

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de
MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

**Effet du miel de jujubier et les dattes sur le désordre métabolique
chez la gerbille femelle**

Présenté Par :

M^{elle} ASSOUS Baya M^{elle} ELBEY Mounira et M^{elle} HAMZA Amira

Soutenu le 15/07/2021 devant le jury composé de :

M^{me} BELBLIDIA HMCB, FS/UMBB Présidente

M^r BENMOULOU A.....MCB, FS /UMBBPromoteur

M^{me} AROUNE D. MCB, FS/UMBB.Examinatrice

2020-2021

Liste des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribose Nucléique
ALAT	: Alanine- Amino Transférase
AR	: Récepteur des androgènes
ASAT	: Asparatate-Amino Transférase
bis-DMA	: Bisphénol A Diméthacrylate
bis-GMA	: Bisphénol A Glycidyl méthacrylate
BPA	: Bisphénol A
BPA 100	: Bisphénol A dose 100 mg/kg
BPA 50	: Bisphénol A dose 50 mg/kg
BPA- sulfate	: Bisphénol A sulfate
BPA+Datte	: Bisphénol A100 mg/kg + Datte
BPA+Miel	: Bisphénol A 100 mg/kg+ Miel de jujubier
E1	: œstrone
E2	: 17 β œstradiol
E3	: œstradiol
ERRγ	: Estrogen Related Receptor γ
ERβ	: Récepteur d'œstrogène β
ERα	: Récepteur d'œstrogène α
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
Gamma GT	: Glutamyl- tanspeptidase
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
GPCR	: Récepteurs couplés aux protéines G
GPR30	: Récepteur 30 couplé aux protéines G
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LH	: Luteinizing Hormone
LPL	: Lipoprotéine Lipase
MER	: membrane Oestrogen Receptor
NK	: Natural killer
PAL	: Phosphatase Alcaline
PE	: Perturbateur Endocrinien
RE	: Récepteur d'œstrogène
RMN	: Résonance Magnétique nucléaire
T	: Témoin
TGO	: Glutamate-Oxaloacétate TRansférase
TGP	: Glutamate-Pyruvate Transminase

Sommaire

Introduction	1
Rappels bibliographiques.....	2
I. Appareil reproducteur femelle.....	2
I.1. Anatomie générale.....	2
I.2. Ovaires	3
I.2.1. Structure ovarienne.....	3
I.2.2. Follicule ovarien.....	4
I.3. Hormones sexuelles femelle.....	4
I.3.1. Œstrogènes.....	4
I.3.2. Progestérone	5
I.4. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.....	5
I.5. Cycle œstral chez les rongeurs	6
II. Foie.....	7
II.1. Anatomie et vascularisation.....	7
II.2. Unités anatomiques ou fonctionnelles du foie	8
II.3. Architecture cellulaire hépatique.....	8
II.4. Fonctions hépatiques	9
II.4.1. Rôle d'épurateur.....	9
II.4.2. Rôle dans le système immunitaire.....	9
II.4.3. Rôle de stockage et de production.....	10
II.4.4. Les marqueurs biologiques du foie.....	10
III. Généralités sur les perturbateurs endocriniens.....	10
III.1. Bisphénol A	11
III.2. Principales utilisations du BPA.....	11
III.3. Mode d'action du BPA	12
III.5. Métabolisme du BPA	13
IV. Fruit du palmier dattier	16
IV.1. Généralités.....	16
IV.2. Morphologie de la datte	16
IV.3. Composition biochimique des dattes.....	17
IV.4. Activités biologiques des dattes.....	17
IV.4.1. Activité antioxydante.....	17
IV.4.2. Autres propriétés des dattes.....	18
V. Miel	18
VI.1. Généralité.....	18
VI.2. Composition chimique du miel.....	18
VI.3. Miel de jujubier.....	19
VI.4. Propriétés thérapeutiques du miel de jujubier.....	19
VI.4.1. Activité antioxydante.....	19
VI.4.2. Activité anti-inflammatoire.....	19
VI.4.3. Activité antimicrobienne.....	19
VI.4.4. Activité antiparasitaire.....	20

VI.4.5. Activité anti-tumorale.....	20
VI.5. Effets protecteurs du miel contre la toxicité du BPA	20
Matériel et méthodes.....	21
I. Modèle animal : La gerbille de tarabuli	21
I.1. Biotope et situation géographique.....	21
I.2. Classification.....	21
I.3. Description.....	22
I.4. Mode et lieu de chasse.....	22
II. Expérimentation	23
II.1. Préparation des traitements	23
II.1.1. Miel de jujubier	23
II.1.2. Dattes	24
II.1.3. Bisphénol A.....	25
II.2. Méthode de gavage	25
II.3. Ponction rétrobulbaire	27
II.4. Sacrifice et prélèvements.....	28
III Dosages biochimiques.....	29
III.1. Dosage de la cholestérolémie.....	29
III.2. Dosage des triglycérides plasmatiques.....	29
III.3. Dosage de la glycémie.....	29
III.4. Dosage de l'urée.....	30
III.5. Dosage de la créatinine.....	30
III.6- Transaminases.....	30
III.6.1. Aspartate amino transférase (ASAT).....	30
III.6.2. Alanine amino transférase (ALAT).....	31
III.7. Gamma-Glutamyl Transférase (γ -GT).....	31
III.8. Dosage du LDH	31
III.9. Phosphatase alcaline (PAL)	31
IV. Etude Hématologique.....	31
IV.1- Numération de la formule sanguine (FNS).....	31
Etude statistique.....	32
Résultats	33
Discussion	51
Conclusion.....	54
Références bibliographiques.....	55
Annexe	
Résumés	

INTRODUCTION

Introduction

Les rongeurs déserticoles ont développé dans le milieu Saharien, divers stratégies adaptatives écophysiologiques pour pouvoir survivre et lutter contre l'agression des conditions rigoureuses du milieu externe (climat hostile, sécheresse et chaleur). Ils constituent une valeur ajoutée en tant que outils et excellents modèles expérimentaux dans les domaines de recherche médicale, biologique et pharmaceutique (**Aouichat-Bouguerra *et al.*, 2004**).

Au cours de ces dernières années, l'exposition multiple aux agents chimiques perturbants la fonction endocrinienne s'est accrue, ce qui a augmenté les inquiétudes vis-à-vis des risques encourus pour la santé de l'Homme et de l'animal (**Ait El Cadi *et al.*, 2011**).

L'étude des principes actifs des plantes médicinales des zones arides montre qu'un grand nombre d'entre elles contiennent de nombreuses molécules bioactives. L'évaluation des propriétés thérapeutiques et préventives des composés bioactifs des zones arides demeure une investigation intéressante et utile pour l'utilisation plus au moins fréquente dans les traditions locales médicinales et culinaires.

Notre projet de fin d'étude de Master 2 en Biologie et Physiologie de la reproduction a été réalisé au sein de l'équipe d'endocrinologie et écophysiologie animale (LRZA, FSB, USTHB).

La gerbille du désert présente un intérêt particulier du point de vue expérimental parce que certaines de ses maladies s'apparentent de très près à celles de l'homme. L'étude des interactions métabolisme-reproduction *versus* l'environnement chez cet animal peuvent aider à mieux comprendre l'effet des hormones sexuelles sur la réponse au stress et son implication dans les mécanismes d'adaptation.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés d'étudier l'effet d'un perturbateur endocrinien sur la fonction de la reproduction chez la gerbille femelle et la mise en évidence de l'effet protecteur probable des ressources biologiques végétales issues du milieu aride. Notre investigation est basée essentiellement sur l'étude des paramètres pondéraux, hématologique et biochimiques.

Après de brefs rappels bibliographiques sur la fonction de la reproduction femelle et le foie, le perturbateur endocrinien (bisphénol A) et agents protecteurs (miel et dattes), nous présenterons la partie matériel et méthodes suivie par une discussion à la lumière de la littérature et enfin une conclusion générale clôturera ce mémoire.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Appareil reproducteur femelle

L'appareil reproducteur femelle des mammifères a pour rôle, d'une part l'élaboration des gamètes et des hormones sexuelles, et d'autre part de représenter le siège de la fécondation, de la gestation et de la mise bas (**Barone, 1978**).

I.1. Anatomie générale

L'appareil génital peut être divisé en trois grandes parties selon leur fonction :

- Section glandulaire, constituée par les ovaires qui produisent les ovocytes et différentes hormones.
- Section tubulaire, constituée par les voies génitales proprement dites qui constituent le siège de la fécondation, l'utérus ou cornes utérines, reçoivent l'œuf fécondé, permettent la mise en place du placenta puis le développement fœtal.
- Sinus uro-génital : constitué du vestibule du vagin et de la vulve, ils sont impliqués dans l'accouplement ou la saillie, et permettent ainsi le passage du nouveau-né lors de la mise bas (**Barone, 1978**).

I.2. Ovaires

Chez les mammifères, la fonction de l'ovaire est de produire à chaque ovulation un ou plusieurs ovocytes fécondables et de créer un environnement hormonal propice au démarrage éventuel d'une gestation. Au sein de l'ovaire, deux processus de développement étroitement imbriqués, l'ovogenèse et la folliculogenèse, déterminent le nombre et la qualité des ovocytes produits. Ces processus, initiés pendant la vie fœtale, se poursuivent pendant une grande partie de la vie de la femelle et sont étroitement contrôlés à chacune de leurs étapes par de nombreux facteurs hormonaux et environnementaux (**Monniaux et al., 2009**).

I.2.1. Structure ovarienne

L'ovaire est constitué de deux zones, la partie intérieure (le stroma ou la médulla) et la portion proche des parois, le cortex (**Fortune, 2003**). Le stroma est une zone très vascularisée, elle est la seule où le sang, contenant des nutriments et d'autres facteurs importants pour la survie et la croissance des follicules, circule. On retrouve essentiellement les petits follicules au niveau du cortex, L'ovaire d'un nouveau-né est riche en petits follicules comparé à un ovaire d'adulte où les follicules sont dispersés et moins nombreux dans le cortex. Lors de leur maturation, ils vont progresser vers le centre de l'ovaire (**McLaren, 2000**). Au sein de l'ovaire adulte, tous les stades folliculaires sont représentés (**König et Liebich, 2004**).

