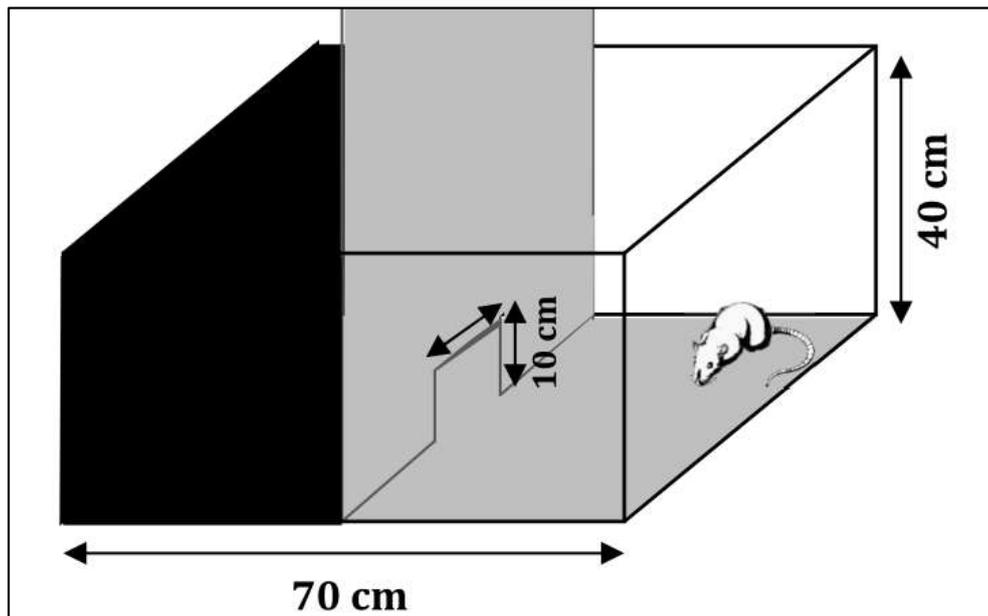


Figure 07 : Illustration schématique de la boîte claire/obscur

(Estanislau et Morato, 2005).

2-2-3-4 Test de reconnaissance d'objet (OR)

- **Le Principe de réalisation**

Le principe de cette technique est très simple et repose sur le comportement naturel d'exploration des rongeurs. Plusieurs publications font référence, notamment celles d'**Ennaceur et Delacour (1988)** ou plus récemment de (**Bevins et Besheer, 2006**). Est particulièrement utile pour étudier la mémoire déclarative chez les rongeurs. Les temps passés à explorer chacun des objets sont enregistrés. Pendant la phase de test, les animaux sont en présence d'un objet familier (exploré pendant la phase d'entraînement) et d'un objet nouveau.

Un animal qui n'a pas de troubles mnésiques passera son temps d'exploration sur le nouvel objet (**Ennaceur et Meliani, 1992**). L'administration d'une substance à effet amnésiant entraînera un déficit cognitif lors de l'entraînement et un défaut de mémorisation. Pendant la phase de test, l'animal explorera l'objet familier autant que le nouvel objet, ce qui suggère qu'il

a « oublié » sa phase d'entraînement. La substance est administrée avant l'entraînement (amnésie antérograde) ou après l'entraînement (amnésie rétrograde) selon la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la molécule

Le protocole du teste est divisé en 3 phase :

La première phase est la phase de l'apprentissage permet au rats d'exploré l'enceinte vide durant 5min (en phase du test du champ ouvert car on a utilisé le même dispositif pour les 2 tests successivement). Dans la 2ème phase le rat explore l'espace en présence des 2 objets familier similaires, ensuite on remplace l'un des anciens objets par un objet nouveau c'est la 3ème phase du test. Filmé durant 5 min en 2 session une au j7 et l'autre au j14 (phase d'évaluation de la mémoire spatial).

Variabes mesurées :

- Temps passés autour de l'objet F (familier).
- Temps passés autour de l'objet N (nouveau).

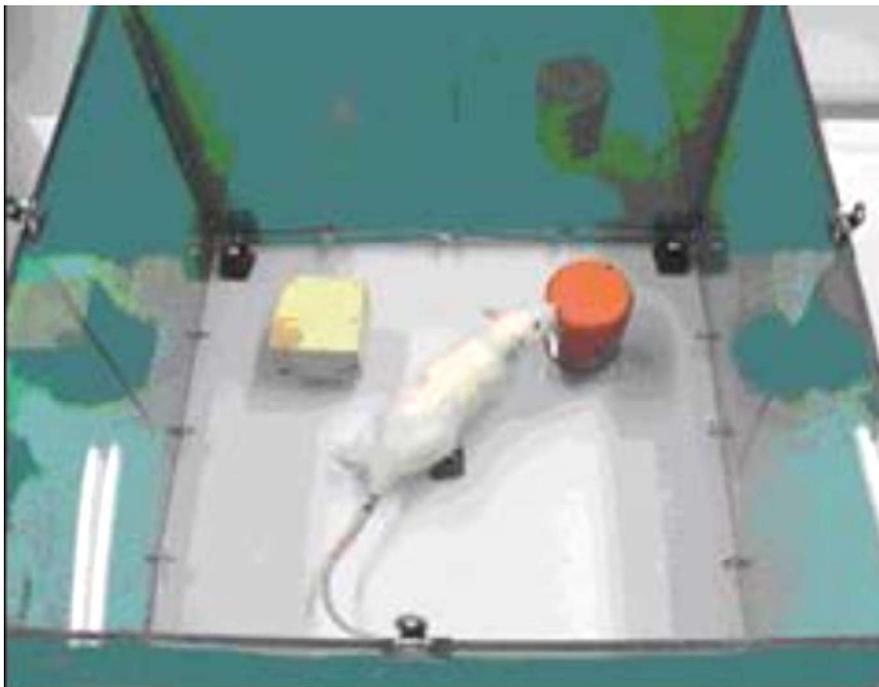


Figure 08 : le test de reconnaissance d'objet (Bevins et Besheer, 2006).

2-2-4 Préparation des prélèvements

- **Décapitation et prélèvement sanguin**

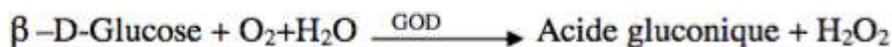
La décapitation des rats a été exécutée au jour 15 au moyen des lames de bistouri stériles. Le sang a été recueilli dans des tubes héparine puis directement centrifugé à 3000 tours/mn pendant 15 mn.

Le plasma obtenu a été séparé en plusieurs fraction dans des tubes Eppendorf et conservé à -86C° pour la mesure des paramètres, biochimiques et d'hormonologies.

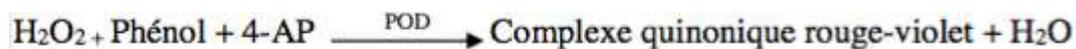
2-2-5 Dosage biochimique

2-2-5-1 Détermination de la glycémie par la méthode du glucose oxydase (Trinder, 1969)

Le dosage s'effectue sur le plasma par la méthode enzymatique au glucose oxydase. Le glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique.



L'hydrogène peroxydase ainsi formé en H₂O₂ est détecté par le phénol et 4-aminophenazone (4-AP) à la présence de la peroxydase pour donner enfin un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.



L'intensité de cette coloration est proportionnelle à la quantité du glucose présente dans l'échantillon

Réactif 1 : Tampon	Tris PH 7.4 :	92mmol /L
	Phénol :	0.3mmol /L
Reactif2 : Enzyme	Glucoseodxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase(POD)	1000 U/L
	4-Aminophenazone (4-AP)	2.6mmol /L
Glucose Calibrant	Glucose aqueux (standard) 100mg /dL	

- **Procédure**

Dissoudre le contenu du réactif 2 dans le flacon du réactif 1 et mélanger légèrement. Mélanger, incubé pendant 10 min à 37°C, ou 15 à 20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

- **Calcul**

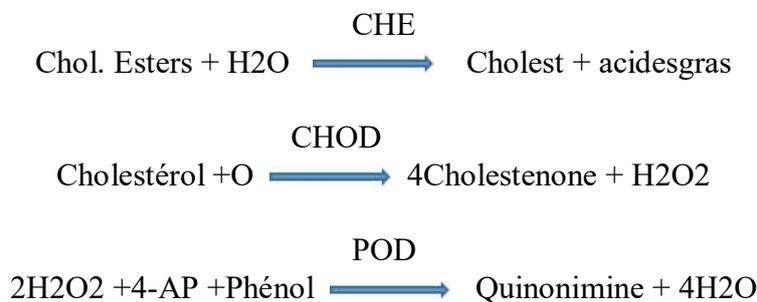
Abs. = Absorbance

$Abs.(Patient)/Abs. (Étalon) \times Concentration \text{ étalon } (100mg/dl) = \text{glucose } (mg/dl)$

2-2-5-2 Dosage du cholestérol

- **Principe**

Le cholestérol et ses esters sont libérés des lipoprotéines par des détergents. L'estérase de cholestérol hydrolyse les esters et H₂O₂ est formé dans l'oxydation enzymatique suivante du cholestérol par la cholestérol-oxydase selon l'équation suivante. Dans la dernière réaction un coponent coloré rouge dont l'intensité est proportionnelle à la concentration du cholestérol.



La production du quinonimine rouge est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon.

- **Préparation**

Dissoudre le contenu d'un flacon R2 (enzymes) dans le contenu d'un flacon R1 (tampon). Cette solution de travail est stable 4 mois entre 2- 8°C ou 40 jours à la température ambiante et à l'abri de lumière.

- **Méthode**

1- Longueur d'onde 505 nm (500-550) ; Température 37°C /15-25°C ; Cuvette trajet optique 1cm.

2- Ajuster le Zéro de l'instrument avec de l'eau distillée.

3- Pipetter dans une cuvette :

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard note1	-----	10 µl	-----
Echant.	-----	-----	10 µl
Sol. de travail	1 ml	1 ml	1 ml

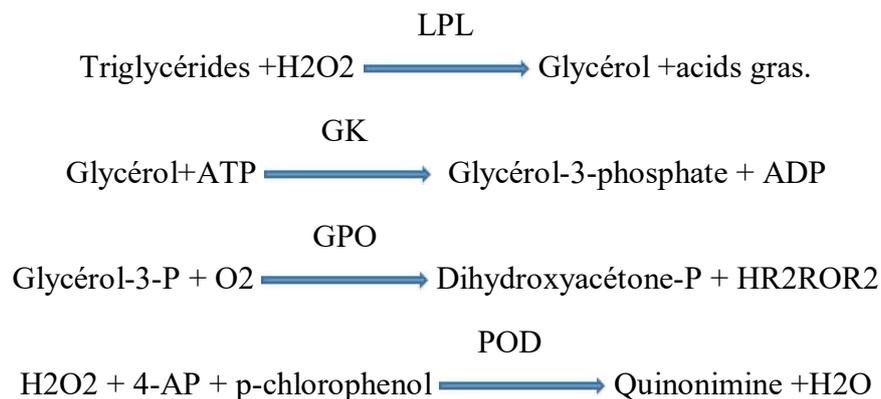
Mélanger et incuber 5 mn à 37°C ou 10 mn à 15-25°C.
 Mesurer les absorbances (Abs) de l'échantillon et du standard contre le tube blanc. la couleur est stable au moins 60 minutes.

2-2-5-3 Dosages des triglycérides

- **Principe**

Les triglycérides sont hydrolysés enzymatiquement en glycérol et acides gras. Le glycérol entre en réaction avec glycérol kinase. Le glycérol-3-phosphate résultant est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate oxydase, libérant de l'eau oxygénée (H₂O₂).

La concentration d'H₂O₂ est déterminée par la réaction de Trinder, qui entraîne la formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la couleur formé est proportionnelle à la concentration de triglycérides de l'échantillon.



- **Préparation**

Dissolvez le contenu d'un flacon R.2 Enzymes dans le contenu d'un flacon R.1 Tampon. Couvrez d'un capuchon et mélangez doucement pour résoudre le contenu.

Cette solution de travail est stable 6 semaines entre 2-8°C ou 1 semaine à la température ambiante (15-25°C).

- **Méthode**

1- Longueur d'onde 505 nm (490-550) ; Température 37°C /15-25°C ; Cuvette trajet optique 1 cm.

2-Ajustez le zéro d l'instrument avec de l'eau distillée.

3-pipetez dans une cuvette :

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard note1	-----	10 µl	-----
Echant.	-----	-----	10 µl
Sol. de travailnote2	1 ml	1 ml	1 ml

Mélangez et incubez 5 mn à 37°C ou 10 mn à température ambiante.
Mesurez l'absorbance de l'échantillon et du standard versus le tube blanc. la couleur est stable au moins 30 minutes.

2-2-6 Dosage hormonal Corticotrophine (ACTH)

Pour mesurer les concentrations plasmatiques de l'hormone de l'ACTH, le test ELISA "compétitive " immuno-enzymatique sur phase solide (ELISA) basé sur le principe de compétition. La quantité inconnue d'antigènes présents dans l'échantillon et une quantité fixe d'antigènes conjugués à une enzyme entrent en compétition pour les sites de fixation des anticorps coatés dans les puits. Après incubation, les puits sont lavés pour arrêter la réaction de compétition L'intensité de la couleur développée suivant la réaction substrat est inversement proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans l'échantillon. Les résultats des échantillons peuvent être déterminés directement à partir de courbe étalon a été réalisé selon les directives des fabricants. Le kit pour le dosage de l'ACTH a été obtenu à partir de Phoenix Pharmaceuticals Inc. Burlingame, USA.

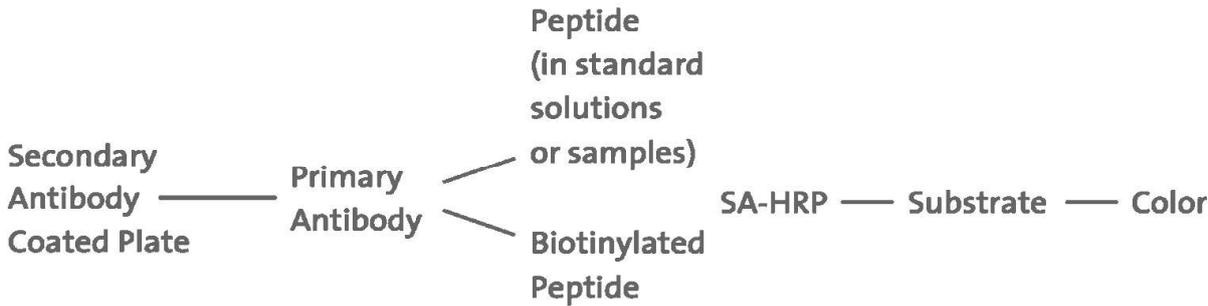
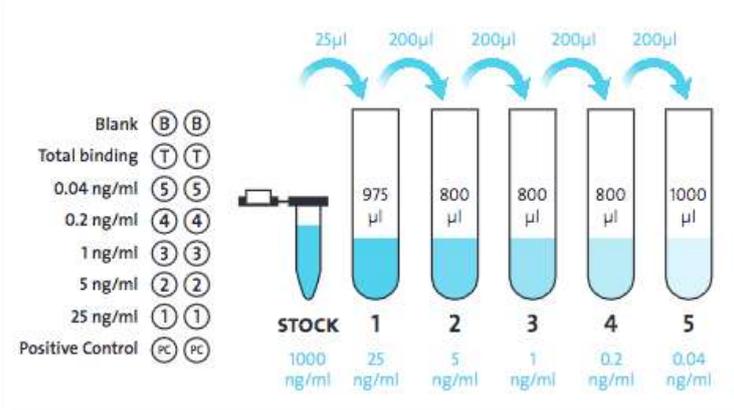


Figure 09 : Illustration schématique de la méthode ELISA (Compétitive) (Goldsby et al., 2003).

2-3 Protocole expérimental



2-4 Analyse des données

Les données ont été introduites puis traitées avec le logiciel prisme version 6, les résultats sont exprimés par les moyennes \pm SEM (*Standard Error of the Mean*) et N ensuite ont été comparés par un test T de student au seuil de signification $\text{Alpha}=0.05$ puis représentés en histogramme.



RESULTATS

3- RESULTATS

3-1 Changement pondéral

Au cours de l'expérimentation, on a pris le poids quotidiennement des rats (exprimé en gramme) des cinq lots (T, CV, CC, FV, FC). Des mâles et des femelles

La figure (10) et la figure (11) montre l'évolution du poids qui a été pris aux jours 1, 7 et 14

- Males

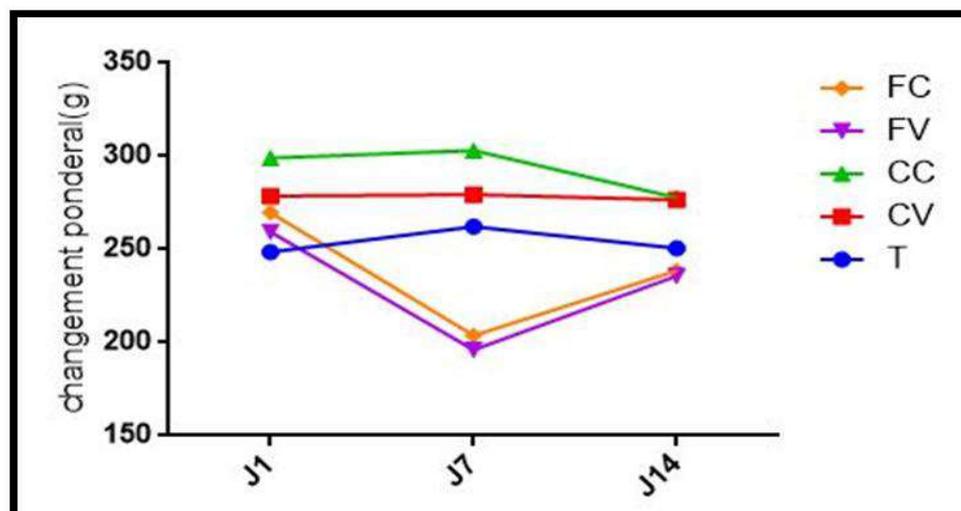


Figure 10 : Changement pondéral des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule (CV), contrôle curcumine(CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au premier jour la moyenne du poids varie entre (250 et 300) g.

Au jour 7 nos résultats mettent en évidence une différence très significative ($p < 0.01$) des lots (FV) et (FC) avec une moyenne de $(196,0 \pm 4,733 \text{ N}=5)$ et $(203,8 \pm 7,612 \text{ N}=5)$ face au témoin (T) de $(262,2 \pm 8,806 \text{ N}=5)$.

Au JOUR 14 : on constate une différence significative ($p < 0.05$) des lots (CV) $(276,6 \pm 6,185 \text{ N}=5)$, (CC) $(277,8 \pm 5,580 \text{ N}=5)$ comparativement au lot (T) $(250,6 \pm 7,567 \text{ N}=5)$.