1.2.2 Follicule ovarien

Chez les mammifères, le follicule correspond à l'unité fondamentale de l'ovaire, Il est essentiel à la fertilité et la synthèse d'hormones sexuelles : Les œstrogènes et la progestérone (**Pepling, 2006**).

Tous les follicules sont composés de cellules germinales : les ovocytes et de cellules somatiques entourant les ovocytes et provenant du stroma, les plus petits follicules ont un seul type de cellules somatique : les cellules de la granulosa, tandis que les plus gros et matures tels que les follicules antraux présentent un deuxième type cellulaire : Les cellules de la thèque, avec une zone pellucide bien définie, ils contiennent également un antrum (espace entre les cellules rempli de liquide folliculaire) (**Pedersen et Peters, 1968**).

Les cellules de la granulosa des follicules secondaires et antraux produisent l'œstradiol, et lorsqu'elles se différencient en corps jaune (lutéinisation) après l'ovulation, elles produisent également de la progestérone (**Hirshfield, 1991**). Les cellules de la thèque interne sont aussi des cellules stéroïdogéniques, et sont responsable de la production des androgènes : l'androsténone et la testostérone, qui sont les précurseurs de l'œstradiol produit par la granulosa via l'aromatase cytochrome p450 (**Encha-Razavi et Escudier, 2008**).

I.3- Sécrétion d'hormones sexuelles femelles

I.3.1- Œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes à 18 atomes de carbone formés à partir de la D4 androstène-dione. Les lieux de synthèse sont l'ovaire, le placenta, la corticosurrénale et les cellules interstitielles de Leydig. Les œstrogènes comprennent trois hormones : le 17 β -œstradiol (E2) (la plus importante), l'œstrone (E1) et l'œstriol (E3) (**Adenot, 2000**).

La biosynthèse des œstrogènes a lieu dans l'ovaire. Les cellules de la granulosa stimulées par la FSH, synthétisent les œstrogènes à partir des androgènes en particulier de la testostérone grâce à l'aromatase (**Gruber et al., 2002**).

I.3.2-Progestérone

La progestérone est également une hormone stéroïdienne à 21 atomes de carbones. Elle est sécrétée par le corps jaune en phase lutéale. Cette hormone agit par le biais des récepteurs nucléaires et modifie la transcription des gènes cibles. Sa fonction essentielle est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation. Au niveau de l'endomètre (tissu riche en récepteurs à la progestérone), cette hormone entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les œstrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire, dit de dentelle utérine avec présence de vacuoles remplies de glycogène (**Ganong, 2005**).

I.4. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

Le cycle de reproduction et la synthèse d'hormones ovariennes sont sous le contrôle de plusieurs hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (**Wilkinson et Imran, 2019**). L'hormone gonadolibérine (GnRH) est produite par l'hypothalamus, elle stimule à son tour la synthèse de deux hormones : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo stimulante (FSH) dans le lobe antérieur de l'hypophyse (**Fortune, 2003**). Pendant la phase de la maturation folliculaire, la prolifération des cellules de la granulosa des follicules secondaires et antraux est induite par la FSH, cela résulte en une synthèse accrue de

l'œstradiol, le taux élevé d'œstradiol induit l'augmentation de LH, ce qui provoque l'ovulation de follicules matures et une diminution rapide du taux d'œstradiol (**Hirshfield, 1991**). La synthèse de GnRH quant à elle est contrôlée par la progestérone, l'inhibine et l'œstradiol par rétrocontrôle négatif, en absence de fécondation, les corps jaunes régressent et la diminution des taux d'hormones (progestérone, inhibine et œstradiol) lève le rétrocontrôle négatif, ce qui permet la libération de GnRH et l'amorçage d'un nouveau cycle jusqu'à la survenue d'une gestation ou de la ménopause (**Faddy et Gosden, 1996**).

I.5. Cycle œstral chez les rongeurs

La gerbille est un rongeur poly-oestrien continue à ovulation spontanée, La durée du cycle varie comme pour la ratte et la souris entre 4 et 6 jours voire même parfois 7 jours. Le cycle est classiquement divisé en 4 phases : le pro-œstrus, l'œstrus, le metoœstrus et le dioœstrus. Chacune de ses phases est caractérisée par des modifications comportementales, physiologiques et anatomiques (ovariennes, vaginales et utérines) (**Allanson, 1970**).

- **Le proœstrus** : correspond à la phase de maturation folliculaire. Durant cette phase, l'œstrogène sécrété par les ovaires est élevée. Cette période peut durer plus de 60 heures et ce n'est qu'à la fin de celle-ci que peut se produire l'accouplement. A la fin de cette phase, le niveau d'œstrogène augmente encore suivi par un pic de LH juste avant le début de l'œstrus (**Levasseur et Thibault, 2001**), Quant à la muqueuse vaginale, on observe une prédominance de cellules épithéliales nucléées (**Blanchard, 1993**).

- **L'œstrus** : l'œstrus est la période du cycle œstral où se produit l'ovulation ou les chaleurs, elle a une durée de 10 à 20 heures. L'œstradiol produit par les follicules matures est responsable de la décharge ovulatoire de LH et FSH et l'augmentation de la progestérone qui suit le pic d'œstrogène durant le proœstrus sont responsables de l'apparition de l'œstrus et ont un rôle important dans l'ovulation (**Levasseur et Thibault, 2001**). Au niveau de la muqueuse vaginale on distingue la présence de cellules kératinisées (**Blanchard, 1993**).

- **Le metoœstrus** : sa durée approximative est de 8 heures. Lors du metoœstrus, il y a production de progestérone, organisation fonctionnelle du corps jaune et épaissement de l'endomètre, la muqueuse vaginale présente ainsi quelques cellules kératinisées et l'apparition de leucocytes (**Boussarie, 2003**).

- **Le dioœstrus** : c'est la dernière phase du cycle œstral, il correspond à la phase lutéale, qui se déroule sur une période de 6 heures environ. Durant cette phase, le niveau de progestérone est bas et le niveau d'œstradiol remonte progressivement jusqu'au début du proœstrus. Les corps jaunes ne sont pas fonctionnels et régressent lentement (**Levasseur et Thibault, 2001**), Concernant la muqueuse vaginale, elle présente une concentration élevée en leucocytes et une apparition légère de cellules épithéliales nucléées (**Boussarie, 2003**).

II. Foie

Le foie est le plus gros organe abdominal, il fait partie de l'appareil digestif en sécrétant la bile et en remplissant plus de 300 fonctions vitales, notamment les trois suivantes : une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage. Il s'agit d'une glande amphicrine permettant la synthèse de la bile (rôle exocrine) ainsi que celle de plusieurs glucides et lipides (rôle endocrine). Il joue aussi un rôle important dans l'hémostase. Il s'agit d'un organe richement vascularisé (**Angier, 2017**).

II.1. Anatomie et vascularisation

Classiquement le foie est divisé en quatre lobes, chacun étant subdivisé en un ou plusieurs segments. Huit segments sont décrits chacun étant l'objet d'une vascularisation propre. Au repos, le foie reçoit 25% du flux sanguin. Il est perfusé à la fois par le système artériel via l'artère hépatique et par le système veineux qui atteint le foie par la veine porte.

L'apport en sang veineux contribue pour 67 à 80% du flux sanguin hépatique total, le reste provient de l'artère hépatique. Ainsi, la moitié de l'oxygène utilisé par le foie provient de la voie veineuse même si les autres organes ont, au préalable, prélevés 30 à 50% de l'oxygène initialement disponible (**Bohlen, 2003**). Cette voie transporte également les différents nutriments absorbés au niveau de l'intestin jusqu'au foie (**Tso et McGill, 2003**). Le sang issu de la voie artérielle provient directement de l'aorte et est donc saturé en oxygène. Il fournit l'autre moitié de l'oxygène au niveau hépatique (**Bohlen, 2003**).

II.2. Unités anatomiques ou fonctionnelles du foie

Il existe plusieurs descriptions de l'organisation structurelle fonctionnelle du foie. Trois unités sont classiquement utilisées : le lobule hépatique, le lobule portal et l'acinus hépatique (**Fontana et al., 2014**).

II.3. Architecture cellulaire hépatique

Le foie est composé de différents types cellulaires : les hépatocytes (60 à 65% des cellules hépatiques), les cellules endothéliales sinusoidales (15 à 20%), les cellules de Kupffer (8 à 12%), les cellules stellaires ou de Ito (3 à 8%), les cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire, 3 à 5%) et les cellules dendritiques hépatiques (moins de 1%) (**Nakai, 2011**).

Ces cellules ont des fonctions bien identifiées, certaines sont impliquées dans la structuration anatomique de l'organe, toutes sont localisées à un endroit bien précis de cet agencement (**Bohlen, 2003**).

II.4. Fonctions hépatiques

II.4.1. Rôle d'épurateur

Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (xénobiotiques). Alors que les substances hydrosolubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie (**Sendensky et Dufour, 2011**).

II.4.2. Rôle dans le système immunitaire

Dans le foie, les deux tiers de l'afflux sanguin proviennent de la veine après être passé au niveau de nombreux organes dont l'intestin. Le sang est donc porteur de nombreux antigènes issus notamment des nutriments. Le foie contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les NK (Natural Killer). Le foie constitue donc une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines.

Il permet également de mettre en place un seuil de tolérance contre les antigènes issus de l'alimentation (**Tso et McGill, 2003; Sendensky et Dufour, 2011**).

II.4.3. Rôle de stockage et de production

Le foie stocke de nombreux composés, par exemple le fer ou des vitamines. Les composés stockés par le foie sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme. Le foie est également un organe ou un lieu de synthèse d'un grand nombre de protéines utiles à l'ensemble de l'organisme.

Ainsi, la protection des protéines circulant au niveau sanguin est produite et sécrétée par le foie : il s'agit notamment des différentes protéines « cargos » plasmatiques telles que l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines mais aussi des protéines reliées au système immunitaire telles que le complément, ainsi que la plupart des facteurs utilisés dans la régulation de la coagulation (**Sendensky et Dufour, 2011**).

Du fait de ses capacités de stockage et de synthèse, le foie a un rôle clef dans la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme. Il adapte son action selon le statut nutritionnel de celui-ci et est la plaque tournante connectant différents tissus tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux.