En comparant l'évolution du poids du jour 7 jusqu'au jour 14 les résultats soulignent sur une différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre les moyennes du lot (FV) inférieur à J7 $(196,0 \pm 4,733 \text{ N}=5)$ et supérieur à J14 $(235,8 \pm 3,072 \text{ N}=5)$ ainsi une différence significative ($p < 0.05$) entre les moyennes du lot (FC) au j7 et J14 successivement de $(203,8 \pm 7,612 \text{ N}=5)$, $(238,6 \pm 7,047 \text{ N}=5)$.

Nos résultats montrent également une différence significative ($p < 0.05$) supérieur entre les moyennes du lot (CC) au J7 de ($303,0 \pm 7,092$ N=5) contre ($277,8 \pm 5,580$ N=5) a j14.

- Femelles

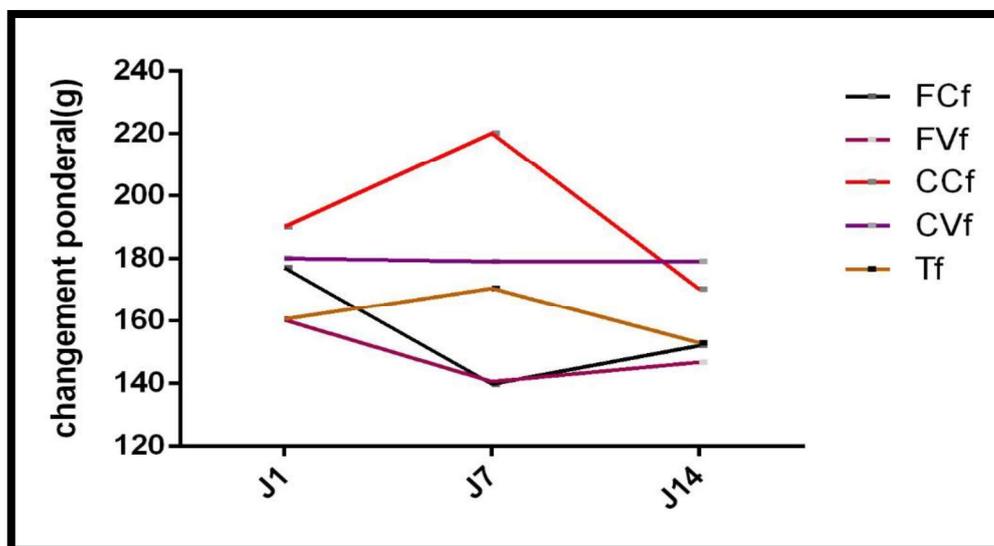


Figure 11 : Changement pondéral des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule (CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au premier jour la moyenne du poids varie entre (180 et 220) g.

Au jour 7 nos résultats montrent une différence très hautement significative ($p < 0.001$) des lots (FVf) et (FCf) avec une moyenne de ($144,4 \pm 3,108$ N=5) et ($136,6 \pm 2,421$ N=5) face au témoin (Tf) de ($210,2 \pm 7,003$ N=5).

Au JOUR 14 : on enregistre une différence significative ($p < 0.05$) du lot (CVf) ($171,2 \pm 2,354$ N=5) comparativement au lot (Tf) ($250,6 \pm 7,567$ N=5). Ainsi que pour les lots (FVf) ($150,4 \pm 2,804$ N=5) et (FCf) ($152,4 \pm 2,926$ N=5) toujours par rapport au témoin. (Tf) ($171,2 \pm 2,354$ N=5).

Du jour 7 jusqu'au jour 14 nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0.05$) entre le lot traité à la curcumine (CCf) j7 ($210,2 \pm 7,003$ N=5) et (CCf) j14 ($171,2 \pm 2,354$ N=5) et une augmentation significative ($p < 0.05$) entre (FCf) j7 ($136,6 \pm 2,421$ N=5) et (FCf) j14 ($152,4 \pm 2,926$ N=5).

3-2 Variation des paramètres du test du champ ouvert

3-2-1 Nombre de carreaux traversés

La figure (12) et la figure (13) illustre la performance de locomotion des rats en nombre des carreaux traversée dans un dispositif spécifique du test du champ ouvert en 2 sessions J7 et J14.

- Males

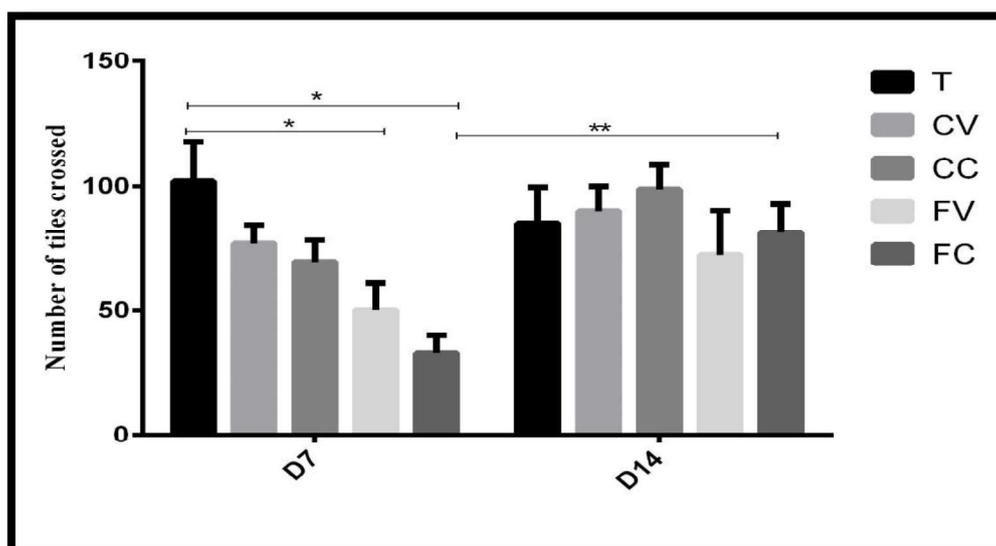


Figure 12 : nombre des carreaux traversés des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule (CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au J7 les résultats montrent une différence très significative ($p < 0.01$) existe entre la moyenne du lot (FV) ($50,20 \pm 10,75$ N=5) et le lot témoin (T) ($102,0 \pm 15,72$ N=5) ainsi une diminution significative ($p < 0.05$) du (FC) ($33,00 \pm 6,979$ N=5) toujours face à (T) ($102,0 \pm 15,72$ N=5).

Au J14 l'histogramme révèle un nombre de carreaux traversée inférieur des 2lots traitées (FV) et (FC) avec une moyenne de ($72,40 \pm 17,57$ N=5) et ($81,20 \pm 11,53$ N=5) avec une absence de signification ($p > 0.05$) comparativement à (T) dont sa moyenne est de ($85,20 \pm 14,39$ N=5) Lorsque on a comparé les lots du J7 et J14 on a trouvé une différence très significative ($p < 0.01$) entre le lot (FC) des 2 sessions. Avec une moyenne de ($81,20 \pm 11,53$ N=5) pour le (FC) J7 et ($33,00 \pm 6,979$ N=5) pour le (FC) J14.

- Femelles

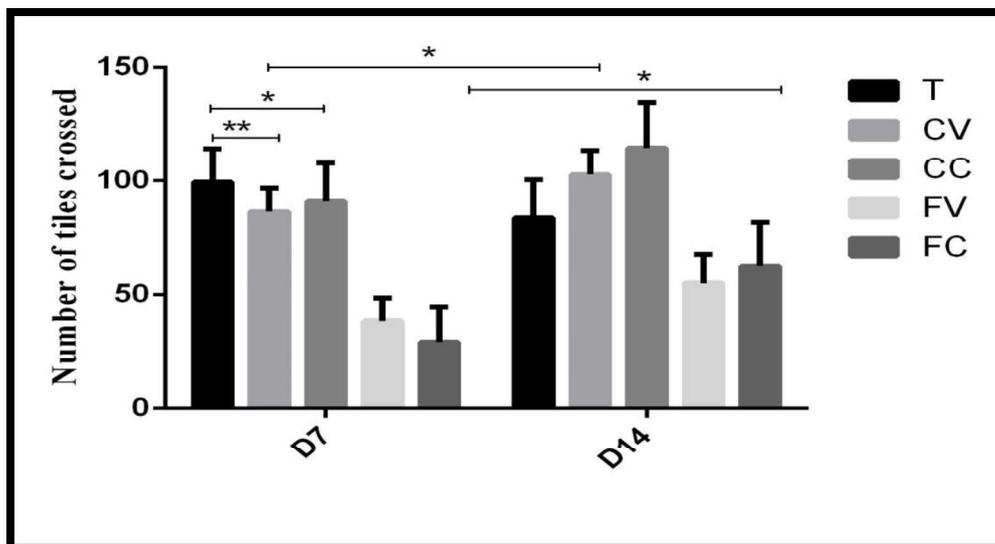


Figure 13 : nombre des carreaux traversés des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule (CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au J7 les résultats montrent une différence très significative ($p < 0.01$) existe entre la moyenne du lot (FVf) ($38,40 \pm 10,09$ N=5) et le lot témoin (Tf) ($99,40 \pm 15,08$ N=5) ainsi une diminution significative ($p < 0.05$) du (FCf) ($29,00 \pm 6,935$ N=5) face à (Tf) ($99,40 \pm 15,08$ N=5).

Au J14 une absence de signification ($p > 0.05$) entre sa moyenne est des lots (FVf) ($55,20 \pm 12,65$ N=5) et (FCf) avec une moyenne de ($62,60 \pm 8,542$ N=5) comparativement au (Tf) ($83,80 \pm 16,81$ N=5). Lorsque on a comparé les lots du J7 et J14 on a trouvé une différence significative ($p < 0.05$) entre le lot (FCf) des 2 sessions. Avec une moyenne de ($29,00 \pm 6,935$ N=5) pour le (FCf) J7 et ($62,60 \pm 8,542$ N=5) pour le (FCf) J14.

3-2-2 Nombre de redressement

Les figures illustrent la performance d'exploration des rats en nombre de redressement dans le dispositif du test du champ ouvert en 2 sessions J7 et J14.

• Males

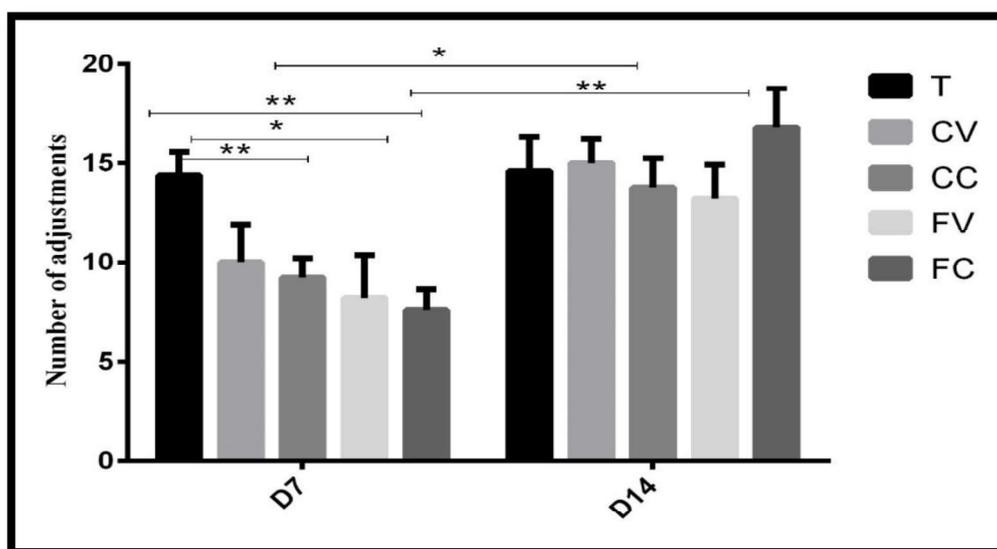


Figure 14 : Nombre de redressement des rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au 7eme jour on remarque une diminution significative ($p < 0.05$) entre le lot (CC) et (T) avec une moyenne de $(9,200 \pm 1,020 N=5)$ et $(14,40 \pm 1,166 N=5)$ ainsi une diminution significative ($p < 0.05$) des lots (FV) $(8,200 \pm 2,154 N=5)$ et (FC) $(7,600 \pm 1,030 N=5)$ comparativement à (T) $(14,40 \pm 1,166 N=5)$.

Au jour 14 les résultats montrent un nombre de redressement supérieur du lot (FC) face au témoin (T) avec une moyenne $(16,80 \pm 1,960 N=5)$ et $(14,60 \pm 1,720 N=5)$. Sans aucune signification ($p > 0.05$).

Bien qu'une différence significative ($p < 0.05$) des lots(CC) du J7 et (CC) du J14 et une différence significative ($p < 0.05$) entre les deux moyenne $(9,200 \pm 1,020 N=5)$ et $(13,80 \pm 1,463 N=5)$.et une différence très significative ($p < 0.01$) entre le lot (FC) J7 et (FC) j14 avec une moyenne respective de $(7,600 \pm 1,030 N=5)$, $(16,80 \pm 1,960 N=5)$.

• Femelles

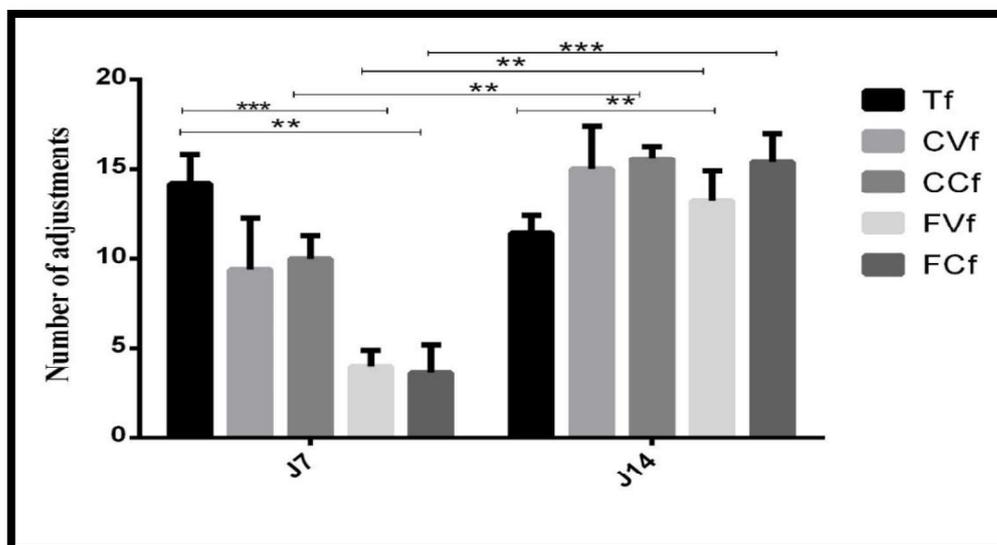


Figure 15 : Nombre de redressement des rattes témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Au 7eme jour on remarque une diminution tres hautement significative ($p < 0.001$) entre le lot (FVf) et (Tf) avec une moyenne de $(4,000 \pm 0,8944 \text{ N}=5)$ et $(14,20 \pm 1,655 \text{ N}=5)$ ainsi une diminution très significative ($p < 0.01$) du lot (FCf) $(3,600 \pm 1,600 \text{ N}=5)$ comparativement à (Tf) $(14,20 \pm 1,655 \text{ N}=5)$.

Au jour 14 les résultats montrent une absence de signification ($p > 0.05$) entre le lot (FCf) face au témoin (Tf) avec une moyenne $(15,40 \pm 1,600 \text{ N}=5)$ et $(11,40 \pm 1,030 \text{ N}=5)$. Bien qu'une différence significative ($p < 0.05$) du lot (CC) $(15,60 \pm 0,6782 \text{ N}=5)$ par rapport au (Tf) $(11,40 \pm 1,030 \text{ N}=5)$.

Une différence très significative ($p < 0.01$) entre les deux moyenne $(4,000 \pm 0,8944 \text{ N}=5)$ et $(13,20 \pm 1,715 \text{ N}=5)$ des lots (FVf) J7 et (FVf) J14 successivement .et une différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre le lot (FCf) J7 et (FCf) j14 avec une moyenne respective de $(3,600 \pm 1,600 \text{ N}=5)$, $(15,40 \pm 1,600 \text{ N}=5)$.

3-2-3 Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert

Les figures révèlent le temps passé dans les deux zones du dispositif spécifique du test du champ ouvert en 2 sessions J7 et J14

- Males

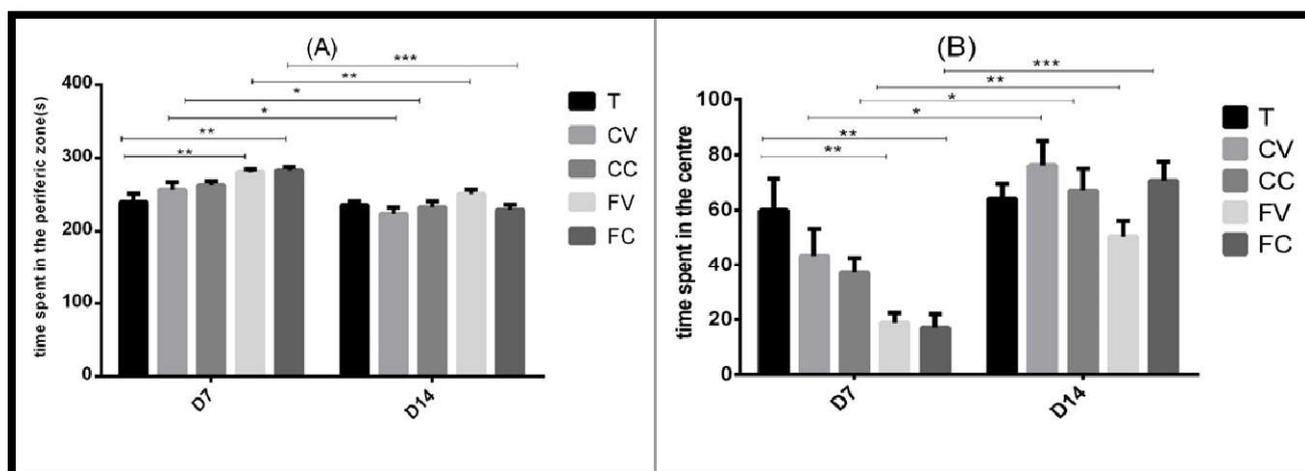


Figure 16 : Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (16) révèle le temps passé dans les deux zones du dispositif spécifique du test du champ ouvert en 2 sessions J7 et J14

L'illustration A : présente le temps passé dans la zone périphérique, a J7 les résultats montre une augmentation très significative ($p < 0.01$) des deux lots (FV) et (FC) avec une moyenne de ($281,2 \pm 3,652$ N=5) et ($283,0 \pm 5,030$ N=5) comparativement au témoin (T) ($240,0 \pm 11,32$ N=5).