II.4.4. Marqueurs biologiques du foie

Parmi les marqueurs biologiques du foie, nous retrouvons les transaminases, ces derniers représentent des enzymes responsables des transferts des groupements amines dans une grande partie des réactions de l'organisme.

L'Alanine-aminotransférase (ALAT), aussi appelée Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP) et l'Aspartate-aminotransférase (ASAT), aussi appelée GlutamateOxaloacétate Transaminase (TGO). Elles sont très abondantes dans le foie et les muscles. Dans le foie, la concentration en ALAT est supérieure à celle en ASAT, dans le muscle c'est l'inverse. C'est pour cela qu'une élévation des transaminases prédominante sur ALAT indiquera une cytolysé hépatique, alors qu'une prédominance sur ASAT orientera plutôt vers une nécrose musculaire.

Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (UI/L) (**Sève et Broussolle, 2007**).

III. Bisphénol A

III.1. Généralités

Parmi ces contaminants environnementaux et alimentaires d'origine anthropogène, on trouve les bisphénols. Le bisphénol A (BPA) a été synthétisé en 1891 et ses propriétés hormono-mimétiques (œstrogène de synthèse) ont quant à elles été mises en évidence en 1936. Il présente en effet des similitudes avec le β -œstradiol, et est capable de se lier à son récepteur (**Schlienger *et al.*, 2014**).

III.2 Principales utilisations du BPA

Le BPA se retrouve dans de nombreux objets de la vie quotidienne, essentiellement sous forme de polycarbonates mais également sous forme de résines Epoxy-phénoliques.

Le BPA est principalement utilisé soit sous forme de polycarbonates (66% de la production mondiale) ou de résines époxy-phénoliques (30% de la production mondiale) (**Tyl *et al.*, 2008**).

Le BPA est aussi utilisé dans le domaine de la santé bucco-dentaire pour la fabrication de composites et d'amalgames dentaires à partir de Bisphénol A glycidyl méthacrylate (bis-GMA) ou de Bisphénol A diméthacrylate (bis-DMA) [18]. Enfin, le BPA est utilisé comme révélateur chimique dans les papiers thermiques, tels que les tickets de caisse ou encore les reçus des distributeurs automatiques de billets.

Le BPA est un composé oestrogénique capable d'activer les récepteurs à l'œstradiol (**Alonso-Magdalena *et al.*, 2012**). Tout comme de nombreux autres perturbateurs endocriniens (PE), le BPA présente une courbe dose-réponse non-monotonique, ce qui soulève la problématique des faibles doses d'exposition et donc la controverse que suscite l'exposition au BPA et autres PE.

L'exposition humaine au BPA était jusqu'alors estimée à quelques microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour, principalement par voie alimentaire (boîtes de conserves, canettes...) mais également par voie cutanée (ticket de caisses...) (**Zalko *et al.*, 2011**).

III.3. Mode d'action du BPA

Le BPA est un perturbateur endocrinien œstrogénomimétique. En tant que ligand faible des récepteurs d'œstrogènes, la liaison du BPA aux récepteur d'œstrogènes β (ER β) est inférieure à la liaison des œstrogènes aux ER (environ 10 000 fois inférieure au 17-œstradiol), et son pouvoir d'action devient plus élevé lorsque le niveau d'œstradiol est à de très faibles concentrations (**Wetherill *et al.*, 2007 ; Hart, 2020**.)

Le BPA se lie également à de nombreuses autres membranes et récepteurs nucléaires, les activant à des concentrations inférieures à celles requises pour activer les ER (**Mileva et al., 2014**).

En particulier, le BPA se lie à la forme membranaire du récepteur d'œstrogène (mER) et du récepteur couplé à la protéine G (GPR) 30, induisant des effets non génomiques. Le GPR30 a été détecté dans plusieurs types de cellules, et il est impliqué dans la prolifération et l'apoptose cellulaires. En effet, la prolifération des séminomes est induite par une faible concentration de BPA grâce à une activation non génomique du GPR30 (**Chevalier et al., 2012**).

Le BPA se lie également à un autre récepteur lié aux œstrogènes (ERR γ), un récepteur nucléaire orphelin fortement exprimé dans le cerveau et le placenta du fœtus, par lequel le BPA influence le développement des tissus du fœtus (**Takeda et al., 2009**). Le récepteur nucléaire orphelin lié aux œstrogènes (ERR γ) s'est révélé capable de fixer le BPA au niveau de la nanomolaire (5,6 nM) avec une grande spécificité.

III.4. Métabolisme du bisphénol A

L'étude du métabolisme du BPA permet d'évaluer une éventuelle toxicité non seulement du BPA, mais également de ses métabolites. Il s'agit de savoir si cette substance est bioaccumulable, convertie en molécules biologiquement plus actives (activation métabolique) ou au contraire moins actives (détoxication métabolique).

Chez le rat, 28% de la dose administrée est retrouvée dans les urines au cours des 8 jours suivant l'administration. Le reste a été éliminé par voie fécale. Une heure après l'administration, 90% du BPA présent dans le sang est sous forme glucuronoconjuguée.

En effet, les données recueillies chez l'homme montrent que le BPA glucuronidé est le métabolite majoritaire puisqu'il représente plus de 90% de la forme circulante et des métabolites urinaires. Le BPA-sulfate est quant à lui plus rarement identifié et quantifié (**Kim et al., 2003**).

La concentration de BPA-glucuronidé diminue de moitié après 3 heures pour revenir à sa valeur initiale après 8 heures (**Miyakoda et al., 2000; Völkel et al., 2002**).

IV. Fruit du palmier dattier

IV.1. Généralité

Le palmier dattier et ses sous-produits constituent une source supplémentaire de revenus pour de nombreux agriculteurs. En effet, le palmier dattier est une source de nourriture et peut également être une culture de rente (**Arias *et al.*, 2016**). La palmeraie Algérienne héberge un matériel génétique très riche et diversifié; plus de 17 millions de palmiers et 940 cultivars sont recensés (**Hannachi *et al.*, 1998**) plaçant ainsi l'Algérie au 4^{ème} rang des pays producteurs de dattes après l'Égypte, l'Arabie Saoudite et l'Iran avec une production de 1 094 700 tonnes en 2018 (**FAO, 2018**).

IV.2. Morphologie de la datte

La datte est constituée de deux parties, une partie non comestible « noyau » et une partie comestible « pulpe ou chair ». La partie comestible de la datte est constituée des éléments suivants (**Espiard, 2002**) :

Péricarpe ou enveloppe cellulosique fine dénommée peau.

Mésocarpe généralement charnu, de consistance variable selon sa teneur en sucre et de couleur soutenue.

Endocarpe de teinte plus claire et de texture fibreuse, parfois réduit à une membrane parcheminée entourant le noyau.

IV.3. Composition biochimique des dattes

Les dattes sont riches en glucides, avec du fructose, du glucose, du mannose, du maltose et du saccharose représentant >80% de la matière sèche. Comme pour les autres caractéristiques, la teneur en sucre et composition varient selon la maturation et la variété des fruits. La variété Deglet Noor contient plus de saccharose mais moins de monosaccharides (glucose et fructose) que les dattes Allig (**Elleuch *et al.*, 2008**).

Le séquençage des acides aminés de la protéine de datte révélé que vingt-trois acides aminés différents ont été trouvés, qui ne sont pas communément trouvés dans d'autres fruits populaires (**Al-Farsi *et al.*, 2005**). D'autres auteurs ont rapporté que l'extrait de la datte contient des concentrations élevées en acide aspartique, en proline, en glycine, en histidine, en valine, en leucine et en arginine, mais à moindre concentration la thréonine, la sérine, la méthionine, l'isoleucine, la tyrosine, la phénylalanine, la lysine et en plus faible concentration l'alanine (**El-Sohaimy et Hafez, 2010**).

La pulpe de datte est riche en éléments minéraux et constitue de ce fait un aliment intéressant (**Munier, 1973**). Le profil minéral des dattes se caractérise par l'abondance de potassium. En plus, elle constitue une source non négligeable en calcium, phosphore, magnésium et fer.

La datte renferme également des métabolites secondaires dits composés phénoliques caractérisés par une activité antioxydante très importante. L'analyse qualitative des composés phénoliques de la datte a révélé la présence des acides cinnamiques, des flavones, des flavanones et des flavonols (**Mansouri *et al.*, 2005**).

IV.4. Activités biologiques des dattes

IV.4.1. Activité antioxydante

Les dattes sont riches en antioxydants, comme les polyphénols, les caroténoïdes (isoflavones, flavonoïdes et lignanes), stérols et tanins (**Martín-Sánchez *et al.*, 2014**).

L'activité antioxydante des dattes de l'Algérie, le Koweït, Oman, Bahreïn et les États-Unis ont été examinés séparément (**Al-Farsi *et al.*, 2005**; **Mansouri *et al.*, 2005** ; **Al-Laith, 2008**). Telles études démontrent systématiquement un potentiel antioxydant dans les dattes qui varient d'une variété à un autre, un stade de maturation à un autre, et un endroit à un autre.

Par exemple, extraits aqueux de la variété Deglet Noor ont été trouvés pour protéger contre les dommages oxydatifs et hépatotoxicité dans le foie murin exposé de façon sub-chronique au diméthoate (**Saafi et al., 2011**). En particulier, des recherches considérables ont été effectuées sur les dates Ajwa en utilisant différentes méthodes d'extraction. Tout en présentant généralement des antioxydants hydrophiles avec une forte activité dans la membrane cellulaire, l'activité était en fait élevée dans l'extrait aqueux que dans les extraits alcooliques (**Saleh et al., 2011**).

De tels tests indiquent que les radicaux libres le piégeage est le mécanisme de l'activité antioxydante dans l'extrait de datte (**Khalid et al., 2017 ; Zhang et al., 2017**). L'excès de radicaux libres est fortement associé à diverses maladies, y compris le cancer, les maladies du cœur, d'Alzheimer et de Parkinson (**Kim et al., 2015**), stimulant ainsi énormes intérêts pour les aliments possédant des ingrédients à haute teneur en antioxydants et anti-radicaux.

IV.4.2. Autres propriétés des dattes

- Propriétés antimicrobiennes
- Activité anticancéreuse Rôle préventif des polyphénols de dattes dans la carcinogène initiée par les espèces réactives de l'oxygène
- Activité antidiabétique

V. Miel

V.1. Généralité

Le miel est défini comme étant la denrée produite par les abeilles mellifiques à partir du nectar des fleurs ou de certaines sécrétions provenant de parties vivantes de plantes. En effet, les abeilles butinent, transforment, combinent avec des matières propres, emmagasinent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. Cette denrée peut-être fluide, épaisse ou cristallisée (**Anso, 2012**).

V.2. Composition chimique du miel

Le miel est principalement composé de sucre (monosaccharides), plus précisément d'un mélange de glucose (31%) et de fructose (**38%**). Il contient également de l'eau (**17%**), environ (**6%**) de disaccharides et divers (**3,5%**) (**Bruneau, 2002**).

V.3. Miel de jujubier

Le jujubier (*Zizyphus lotus L.*), également connu sous le nom jujube, est un arbuste à feuilles caduques qui appartient à la famille des Rhamnacées. C'est un arbuste épineux, qui forme des touffes de quelques mètres de diamètre pouvant atteindre 2 m de haut. Les fruits sont des drupes à noyaux soudés. L'endocarpe mucilagineux, appelé "Nbag", sucré et comestible (**Benammar et al., 2010**).

Le miel de jujubier est produit par les abeilles qui recueillent le nectar des fleurs de jujube. Il est doux et possède une saveur spéciale. En raison de son goût et de son arôme souhaitable, le miel de jujubier est l'un des nectars les plus consommé parmi les miels. Il est ambre, plus ou moins sombre. Ce miel n'est pas facilement enclin à la cristallisation (**Zhou et al., 2013**).

Le miel de jujubier est réputé pour sa forte teneur en flavonoïdes, composés à l'origine des vertus thérapeutiques excellentes de ce type de miel (**Haderbache et al., 2013 ; Fahim et al., 2014**).

V.4. Propriétés thérapeutiques du miel de jujubier

De nos jours, devant l'essor des médecines naturelles et face à certaines pathologies résistantes aux traitements conventionnels, le miel peut être un atout grâce à ses activités thérapeutiques (Irlande, 2010). Le miel est reconnu comme ayant des propriétés biologiques différentes, y compris des effets antioxydants, une activité antibactérienne, Antidiabétique, des effets sur les paramètres de la reproduction, et bien sûr la cicatrisation des plaies (Descottes, 2009; Jagannathan et Mandal, 2010; Erejuwa *et al.*, 2010).

V.4.1. Activité antioxydante

Il est généralement admis que les composés phénoliques sont des contributeurs importants à la capacité antioxydante du miel, étant donné que la composition phénolique est très variable par rapport à l'origine florale, le miel devrait montrer une large gamme de pouvoir antioxydant (Gheldof *et al.*, 2002; Petretto *et al.*, 2015).

V.4.2. Activité anti-inflammatoire

On observe cliniquement que lors de l'application du miel sur les plaies, il se produit une diminution visible de l'inflammation avec réduction de l'œdème et des exsudats. La douleur, une autre composante de l'inflammation peut aussi être atténuée par le miel (Molan, 2001; Viuda-Martos *et al.*, 2008).

V.4.3. Activité antimicrobienne

Les mécanismes d'action sont complexes et variables selon les types de miel. Les facteurs antibactériens de base sont une faible activité de l'eau et un pH bas. De plus, le miel contient généralement de la glucose oxydase ajoutée par les abeilles, qui, par faible dilution, transforme le glucose en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en acide gluconique (Brudzynski *et al.*, 2011).

V.4.4. Activité antiparasitaire

Le miel avec des masses moléculaires allant de 2 à 200 kDa, séparées par chromatographie d'exclusion de taille, ont montré une activité antiprotozoaire contre le parasite intestinal *Giardia lamblia* (Mohammed *et al.*, 2015).

V.4.5. Activité anti-tumorale

Les antioxydants confèrent au miel une activité antioxydante et potentiellement une action antimétabolique (Khalil et Sulaiman, 2010 ; Alvarez-Suarez *et al.*, 2013). Plusieurs études ont prouvé que l'application de miel sur site tumoral inhibait de manière largement significative la croissance tumorale chez la souris et certaines lignées cellulaires cancéreuses *in vitro*. Aucun essai clinique chez l'homme n'a encore été conduit afin de confirmer ce potentiel d'action (Bogdanov *et al.*, 2008).

V.4.6 Effets protecteurs du miel contre la toxicité du BPA

Selon une étude de Mohamed et Alfarisi (2017), le miel de Tualang de Malaisie, riche en acides phénoliques et en flavonoïdes, avait des propriétés antioxydantes puissantes. Les résultats étaient en accord avec ceux de l'étude clinique menée sur la réduction du stress oxydatif au niveau du système reproducteur chez des femmes ménopausées (Shafin *et al.*, 2014).

Une étude *in vivo* a montré que le miel de Tualang était capable de prévenir l'atrophie utérine et vaginale chez des modèles d'animaux postménopausiques, en plus de présenter des améliorations des cycles œstraux tout en réduisant la formation de follicules atrophiques (Zaid *et al.*, 2010 ; Zaid *et al.*, 2014). Il a également été rapporté qu'il avait pour effet la prévention

de l'ostéoporose, la réduction de la toxicité des effets du BPA sur la morphologie, la peroxydation lipidique et les changements protéiques et moléculaires au niveau de l'utérus (**Zaid *et al.*, 2012 ; Zaid *et al.*, 2015**).

Matériel et Méthodes

Matériel et méthodes

Afin d'expérimenter les effets de bisphénol A sur l'appareil reproducteur femelle et le foie, ainsi que les effets protecteurs des ressources biologiques issues des régions arides, principalement le miel de jujubier et les dattes, une étude a été réalisée sur la gerbille *Gerbillus tarabuli* femelle pendant cinq semaines entre avril et mai 2021.

I. Modèle animal

I.1. Biotope et situation géographique

Les gerbilles proviennent de la région de Béni-Abbès (240km au sud-est de Bécharr, 30°7' latitude Nord, 2°10' longitude Ouest ; 498m d'altitude). Cette région est sévée par un climat désertique de type méditerranéen qui se caractérise par une pluviométrie très irrégulière et une humidité relativement faible.

I.2. Classification

Nous avons utilisé la gerbille saharienne, *Gerbillus tarabuli* dont la classification systématique est la suivante :

Embranchement	Vertébrés
Classe	Mammifères
Sous/classe	Placentaires
Ordre	<i>Rodentia</i>
Sous/ordre	<i>Sciurognati</i>
Intra/ordre	<i>Myomorpha</i>
Super-famille	<i>Muridae</i>
Famille	<i>Gerbillidae</i>
Sub-famille	<i>Gerbillinae</i>
Genre	<i>Gerbillus</i>
Espèce	<i>Gerbillus tarabuli</i> (Thomas, 1902)

I.3. Description

Selon la description de Petter (1961) la gerbille *Gerbillus tarabuli* est une petite gerbille (32 à 50 g) à pelage dorsal variant de la couleur sable à orange-brun lumineux avec une base grise sur le dos et blanche sur le ventre, les pattes postérieures (32 mm) et antérieures sont blanches ; la queue très longue (environ 145% de longueur tête-corps) est terminée par une touffe de poils habituellement foncés, elle est terrestre et nocturne et creuse des galeries peu profondes et complexes dont les entrées sont bloquées par le sable pendant le jour. Elle est rependue dans le désert et les régions semi désertiques d'Algérie, de la Tunisie, du Maroc, du Sénégal, de la Mauritanie, du Niger et du Tchad (Granjon et al., 1992 ; Granjon et Dobigny 2003). La période de reproduction se situe en hiver- printemps (3 à 6 embryons par femelle gestante (Khammar et al., 1975)

I.4. Mode et lieu de chasse

Les gerbilles ont été capturées par piégeage au début de la phase d'activité sexuelle (Février 2021) dans les régions de l'Erg et Rokna à Béni-Abbès. Les animaux sont ramenés au laboratoire de la station expérimentale de Béni-Abbès. Ils sont triés par sexe, pesés puis isolés dans des cages individuelles. Au laboratoire de recherches sur les zones arides (Alger), ils sont gardés dans des conditions proches de celles du milieu naturel : éclairage d'une durée conforme à la saison ; la lumière 12h/12h (Lumière/Obscurité), température 25°C. L'alimentation est composée d'orge donnée à volonté.

II. Expérimentation

Elle a porté sur 30 gerbilles femelles adultes. Ces animaux sont répartis en 5 lots selon leur poids : Lot témoin (**T**) ; lot bisphénol dose 50mg /100g p.c. (**BPA50**) ; lot bisphénol dose 100mg /100g p.c. (**BPA100**); lot (**BPA 100 + datte**) et un lot (**BPA100 + miel**). Le but de cette expérience est d'évaluer la toxicité du BPA à différentes doses sur une durée de 5 semaines, et ainsi déterminer la dose l'étal relative au BPA pour la gerbille *Gerbillus tarabuli*.

II.1. Préparation des traitements

II.1.1. Miel de jujubier

Dans cette étude, nous avons utilisé le miel de jujubier, qui a été apporté de la région de Béchar (**Sud ouest d'Algérie, Février 2021**). Dès son arrivage le miel est conservé dans l'obscurité à 4°C. Au moment de son administration le miel de jujubier (200 mg/kg p.c.) est dilué dans l'eau distillée tiède à 35°C et sous une légère agitation. Dans notre étude, les critères de choix de type de miel sont fondés sur les caractéristiques ethnobotaniques et thérapeutiques du miel du jujubier et les critères de la méthode de préparation de dilution sont basés sur les conditions naturelles de maturation du miel par les abeilles dans la ruche.

II.1.2. Datte

Le concentré des dattes de la variété Algérienne (Deglet Nour) est administré aux animaux (100µl/100g p.c.) dilué dans l'eau distillée (v/v).

II.2. préparation de Bisphénol A

Préparation de deux doses de BPA dilué dans le huile de maïs : BPA 50 (1,008 g/ 48 ml) et BPA 100 (2,016g/48ml), chaque lot d'animaux a reçu une dose de 100 µl de la solution de BPA par gavage pendant 5 semaines, le lot témoin a reçu une dose d'huile de maïs brute durant la même période.