A j14 une absence de signification entre les lots. Bien qu'une différence très significative ($p < 0.01$) entre les deux sessions du même lot FV (J7) et FV (J14) avec une moyennes ($281,2 \pm 3,652$ N=5) et ($250,8 \pm 5,978$ N=5) ainsi pour le lot traité a la curcumine (FC) J7 ($283,0 \pm 5,030$ N=5) et (FC) J14 ($229,4 \pm 6,918$ N=5) une diminution très hautement significative ($p < 0.001$).

L'illustration B : présente le temps passé dans la zone central les résultats vont être contraste avec ceux de la zone périphérique en remarquant une différence hautement significative ($p < 0.01$) inférieure des deux lots (FV) ($18,80 \pm 3,652$ N=5) et (FC) ($17,00 \pm 5,030$ N=5) face

au témoin(T) ($60,00 \pm 11,32$ N=5). Pareillement une absence de signification entre les lots à J14.

Une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) du lot (FC) J7 et (FC) J14 avec une moyenne respective de ($17,00 \pm 5,030$ N=5) et ($70,60 \pm 6,918$ N=5).

• Femelles

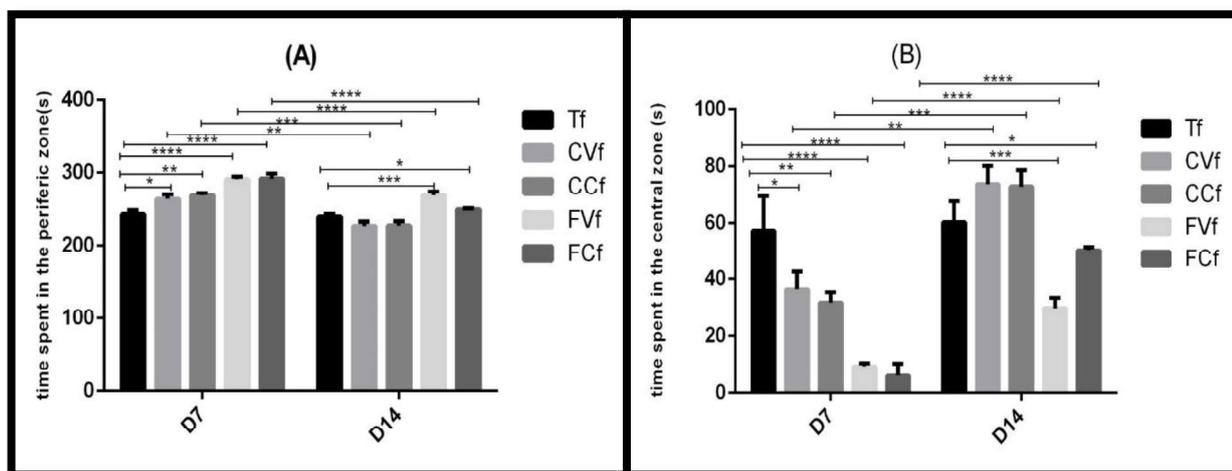


Figure 17 : Temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale du champ ouvert des lots : témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (17) révèle le temps passé dans les deux zones du dispositif spécifique du test du champ ouvert en 2 sessions J7 et J14

L'illustration A : présente le temps passé dans la zone périphérique, à J7 les résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) des deux lots (FVf) et (FCf) avec une moyenne de ($284,2 \pm 2,311$ N=5) et ($281,2 \pm 3,184$ N=5) comparativement au témoin (T) ($246,0 \pm 5,486$ N=5).

À J14 une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) du lot (FVf) ($252,4 \pm 6,860$ N=5) face au témoin (Tf) ($250,4 \pm 6,185$ N=5). Ainsi une augmentation significative $p < 0.05$ du lot (FCf) ($234,8 \pm 4,042$ N=5) comparativement au (Tf) ($250,4 \pm 6,185$ N=5).

Bien qu'une différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre les deux sessions du même lot FVf(J7) et FVf(J14) avec une moyennes ($284,2 \pm 2,311$ N=5) et ($252,4 \pm 6,860$ N=5) ainsi

pour le lot traité à la curcumine (FCf) J7 ($281,2 \pm 3,184$ N=5) et (FCf) ($234,8 \pm 4,042$ N=5) une diminution très hautement significative ($p < 0.001$).

L'illustration B : présente le temps passé dans la zone central les résultats vont être contraste avec ceux de la zone périphérique en remarquant une différence très hautement significative ($p < 0.001$) inférieure des deux lots (FVf) ($15,80 \pm 2,311$ N=5) et (FCf) ($18,80 \pm 3,184$ N=5) face au témoin(T) ($54,00 \pm 5,486$ N=5).

Pareillement une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du lot(FVf) ($47,60 \pm 6,860$ N=5) et diminution significative ($p < 0.05$) du lot (FCf) ($65,20 \pm 4,042$ N=5) comparativement au témoin (Tf) ($49,60 \pm 6,185$ N=5)J14.

Une différence très hautement significative ($p < 0.001$) du lot (FCf) J7 et (FCf) J14 avec une moyenne respective de ($18,80 \pm 3,184$ N=5) et ($65,20 \pm 4,042$ N=5).

3-3 Variation des paramètres de l'Elevated plus-maze test

- Males

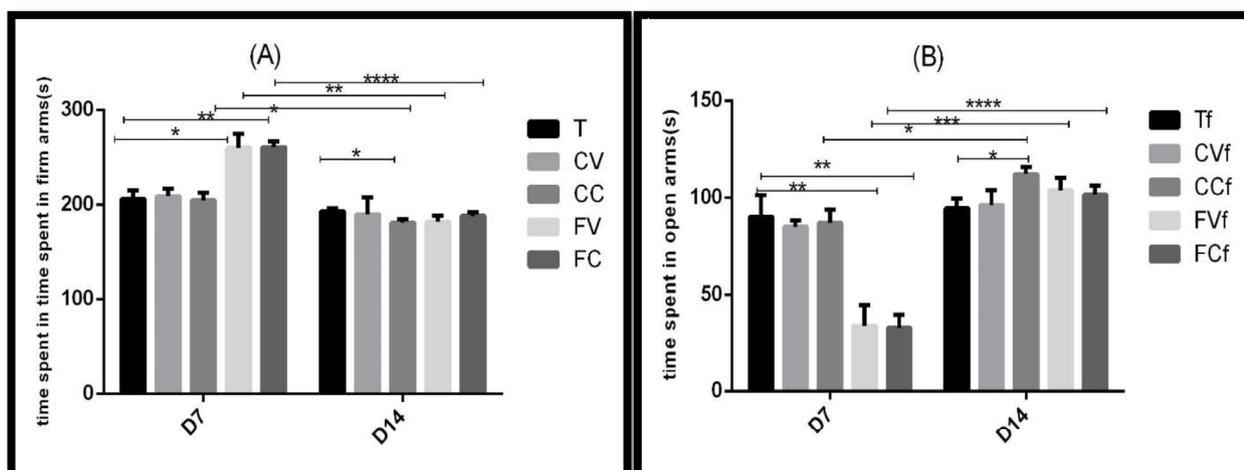


Figure 18 : Temps passés dans les bras fermés et les bras ouverts l'Elevated plus-maze test, les rats des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

L'illustration (A) présente le temps passé dans les bras fermés l'illustration(B) présente le temps passé dans les bras ouverts des rats males dans l'Elevated plus-maze test.

Au jour 7 Le comportement des rats du lot (FC) ($260,8 \pm 5,739$ N=5) a montré essentiellement une élévation très significative ($p < 0.01$) du temps passé dans les bras fermés (illustration A) du

labyrinthe face au témoin (T) ($206,2 \pm 9,276$ N=5) avec une diminution très considérable du temps passé dans les bras ouverts du lot(FC) ($32,60 \pm 6,470$ N=5) comparativement au témoin. T ($90,20 \pm 11,21$ N=5) (illustration B).

A j14 le graphe illustre l'existence d'une différence significative ($p < 0.05$) entre le lot traité à la curcumine (CC) ($181,0 \pm 3,633$ N=5) et le témoin qui se présente par une diminution avec la moyenne de(T) ($193,2 \pm 3,040$ N=5) dans les bras fermés et une augmentation avec une moyenne de ($87,00 \pm 6,870$ N=5) dans les bras ouverts, par rapport à (T) ($90,20 \pm 11,21$ N=5).

Ces mesures ont été Significativement améliorées chez les rats traités par le formaldéhyde et la curcumine chez les lots (FC) j7 et (FC) j14 par une différence très hautement significative ($p < 0.001$) inférieur dans les bras fermé FCj7 ($260,8 \pm 5,739$ N=5) et fcj14 ($188,0 \pm 4,195$ N=5) et supérieur dans les bras ouvert (FC) j7 ($32,60 \pm 6,470$ N=5) et FC j14 ($101,6 \pm 4,812$ N=5).

• Femelles

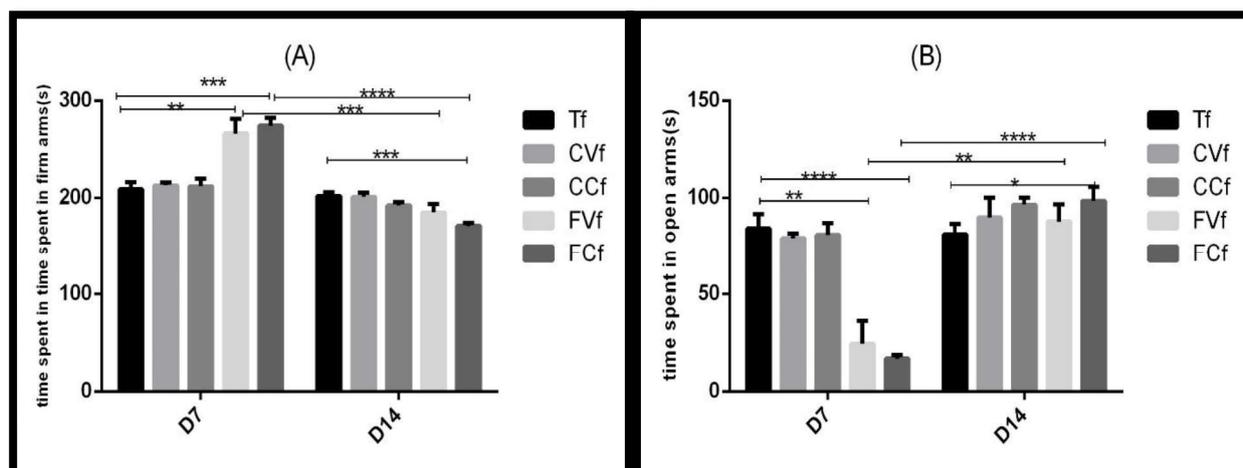


Figure 19 : Temps passés dans les bras fermés et les bras ouverts l' Elevated plus-maze test, les rattes des lots : témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

L'illustration (A) présente le temps passé dans les bras fermés l'illustration(B) presente le temps passé dans les bras ouverts des rattes femelles dans l' Elevated plus-maze test.

Au jour 7 la figures (A) illustres une élévation très hautement significative ($p < 0.001$) du lot traité avec du formol puis de la curcumine (FCf) ($281,2 \pm 3,184$ N=5) du temps passé dans les bras fermés du labyrinthe face au témoin (Tf) ($246,0 \pm 5,486$ N=5) et une diminution très

considérable du temps passé dans les bras ouverts(FCf) ($18,80 \pm 3,184$ N=5) comparativement au témoin. (Tf) ($54,00 \pm 5,486$ N=5) dans l'illustration (B).

A j14 le graphe illustre l'existence d'une différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre le lot (FCf) ($234,8 \pm 4,042$ N=5) et le témoin(Tf) ($281,2 \pm 3,184$ N=5) qui se présente par une diminution Dans les bras fermés. Une augmentation significative ($p < 0.05$) avec une moyenne de ($65,20 \pm 4,042$ N=5) dans les bras ouverts comparativement au témoin (Tf) ($49,60 \pm 6,185$ N=5).

Ces mesures ont été Significativement améliorées chez les rats traités par le formaldéhyde et la curcumine chez les lots (FCf) j7 $281,2 \pm 3,184$ N=5 et (FCf) j14 $234,8 \pm 4,042$ N=5 par une différence très hautement significative ($p < 0.001$) inférieur dans les bras fermé et supérieur dans les bras ouvert (FCf) ($18,80 \pm 3,184$ N=5) et FC fj14 ($65,20 \pm 4,042$ N=5).

3-4 Variation des paramètres du test de la reconnaissance d'objets

- Males

a- Objet familier

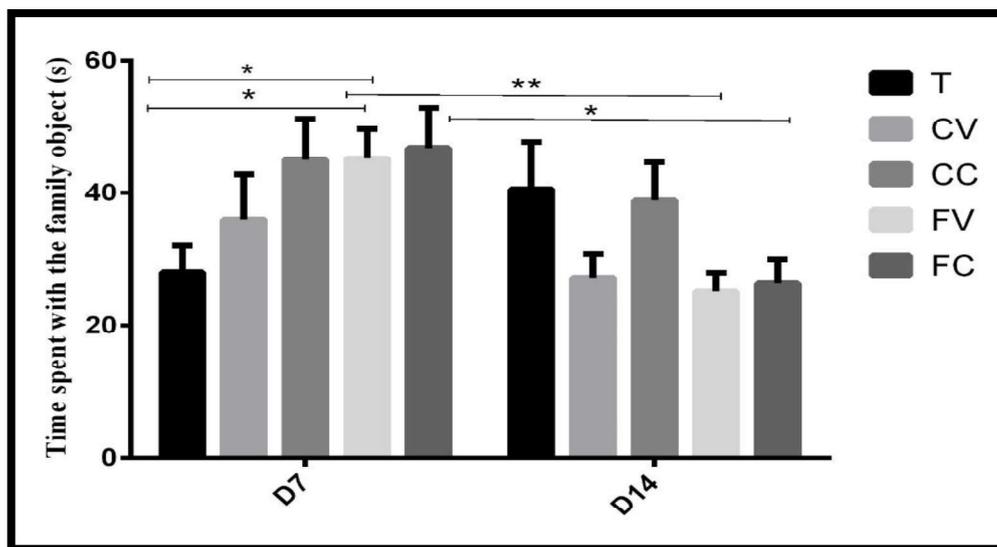


Figure 20 : Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet familier) chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (20) montre clairement une différence entre les moyennes du temps passé avec l'objet familier en 2 sessions qui se présente par j7 et j14.dont on a remarqué une différence

significative ($p < 0.05$) supérieur des lots (FV) ($45,20 \pm 4,488$ N=5) et le lot (FC) ($46,80 \pm 6,111$ N=5) par rapport au lot (T) ($28,00 \pm 4,074$ N=5) de la première session.

Pour La deuxième session (j14) du test on remarque une diminution non significative ($p > 0.05$) du lot (FV) ($25,20 \pm 2,746$ N=5) et du lot (FC) ($26,40 \pm 3,586$ N=5) comparativement avec le lot (T) avec une moyenne de ($40,60 \pm 7,132$ N=5). Après avoir fait une comparaison entre les 2 sessions on a observé principalement une moyenne du temps passé a exploré l'objet dans le dispositif a une différence très significative ($p < 0.01$) entre le lot (FV) j7 et (FV) j14 avec une moyenne respective de ($45,20 \pm 4,488$ N=5) et ($25,20 \pm 2,746$ N=5) et une différence significative ($p < 0.05$) entre les lots (FC) j7 et (FC) j14 de ($46,80 \pm 6,111$ N=5) et ($26,40 \pm 3,586$ N=5).

b- Objet nouveau

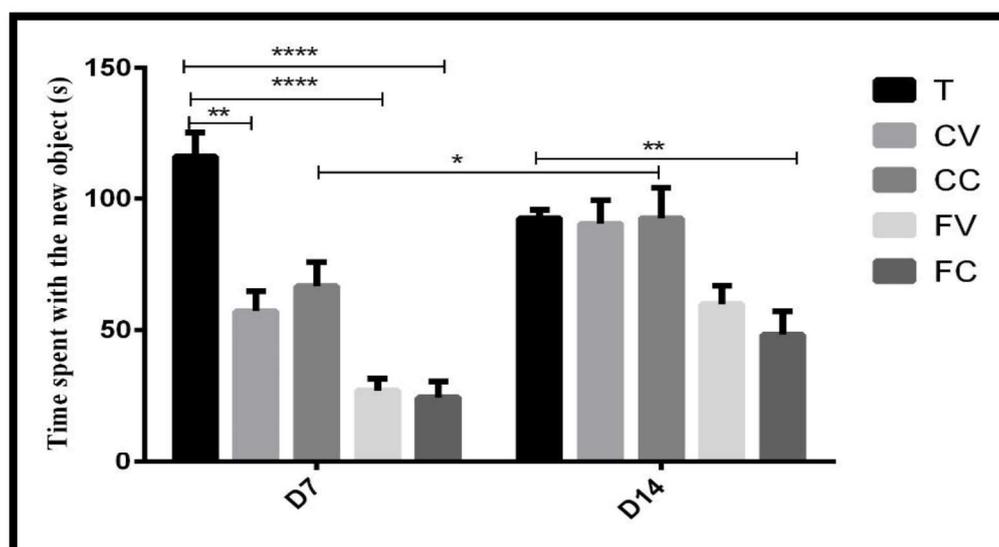


Figure 21 : Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet nouveau) chez les rats des lots, témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (21) révèle des différences significatives entre les moyennes du temps passé avec le nouvel objet des 5 lots durant les 2 sessions j7 et j14. dont nos résultats ont souligné sur une différence très hautement significative ($p < 0.001$) chez les lots (FV) et(FC) d'une moyenne de ($27,20 \pm 4,465$ N=5) et ($24,60 \pm 5,862$ N=5) inférieure par rapport à (T) de ($116,4 \pm 9,108$ N=5) de j7. De la même session une diminution significative ($p < 0.05$) du lot (CV) ($57,00 \pm 8,112$ N=5) comparativement avec le lot (T) ($116,4 \pm 9,108$ N=5).

Les différences des moyennes du temps passé avec le nouvel objet dans le dispositif sont très significatives ($p < 0.01$) au j14 chez le lot(FC) ($48,20 \pm 8,766$ N=5) inférieur par rapport au (T) ($92,60 \pm 3,140$ N=5). La signification entre le lots (CV) des différentes sessions inférieur du j7 et supérieur du j14 se présente par une différence significative ($p < 0.05$) avec une moyenne perspective a ($57,00 \pm 8,112$ N=5) et ($90,60 \pm 8,727$ N=5).