II.4. Méthode de gavage

- _ Remplissage de la seringue avec la quantité adéquate de solution à administrer.
 - _ Contention ou fixation de l'animal entre les mains.
 - _ L'animal est retenu verticalement. Il est important que le cou soit étendu pour faciliter le passage de la sonde de gavage.
 - _ Mise en place de la pointe de la sonde dans la bouche.
 - _ la pointe de la sonde est glissée vers le bas arrière de la bouche par un seul mouvement ce qui facilite le passage dans l'estomac.
- Toute résistance de l'animal indique un mauvais placement de la sonde.

II.5. Ponction rétrobulbaire

La ponction du sinus orbital a été effectuée à la fin de l'expérience. La tête est maintenue entre le pouce et l'index en effectuant une légère pression pour exorber légèrement l'œil, le pouce exerce également une légère pression sur la veine jugulaire en arrière de mandibule de façon à augmenter la quantité de sang disponible dans le sinus veineux infra-orbitaire. Une pipette de ponction hépariné en verre est placée dans le canthus latérale de l'œil. une légère pression caudo-mediane fait glisser le tube sous l'œil, dans le sinus veineux. Une fois le sang écoulé dans le tube, ce dernier est retiré et la paupière est maintenue fermée afin de stopper l'hémorragie, l'œil est rapidement nettoyée des résidus de sang. Le sang est ensuite centrifugé à 3000tours/minutes pendant 5 minutes. Le plasma est congelé dans le bute d'une étude biochimique ultérieure.

II.6. Sacrifice et prélèvement

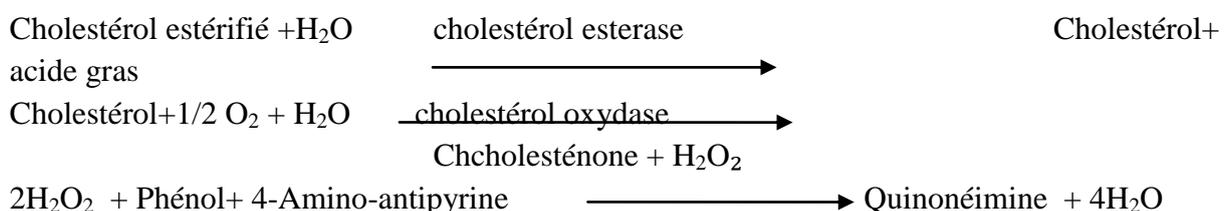
Les animaux des différents lots ont été sacrifiés par décapitation. Le sang artériel-veineux est recueilli dans des tubes froids EDTA et héparinés (50UI d'héparinate de sodium) les tubes héparinés ont mettre dans la centrifugeuse pendant 5minute. Le plasma est congelé en vue d'une étude biochimique.

III. Dosages biochimiques

Le mode opératoire de chaque dosage est détaillé en annexe.

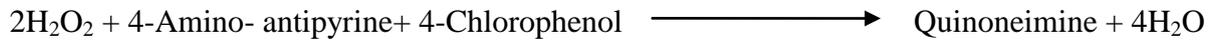
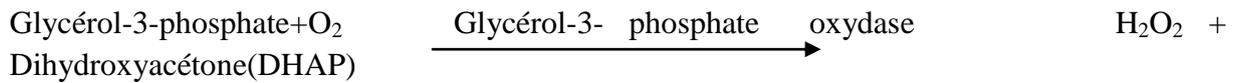
III.1 Dosage de la cholestérolémie

Le cholestérol plasmatique est mesuré par la méthode enzymatique au cholestérol estérase (Allain et al., 1974), selon les réactions décrite comme suit :



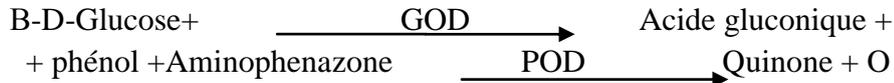
III.2- Dosage des triglycérides plasmatiques

La détermination enzymatique des triglycérides suit les réactions suivantes (**Buccolo et al., 1973**).



III.3- Dosage de la glycémie

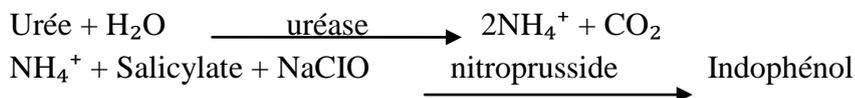
Le dosage du glucose se fait par la méthode enzymatique colorimétrique au glucose oxydase (GOD), (**Trinder, 1969**).



L'intensité de couleur est proportionnelle à la quantité de glucose dans l'échantillon.

III.4- Dosage de l'urée

L'urée présente dans l'échantillon donne selon les réactions décrites ci-dessous, un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie.



III.5. Dosage de la créatinine

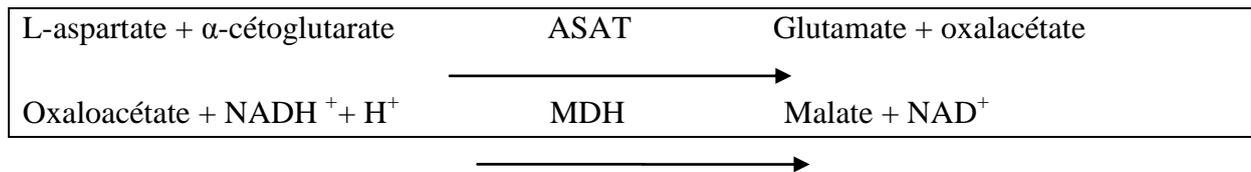
Le dosage de la créatinine s'effectue par une méthode cinétique colorimétrique sans déproteïnisation.

III.6- Transaminases

Le dosage de l'AST (TGO) et l'ALT (TGP) se font par la méthode cinétique colorimétrique (Murray 1984a et b).

III.7.1- Aspartate amino transférase (ASAT)

initialement appelée transaminase Oxaloacétique glutamique (TGO), catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au 2-cétooglutarate, formant le glutamate et oxalacétate. La concentration catalytique est déterminée, en utilisant la réaction couplée de la malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340nm.

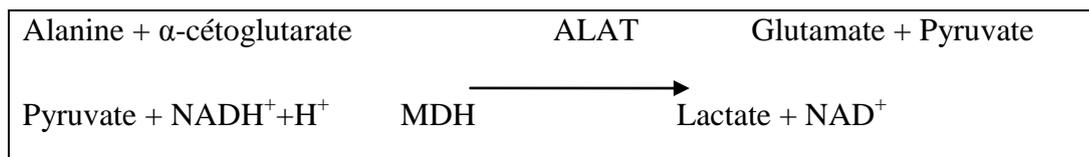


Le taux de diminution de la concentration du NADH dans le milieu, déterminée par voie photométrique, est proportionnel à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

III.7.2- Alanine amino transférase (ALAT)

initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (TGP), catalyse le transfert d'un groupe amino-alanine sur α -cétooglutarate en glutamate et pyruvate, ce transfert est réversible.

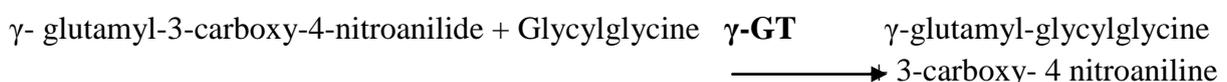
Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH.



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité de l'ALT.

III.8- Gamma-Glutamyl Transférase (γ -GT)

Le dosage du γ GT se fait par la méthode cinétique colorimétrique (Siekmann *et al.*, 2002). Le Gamma-Glutamyl Transférase (γ GT) catalyse le transfert du groupe γ -glutamyl de la γ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide à la glycylglycine, libérant 3-carboxy-4-nitroaniline. La concentration catalytique se détermine à partir de la vitesse de formation de la 3-carboxy-4-nitroaniline.



III.9- Dosage du LDH

Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse le réducteur de pyruvate par NADH, suivant la réaction suivante :



Le taux de diminution de la concentration du NADPH, déterminée par voie photométrique, est proportionnel à la concentration catalytique du LDH dans l'échantillon.

III.10- dosage de PAL

En milieu alcalin, les phosphatases alcalins catalysent l'hydrolyse du p-nitro phényl phosphate en p-nitrophénol et phosphate. La vitesse d'apparition du p-nitrophénol, proportionnelle à l'activité PAL est mesurée à 405 nm.

IV. Etude Hématologique

IV.1- Numération de la formule sanguine

La numération de la formule sanguine est aussi appelée hémogramme. Cet examen comprend le comptage de toutes les cellules ou éléments figurés du sang et étudie certains paramètres particuliers du sang via l'automate analyseur du sang type ABACUS 380 (Hongrie). Il s'agit d'une étude tant quantitative que qualitative c'est-à-dire il permet de déterminer le nombre d'hématies et de leucocytes /mm³ de sang.

V. Etude statistique

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes \pm ESM.

Moyenne arithmétique (\bar{x}) des valeurs individuelles

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Σx : Somme des valeurs individuelles

n : nombre de valeurs

Erreur Standard à la Moyenne (E.S.M)

$$\text{ESM} = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \text{ avec } \delta = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

δ : Écart type

x_i : Valeur individuelle

Coefficient de corrélation

$$r = \frac{p}{\delta x \delta y} p = \frac{1}{n} \sum x_i y_i - \bar{x} \bar{y}$$

$$(\delta x)^2 = \frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad (\delta y)^2 = \frac{1}{n} \sum (y_i - \bar{y})^2$$

x_i et y_i : valeur individuelle comparées

\bar{x} et \bar{y} : moyenne des valeurs individuelle comparées

Validité statistique

La validité statistique des différences est calculée par l'ANOVA (Analysais of

Variance) un et à deux facteur en utilisant le logiciel *Prisme Graph Pad version 5.3* avec Bonferroni comme post-test.

La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité "p", lue en fonction du nombre de degrés de liberté ($d.d.l = n1 + n2 - 2$) est égale ou inférieur à 5%.

Si $p > 0,05$: la différence n'est pas significative (ns).

Si $0,01 < p < 0,05$: elle est significative (*).

Si $0,001 < p < 0,01$: elle est très significative (**).

Si $p < 0,001$: elle est hautement significative (***).