- Femelles

a- Objet familier

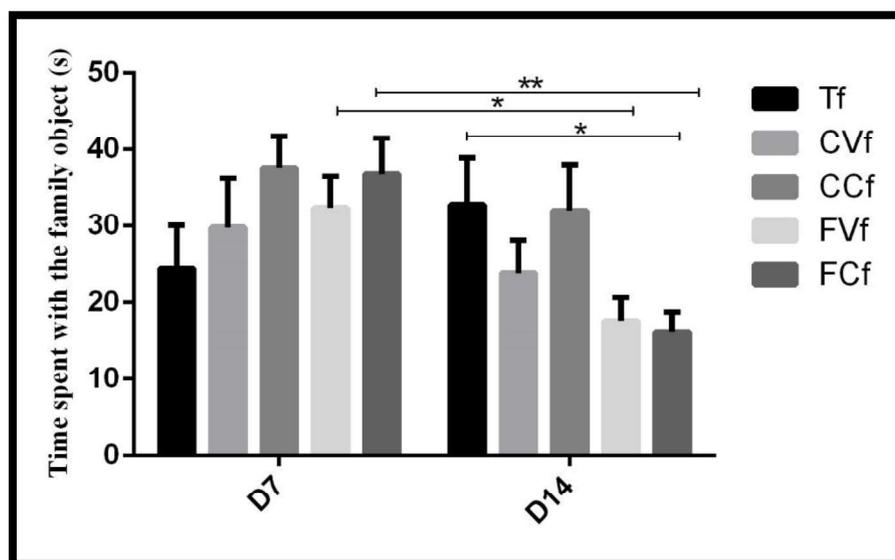


Figure 22 : Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet familier) chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (22) montre une différence entre les moyennes du temps passé avec l'objet familier en 2 sessions qui se présente par j7 et j14.

On a remarqué une absence de signification ($p > 0.05$) entre les lots dans les premières sessions et Pour La deuxième session (j14) du test on remarque une diminution significative ($p < 0.05$) du lot (FCf) ($16,20 \pm 2,518$ N=5) comparativement avec le lot (Tf) avec une moyenne de ($36,80 \pm 4,673$ N=5).

Les rats du lot (FV) j7 ($32,40 \pm 4,106$ N=5) présente une diminution significative ($p < 0.05$) comparativement avec le lot (FV) j14 ($17,60 \pm 3,043$ N=5) ainsi une diminution très

significative ($p < 0.01$) existe entre le lot (FC) j7 et le lot (FC) j14 avec une moyenne respectivement de ($36,80 \pm 4,673$ N=5) et ($16,20 \pm 2,518$ N=5).

b- Objet nouveau

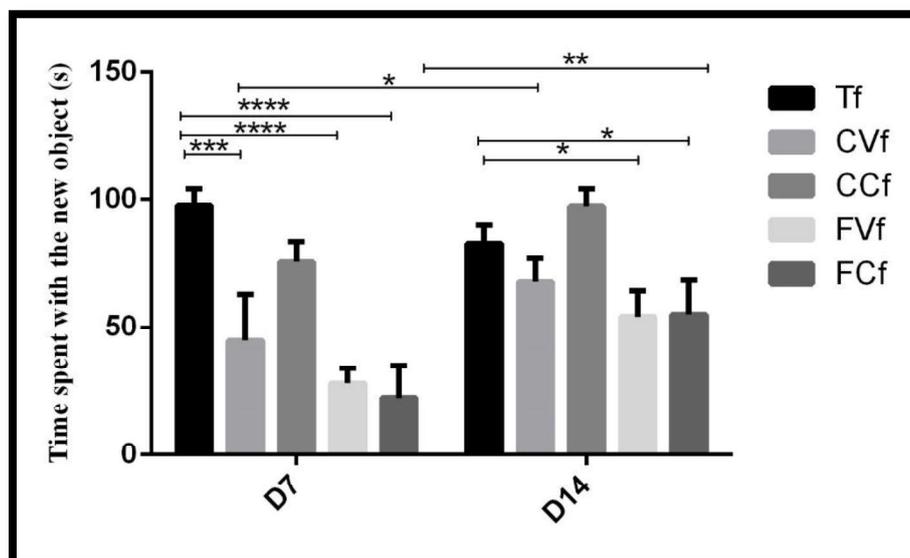


Figure 23 : Variation des paramètres de reconnaissance d'objet (objet nouveau) chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (23) révèle des différences significatives entre les moyennes du temps passé avec le nouvel objet des 5 lots durant les 2 sessions j7 et j14.

Nos résultats ont souligné sur une différence très hautement significative ($p < 0.001$). Chez les lots (FVf) et (FCf) d'une moyenne de ($28,00 \pm 6,107$ N=5) et ($22,40 \pm 5,636$ N=5) inférieur par rapport à (Tf) de ($97,80 \pm 6,499$ N=5) de j7.

De la même session une diminution très hautement significative ($p < 0.001$). Du lot (CVf) ($44,80 \pm 8,059$ N=5) comparativement avec le lot (Tf) ($97,80 \pm 6,499$ N=5).

Les différences des moyennes du temps passé avec le nouvel objet dans le dispositif sont significatives ($p < 0.05$) au j14 chez le lot (FCf) ($55,00 \pm 6,066$ N=5) inférieur par rapport au (Tf) ($82,80 \pm 7,102$ N=5). La signification entre les lots (FCf) des différentes sessions inférieur du j7 et supérieur du j14 se présente par une différence très significative ($p < 0.01$) avec une moyenne perspective a) ($22,40 \pm 5,636$ N=5) et ($55,00 \pm 6,066$ N=5).

3-5 Variation des paramètres du test de la boîte claire et obscure

- Males

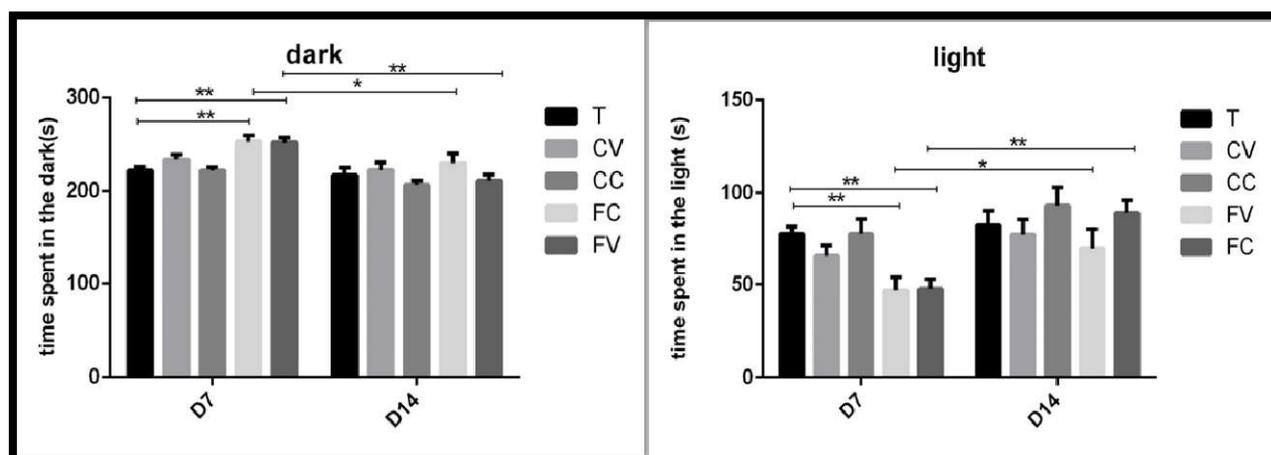


Figure 24 : Temps passés dans la boîte claire / obscure des lots : témoins (T), contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (24) nous démontre le temps passé des rats dans chaque compartiment de la boîte claire et obscure en 2 session J7 et J14 dont l'illustration (dark) représente le temps passé dans le compartiment obscur et (light) représente le temps passé dans le compartiment clair.

L'illustration dark : à J7 les lots (FV) et (FC) passe plus de temps dans les compartiments obscurs avec une différence très significative ($p < 0.01$) par rapport au lot (T) avec une moyennes (253,0 ± 6,950 N=5) et (252,2 ± 5,210 N=5) comparativement à (222,2 ± 3,839 N=5).

Au J14 une absence d'une signification ($p > 0.05$) entre les lots (FV) et(FC) avec une moyenne (229,8 ± 10,36 N=5) (211,0 ± 6,957 N=5). Comparativement à (T) (217,4 ± 7,763 N=5).

Par contre entre la période de J7 et J14 on a remarqué une différence significative ($p < 0.05$) entre le lot (FV)7 et le lot (FV)J14 avec une moyenne de (253,0 ± 6,950 N=5) et (229,8 ± 10,36 N=5) et une autre différence très significative ($p < 0.01$) entre le (FC)J7 et le (fC)J14 avec une moyenne de (252,2 ± 5,210 N=5) et (211,0 ± 6,957 N=5).

L'illustration light : à J7 une diminution très significative du temps passées dans le compartiment clair des lots (FV) (47,00 ± 6,950 N=5) et (FC) (47,80 ± 5,210 N=5) comparativement à (T) (77,80 ± 3,839 N=5).

A J14, une absence des significations entre les lots (FV) ($70,20 \pm 10,36$ N=5) et (FC) ($89,00 \pm 6,957$ N=5) comparativement à (T) ($82,60 \pm 7,763$ N=5) et une existence d'une différence significative entre (FV) ($47,00 \pm 6,950$ N=5) J7 ET (FV) ($70,20 \pm 10,36$ N=5) J14 et une différence très significative entre (FC) ($47,80 \pm 5,210$ N=5) J7 et (FC) ($89,00 \pm 6,957$ N=5) J14.

• Femelles

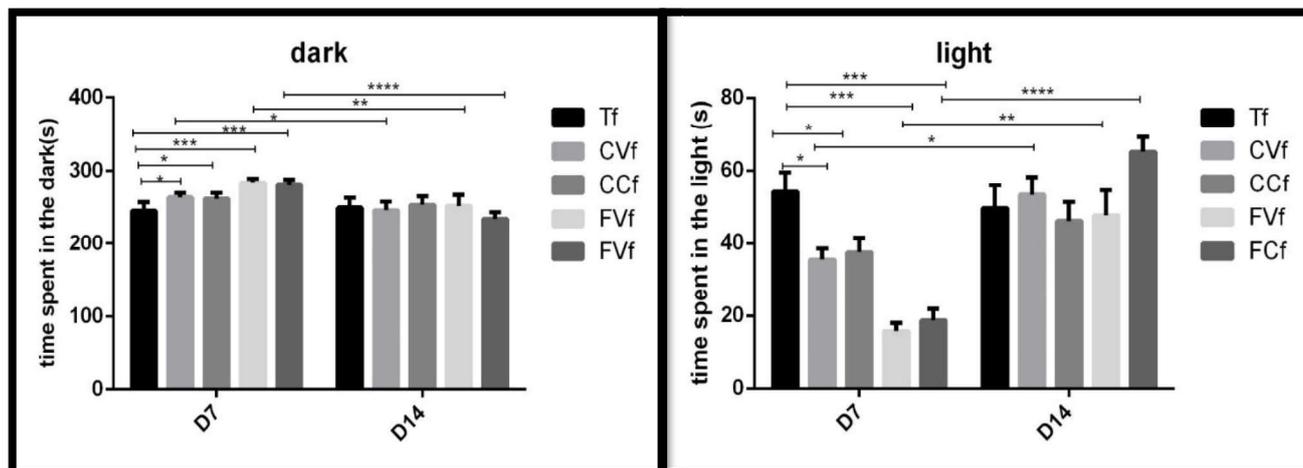


Figure 25 : Temps passés dans la boîte claire / obscure des rattes des lots, témoins (Tf), contrôle véhicule (CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

La figure (25) nous démontre le temps passé des rattes femelles dans chaque compartiment de la boîte claire et obscure en 2 sessions J7 et J14 dont l'illustration (dark) représente le temps passé dans le compartiment obscur et (light) représente le temps passé dans le compartiment clair.

L'illustration (dark) démontre une différence significative ($p < 0.05$) des lots (CVf) ($264,4 \pm 2,943$ N=5) et (CCf) ($262,4 \pm 3,789$ N=5) à J7 comparativement au (Tf) ($246,0 \pm 5,486$ N=5) et une différence très hautement significative des lots (FVf) ($284,2 \pm 2,311$ N=5) et (FCf) ($281,2 \pm 3,184$ N=5) face au témoin (Tf) ($246,0 \pm 5,486$ N=5).

Au J14 une absence d'une signification ($p > 0.05$) entre les lots par rapport au (Tf)

Par contre entre la période de J7 et J14 on a remarqué une différence très significative ($p < 0.01$) entre le lot (FVf) J7 et le lot (FVf) J14 avec une moyenne de ($284,2 \pm 2,311$ N=5) et ($252,4 \pm 6,860$ N=5) et une autre différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre le (FCf) J7 et le (FCf) J14 avec une moyenne de ($281,2 \pm 3,184$ N=5) et ($234,8 \pm 4,042$ N=5).

L'illustration (light) : à J7 une diminution très hautement significative ($p < 0.001$) du temps passé dans le compartiment clair des lots (FVf) ($15,80 \pm 2,311$ N=5) et (FCf) ($18,80 \pm 3,184$ N=5) comparativement à (Tf) ($54,00 \pm 5,486$ N=5).

A J14, une absence des significations entre les lots comparativement à (Tf).

Une différence très significative ($p < 0.01$) entre (FVf) ($15,80 \pm 2,311$ N=5) J7 ET (FVf) ($47,60 \pm 6,860$ N=5) J14 et une différence très hautement significative ($p < 0.001$) entre (FCf) ($18,80 \pm 3,184$ N=5) J7 et (FCf) ($65,20 \pm 4,042$ N=5) J14.

3-6 Variations des Paramètres biochimique

3-6-1 Glycémie

Les figures montrent le taux de la glycémie (exprimé en g /l) qui a été mesuré au 15^{ème} jour chez les cinq lots des rats.

- Males

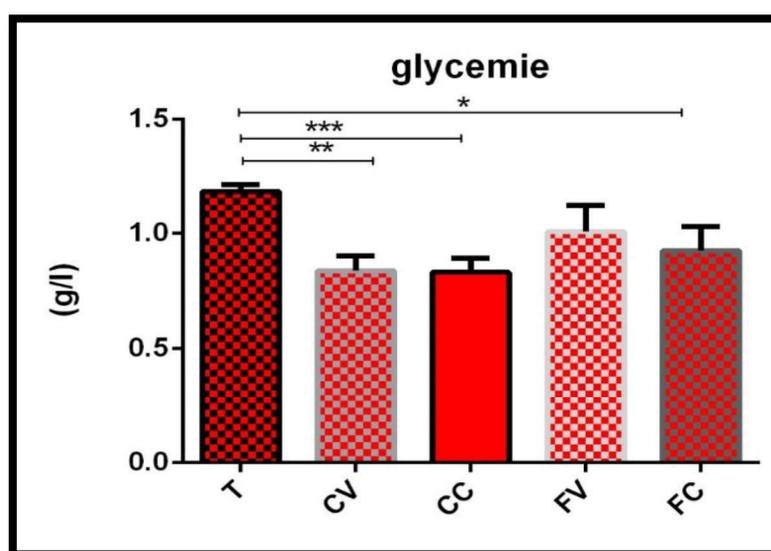


Figure 26 : Variation de la glycémie chez les rats des lots, témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Les résultats ont montré que le lot traité au formaldéhyde (FV) ne présente aucune signification avec le lot (T) avec une moyenne ($1,008 \pm 0,1196$ N=5) et ($1,188 \pm 0,02905$ N=5) respectivement.

Après traitement à l'antioxydant on observe une diminution significative du lot (FC) avec une moyenne de $(0,9260 \pm 0,1047 N=5)$ en comparaison avec lot témoin (T) $(1,188 \pm 0,02905 N=5)$.

- Femelles

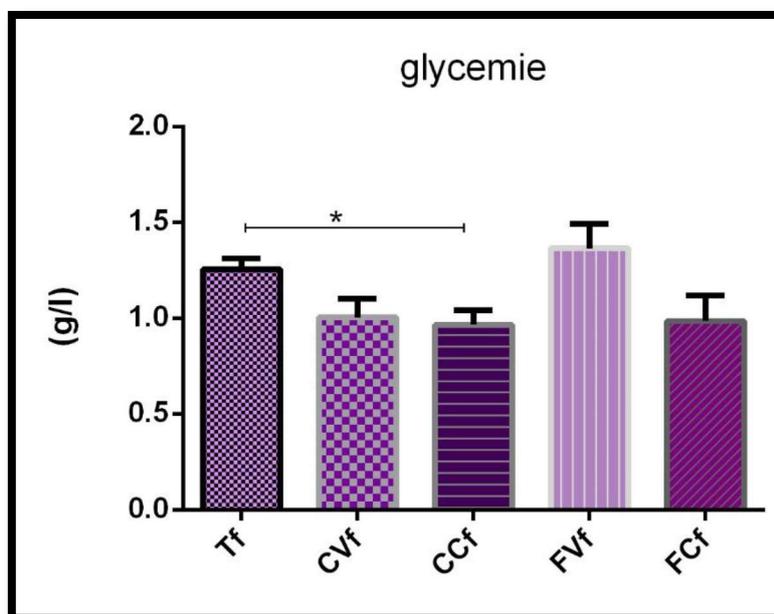


Figure 27 : Variation de la glycémie chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Les résultats ont montré une différence significative ($p < 0.05$) du lot traité qu'à la curcumine (CCf) $(0,9660 \pm 0,07541 N=5)$ comparativement au (Tf) $(1,256 \pm 0,05474 N=5)$.

Après traitement à l'antioxydant on observe une diminution non significative ($p > 0.05$) du lot (FCf) avec une moyenne de $(0,9860 \pm 0,1334 N=5)$ en comparaison avec lot témoin (Tf) $(1,256 \pm 0,05474 N=5)$.

3-6-2 Cholestérol

Les figures montrent le taux du cholestérol (exprimé en g /l) qui a été mesuré au 15 ème jour chez les cinq lots des rats de chaque sexe.