L'Analyse de la Variance à deux facteur (***ANOVA à 2 facteurs***) a été utilisée pour évaluer les effets du bisphénol et le traitement au miel et dattes afin d'estimer les composantes de la variance associées à chaque effet. A travers cette analyse, on obtient les composantes de la variance (spécificité de l'espèce et effet de différent traitement), pour l'ensemble de données.

Discussion

Ce mémoire consiste en un examen des travaux scientifiques relatifs aux effets du Bisphénol A (BPA) sur la fonction de la reproduction et le métabolisme chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* femelle. Les travaux rapportés sur l'effet du Bisphénol A sur la fertilité femelle et sur le métabolisme seront rappelés brièvement et discutés en fonction de la littérature. Les effets des agents protecteurs probables issus des régions arides en particulier le miel du jujubier et les dattes sont également discutés.

I. Effet du Bisphénol A

Les perturbateurs endocriniens sont des composants pouvant interférer avec la reproduction, le métabolisme où les effets d'une hormone peut entraîner des anomalies dans le développement. Il s'agit des déchets industriels ou d'emballage des aliments dans des matières plastiques.

Le bisphénol A est un composé oestrogéno-mimétique qui peut interagir avec de multiples récepteurs ayant des effets sur les glandes et les hormones. Il est connu que l'exposition au bisphénol A entraîne des altérations morphofonctionnelles sur les différents niveaux de régulation de l'axe gonadotrope femelle. **Pivonello et al. (2020)** ont montré dans un article de synthèse l'impact négatif du bisphénol A sur l'ovogenèse, la folliculogénèse, l'implantation ainsi que la production des hormones sexuelles femelles et la sur la signalisation de la GnRH. Les mécanismes exacts des effets induits par le BPA dans la reproduction ne sont pas entièrement compris; cependant, l'exposition environnementale au BPA, en particulier chez le fœtus et le nouveau-né mérite plus d'intérêt pour préserver la capacité de reproduction et pour réduire le risque épigénétique pour la progéniture (**Pivonello et al., 2020; Chimese et al., 2018**).

Le BPA imite les activités œstrogéniques de l'hormone stéroïde 17β-estradiol (E2). De nombreuses études confirment l'impact négatif du BPA sur le système reproducteur, en particulier les défauts de développement, qui comprennent les organes sexuels déformés après exposition de la mère au produit chimique. Bien que l'effet est transgénérationnel les effets du BPA affectent principalement la progéniture, l'exposition des adultes au produit chimique peut provoquer un fonctionnement anormal des ovaires conduisant à des ovules déformés (**Marchinger et al., 2014**).

Bien qu'étant structurellement similaire, le BPA a beaucoup moins d'affinité pour le récepteur des œstrogènes (ER). Le BPA est capable d'induire un effet oestrogénique à de très faibles concentrations (50mg/100g/p.c.) en agissant par l'intermédiaire d'autres récepteurs. Il est possible que la voie d'action passe par le récepteur lié aux œstrogènes (ERRγ). Le BPA se lie à ERRγ en formant des liaisons hydrogène avec Glu 275, Arg 316 et Asn 346 dans la liaison du ligand domaine (**Matsushima et al., 2007**).

Certaines études ont également suggéré une forte affinité de liaison du BPA au RE couplés aux protéines G (GPCR) et GPR30. A de très faibles doses, le BPA peut agir *via* GPCR pour activer PKA et PKC afin de stimuler la prolifération et la différenciation des cellules germinales (**Boiskine et al., 2009**).

Le BPA peut également se lier aux récepteurs des androgènes (AR) et au récepteur de la progestérone, qui jouent un rôle important dans la développement de l'appareil reproducteur féminin et le maintien de la grossesse. La plupart des interactions entre le BPA et les résidus récepteurs sont hydrophobes. Les études RMN ont fourni plus un aperçu de la liaison du BPA au récepteur des androgènes, suggérant que la liaison se produit au niveau du domaine terminal N présent sous forme de fibres amyloïdes (**Saira et al., 2021**).

La diminution du poids ovarien chez la progéniture suite à l'exposition maternelle des souris gestantes au bisphénol A est rapporté par **Wei et al. (2020)**, qui ont observé une augmentation de l'ADN méthyle transférase, de la transcription des ARNm codant pour la synthèse ovarienne des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone ainsi une augmentation des enzymes impliquées dans l'apoptose. En effet, quelques enquêtes épidémiologiques chez les femmes chinoises ont démontré que le bisphénol A est relativement associé à l'insuffisance ovarienne prémature (**Li et al., 2020**).

L'action stéroïdienne des œstrogènes sur les tissus cibles est généralement médiée par deux voies cellulaires. L'une passe par le noyau et l'autre par la membrane plasmique. Dans la première voie, l'hormone œstrogène, principalement l'œstradiol, se lie à la fois à l'ER-alpha (ER α) et ER-bêta (ER β). La deuxième voie est plus indirecte et s'appelle la voie à médiation membranaire, dans laquelle le ligand agit par l'intermédiaire du récepteur des œstrogènes lié à la membrane ou des récepteurs E2 couplés aux protéines G (**Saira et al., 2021**).

Des études *in vitro* ont montré que le BPA induit la différenciation adipocytaire en augmentant la teneur en triglycérides et l'activité de la lipoprotéine lipase, et cela en présence d'insuline (**Masuno et al., 2002 ; Wada et al., 2007**). Il augmente l'expression génique des facteurs de transcription adipogéniques (Alpha CAAT enhancer binding protein, PPAR γ et FAS) dans les cellules 3T₃-L₁ (**Sargis et al., 2010**).

Il augmente l'absorption de glucose en conditions basales et en réponse à une stimulation par l'insuline. Cela pourrait s'expliquer en partie par une augmentation de la synthèse du transporteur de glucose GLUT4 (**Sakurai et al., 2004**). A l'inverse, une étude récente a montré une diminution de l'activité LPL et de l'accumulation de triglycérides suite à une exposition de cellules souches humaines au BPA (**Linehan et al., 2012**).

Le tissu adipeux n'est pas seulement un organe de stockage d'énergie mais également une glande endocrine qui sécrète divers peptides métaboliquement actifs dotés de propriétés régulatrices et appelés adipocytokines. Le BPA affecte la production et la sécrétion d'adiponectine par les adipocytes 3T₃-L₁ en culture (**Kidani et al., 2010**) et à partir d'explants de tissus adipeux humains (**Hugo et al. 2008**).

D'après les études, on note que le traitement au BPA entraînent une modification importante sur le poids corporel qui montre une augmentation surtout avec la concentration BPA50.

On note aussi une diminution ou atrophie de l'ovaire (diminution de poids ovarien); une diminution de poids hépatiques ; diminution de nombre de globules rouges et globules blancs
Le BPA entraîne une modification à l'échelle métabolique quelque soit glucidique, hépatique et même lipidique.

De nombreux produits chimiques potentiellement dangereux sont utilisés lors de la production de plusieurs produits à consommation courantes. Ces substances comprennent les bisphénols, les phtalates, les parabènes les métaux lourds ect. Elles sont une source de préoccupation puisque elles sont capables de perturber le fonctionnement du système endocrinien et métabolique et induire des effets délétères aussi bien à court qu'à long terme sur un individu ou sa descendance.

Il a été démontré qu'ils provoquent des anomalies des fonctions reproductrices, métaboliques, thyroïdiennes, immunitaires et neurologiques, certains entre eux sont classés comme des substances cancérigènes.

On a constaté une augmentation inquiétante de taux des pathologies liés à ces substances en Algérie, malgré la rareté d'études Algériennes scientifiques épidémiologiques, *in vitro* ou *in vivo* ce sujet.

Les substances PEs sont méconnues par le public. La plupart non pas pu citer ces substances En Algérie, en dehors des textes réglementaires concernant les produits commercialisés (cosmétique, jouets, article puériculture additif alimentaire et emballage) au sens large du terme aucun texte de loi n'est fait pour réglementer les perturbateurs endocriniens.

La présence d'un vide législatif dans la réglementation Algérienne pour certain de ces substances qui ne sont pas règlementé comme les parabènes dans les produits cométiques, le BPA qui est seulement interdit dans les produits de puériculture.

Cette étude est limitée doit être compléter par d'autres étude analytique et ou épidémiologie, on a trouvé nécessaire de proposer certaine recommandations.

- Il est indispensable de faire sensibiliser le grand public, le personnel de la santé et les professionnels infantiles sur le danger des perturbateurs endocriniens.
- Etablir une définition harmonisée des perturbateurs endocriniens pour tous les secteurs
- Réviser la réglementation relative aux produits cosmétiques et suivre l'EU pour l'interdiction de BPA dans tous les produits en contact avec les aliments ainsi que dans le ticket de caisse.
- Étiqueter des produits contenant des perturbateurs endocriniens, de façon de faire des schémas indiquant qui est déconseillé pour la femme enceinte et les petits enfants.
- Faire un recensement sur les usages des perturbateurs endocriniens
- Accroître les moyens de la recherche, et encourager les recherches scientifique et socioéconomique sur les perturbateurs endocriniens.
- Recenser les pathologies en lien avec les perturbateurs endocriniens.

Conclusion

La santé humaine et animale est mise en danger par de nombreuses maladies, ce qui a mené à la recherche des produits naturels bioactifs riches en molécules thérapeutiques. Pour cela nous avons proposé d'étudier les effets néfastes d'un perturbateur endocrinien couramment utilisé dans notre vie quotidienne; le bisphénol A sur le métabolisme et l'appareil reproducteur femelle ainsi que les effets protecteurs probables du miel de jujubier et des dattes issus des régions arides chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* femelle pendant 5 semaines.

Au niveau pondéral le bisphénol A entraîne :

- Une modification très importante du poids corporel et une diminution du poids ovarien
- Une diminution du poids hépatique

Au niveau hématologique le bisphénol A entraîne également une :

- Diminution importante du taux des hématies, hémoglobine, hématocrite et plaquettes sanguines.
- Une diminution du rapport Neutrophile /Lymphocyte

Au niveau biochimique le bisphénol entraîne :

- Une augmentation des enzymes hépatiques
- Une augmentation de la glycémie

Nos résultats montrent que le traitement au miel de jujubier et aux dattes chez les animaux exposés au bisphénol A rétabli la majorité des paramètres étudiés à ceux des témoins.