- Males

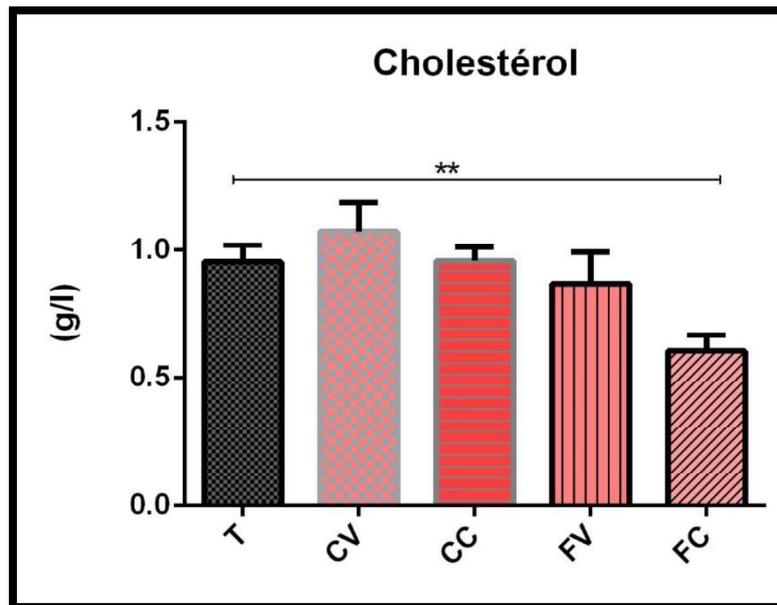


Figure 28 : Variation du cholestérol chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule(FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Les résultats montrent clairement l'existence d'une seule signification qui se présente par un taux inférieur très significative du lot traité par le formaldéhyde puis la curcumine avec une moyenne de $(0,6040 \pm 0,06423 \text{ N}=5)$ comparativement aux rats témoins (T) $(0,9540 \pm 0,06660 \text{ N}=5)$.

• Femelles

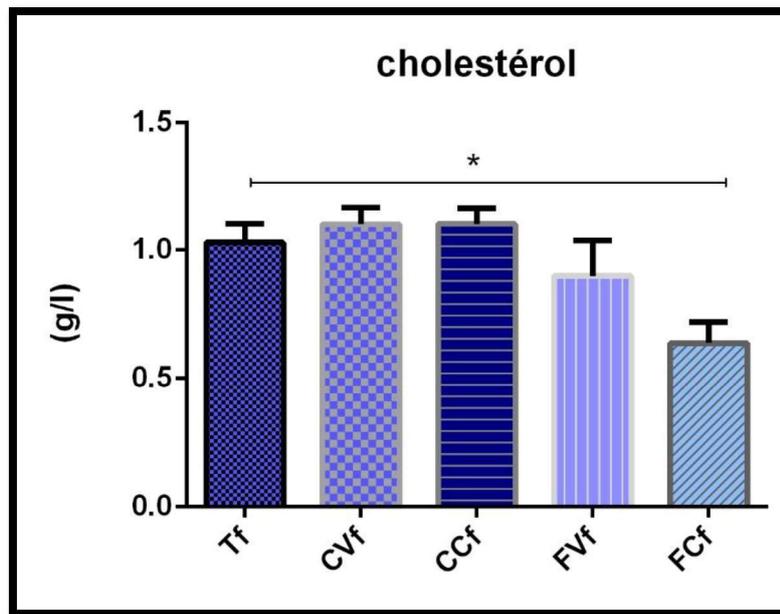


Figure 29 : Variation du cholestérol chez les rattes des lots,témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule(FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Les résultats montrent clairement l'existence d'une seule signification ($p < 0.05$) qui se présente par un taux inférieur très significative du lot traité par le formaldéhyde puis la curcumine avec une moyenne de (FCf) ($0,6380 \pm 0,08139$ N=5) comparativement aux rats témoins (T) ($1,030 \pm 0,03209$ N=5).

3-6-3 Triglycéride

Les figures montrent le taux du triglycéride (exprimé en g /l) qui a été mesuré au 15 éme jour chez les cinq lots des rats de chaque sexe.

• Males

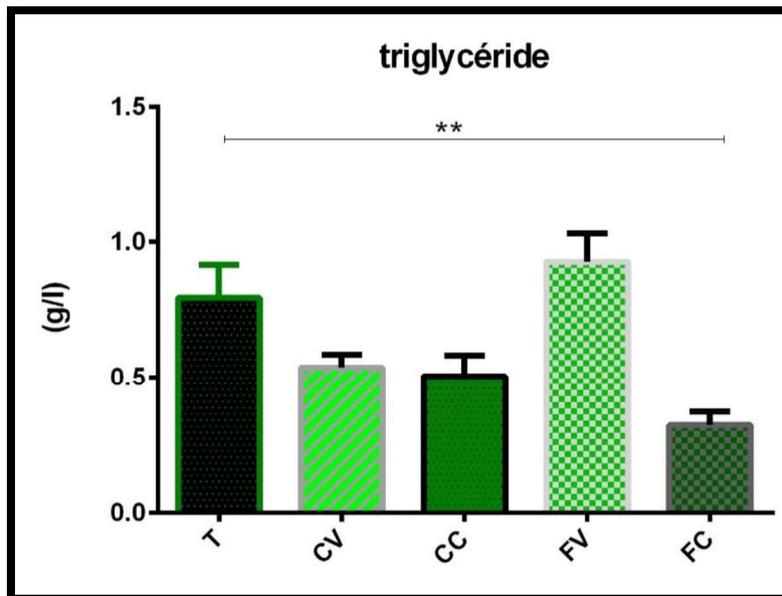


Figure 30 : Variation du triglycéride chez les rats témoins (T), les rats des lots : contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Le graphe montre une différence très significative qui se présente par une diminution entre le lot FC et le lot témoin au 15^{ème} jour avec une moyenne de $(0,3220 \pm 0,04862 N=5)$ et $(0,7940 \pm 0,1211 N=5)$.

• Femelles

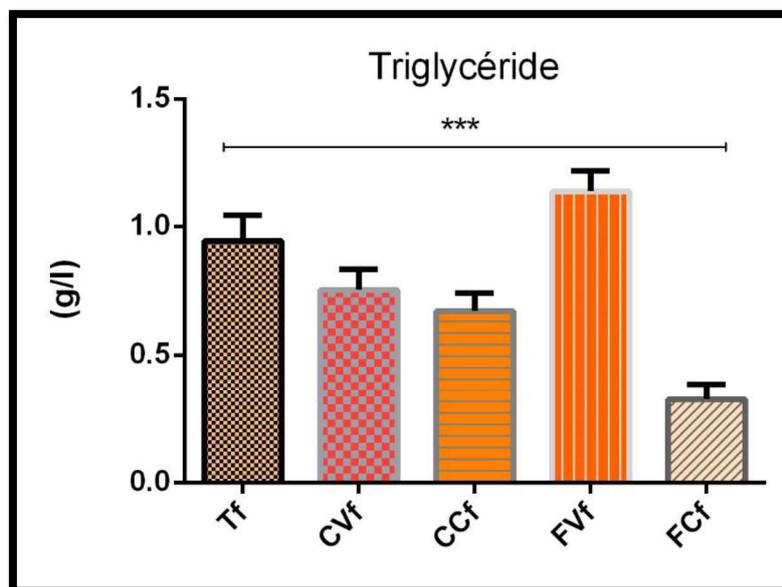


Figure 31 : Variation du triglycéride chez les rattes des lots, témoins (Tf), les rats des lots : contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

L'illustration montre une différence très hautement significative inférieur ($p < 0.001$) entre le lot (FCf) et le lot témoin (Tf) au 15^{ème} jour avec une moyenne de $(0,3240 \pm 0,06282 N=5)$ et $(0,9440 \pm 0,1004 N=5)$.

3-7 Variation du paramètre hormonal l'ACTH

Les figures montrent le taux d'ACTH (exprimé en mg /ml) qui a été mesuré au 15^{ème} jour chez les cinq lots des rats de chaque sexe.

- Males

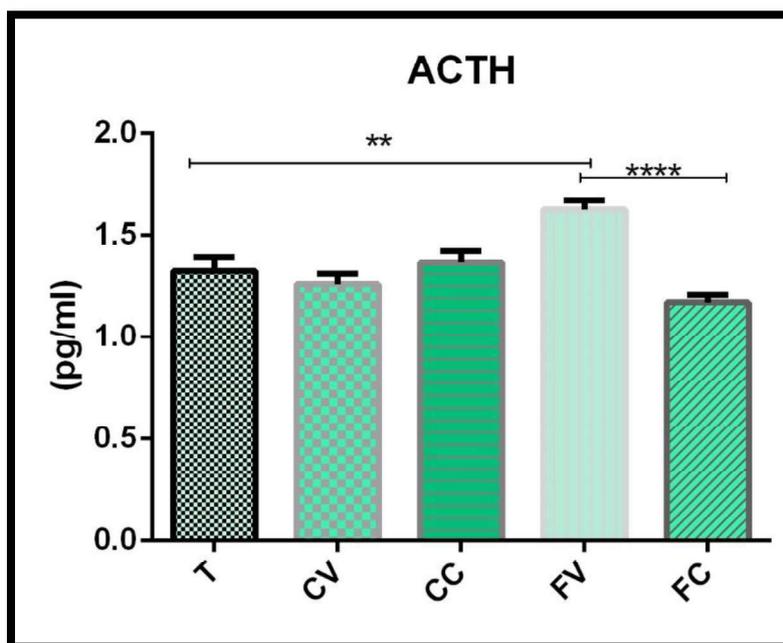


Figure 32 : Variation des taux plasmatiques d'ACTH chez les rats des lots, témoins (T) contrôle véhicule(CV), contrôle curcumine (CC), formaldéhyde véhicule (FV), et formaldéhyde curcumine (FC). Les résultats sont exprimés en moyenne± SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

L'illustration met en évidence sur une augmentation très significative ($p < 0.01$) du taux D'ACTH dans le lot (FV) avec une moyenne de $(1,626 \pm 0,04445 N=5)$ comparativement au (T) $(1,324 \pm 0,06713 N=5)$.

On a quand même remarqué une diminution qui se présente par une signification très hautement significative ($p < 0.001$) entre le lot (FV) ($1,626 \pm 0,04445$ N=5) (FC) ($1,170 \pm 0,03768$ N=5) le premier traité par le formol puis le véhicule et le second par le formol puis la curcumine.

- Femelles

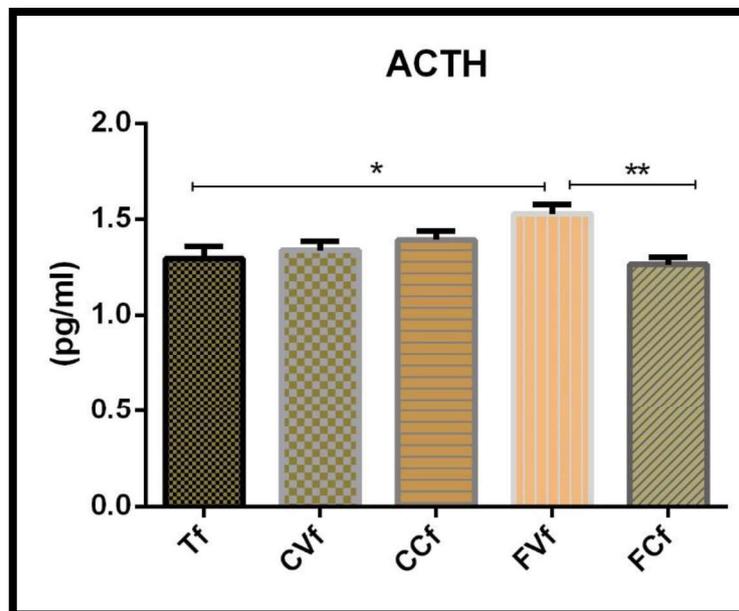


Figure 33 : Variation des taux plasmatiques d'ACTH chez les rattes des lots, témoins (Tf), contrôle véhicule(CVf), contrôle curcumine (CCf), formaldéhyde véhicule (FVf), et formaldéhyde curcumine (FCf). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.

Ns. (Différence non significative $p > 0.05$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Le graphe illustre une augmentation significative ($p < 0.05$) du taux d'ACTH dans le lot (FVf) avec une moyenne de ($1,528 \pm 0,04964$ N=5) comparativement au (Tf) ($1,294 \pm 0,06501$ N=5).

On constate également une diminution qui se présente par une signification très significative ($p < 0.01$) entre le lot (FVf) ($1,528 \pm 0,04964$ N=5) (FCf) ($1,264 \pm 0,03696$ N=5) le deux traité par le formol puis le premier par le véhicule et le second par la curcumine.



DISCUSSION

4- DISCUSSION

La curcumine, un polyphénolique naturel, composé abondant dans le rhizome de *Curcuma longa* L. (Mythri et Bharat, 2012) est généralement utilisé en phytothérapie indienne et chinoise, et est généralement connue pour être non toxique (Gupta et al, 2012). Beaucoup des études ont rapporté l'efficacité de la curcumine en tant qu'anti-inflammatoire anticancéreux, antimutagène, antibactérien, ainsi qu'une molécule antioxydante puissante (Mythri et Bharath, 2012; Esatbeyoglu et al, 2012; Gupta et al, 2013; Maheshwari et al, 2006; Miquel et al, 2002; Singh et al, 2010). D'autres ont également signalé son effet antidépresseur et la capacité à traiter, le stress et l'anxiété (Benammi et al., 2014; Kulkarni et al., 2009; Seo et al., 2015). Cependant, à ce jour est connue sur les effets anxiolytiques de cette épice au pres des facteurs anxiogènes examine sa capacité potentielle contrer les résultats physiopathologiques de l'exposition au formaldéhydes.

Les résultats de notre expérimentation suggèrent que l'administration du formaldéhyde comme agent stressant provoque une diminution de poids corporel par rapport à celle de témoin.

La diminution du poids corporel remarqué chez les rats mâles et femelles traitée par les formaldéhydes (FV) et (FC) peut être expliquée par la diminution de la prise alimentaire suite à l'intoxication par le formaldéhyde.

Nos résultats sont en accord avec les travaux de (Mahmoud A.I et Fenghour M, 2016) qui observe une diminution non significative du gain de poids chez les lots traités par FA, la combinaison (FA/GR150mg) et (FA/GR200mg) par rapport au lot témoins. D'autres résultats ont démontré que le FA a réduit le gain de poids des rattes femelles après avoir été soumis à une exposition péristaltique à l'AF (2 mg / kg / jour per os) (Merzoug L et Toumi ML 2017). Et une perte de poids considérable a été enregistré à Sprague-Dawley male rats exposés à une dose relativement faible d'AF ($5,27 \pm 0,24$ ppm) par inhalation, ce qui pourrait être due à un manque d'appétit (Aydin et al, 2015).

Par ailleurs, l'administration de la curcumine aux mêmes rats après 7 jours de l'injection du produit toxique a induit une augmentation de poids corporel des rats, comme certaines études ont montré que l'administration de la vitamine E et/ou la curcumine avec le Diazon a induit une amélioration de la consommation quotidienne d'aliment et une augmentation du gain de poids. Cette amélioration est due à l'effet protecteur de la vitamine E ainsi que de la curcumine contre la toxicité induite par les pesticides (Fetoui et al, 2008 ; Ismail et al, 2009 ; Sankar et al, 2010).

Ensuite on a souligné sur une perte de poids chez les rats contrôle administré par la curcumine précisément le lot (CC) ce qui explique peut-être une baisse du taux de cholestérol dans le sang. d'après (**Soni. KB et Kuttan. R ,1992**) la curcumine ayant tendance à faire baisser les taux de cholestérol sérique et des TG et des observations effectuées chez l'homme et sur l'animal (**Ejaz .A et al , 2009**) ont montré des associations inverses entre la supplémentation en curcumine et les concentrations de cholestérol sérique et de triglycérides. Dont on va le prouver dans les prochains résultats.

Un stress engendré par l'administration du formaldéhyde étant un produit très nocive a notre santé. En effet, certaines études ont mis en évidence le lien entre une exposition chronique au FA et les conséquences pathologiques en termes de cancers, d'effets tératogènes et de maladies neurodégénératives et vasculaires (**GULEC. M et al, 2006**) .Cependant la toxicité du FA a été largement sous-estimée parce qu'elle est rapidement métabolisée et éliminée de l'organisme.

Le stress influence aussi sur l'agressivité (**Barreto-Medeiros et al, 2007 ; Veenema and Neumann, 2007**) et il induit notamment une augmentation du niveau d'anxiété évalué dans le test du champ ouvert, permet d'évaluer l'état émotionnel de type anxieux ainsi que le niveau d'activité locomotrice et exploratoire de l'animal. L'expérience est basée sur le comportement aversif naturel de l'animal à l'égard des environnements découverts.

Ce test permet d'évaluer la réaction d'un animal vis – à – vis d'un environnement nouveau et spacieux. Il crée une situation de conflit entre la tendance naturelle de l'animal à explorer ce nouvel environnement et son aversion pour les espaces ouverts.

Le test de champ ouvert a été utilisé pour évaluer la locomotion et le comportement exploratoire des rats dans ce contexte 4 paramètres concernant le test du champ ouvert qui sont le nombre de redressement et la distance parcourue le temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale. Ont enregistré au 7^{eme} jour un nombre de redressement inférieur du lot (FC) et (FV) des rats injecté avec du formaldéhyde face au témoin (T). Pareillement pour les mêmes lots on remarque une diminution très significative du nombre des carreaux traversés toujours par rapport au témoin, les travaux fait par (**prut et belzung, 2003**). Expliquent qu'une réduction du nombre de cases traversées dans l'open Field, indique une diminution de l'activité motrice caractérisé d'un niveau d'anxiété plus élevé chez ces animaux ce qui montre l'intensité du produit toxique FA qui a provoqué un stress aigüe responsable de l'anxiété des rats.

Une sensibilisation comportementale s'est produite après l'injection de formaldéhyde aux souris pendant 7 jours, ce qui suggère une anxiété induit par le formaldéhyde(**Li et al, 2016**),

similaire a des études précédente qui suggère une Sensibilisation comportementale, irritation et anxiété faciles ont également été observés dans des essais sur des singes après que l'animal ait bu du méthanol à 3% pendant 3 mois (**Wang et al, 2017**).

Au jour 7 on a bien constaté que les rats injecté par le formaldéhyde passent plus de temps dans la zone périphérique et peu de temps dans les zones centrales. Ce qui explique que le formaldéhyde a bien joué le rôle d'un produit toxique stressant et excitant. une Exposition à différentes concentrations de FA a des souris affects l'activité locomotrice, le comportement dépressif et anxieux, et cognition d'une manière similaire à d'autres agresseurs chimiques (**Li.Y et al, 2016**).Ainsi une exposition de 2 ppm du FA a des rats pendant une semaine a considérablement réduit l'activité locomotrice dans l'open Field, (**Usanmaz et al, 2002**).

Ensuite on a remarqué une amélioration du comportement des rats après l'administration du produit antioxydant qui est la curcumine principalement dans le lot (FC).une expériences qui a était faite sur des rats en inversant un stress prolongée par le dysfonctionnement de la sérotonine (5-HT). A pour but d'examiné les effets de la curcumine sur les symptômes d'anxiété, Les rats ont reçu de la curcumine (20, 50 ou 100 mg / kg, i.p., une fois par jour) pendant 14 jours après l'exposition au Stress. L'administration du curcuma a considérablement augmenté le nombre de carreaux traversés de carreaux de la zones centrales que la zone périphérique lors du test du champ ouvert donc les rats sont moins anxieux (**Lee B & Lee H, 2018**).