En conclusion, le miel de jujubier et les dattes sembleraient exercer une action préventive contre les effets néfastes du bisphénol A *via* leurs composés bioactifs qui possèdent essentiellement des actions antioxydantes, anti inflammatoires et endocrino-modulateurs.

Comme perspectives de recherche, nous proposons d'effectuer les études suivantes :

- Etude biochimique du stress oxydatif plasmatique et tissulaire (Ovaire, foie et pancréas)
- Dosage de la FSH, LH, prolactine et la progestérone
- Etudes des molécules impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne
- Etude de cycle ostral
- Etude comportementale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Adenot M. (2000)** - Initiation à la chimie médicinale, les voies de la découverte des médicaments. *Ellipses Edition marketing S.A.*, p 223.
2. **Al-Farsi M., Alasalvar C., Morris A., Baron M. and Shahidi F. (2005)** - Comparison of 878 antioxidant activity, anthocyanins, carotenoids, and phenolics of three native fresh and sun- 879 dried date (*Phoenix dactylifera*L.) varieties grown in oman. *J. Agr. Food Chem.*, **53**(19):7592-7599.
3. **Al-Laith A.A. (2008)** - Antioxidant activity of Bahraini date palm (*Phoenix dactylifera l.*) fruit of various cultivars. *Int. J. Food. Sci. Tech.*, **43**(6): 1033-1040.
4. **Alonso M.P., Ropero AB., Soriano S., Garcia-Arevalo M., Ripoll C. and Fuentes E. (2012)** - Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **355** (2):201-7.
5. **Al-Shwyeh H.A., (2019)** - Date palm (*Phoenix dactylifera* L.) as potential antioxidant and antimicrobial agents. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **11**(1):1-11.
6. **Alvarez S.J., Tulipani S., Diaz D., Estevez Y., Romandini S., Giampieri F. and Battino M. (2010)** - Antioxidant and antimicrobial capacity of several monofloral Cuban honeys and their correlation with color, polyphenol content and other chemical compounds. *Food and Chemical Toxicology*. **48**: 2490–2499.
7. **Anso J. (2012)** - Du miel à volonté N°1. *DEA Edition*. 23p.
8. **Arias E., Hodder A.J. and Oihabi A. (2016)**- FAO support to date palm development around the world: 70 years of activity. *Emir. J. Food Agr.*, **28**(1): 1-11.
9. **Asencio-Hernandez J., Kieffer B. and Delsuc M.A. (2016)** - NMR Water LOGSY reveals weak binding of bisphenol A with amyloid fibers of a conserved 11 residue peptide from androgen receptor. *PLoS ONE*, **11**:e0161948.
10. **Barone R. (1978)** - Anatomie comparée des mammifères domestiques : appareil uro-génital, fœtus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale. *Eds Vigot, Lyon, Tome III, Fascicule II*, 951 p.
11. **Benammar C., Hichami A., Yessoufou A., Simonin A.M., Belarbi M., Allali H. and Khan N.A. (2010)** -*Zizyphus lotus* L. (Desf.) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. *BMC Complement. Altern. Med.*, **10**:54.
12. **Blanchard C. (1992)** - La gerbille de Mongolie en expérimentation animale, bilan bibliographique. *Thèse Méd. Vét.*, 250 p.
13. **Bohlen G. (2003)** - Special circulations. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Medical Physiology*. pp. 276-28.
14. **Bouskine A., Nebout M., Brucker-Davis F., Benahmed M. and Fenichel P. (2009)** - Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ. Health Perspect.* **117**: 1053-1058.
15. **Boussarie D. (2003)** - Consultation des petits mammifères de compagnie. *1ère éd. Maisons Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire*. 218 p.
16. **Brudzynski K., Abubaker K., St-Martin L. and Castle A. (2011)** - Re-examining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Front. Microbiol.* **2**:213.
17. **Bruneau E. (2002)** - Les produits de la ruche. In : Le traité rustica de l'apiculture. *Paris, Rustica*. 354-384p.
18. **Chevalier N., Bouskine A. and Fenichel P. (2012)** - Bisphenol a promo testicularseminomacellproliferationthrough GPER/GPR30. *Int. J. Cancer.* **130** : 241-242.
19. **Chianese R., Troisi J., Richards S., Scafuro M., Fasano S., Guida M., Pierantoni R. and Meccariello R. (2018)** - Bisphenol A in reproduction: Epigenetic effects. *Curr. Med. Chem.*, **25**:748-770.
20. **Descottes B. (2009)** - Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie.* **7**: 112-116.

21. **Elleuch M., Besbes S., Roiseux O., Blecker C., Deroanne C., Drira N.E. and Attia H. (2008)** - Date flesh : Chemical composition and characteristics of the dietary fibre. *Food Chemistry*, **111**(3): 676-682.
22. **El-Sohaimy S.A. and Hafez E.E. (2010)** - Biochemical and nutritional characterizations.
23. **Encha-Razavi F. and Escudier E. (2008)** - Embryologie humaine, de la molécule à la Clinique. *Edition Masson*. 380pages.
24. **Erejuwa O.O., Sulaiman S.A., Wahab M.S., Sirajudeen K.N., Salleh M.S. and Gurtu S. (2010)** - Antioxidant protection of Malaysian tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. **71**(4):291-296.
25. **Espiard E. (2002)** - Introduction à la transformation industrielle des fruits. *Ed. Tech. et Doc. Lavoisier*, Paris. 147-155.
26. **Faddy M. J. and Gosden R. G. (1996)** - A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human Reproduction*. **7**: 1484-1486.
27. **FAO (2018)** - FAOSTAT, date fruit corps. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/>
28. **Fontana F., Šajdíková M. and Maďa P. (2014)** - Liver and biotransformation of xenobiotics (Chapitre 4). *In: Functions of cells and human body. Multimedia text book editor. 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague*. 29page.
29. **Fortune J.E. (2003)** - The early stages of follicular development: action of primordial follicles and growth of preantral follicles. *Anim. Reprod. Sci.*, **3-4**:135-163.
30. **Ganong W. (2005)**- Physiologie médicale. *Ed. De Boeck*. p864.
31. **Gheldof N., Wang XH. and Engeseth N.J. (2002)** - Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J. Agric. Food Chem.* **50**: 5870-5877.
32. **Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C. and Huber J.C. (2002)** - Production and actions of estrogen. *J. Med.*, 340-352.
33. **Haderbache L., Bousdira M. and Arezki, M. (2013)** - Ziziphus lotus and Euphorbia bupleuroides Algerian honeys. *World Applied Sciences Journal*. **24**(11): 1536-154.
34. **Hannachi S., Khitri D., Benkhalifa A. et Brac de Perriere R.A. (1998)** - Inventaire variétal de la palmeraie Algérienne. *Ed. ANEP, Algérie*. 225p
35. **Hirshfield A.N. (1991)** - Development of follicles in the mammalian ovary. *Int. Rev. Cytol.*, **124**:43-101.
36. **Irlande D. (2010)** - Le miel et ses propriétés thérapeutiques. *Mémoire en Pharmacie. Université de Paris*. 25p.
37. **Jagannathan S.K. and Mandal M. (2010)** - Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Invest. New Drugs*, **28**(5): 624-633.
38. **Khalid S., Khalid N., Khan R.S., Ahmed H., Ahmad A. (2017)** - A review on chemistry and pharmacology of ajwa date fruit and pit. *Trends Food Sci. Technol*, **63**: 60-69.
39. **Khalil M.I. and Sulaiman S.A. (2010)** - The potential role of honey and its polyphenols in preventing heart diseases: a review. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, **7**(4):315-321.
40. **Kim Y.H., Kim C.S., Park S., Han S.Y. and Pyo M.Y. (2003)** - Yang M. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **312**(2):441-8.
41. **König H.E. and Liebich H.G. (2004)** - Female genital organs *In : Veterinary anatomy of domestic mammals. Schattauer (éd), Stuttgart*. 397p.**38. Levasseur M.C. et Thibault C. (2001)** - La reproduction chez les mammifères et l'homme. *2^{ème} Édition Ellipses, Paris*. 928 pages.
42. **Likhite V.S., Stossi F., Kim K., Katzenellenbogen B.S. and Katzenellenbogen J.A. (2006)** - Kinase-specific phosphorylation of the estrogen receptor changes receptor interactions with ligand, deoxyribonucleic acid, and coregulators associated with alterations in estrogen and tamoxifen activity. *Mol. Endocrinol.*, **20**:3120-3132.