Des études antérieures ont également mis en évidence que L'exposition à l'AF peut entraîner des troubles neurocomportementaux et troubles hémato-immunologiques. Par exemple, **Kilburn et al, (1985)** ont fourni preuves de certains signes de neurotoxicité tels que le manque de concentration, perte de mémoire, troubles du sommeil, troubles de l'équilibre, troubles de l'humeur et irritabilité chez les humains après exposition à l'AF par inhalation. Sinon, l'ingestion du FA était accompagnée de graves symptômes tels que léthargie, convulsions et perte de la conscience (**Burkhart et al, 1990**) Une faible exposition à l'AF a entraîné un comportement agité immédiat avec des incapacités motrices notables chez le rat (**Boja et al, 1985**).

Dans l'Elevated plus-maze test EPM deux paramètres ont été suivis qui sont le temps passés dans la zone périphérique et la zone centrale. Au jour 7 on a bien constaté que les rats injecté par le formaldéhyde passent plus de temps dans la zone périphérique et peu de temps dans les zones centrales tout comme dans l'open Field ce qui explique que l'administration du formaldéhyde a toujours joué les rôles d'un produit toxique provoquant des effets anxiolytiques. Dans De plus, des souris soumises à une exposition de 13 semaines à 40 ppm présentaient une

dyspnée et une ataxie (**Maronpot et al, 1986**). Un rapport récent a souligné l'apparition possible de l'anxiété et comportements de type dépression chez les souris exposées à de faibles doses d'AF inhalé pendant une semaine (**Li et al, 2016**).

Des données montrent que l'intoxication subchronique au Cu a produit un comportement évident de type anxiété, qui se traduit par un faible nombre de entrées et diminution du temps passé à bras ouverts (**Abbaoui et al, 2019**) Après traitement à la curcumine les résultats sont tout à fait en accord que le curcuma joue un rôle très importants pour soulager le stress et les symptômes de dépression (**Kulkarni et al, 2009 ; Haider, 2015**).

Avec le test de reconnaissance d'objet qui se repose sur la tendance des rongeurs à interagir davantage avec un objet nouvel qu'un familier donc c'est un test qui évalue la mémoire à court terme en testant la capacité de la souris à se rappeler d'un objet déjà rencontré (**leger et al, 2013**)

D'après les graphes réalisés en 2 catégories, une concerne l'ancien objet et l'autre le nouvel objet pour les deux sexes des mêmes lots. Pour les rats qui ont été traités par le formaldéhyde en premier temps ils avaient tendance d'explorer l'ancien objet que le nouvel ce qui explique que les rats sont dans un état dépressif qui provoque des perturbations de la mémoire. Ce qui était cohérent avec une étude dont des souris subit par inhalation une concentration de formaldéhyde de (2ppm) ont présenté des troubles cognitifs durant le test de reconnaissance d'objet (**Li et al, 2016**). Autre études d'analyse comportementale a montré que Administration orale de 15 mg kg⁻¹ de phtalate de diisodécyle (DIDP) combiné à l'inhalation de 1 mg m⁻³ FA a conduit à des troubles de la mémoire chez la souris. Les observations histopathologiques du cerveau de cette étude ont montré que les altérations pathologiques se situent dans hippocampes (**Ge et al, 2019**).

L'hippocampe joue un rôle important dans la consolidation des informations de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme et l'apprentissage spatial chez l'homme et d'autres animaux (**Lieberwirth et al, 2016**).

Plusieurs d'autres études ont montré que l'exposition au FA peut induire un déficit d'apprentissage spatial et de mémoire (**Malek et al, 2002 ; Lu et al, 2008**). Dans les travaux de **Li et al.(2016)** ont injecté du formaldéhyde à des souris par voie intrapéritonéale (une fois par jour) pendant 7 jours, les souris traitées au formaldéhyde sont devenues très sensibles et facilement irritées, en plus d'un apprentissage plus lent dans le test de comportement «Shuttle box».

Des données ont montré qu'une exposition aiguë au cuivre altère l'activité locomotrice et module les comportements anxieux (**Abbaoui et Gamrani, 2019**).

Après l'administration du curcuma, On a quand même visualisé un progrès qui a conduit les rats à découvrir l'objet nouvel et négliger l'objet familier dans cette période. Ce qui signifie l'existence d'une légère correction au niveau du système nerveux central plus précisément l'hippocampe. Qui aide les rats à revenir à leurs états normaux et s'explorer normalement. De nombreuses études ont rapporté que la curcumine protège le cervelet, cellules granulaires, cellules hippocampiques et cellules rétinienne contre l'excitotoxicité du glutamate (**Matteucci A et al, 2011**).

Une étude soutient nos résultats dont le but était d'évaluer l'influence de l'intoxication subchronique au Cu (0,125%) pendant 6 semaines sur le système sérotoninergique et l'état d'anxiété avec apprentissage spatial et mémoire performance, puis testez l'efficacité thérapeutique de la curcumine de (30 mg / kg de poids corporel). Chez les rats exposés au Cu ils ont noté que la curcumine peut être utile dans le traitement des troubles anxieux causée par des éléments métalliques en agissant comme un agent anxiolytique et dans l'amélioration des performances de la mémoire. (**Abbaoui A et Gamrani H, 2019**). Une étude antérieure a déterminé que la curcumine peut améliorer les troubles cognitifs en agissant par le système du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans un modèle de traumatisme crânien (**Wu et al, 2006**).

Dans notre travail on a basé sur 2 paramètres du test de la boîte claire /obscur qui sont le temps passés dans le compartiment clair et le temps passés dans le compartiment obscur. Dont on a enregistré au 7ème jour des rats qui ont été injectés avec du formaldéhyde (FV,FC,FVf,FCf) passe plus de temps dans le compartiment obscur que le compartiment clair avec une différence très significative face au témoin(T) et une différence très hautement significative chez les ratte femelles toujours face à leurs témoin(Tf), en sachant que la souris préfère naturellement les endroits sombres et évite ceux qui sont éclairés. Ce comportement naturel a été utilisé pour estimer le degré d'anxiété chez l'animal (**ARRANT et al, 2013**). Nos résultats expliquent que le formaldéhyde a agi sur le comportement des rats en induisant une augmentation au niveau d'anxiété. Qui sont en accord avec des travaux qui ont démontrés Une sensibilisation comportementale produite après l'injection de formaldéhyde aux souris pendant 7 jours, ce qui suggère une anxiété causée par le formaldéhyde (**Li et al, 2016**) Néanmoins il n'avait pas de signification des lots (FV,FC,FVf,FCf) du Jour14.

Par contre lorsqu'on a comparé les mêmes lots des deux sessions, aussi ce qui sont traité par la curcumine après l'injection du formaldéhyde du jour 7 avec Jour 14.

On a bien remarqué une amélioration du comportement au niveau du jour 14 ça s'est présenté par une diminution dans la zone sombre ce résultat était cohérent avec l'augmentation du temps passé dans la zone claire. Des tests comportementaux ont été réalisés chez des rats épileptiques avec une épilepsie induite par une injection intra-péritonéale d'une dose unique d'acide kaïnique et par la suite traité avec de la curcumine. Les rats épileptiques traités à la curcumine, présentaient des comportements anxiolytiques dans le test de la boîte claire / obscurité ce qui est moins observé chez les rats traité par le véhicule (**YOW et al, 2016**). D'autres recherches ont mesuré certains comportements liés à l'anxiété. Une réponse pour examiner les effets de la curcumine sur les symptômes d'anxiété chez le rat (**Lee B et Lee H, 2018**). De plus, la curcumine inverse également de manière significative un changement cognitif et comportemental chez le rat. (**Huang et al, 2011 ; Choi et al, 2017**).

Indépendamment une relation entre cholestérol, triglycérides et les agressions dans la population humaine a été prouvée par plusieurs études. L'augmentation des triglycérides est un indicateur d'un syndrome métabolique (**Sarwar et al, 2007**). Les triglycérides présentent donc une forte relation avec la dépression (**Igna et al, 2011**). Le profil biochimique de la dépression est souvent caractérisé par des taux sanguins bas de cholestérol et une élévation des triglycérides. L'hypertriglycéridémie est considérée comme cause métabolique de la dépression.

On a enregistré un taux de cholestérol légèrement en diminution non significative des lots traité avec du formaldéhyde et véhicule dans les deux sexes parallèlement pour les triglycérides un taux en augmentation non significative dans les lots traité par le formaldéhyde et le véhicule ce qui est expliqué le profil d'une dépression existe lors de l'injection du produit toxique FA

Par contre, l'administration de la curcumine diminue le cholestérol. Nos résultats s'accordent avec les résultats de (**Ghada, 2005**) La curcumine a un effet hypocholestérolémique chez le rat.

D'autres travaux montrent que l'administration de 500 mg de curcumine à des volontaires humains pendant une semaine a entraîné une modification significative du taux de cholestérol sérique (**Soni et Kuttan, 1992**). Nous avons enregistré une diminution des triglycérides chez les rats traités par le formaldéhyde et la curcumine. d'après (**Soni et Kuttan, 1992**) la curcumine ayant tendance à faire baisser les taux de cholestérol sérique et des TG et des

observations effectuées chez l'homme et sur l'animal (**Ejaz et al, 2009**) ont montré des associations inverses entre la supplémentation en curcumine et les concentrations de cholestérol sérique et de triglycérides.

il a aussi été démontré dans des essais cliniques contrôlés qu'une diminution des triglycérides améliorait les symptômes de la dépression. Le lien entre l'hypertriglycéridémie et la dépression impliquerait la résistance à l'insuline (**Mössner et al, 2007**).

Par ailleurs, nous avons procédé à un dosage de glucose sanguin qui est un bon indicateur de stress

Dont on a révélé principalement un taux élevé de glycémie chez les rats traité par le formaldéhyde et le véhicule pour les deux sexes, une exposition au sulfate de nickel Ni autant qu'un agent toxique a permis d'enregistrer une hyperglycémie chez les jeunes rats intoxiqués comparés aux rats témoins. Cela signifie que l'administration du Ni entraîne un dysfonctionnement du métabolisme énergétique, cette augmentation de la concentration sanguine de glucose est le résultat de la glycogénolyse hépatique et musculaire pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme surtout cérébral.

Une diminution au niveaux des lots traité a la curcumine pour les deux sexes (CC,FC,CCf,FCf), Une étude expérimentale a discuté sur l'efficacité du curcuma sur la glycémie chez les rats albinos à montré que la curcumine réduisaient le taux de sucre dans le diabète induit par l'alloxane. La curcumine s'est révélée capable de diminuer les complications du diabète sucré (**Sajithlal et al, 1998**).

Le rapport suggère que l'action antidiabétique du curcuma peut être principalement à travers la vitalisation des cellules pancréatiques et par stimulation de la production d'insuline. On a trouvé que l'extrait éthanolique de curcuma abaissait le niveau de glucose sanguin lorsqu'il était injecté à des rats expérimentaux. L'effet abaissant était de 37,2% après 3 heures et de 59,5% après 6 heures (**Lekshmi et al, 2012**) d'autres résultats obtenus prouve que le taux de la glycémie des souris traitées avec une plante naturel , présente une diminution significative par rapport à celui des souris témoins. L'efficacité protectrice possible de cette plante a été réalisé chez des rats soumise a un regime riche en nitrite de sodium (**Zitouni et Zahaf, 2012**).

Certains auteurs confirment que l'exposition a un produit toxique engendre un effet stressant qui se traduit par une hyperglycémie sous l'action des hormones de stress à savoir : la

corticotropine releasing factor, la corticotropine et la cortisone au niveau de l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale respectivement, **(Kahloula et al, 2014)**.

une libération accrue d'ACTH dans les lots taité(FV,FVf) par rapport au témoin Ceux-ci l'origine d'une dépression significative chez ces rats. Des études antérieures ont rapporté un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) chez des patients atteints de trouble dépressif majeur (TDM) Ces études révèlent l'association entre les niveaux bas d'ACTH et état dépressif après le suivi de 6 mois, par rapport à d'autres paramètres chez les patients. l'augmentation des taux d'ACTH sont toujours élevé de base peut prédire l'état de toujours déprimé **(Choi e al, 2018)**.

apres administration direct du curcuma on a constaté une dimmution remarquable entre les lots du vihécule et les lots traités a la curcumine qui s'est traduit par une significaton tres hautement significative entre (FV) et (FC) des rats males et une diffirence tres significative chez les rats femelles des lot (FVf) et (FCf). L'inhibition de la sécrétion stimulée par l'ACTH par la curcumine pourrait se produisent à un certain nombre de site de liaison de la voie de signalisation complexe, l'activation du récepteur ACTH **(Enyeart et al, 2009)**.



CONCLUSION ET PERSPECTIVE

5- CONCLUSION ET PERSPECTIVE

En conclusion, nous avons dans ce travail prouvé que la curcumine par voie orale (60mg/kg) maintient une efficacité préventive contre les altérations neurocomportementales provoquées par une injection intrapéritonéale du formaldéhyde (10 mg/ kg) chez des rats Wistar qui est une substance endogène, résultant du métabolisme cellulaire humain et animal, classé dans la catégorie « probablement neurotoxique ».

Nous avons étudié les effets du formaldéhyde sur l'anxiété, la dépression et la capacité cognitive chez les rats des deux sexes. Toutefois ce travail approuve la considération des techniques des tests comportementaux, pendant la thérapie nous avons choisie curcuma qui est l'une des épices utilisées comme un traitement naturel.

La curcumine présente une activité pharmacologique remarquable : c'est un puissant agent anti inflammatoire sans effet toxique.

En effet on a obtenu des réponses sur le statut anxieux de l'animal. Dont on a utilisées le teste du champ ouvert, le plus mize et la boîte claire et obscures. Nos résultats ont bien démontrés un comportement anxieux concernes les lots injecté par le formaldéhyde et dans la majorité du temps une amélioration du comportement des lots traité avec de la curcumine.

On a aussi souligné sur la capacité de la mémoire des rats et la cognition en utilisant le teste de reconnaissance d'objet et dans les mêmes conditions, on a remarqué des perturbations de mémorisation induites par le formaldéhyde face à une correction par la curcumine.

Finalement des effets bénéfique du curcuma contre les dégâts commis par la substance toxique le formaldéhyde sur la perturbation biochimique (cholestérol, triglycérides, glycémie) dont on a constaté qu'il possède un effet hypo-cholestérolémiant, d'où son intérêt en prévention des risques cardiovasculaires.et hormonales en déclenchant une réponse corticotrope d'ACTH.

A partir de ses résultats, il serait intéressant plus au moins à court terme, de réaliser les perspectives suivantes :

-Tester l'effet de la curcumine en appliquant des doses différentes avec vérification de l'équivalence de biodisponibilité sanguine de cette molécule en utilisant les deux techniques d'administrations (administration orale ; injection intra-péritonéale).

-Doser les enzymes antioxydants pour une évaluation plus approfondie des effets de la curcumine.

-Évaluer les effets du formaldéhyde dans une expérimentation sur les fonctions neuroendocriniennes et immunitaires de l'organisme. Ceci correspondra aux dosages d'un nombre d'hormones (l'oestradiol, la progestérone et la prolactine) et des cytokines (les interleukines IL-1 et IL-2, le facteur de nécrose tumorale TNF- α).

-Étudier les complications neurocomportementales liées aux techniques d'administrations aversives et à la manipulation agressive sur des mères et leur progéniture et observer si elles sont transmissibles (recherche épigénétique).

-Reconnaître les troubles mentaux que sont l'anxiété, le stress, ou la dépression, c'est important pour mieux les traiter. De nombreuses solutions existent pour soulager ces troubles du quotidien, pouvant affecter tous et chacun au cours d'une vie. Prendre un moment pour soi, de conscience, afin de mettre en lumière ces états est déjà un excellent premier pas !



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abbaoui A, Gamranin H, (2019). Obvious anxiogenic-like effects of subchronic copper intoxication in rats, outcomes on spatial learning and memory and neuromodulatory potential of curcumin. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 96(), 86–93.
- Ameille J, Guillemin M, Luce D, Straif K, Vincent R, (2006) .exposition professionnelle au formaldéhyde et effet sur la santé, institut de veille sanitaire.
- Amzal A, Hamitouche K, (2018). Stress Et Dépression. Médecine .Thèse de doctorat, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie, 130p.
- Arrant AE, Jemal H, Kuhn CM, (2013). Adolescent male rats less sensitive than adults are to the antigenic and serotonin releasing effects of fenfluramine. *Neuropharmacology* 65:213-22.
- Aydin S, Ogeturk M, Kuloglu T, Kavakli A, & Aydin S. (2015). Effect of carnosine supplementation on apoptosis and irisin, total oxidant and antioxidants levels in the serum, liver and lung tissues in rats exposed to formaldehyde inhalation. *Peptides*, 64, 14-23.

B

- Bairamian D, (2018). Rôle du GPR120 microglial dans la neuro-inflammation et le comportement anxio-dépressif. Mémoire de magistère, Université de Montréal, 74p.
- Barreto-Medeiros J, Queiros-Santos A, Cabral-Filho JE, Ferreira E Silva WT, Leandro CGDeiró TC, Manhaes-de-Castro R, Machado Barbosa de-Castro CM, (2007). Stress/aggressiveness induced immune changes are altered in adult rats submitted to neonatal malnutrition. *Neuroimmunomodulation*, 14: 229-334.
- BenAhmed A, (2016). Etude de l'activité anxiolytique de l'extrait pib001 chez la souris. Mémoire de master, Université D'Antananarivo, 39 p.
- Benammi H, El Hiba O, Romane A, Gamrani H, (2014). A blunted anxiolytic like effect of curcumin against acute lead induced anxiety in rat: involvement of serotonin. *Acta Histochem.*116, 920–925.
- Benchirouf L, Bennour K, Oukham A, (2019). Le Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la dépression .Pharmacie. Thèse de Doctorat, Université Saad Dahlab Blida, Algérie, 122 p.

-Burkhart KK, Kulig KW, McMartin KE, (1990). Formate levels following a formalin ingestion. *Vet Hum Toxicol*; 32:135-7.

- Boja JW, Nielsen JA, Foldvary E, Truitt EB Jr, (1985). Acute low-level formaldehyde behavioural and neurochemical toxicity in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*; 9:671-4.

C

-Calvez J, (2010) .Stress et prise alimentaire Application à l'étude de l'effet anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. Thèse de doctorat. Institut des Sciences et Industries du Vivant et del'Environnement (AgroParisTech).260p.

- Choi GY, Kim HB, Hwang ES, Lee S, Kim MJ, Choi J Y, Lee SO, Kim SS, Park JH, (2017) .Curcumin alters neural plasticity and viability of intact hippocampal circuits and attenuates behavioral despair and COX-2 expression in chronically stressed rats. *Mediators of inflammation*.

Choi KW, Na EJ, Fava M, Mischoulon D, Cho H, Jeon, H J, (2018) . Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry research*, 270, 246-252.

- Costall B, Jones BJ, Kelly ME, Naylor RJ, Tomkins DM, (1989) . *Pharmacol. Biochem. Behav*; 32: 775-785.

D

-Denis L, (2017). Les méthodes alternatives et complémentaires aux traitements pharmacologiques pour la prise en charge des patients souffrant de dépression. *Sciences Pharmaceutiques*. Thèse de Doctorat, Université Grenoble Alpes, Français, 143p.

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

E

- Ennaceur A, Delacour J, (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain. Res.*, 31: 47-59.
- Enyeart, JA, Liu H, Enyeart JJ, (2009). Curcumin inhibits ACTH-and angiotensin II-stimulated cortisol secretion and Cav3.2 current. *Journal of natural products*, 72(8), 1533-1537.
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M, (2009). Curcumin inhibit adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL Mice. *J Nutr* , 139: 919-925.
- Ennaceur A , Meliani K, (1992). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. *Behavioural brain research*, 51(1), 83-92.
- Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G, (2012) . Curcumin-from molecule to biological function. *Angew Rev.* 51.
- Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M, (2015). An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chinese journal of integrative medicine*, 21(5), 332-338.
- Estanislau C, Morito S, (2005). Prenatal stress produces more behavioral alterations than maternal separation in the elevated plus-maze and in the elevated Tmaze. *Behav Brain Res*; 163:70–7.

F

- Fernandez SP, Wasowki C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GAR, Paladini AC, Marder M, (2006). central nervous system depressant action of flavonoid glycosides *European Journal of Pharmacology*. 539: 168-176.
- Fetoui H, Garouia E, Makni-ayadi F, Zeghal N , (2008). Oxidative stress induced by lambda-cyhalothrin (LTC) in rat erythrocytes and brain: attenuation by vitamin C. *Environmental toxicology and pharmacology*, 26:225-231.
- Fiche Déméter, (2010).document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction, institut national de recherche et de sécurité.

-Fourrier C, (2016). Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation .Médecine Humaine et Pathologie. Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux, Français, 289p.

27-François S, (2009). Fanf (r) ictions. Réseaux, (1), 157-189.

G

- Gaurisankar S, Tanya D, (2008)Anti-cancer effects of curcumin: cycle of life and death.Cell Div; 3: 14.

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

-Goldsby R. A., Kindt T. J., Osborne B. A. et J. Kuby, « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay »

- Gosselin T, (2016). Animal Antidépresseurs, neuroinflammation et maladie d'alzheimer.Neurosciences. Thèse de Doctorat, Université François-Rabelais de Tours, Français, 133p.

-Gupta, SC, Patchva S, Koh W., Aggarwal, BB, (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. Clin Exp Pharmacol Physiol. 39(3),283-299., in Immunology, 5e édition, pages 148-150, W. H. Freeman, New York, 2003.

-Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB, (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J. 15(1).

-Gulec M, Gurel A, Armutcu F, (2006). Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. Mol. Cell. Biochem, 290(1-2): 61-7.

-Ge S, Yan B, Huang J, Chen Y, Chen M, Yang X, Chen M, Yang X, Wu Y, Shen D, Ma P (2019). Diisodecyl phthalate aggravates the formaldehyde-exposure-induced learning and memory impairment in mice. Food Chem. Toxicol., 126:152-161

-Ghada Z, (2005). Effect of curcumin, mixture of curcumin and piperine and curcum (turmeric) on lipid profile of normal and hyper lipidemic rats. EJHM ,21:145-161 .mpairment in mice. Food Chem. Toxicol., 126:152-161.

H

- Hoque HMS, Irie H, Damiani A, Rawat P, Naja M, (2018). First simultaneous observations of formaldehyde and glyoxal by MAX-DOAS in the Indo-Gangetic Plain region. *S*
- Handley,SL, Mithani S, (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a Maze exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 327, 1-5.ola.
- Haider S, Naqvi FBZ, Tabassum S, Sadir S, Liaquat L, Naqvi F, Zuberi NA Shakeel H, Perveen T, (2015).Pretreatment with curcumin attenuates anxiety while strengthens memory performance after one short stress experience in male rats. *Brain Research Bulletin*, 115(), 1–8.
- Huang Z, Zhong XM, Li ZY, Feng CR, Pan AJ, and Mao QQ, (2011). Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neuroscience letters* 493:145-148.

I

- IARC,(2006). Formaldehyde. In: IARC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, volume 88. Lyon: IARC; p. 38-327.
- IARC, (2012). Formaldehyde. In: IARC. Chemical Agents and Related Occupations, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, volume 100F. Lyon: IARC.
- Ismail RSA, El-Megeid Ashraf AA, Abdel-Moemin AR ,(2009). Carbon tetrachloride-induced liver disease in rats: the potential effect of supplement oil with vitamins E and C on the nutritional status .*German Medical Science*, 7: 1-10.

K

- Kulkarni S, Dhir A, Akula KK, (2009). Potentials of curcumin as an antidepressant. *Scientific World Journal*. 1, 1233-1241.

-Kilburn KH, Warshaw R, Boylen CT, Johnson SJ, Seidman B, Sinclair R, Takaro T, (1985) Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch Environ Health*;40:254-60.

-Kahloula K, Adli DEH, Slimani M, Terras H, Achour S, (2014). Effet de l'exposition chronique au nickel sur les fonctions neurocomportementales chez les rats Wistar pendant la période de développement. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26(4), 186-192.

L

-Larrère R, (2007). Justifications éthiques des préoccupations concernant le bien-être animal. *INRA Prod. Anim* ; 20, 11-17.

- Lino-dos-Santos-Franco A, Correa-Costa M, Durão AC, de Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Bertoni Jde A, Oliveira-Filho RM, Câmara NO, Marcourakis T, Tavares-de-Lima W, (2011). Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue, *Toxicology Letters*, vol. 207, no. 3, pp. 278–285.

- Lisa Amar Nacache, (2017). Évaluation des risques toxiques liés au formaldéhyde dans les structures d'anatomopathologie. *Médecine humaine et pathologie*. dumas-01669289.85.

-Lan Q, Smith MT, Tang X, Guo W, Vermeulen R, Ji Z, Hu W, Hubbard AE, Shen M, McHale CM, Qiu C, Liu S, Reiss B, Beane-Freeman L, Blair A, Ge Y, Xiong J, Li L, Rappaport SM, Huang H, Rothman N, Zhang L, (2015). Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde.

-Lacoste S, (2004). Les plantes qui guérissent. Éditions Repères-santé. *cinogenesis* 36 no.1 pp.160–167.

- Lopresti AL, Drummond PD, (2017). Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*, 207, 188-196.

- Lee B, Lee H, (2018). Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems. *Evid. Based Complement. Altern.*, 1-12.

- Lecerf JM, (2012). Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie* ; 10:100–104.
- Li Y, Song Z, Ding Y, Xin Y, Wu T, Su T, He R, Tai F Lian,Z, (2016). Effects of formaldehyde exposure on anxiety-like and depression-like behavior, cognition, central levels of glucocorticoid receptor and tyrosine hydroxylase in mice. *Chemosphere*, pp. 144.
- Leger M, Quiedeville A, Bouet V, Haelewyn B, Boulouard M, Schumann-Bard P, Freret T, (2013). Object recognition test in mice. *Nat. Prot.*, 8(12): 2531–2537.
- Lieberwirth C, Pan Y, Liu Y, Zhang Z, Wang Z, (2016). Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Res.*, 1644: 127–140.
- Lekshmi PC, Arimboor R, Indulekha PS, Menon AN, (2012). Turmeric (*Curcuma longa* L.) volatile oil inhibits key enzymes linked to type 2 diabetes. *Int J Food Sci Nutr*. Nov; 63(7):832-4.
- Igna CV, Julkunen J, Vanhanen H, (2011). Vital exhaustion, depressive symptoms and serum triglyceride levels in high-risk middle-aged men. *Psychiatry research*, 187(3), 363-369.
- Lu Z, Li CM, Qiao Y, Yan Y, Yang X, (2008). Effect of inhaled formaldehyde on learning and memory of mice Indoor. *Air*. 18: 77-83.

M

- Mazelin LA, (2017) .Influences cliniques et thérapeutiques des anxiodépressif sur les syndromes de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau. *Médecine humaine et pathologie*. Thèse de Doctorat, Université de Nice-Sophia Antipolis, Français, 160p.
- Medjdoub H, (2013). Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *Zygophyllum geslini* Coss, Thèse de doctorat en biologie, Université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen.127p.
- Medjdoub K, Rahmani M, Boudjarda A,(2016). *Curcuma*: quelle stratégie adoptée en prévention du cancer? , Mémoire de master.64p.
- Mahmoud AI, Fenghour M, (2016). Etude de l'effet protecteur d'un produit de la ruche, la gelée royale sur le Stress oxydatif et l'inflammation induit par le formaldéhyde chez le rat, Université des Frères Mentouri Constantine ,50.

- Montgomery KC, (1955). The relation on skip between fears induced by novel stimulation exploratory behaviour .J.Comp .Physio.48:254-260.
- Mythri RB, Bharath MM, (2012). Curcumin: a potential neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des*; 18, 91–99.
- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC, (2006). Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci*; 78, 2081–2087.
- Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Díaz-Alperi J, Ramírez A, (2002). The curcuma, antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch. Gerontol. Geriatr*; 34, 37–46.
- Mahmoud AI, Fenghour M , (2016). Etude de l'effet protecteur d'un produit de la ruche, la gelée royale sur le Stress oxydatif et l'inflammation induit par le formaldéhyde chez le rat, Université des Frères Mentouri Constantine ,50.
- Megan R, Gunnar PD, Adriana Herrera Me, Camelia E, Hostinar, (2009). Stress et développement précoce du cerveau encyclopédie sur le développement des jeunes enfants.
- Merzoug S, Toumi ML, (2017). Effects of hesperidin on formaldehyde-induced toxicity in pregnant rats. *EXCLI journal*, 16, 400.
- Maronpot, RR, Miller RA, Clarke WJ, Westerberg RB, Decker JR, Moss OR, (1986). Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41(3), 253-266.
- Malek FA, Möritz KU, Paul I, Fanghänel J, (2002). Effects of formaldehyde on the neuromuscular coordination of ABmice in the chimney test. *Ann. Anat.*, 184(Suppl.1): 244–245.
- Matteucci A, Cammarota R, Paradisi S, Varano M, Balduzzi M, Leo L, Bellenchi GC, De Nuccio C, (2011). Curcumin protects against NMDA-induced toxicity: A possible role for NR2A subunit. *Invest. Opht. Vis. Sci.*, 52(2): 1070-1077.
- Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Müller N, Fllagatter AJ, Riederer P, (2007). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *The world journal of biological psychiatry*, 8(3), 141-174.
- Montgomery KC,(1955).The relation on skip between fear induced by novel stimulation exploratory behaviour .J.Comp .Physio.48 :254-260.

O

-organisation mondial de la santé, (2020). Dépression et autres troubles mentaux courants : estimations de la santé mondiale. Genève : Organisation mondiale de la Santé.

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

P

- Pelluet A, (2019). Efficacité de la stimulation électro-convulsive en cure de consolidation dans un modèle animal de dépression, la souris MAP6-KO : le rôle essentiel de la survie neuronale. Médecine .Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes, Français, 42p.

Pidoux G, Gerbaud P, Guibourdenche J, Thérond P, Ferreira F, Simasotchi C, Gil S, (2015). Formaldehyde crosses the human placenta and affects human trophoblast differentiation and hormonal functions. PloS one, 10(7), e0133506.

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

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

-Purt D, Belzung M, (2003). Effect of glucosamine on the healthy status of diabetic rast. journal of biology agricultures and healthcare, 3(3):94-100.

R

-Rushen J, (2003). Changing concepts of farm animal welfare: bridging the gap between applied and basic research. Appl Anim Behav Sci; 81 199-214.

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

S

- Sankar P, Telang AG, Manimaran AH, (2010). Curcumin protects against cypermethrin-induced genotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30(3): 289-291.
- Soni KB, Kuttan R, (1992). Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*, 36 :273-275.
- Seo HJ, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU, (2015). Curcumin as a putative antidepressant. *Expert Rev. Neurother*; 15, 269–280.
- Singh KK, Gupta MK, Ram M, (2010). Effect of Chronic Fenvalerate Intoxication on Tissue Concentration of Copper in Goats and Further Exploration of Its Mechanism 34, 37–46.
- Seddik L, (2014). Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait de feuilles d'olive (*Olea europea*) chez les rats intoxiqués à l'acétate de plomb au niveau cérébral et du cartilage osseux. Approche neurocomportementale, biochimique et immunohistochimique. 131p.
- Senova S, Rabu C, Beaumont S, Michel V, Palfi S, Mallet L, Domenech P, (2019). Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. *La Presse Médicale* 48(12): 1507-1519.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V, (2007). Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* ; 115, 450–458.
- Sajithlal GB, Chittra P, Chandrakesan G, (1998). Effect of Curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol*. 56: 1607 – 1614.

T

- Testud F, (2012). Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Paris : Eska.
- Thomas D, (2016). Les antioxydants de nos jours : définition et application, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de limoges. France. pp. 85.
- Trinder P, (1969). Cholesterol. *Annals Clinical Biochemistry* 16-24.

U

-Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N, (2002). Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 11:93-100.

V

-Veenema AH, Neumann ID, (2007). Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping a Comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain Behav Evol*, 70: 274-85.

W

-Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F, (2006). Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp .Neurol*, 197(2): 309–317.

-Wang X, He R, (2017). Formaldehyde exposure and neuropsychiatric disorders. *Formaldehyde and Cognition*.pp. 191-207.

-World Health Organization, (2017). Depression and other common mental disorders: Global health estimates. Geneva: World Health Organization.

- Weiss A, Herzig A, Jacobs H, Lehner CF, (1988). Continuous cyclin Eexpression inhibits progression through endoreduplication cycles in *Drosophila*. *Curr. Biol*; 8, 239-242.

Y

-Yow HY, Ahmad N, Azmi N, Bakry MM, (2017). the effect of curcumin on anxiety and recognition memory in kainate model of epileptic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 79:267-276.

-Yong L, Gonzalez P, Zhang L, (2012). Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: Mechanisms and possible interventions. *Progress in Neurobiology*;98 ,145–165.

Z

-Zitouni S, zahaf M,(2020). Effet anti-tumoral de l'extrait des graines de *Lepidium sativum* L. sur des souris soumises à un régime riche en nitrite de sodium.



ANNEXES

Administration of curcumin affects the anxiety behavior in Wistar rats after formaldehyde injected



Mouna Nouacer^{a*}  | Amira Bakeche^a  | Ibtissem Chouba^a | Abdelkrim Tahraoui^a 

^aApplied Neuroendocrinology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, University Badji Mokhtar, Annaba, Algeria.

*Corresponding author: mouna.nouacer23@hotmail.com

Abstract The curcumin is part of the curcuminoids family. Present in the spice turmeric is a vegetable alkaloid obtained from *Curcuma longa*. Many studies have been carried out to describe the multiple biological actions of curcumin. The positive antidepressant and anti-anxiety effects of curcumin are most likely due to its ability to normalize specific physiological mechanisms, in addition to being a potent antioxidant and anti-inflammatory agent. Curcumin also protects the brain and simultaneously acts on several mechanisms related to depression. It is considered to be the most promising therapeutic target for treating depressive behaviors. Through this work, we will prove the protective effect of curcumin on the anxious behavior of Wistar rats and the complications induced by the administration of a toxic product that is formaldehyde. To this fact, 25 white rats of Wistar strains (250±50 g) were separated into five experimental batches: control batch (T; n = 5), vehicle control batch (CV; n = 5), Curcumin control batch (CC; n = 5), one batch formaldehyde vehicle (FV; n = 5) and one batch formaldehyde Curcumin (FC; n = 5). A single intraperitoneal injection carried out the formaldehyde administration diluted in distilled water at a dose of 10 mg/kg. Turmeric dissolved in olive oil was administered by gastric gavage at a dose of (60 mg/kg). Our results show the therapeutic benefits of curcumin against the deficits caused by formaldehyde reflected in a disturbance in rat behavior and degree of anxiety using the open-field test and the light and dark box test.

Keywords animal behavior, anxiety, *Curcuma longa*, open-field test, tumeric

1. Introduction

Curcumin (CUR) is a frequent spice used in the diets of Asians, like India or China. Its antioxidant and anti-inflammatory properties have been exploited for centuries for the treatment of several chronic diseases. Besides, its usefulness as a complementary treatment in several neuropsychiatric disorders has been reported by several authors; the number of trials testing its effectiveness in mental health conditions has steadily increased over the years, both in animal models and in humans. Because of these properties, it has been speculated that curcumin may help treat depression, affecting millions worldwide (World Health Organization 2017).

CUR has been used for centuries in medicines to treat a variety of inflammatory symptoms. It is a commonly used spice as it is increasingly studied for its antidepressant effect. (Lopresti and Drummond 2017). CUR has also shown anxiolytic-like effects on the biochemistry and behavioral symptoms associated with anxiety (Lee and Lee 2018).

Anxiety is a common and potentially serious condition that can significantly affect individuals' quality of life and predispose them to psychiatric comorbidities. Depression is a consequence of anxiety, affecting 21% of populations (Esmaily et al 2015).

Epidemiological studies show that people complain of a series of neuropsychiatric symptoms, such as depression, anxiety, sleep disturbances, malaise, balance dysfunctions, headaches, indigestion, lethargy, decreased motor activity,

and loss of appetite. These further confirmed that neuropsychiatry symptoms are closely related to long-term exposure to formaldehyde in the air (Wang et al 2017).

The formaldehyde, better known as formalin when dissolved in water, is a highly volatile organic compound belonging to the aldehyde family. Low molecular weight, this substance has the property of becoming gaseous at room temperature and is currently frequently found in indoor environments (Erika 2015).

Formaldehyde is known to have these deleterious effects on human health (Lan et al 2015). The commercially available formaldehyde contains 37-41% formaldehyde, classified as carcinogenic to humans (Hoque 2018).

In this context, our study aims to assess the protective effect of the natural molecule (curcumin) against the harmful effects induced by formaldehyde through behavioral tests aiming to verify the rats' possible presence of central nervous functions.