43. Ma Y., Liu H., Wu J., Yuan L., Wang Y., Du X., Wang R., Marwa P.W., Petlulu P., Chen X. and Zhang H. (2019) - The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ. Res.*, **176**:108575.
44. Machtinger R. and Orvieto R. (2014) - Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: Review of animal and human data. *Reprod. Biomed. Online*, **29**: 404-410.
45. Mansouri A., Guendez E., Kokkalou E. and Kefalas P. (2005) - Phenolic profile and antioxidant activity of Algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry*. **89**(3): 411-420.
46. Martín-Sánchez A.M., Cherif S., Ben-Abda J., Barber-Vallés X., Pérez-Álvarez J.Á. and Sayas-Barberá E. (2014) - Phytochemicals in date co-products and their antioxidant activity. *Food Chem.*, **158**: 513-520.
47. Matsushima A., Kakuta Y., Teramoto T., Koshiba T., Liu X., Okada H., Tokunaga T., Kawabata S. and Kimura M. (2007) - Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J. Biochem.* **142**: 517-524.
48. McLaren A. (2000) - Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. *Mol. Cell. Endocrinol.* **1-2**: 3-9.
49. Mileva G., Baker S.L., Konkle A.T. and Bielajew C. (2014) - Bisphenol-A: Epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. **11** (7): 7537-7561.
50. Miyakoda H., Tabata M., Onodera S. and Takeda K. (2000) - Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol a glucuronide, in fetal and mature male rat. *Journal of Health Science*. **46**(4):269-74.
51. Mohamed Z.B.H. and Alfarisi H.A.H. (2017) - Tualang honey: composition, physiochemical properties and clinical importance. *Int. Res. J. Pharm.* **8**(9):1-5.
52. Mohammed S. E., Kabashi A. S., Koko W. S. and Azim M.K. (2015) - Antigiardial activity of glycoproteins and glycopeptides from *Ziziphus* honey. *Nat. Prod. Res.*, **29** (22):2100-2102.
53. Molan PC. (2001) - Potential of honey in the treatment of wounds and burn. *Am. J. Clin. Dermatol.*, **2**(1):13-19.
54. Monniaux D., Caraty A., Clément F., Dalbiès-Tran R., Dupont J., Fabre S., Gérard N., Mermillod P., Monget P. and Uzbekova S. (2009) - Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *INRA Prod. Anim.*, **22**:59-76.
55. Munier P. (1973) - Le palmier dattier. *Ed. Maison Neuve et La rose*, Paris. 25:367.
56. Nakai H. (2011) - Hepatic gene therapy. *In: Molecular pathology of liver diseases* (chapitre 23). *Springer Edition*. 343-371p.
57. Pedersen T. and Peters H. (1968) - Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *J. Reprod. Fertil.*, **17**(3):555-557.
58. Pepling ME. (2006) - From primordial germ cell to primordial follicle: mammalian female germ cell development. *Genesis*. **44**(12):622-632.
59. Petretto G.L., Cossu M. and Alamanni M.C. (2015) - Phenolic content, antioxidant and physico-chemical properties of Sardinian monofloral honeys. *Int. J. Food Sci. Technol.* **50**: 482-491.
60. Pivonello C., Muscogiuri G., Nardone A., Garifalos F., Provvvisiero D.P., Verde N., Angelis C., Conforti, A., Piscopo, M. and Auriemma R.S. (2020) - Bisphenol A: An emerging threat to female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **18**: 22.
61. Rahman M.S. and Pang M.G., (2019) -Understanding the molecular mechanisms of bisphenol A action in spermatozoa. *Clin. Exp. Reprod. Med.* **6**(3):99-106.
62. Rehan M., Ahmad E., Sheikh I.A., Abuzenadah A.M., Damanhoury G.A., Bajouh O.S., AlBasri S.F., Assiri M.M. and Beg M.A. (2015) - Androgen and progesterone receptors are targets for bisphenol A (BPA), 4-methyl-2,4-bis-(P-hydroxyphenyl)pent-1-ene—A potent metabolite of BPA, and 4-tert-octylphenol: A computational insight. *PLoS ONE*. **10**: e0138438.

63. Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A., Arterburn J.B. and Prossnitz E.R. (2005) - A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*. 307: 1625-1630.
64. Rugh R. (1968) - The mouse, its reproduction and development. *Burgess, Publi.*, 430.
65. Saafi E.B., Louedi M., Elfeki A., Zakhama A., Najjar M.F., Hammami M. and Achour L. (2011) -Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Exp. Toxicol. Pathol.*, **63**(5):433-41.
66. Saleh E.A., Tawfik M.S. and Abu-Tarboush H.M., (2011) - Phenolic contents and antioxidant activity of various date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits from Saudi Arabia. *Food Sci. Nutr.*, **2**(10):1134-1141.
67. Saura A., Syed T.A.S. and Charalamops M. (2021) - Endocrine Disruptors Acting On Estrogen and Androgen Pathways cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **18**:1464.
68. Schlienger J-L. 2014 - Impact métabolique de l'exposition au bisphénol A : état des lieux. *Médecine des Maladies Métaboliques*. **8**(3):340-345.
69. Sendensky A. and Dufour J.F. (2011) - Liver physiology. *In: Clinical gastro enterology: chronic liver failure. Springer Science and Business Media*. 33-45pp.
70. Sève P. et Broussolle C. (2007) - Sémiologie hépatique. Université Lyon Sud. *PCEM2-HE*. 60p.
71. Shafin N., Othman Z., Zakaria R. and Hussain N.N.H. (2014) - Tualang honey supplementation reduces blood oxidative stress levels/activities in postmenopausal women. *Int. Sch. Res. Notices*, **2014**:1-4.
72. Takeda Y., Liu X., Sumiyoshi M., Matsushima A., Shimohigashi M. and Shimohigashi Y. (2009) - Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERR isoform. *J. Biochem*. **146**: 113–122.
73. Tanguy C., (2013) – Mécanismes toxicocinétiques impliqués dans l'exposition fœtale au bisphénol A. *Thèse de Doctorat, Université de Toulouse*. page 215.
74. Tso P. and McGill J., (2003) - The physiology of the liver. *In: Lippincott Williams & Wilkins. Medical physiology. Spring House Editor*. 514-525p.
75. Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Sloan C.S., Castillo N.P. and Veselica M.M., (2008) - Two generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol. Sci.*, **104**: 362-384.
76. Walter J., Burdelski M. and Bröring DC. (2008) - Chances and risks in living donor liver transplantation. *Dtsch. Arztebl. Int.*, **105**: 101-107.
77. Wang C., Zhang J., Li Q., Zhang T., Deng Z., Lian J., Jia D., Li R., Zheng T. and Ding X. (2017) - Low concentration of BPA induces mice spermatocytes apoptosis via GPR30. *Oncotarget*, **8**: 49005-49015.
78. Wetherill Y.B., Akingbemi B.T., Kanno J., McLachlan J.A., Nadal A., Sonnenschein C., Watson C.S., Zoeller R.T. and Belcher S.M.,(2007) - *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.*, **24**:178-198.
79. Wilkinson M. and Imran S.A. (2019) -Neuroendocrinology of female reproduction: *In Clinical neuroendocrinology: an introduction. Cambridge University Press*. **3**: 29-52.
80. Zaid S.S., Othman S. and Kassim NM. (2015) - Tualang Honey Protects against BPA-Induced Morphological Abnormalities and Disruption of ER α , ER β , and C3 mRNA and Protein Expressions in the Uterus of Rats. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2015**: 1-18
81. Zaid S.S.M., Othman S. and Kassim N.M. (2014) - Potential protective effect of Tualang honey on BPA-induced ovarian toxicity in prepubertal rat. *BMC Complement Altern. Med.*, **14**:509.
82. Zaid S.S.M., Sulaiman S., Othman N., Soelaiman I., Shuid A., Mohamad N. and Muhamad N. (2012) - Protective effects of Tualang honey on bone structure in experimental postmenopausal rats. *Clinics*. **67**(7):779-784.

- 83. Zaid S.S.M., Sulaiman S.A., Sirajudeen K.N.M. and Othman N.H. (2010)** - The effects of Tualang honey on female reproductive organs, tibia bone and hormonal profile in ovariectomised rats-animal model for menopause. *BMC Complement Altern. Med.*, **10**:82.
- 84. Zalko D., Jacques C., Duplan H., Bruel S. and Perdu E. (2011)** -Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*. **82**(3):424-30.
- 85. Zhang C.R., Aldosari S.A., Vidyasagar P.S., Shukla P. and Nair M.G. (2017)** - Health-benefits of date fruits produced in Saudi Arabia based on *in vitro* antioxidant, anti-inflammatory and human tumor cell proliferation inhibitory assays. *J. Saudi Soc. Agric. Sci.*, **16**(3): 287-293.

RÉSUMÉS

Effet du miel de jujubier et les dattes sur le désordre métabolique chez la gerbille femelle

L'environnement et le mode de vie influencent notre santé. Ils constituent des facteurs de risque exposant la santé humaine et animale à de nombreuses pathologies. Ce travail consiste en un examen des travaux scientifiques relatives aux effets du bisphénol A sur la fonction de la reproduction et le métabolisme chez la gerbille femelle. Pour cela nous avons proposé d'étudier les effets néfastes d'un perturbateur endocrinien couramment utilisé dans notre vie quotidienne; le bisphénol A sur l'appareil reproducteur femelle et sur le métabolisme ainsi que les effets protecteurs probables du miel de jujubier et les dattes issus des régions arides chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* femelle. Le BPA entraîne un stress oxydatif très nocif pour l'organisme au niveau tissulaire, cellulaire et moléculaire d'où l'importance d'étudier les effets protecteurs des ressources naturelles issues des zones arides riches en biomolécules anti-oxydantes. Le modèle expérimental bien adapté au stress environnemental des conditions arides en particulier la gerbille pourrait contribuer à la compréhension des effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction de la reproduction femelle et sur le métabolisme.

Mots clés : Gerbille femelle, miel de jujubier, dattes, métabolisme, désordre

Effect of jujube honey and date fruit on female gerbil metabolic disorders

Bisphenol A (BPA) is an endocrine disrupting chemical widely used in the manufacture of polycarbonate plastic and epoxy resin to produce a multitude of consumer products, food and drink containers, and medical devices. As an endocrine disruptor, BPA has estrogen-like and anti-androgen effects causing damages to different tissues and organs, including reproductive system. The aim of this work is to compile the available current research data regarding BPA and provide an overview of the current status of BPA exposure and relevant health effects covering reproductive, metabolic and hepatic toxicity. This review provides comprehensive data of BPA toxicity on health fertility and related mechanisms. We also studied the gonadoprotective ability of date fruit and jujube honey against bisphenol A-induced female reproductive toxicity, hormonal imbalance and metabolic disorder in female gerbils.

Keywords: female Gerbil, jujube honey, dates, metabolism, disorders

تأثير عسل السدر والتمر على الخلل الأيضي عند أنثى العرطل

تهدف هذه الدراسة لبحث تأثير البيسفينول أ على الغدد التناسلية الأنثوية والنشاط الأيضي وكذلك دراسة الآثار الوقائية لعسل السدر و التمر لدى *Gerbillus tarabuli*. البيسفينول أ هو مادة لها استعمال واسع في صناعة البلاستيك الشفاف والصلب المسمى بولي كربونات، المستعمل في منتجات مختلفة بضمنها قناني الأطفال وقناني المياه متعددة الاستعمال. كما يستعمل مركبا في الطلاء الداخلي لعلب الغذاء والمشروبات. أكدت الدراسات أن مستويات البيسفينول تعدّ سامة ومؤثرة في تكاثر وتطور وخصوبة الأناث وقد تؤثر على اختزال وزن الجسم والأعضاء التناسلية وزيادة سمية الكبد. في الختام ، ان عسل السدر وفاكهة التمر لهما تأثير وقائي ضد التأثيرات الضارة للبيسفينول A عبر مكوناتها الفعالة حيوياً.

كلمات البحث: أنثى العرطل ، عسل السدر ، التمر ، الخلل الأيضي