2. Materials and Methods

2.1. Biological material

The experimental study was carried out on 25 white rats of the Wistar strain, weighing on average 150g on their arrival (250±50 grams). These animals were acclimatized to animal housing conditions at a temperature of 25±2 °C; the animals were reared in polyethylene cages lined with litter made from wood chips. The cages were cleaned, and the litter changed once every two days. Feed brought to the

animals was made in the form of sticks made of corn, barley, milk, and vitamin supplements. Drinking water was presented in bottles adapted to the cages. Food and water are provided *ad libitum*. After an adaptation period of 4 weeks, the rats were separated into five experimental groups: control batch (T; $n = 5$), vehicle control batch (CV; $n = 5$), Curcumin control batch (CC; $n = 5$), one batch formaldehyde vehicle (FV; $n = 5$) and one batch formaldehyde Curcumin (FC; $n = 5$). The whole approach described is in agreement with the University of Badji Mokhtar's ethics guidelines—Annaba.

2.2. The light/dark box test

The light/dark box test is based on Crawley and Goodwin's original model (1980). This test encountered the conflict between rodents' natural urge to explore their fear of light. They naturally prefer dark places while avoiding bright places (Ben Ahmed 2016). The test was carried out in a box divided into two compartments, one compartment painted in black and the other in white illuminated by daylight. There is an opening that serves as a door that has been created between the two zones to facilitate the easy movement of the animal from one region to another. First, the rat was placed in the lighted compartment at this time and start filming the test for 5 minutes in two sessions, on day 7 and day 14, using a high-performance camera.

2.3. Test of the open-field (OF)

The test was described by Hall (1934) to measure differences in emotional reactivity. The device consists of a square base surrounded by plexiglass walls with $70 \times 70 \times 40$ cm. The test was based on the rat's delicate placement, picking it up by the field's center queue. A high-capacity camera filmed the evolution of its behavior for 5 minutes in 2 sessions on day 7 and day 14. At the end of each test, the rat was removed and clean entirely with a 70% alcohol solution and dry with absorbent paper. Its movement makes it possible to measure the time spent in the peripheral zone and the central zone. Therefore, this test indicates the anxious behavior of the rats.

2.4. Administration of formaldehyde

The administration of formaldehyde solution meets the analytical specification of USP; ≥ 34.5 wt. % was carried out by a single intraperitoneal injection at a dose of 10 mg/kg according to Mahmoud and Fenghour (2016) after dilution with distilled water.

2.5. Administration of antioxidants

The curcumin used for the treatment of rats was presented as a yellow powder. Turmeric (*Curcuma longa L.*) was obtained in our research laboratory to prepare an adequate dose. A precision balance was used to measure a dose of 60 mg/kg depending on the rats' weight. The quantified doses were added to Eppendorf tubes to be dissolved in olive oil. Before administration, the tubes were

shaken well until a homogeneous solution was obtained. The treatment began on the 8th day after the formaldehyde injection, and its administration was by gastric tube for seven days.

2.6. Data processing

The data were introduced then processed with the Prism software (version 6). The results are expressed as mean \pm SEM and compared by a student's *t*-test at the significance level Alpha = 0.05 then represented in histograms.

3. Results

3.1. Variation of the light/dark box test parameters

Figure 1 shows the rats' time in each box compartment, light and dark, in the two sessions on day 7 and day 14. On day 7, the batches FV and FC spend more time in the dark compartments with a very significant difference ($P < 0.01$) compared to batch T. On day 14, a non-significance ($P > 0.05$) between FV and FC was observed. On the other hand, a significant difference ($P < 0.05$) was noticed between FV day 7 and FV day 14, with averages of 253.0 ± 6.95 s and 229.8 ± 10.36 s. Another very significant difference ($P < 0.01$) between FC day 7 and FC day 14 with a mean of 252.2 ± 5.21 s and 211.0 ± 6.96 s, respectively.

On day 7, a very significant decrease in the time spent in the clear compartment of the FV (47.00 ± 6.950 s) and FC (47.80 ± 5.21 s) compared to T (77.80 ± 3.84 s). On day 14, a non-significance difference between FV (70.20 ± 10.36 s) and FC (89.00 ± 6.96 s), compared to T (82.60 ± 7.76 s), was observed. There is a significant difference between FV (47.00 ± 6.95 s) day 7 and FV (70.20 ± 0.36 s) day 14. Also, a very significant difference between FC (47.80 ± 5.21 s) day 7 and FC (89.00 ± 6.957 s) day 14 was verified.

3.2. Variation of the open-field test parameters

Figure 2 reveals the time spent in the two zones of the open-field test's specific device in two sessions' day 7 and day 14. The time spent in the peripheral zone, on day 7, was a highly significant increase ($P < 0.01$) of the FV and FC (Figure 2A). On day 14, there is no significant difference between the lots, although a highly significant difference ($P < 0.01$) between the two sessions of the same batch FV (day 7 and day 14) was observed. For the batch treated with curcumin (FC), a very highly significant decrease ($P < 0.001$) was verified between day 14 (229.4 ± 6.92 s) and day 7 (283.0 ± 5.0 s).

Figure 2B shows the time spent in the central zone and the results contrast with those of the peripheral zone. We notice a highly significant difference ($P < 0.01$) between FV (18.80 ± 3.65 s) and FC (17.00 ± 5.03 s) when these are compared with T (60.00 ± 11.32 s). On day 14, an absence of significance between the batches was observed. A very highly significant increase ($P < 0.001$) of the batch FC on day 14 (70.60 ± 6.92 s), when compared to the FC day 7 (17.00 ± 5.03 s), was observed.

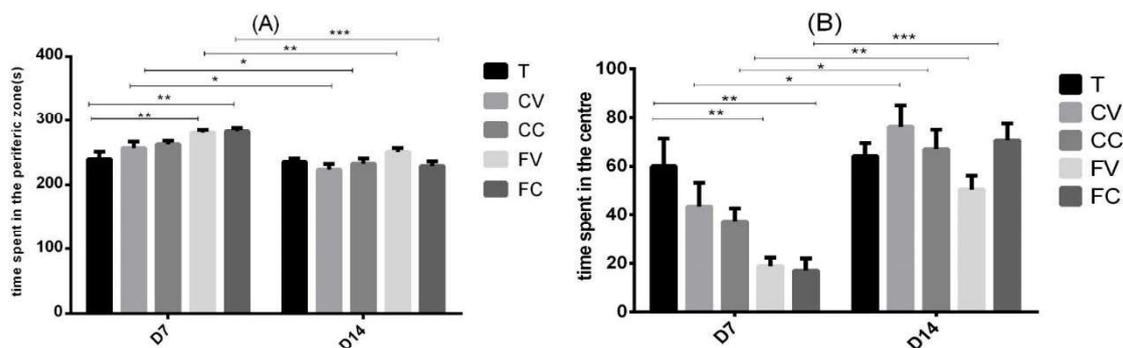


Figure 1 Time spent in the light/dark box of the batches: controls (T), vehicle control (CV), curcumin control (CC), vehicle formaldehyde (FV), and curcumin formaldehyde (FC). The results are expressed on mean±SEM. Ns. is non-significant difference = $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

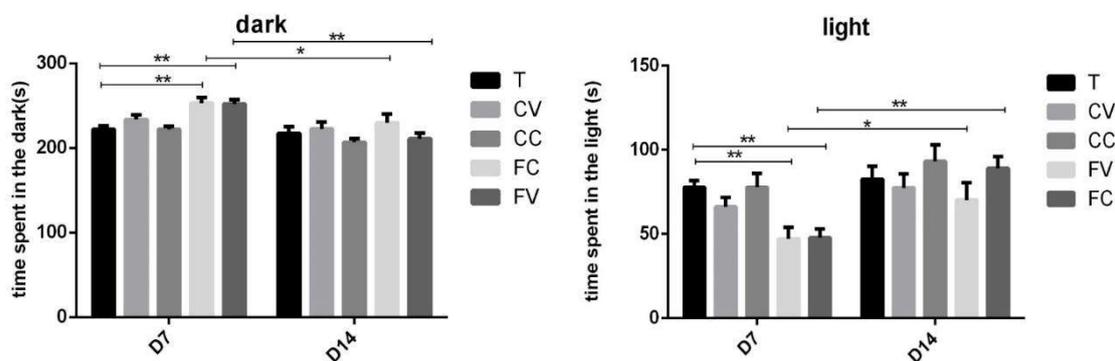


Figure 2 Time spent in the peripheral zone and the central zone of the open field of the batches: controls (T), vehicle control (CV), Curcumin control (CC), vehicle formaldehyde (FV), and curcumin formaldehyde (FC) the results are expressed as mean±SEM. Ns. is non-significant difference = $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

4. Discussion

Our research has based on two parameters of the light/dark box test: the time spent in the light compartment and the time spent in the dark chamber. We recorded on the 7th day of the rats which were injected with formaldehyde (FV) and (FC) spend more time in the dark compartment than the clear chamber, with a very significant difference compared to the control (T). It is known that mice naturally prefer dark places and avoid lighted ones. This natural behavior has been used to estimate the degree of anxiety in animals (Arrant 2013). Our results explain that formaldehyde acted on rats' behavior by inducing an increase in anxiety level. This is in agreement with work that demonstrated behavioral sensitization produced after injection of formaldehyde in mice for 7 days, suggesting anxiety caused by formaldehyde (Li 2016); nevertheless, it had no batch significance (FV) and (FC) of day14.

On the other hand, when the identical batches from the two sessions were compared, the rats treated with the vehicle (FV) J7 and (FV) J14 also which were treated with curcumin (FC) day 7 with (FC) day 14.

We did notice an improvement in behavior at day 14 precisely in the batch that we treated with curcumin that presented itself with a very significant decrease at day 14 in the dark zone this

The results were consistent with the very significant increase in time spent in the clear zone. Behavioral tests were performed in epileptic rats with epilepsy induced by an intraperitoneal injection of a single dose of kainic acid and subsequently treated with curcumin. The epileptic rats treated with curcumin exhibited anxiolytic behaviors in the light/dark box test, which is less observed in rats treated with the vehicle (Yow et al 2017). Other research has measured certain behaviors related to anxiety—responses to examine the effects of curcumin on rats' anxiety symptoms (Lee and Lee 2018). Besides, turmeric also significantly reverses the cognitive and behavioral change in rats. (Huang et al 2011; Morrone et al 2016; Choi et al 2017).

The open-field test was used to evaluate the locomotion and rats' exploratory behavior. In this context, we chose two parameters to study, which are presented by the time spent in the peripheral zone and the central zone of this test's specific device. On day7, it was observed that the rats

injected with formaldehyde spent more time in the peripheral zone and little time in the central zones. This explains why formaldehyde played the role of a stressful and exciting toxic product. Exposure to different FA concentrations in mice affects locomotor activity, depressive and anxious behavior, and cognition like other chemical aggressors (Li et al 2016). Thus, exposure of 2 ppm of FA in rats for a week significantly reduced locomotor activity in the open-field (Hoque et al 2018).

On day 14, an improvement was certainly noticed in the batch treated with curcumin with a very highly significant increase between the (FC) day 14 and the (FC) day 7 of the time spent in the central zone, unlike the peripheral zone. Administer CUR to rats after involving prolonged stress by reversing serotonin (5-HT) dysfunction. Demonstrated a significant decrease in anxiety behaviors, as indicated by an increase in the number of central zone crossings during the open-field test. (Usanmaz et al 2002).

5. Conclusions

In this work, we demonstrated that curcumin's oral administration, one of the spices used as a natural treatment in Wistar rats, reveals preventive efficacy against anxiety induced by single intraperitoneal injection formaldehyde. We used two behavioral tests with these results to prove our expectations: the open-field test and the light and dark box.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflict of interest with this work.

Funding

This research did not receive any financial support.

References

- Arrant AE, Jemal H, Kuhn CM (2013) Adolescent male rats less sensitive than adults are to the antigenic and serotonin releasing effects of fenfluramine. *Neuropharmacology* 65:213-22.
- Ben Ahmed A (2016) Etude de l'activité anxiolytique de l'extrait pib001 chez la souris. Mémoire de master, Université D'Antananarivo.
- Choi GY, Kim HB, Hwang ES, Lee S, Kim MJ, Choi J Y, Lee SO, Kim SS, Park JH (2017) Curcumin alters neural plasticity and viability of intact hippocampal circuits and attenuates behavioral despair and COX-2 expression in chronically stressed rats. *Mediators of inflammation*.
- Erika R (2015) ANALYSE DU MARCHÉ IMMOBILIER MONTRÉALAIS : LA PLACE DU BÂTIMENT DURABLE Essai présenté au Centre universitaire de formation en environnement et développement. Maîtrise en environnement. Centre Universitaire de Formation en environnement et développement durable.
- Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M (2015) An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chinese journal of integrative medicine* 21:332-338.
- Hall CS (1934) Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology* 18:385-403.
- Hoque HMS, Irie H, Damiani A, Rawat P, Naja M (2018) First simultaneous observations of formaldehyde and glyoxal by MAX-DOAS in the Indo-Gangetic Plain region. *Sola* 14:159-164. doi.org/10.2151/sola.2018-028.
- Huang Z, Zhong XM, Li ZY, Feng CR, Pan AJ, and Mao QQ (2011) Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neuroscience letters* 493:145-148.
- Lan Q, Smith MT, Tang X, Guo W, Vermeulen R, Ji Z, Hu W, Hubbard AE, Shen M, McHale CM, Qiu C, Liu S, Reiss B, Beane-Freeman L, Blair A, Ge Y, Xiong J, Li L, Rappaport SM, Huang H, Rothman N, Zhang L (2015) Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis* 36:160-167.
- Lee B, Lee H (2018) Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Li Y, Song Z, Ding Y, Xin Y, Wu T, Su T, He R, Tai F, Lian Z (2016) Effects of formaldehyde exposure on anxiety-like and depression-like behavior, cognition, central levels of glucocorticoid receptor and tyrosine hydroxylase in mice. *Chemosphere* 144:2004-2012.
- Lopresti AL, Drummond PD (2017) Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders* 207:188-196. doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.047
- Mahmoud AL, Fenghour M (2016) Etude de l'effet protecteur d'un produit de la ruche, la gelée royale sur le Stress oxydatif et l'inflammation induit par le formaldéhyde chez le rat. Université des Frères Mentouri Constantine.
- Morrone MDS, Schnorr CE, Behr GA, Gasparotto J, Bortolin RC, Moresco KS, Bittencourt L, Zanotto-Filho A, Gelain DP, Moreira JCF (2016) Oral administration of curcumin relieves behavioral alterations and oxidative stress in the frontal cortex, hippocampus, and striatum of ovariectomized Wistar rats. *The Journal of nutritional biochemistry* 32:181-188.
- Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ (2000) Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 28:1303-1312.
- Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N (2002) Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 11:93-100. doi.org/10.1016/S1382-6689(01)00109-
- Wang X, He R (2017) Formaldehyde Exposure and Neuropsychiatric Disorders. *Formaldehyde and Cognition* 191-207. Doi10.1007/978-94-024-1177-5_10.
- World Health Organization (2017) Depression and other common mental disorders: Global health estimates. Geneva: World Health Organization.
- Yow HY, Ahmad N, Azmi N, Bakry MM (2017) the effect of curcumin on anxiety and recognition memory in kainate model of epileptic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 79:267-276.

Association Tunisienne
de Biotechnologie et
Valorisation des Bio-Ressources

Tunisian Association
of Biotechnology
and Bio-Resources Valorization

ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le Président de l'AT-BVBR, atteste que

MOUNA NOUACER

a présenté au VIème congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources, organisé par l'AT-BVBR du 20 au 23 Mars 2019 à Tabarka -Tunisie, une communication par affiche intitulée:

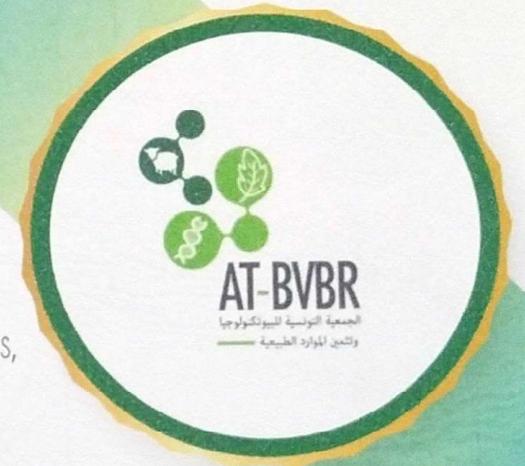
**EVALUATION DE LA TOXICITE DU FORMALDEHYDE SUR DES RATS DE LA SOUCHE WISTAR
TRAITES A LA CURCUMIN**

Nouacer Mouna, Chouba Ibtissem, Bakeche Amira, Benkermich Sabri, Boudiaf Fella, Tahraoui Abdelkrim



Président de l'AT-BVBR
Prof. Mohamed Lamjed MARZOUKI

M. Marzouki





Third International Symposium

Medicinal Plants and Materials (MPM-2020)



Certificate of Participation

The Organizing Committee of the Third International Symposium Medicinal Plants and Materials (MPM-2020) organized in University of Larbi Tebessi- Tebessa (Algeria) on February 25 to 27, 2020, certify that:

Nouacer Mouna

presented a Poster communication entitled:

Effet protecteur de la curcumine chez des rattes Wistar suite à une administration du formaldéhyde

Co-author (s) : Chouba Ibtissem, Bakeche Amira, Tahraoui Abdelkrim



أنتخب من قبل اللجنة المنظمة للندوة العلمية والمؤتمرات الخارجية
رئيساً للندوة العلمية والمؤتمرات الخارجية
د. مناصر فواد

President of Symposium
Dr. MENACEUR Fouad





Association nationale Eco-conception , Analyse de Cycle de Vie et
Développement Durable

Affiliée au Réseau des Clubs UNESCO en Algérie

Conservatoire national des formations à l'environnement



ATTESTATION DE PARTICIPATION

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

NOUACER Mouna

A présenté une communication affichée intitulée : EFFET PROPICE DE LA CURCUMINE DANS LA REGULATION NEUROCOMPORTEMENTALE CHEZ DES RATTES WISTAR TRAITÉES PAR LE FORMALDEHYDE.

Co-auteurs: BAKECHE Amira, CHOUBA Ibtissem, BOUDIAF Fella TAHRAOUI Abdelkrim.

Le président de l'association

المندوب
نهاد نوهاب كريم

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ LARBI TEBESSI – TEBESSA –
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE APPLIQUÉE



Attestation de Participation

Le comité d'organisation de la première journée scientifique sur la Biologie des Plantes Médicinales, tenue à Tébessa le 22 janvier 2020, atteste par la présente que : Nouacer Mouna participé à cette manifestation par une communication affichée intitulée : « VALEUR FRUCTUEUSE DE LA CURCUMINE DANS LA RÉGULATION NEUROCOMPORTEMENTALE CHEZ DES RATTES WISTAR TRAITÉES PAR LE FORMALDEHYDE »

Co-auteurs: Chouba Ibtissem, Bakeche Amira, Tahraoui Abdelkrim

Président de la journée
Dr. Samira BOUSSEKINE

