



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département : Biologie appliquée

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de master LMD

SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : PHARMACO-TOXICOLOGIE

Par : Djelailia Sabrina Mecheri Aida Mekhaznia Khawla

Intitulée :

Étude de la néphrotoxicité d'un pesticide (fongicide) chez les rats wistar

Devant le jury :

M. Rouabhi Rachid	Pr.	Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi – Tébessa-	Président
M. Benaïcha Brahim	MCB	Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi – Tébessa-	Examineur
Mm. Bouchiha hannan	MCA.	Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi – Tébessa-	Rapportrice

Date de soutenance : 04/06/2023

Résumé

L'azoxystrobine, un fongicide à base de strobilurine de classe III hautement toxique, a été examiné dans notre étude pour son impact sur les reins de rats de type Wistar. En menant une expérience utilisant diverses doses d'azoxystrobine sur des rats Wistar, nous avons évalué des paramètres biochimiques, enzymatiques.

Nos résultats ont révélé que l'azoxystrobine influençait les niveaux de protéines rénales chez les rats Wistar, entraînant une augmentation significative. De plus, nous avons observé une augmentation substantielle des niveaux de lipides et une augmentation potentielle des niveaux de glucides.

Sur la base de ces observations, nous pouvons conclure que le fongicide azoxystrobine a un effet toxique minimal sur les reins des rats de type Wistar.

Mots clés : azoxystrobine, strobilurine, rats Wistar, paramètres chimiques.

Abstract

Azoxystrobin, a highly toxic class III strobilurin fungicide, was examined in our study for its impact on the kidneys of Wistar-like mice. By conducting an experiment using various doses of azoxystrobin on Wistar rats, we assessed biochemical, enzymatic, and behavioral parameters. Our findings revealed that azoxystrobin influenced the kidney protein levels in Wistar rats, leading to a significant increase.

Additionally, we observed a substantial rise in lipid levels and a potential increase in carbohydrate levels.

Based on these observations, we can conclude that the insecticide azoxystrobin has a minimal toxic effect on the kidneys of Wistar-like mice.

Keywords: azoxystrobin, strobilurin, Wistar rats, chemical parameters.

الملخص

ازوكسيسيتروبيين هو مبيد حشري من الفئة الثالثة من سترويلورين معروف بسميته العالية. كجزء من دراستنا ، أجرينا تجربة على فئران تشبه ويسنار الستكشاف تأثير الازوكسيسيتروبيين على لدى هذه الفئران. لدراسة تأثير الجرعات المخالفة من ازوكسيسيتروبيين على الفئران من نوع الجرذ ويسنار ، تم إجراء دراسة على المعلومات البيوكيميائية والenzymية . الحظنا تأثير الازوكسيسيتروبيين على كلياتي الفئران من نوع ويسنار في مستوى البروتين مما أدى إلى زيادة مستوى البروتين بشكل كبير. على مستوى الدهون الحظت زيادة كبيرة في مستويات الدهون الحظنا زيادة محتملة في مستوى الكربوهيدرات. وهكذا ، نستنتج أن المبيد الحشري ازوكسيسيتروبيين له تأثير سام ضئيل على كلياتي الفئران الشبيهة بـ ويسنار.

. الكلمات المفتاحية الازوكسيسيتروبيين . سترويلورين . فئران ويسنار . المعلومات الكيميائية .

Remerciements

Et surtout nous remercions notre Dieu Tout-Puissant pour toute sa volonté et Courage de nous donner la force et la capacité de faire ce travail Nous espérons que des recherches approfondies convaincront tout lecteur de sa véracité. Vérité scientifique. Merci beaucoup: Tout d'abord, notre superviseur, Dr. Bouchiha Hanene Nous lui avons proposé de faire le travail et elle n'a jamais cessé de nous encourager Nos sincères salutations au Dr. Gasmi Salim et Pro. Rouabhi Rachid et Dr. Benaïcha Brahim, le symbole du succès pour nous Sacrifice et loyauté. Que Dieu vous bénisse, messieurs. Nous tenons également à remercier tous les enseignants du Département de Biologie Appliquée qui nous ont soutenus durant nos années scolaires. Nous tenons également à remercier notre famille qui nous a toujours soutenu et encouragé tout au long de cette Fin de ce message. Tous nos êtres chers, tous nos parents, copines et tous les autres Les personnes qui ont directement ou indirectement contribué à la réalisation de ce travail.

البناء

(رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت عليّ وعلم والدي وإن عمل صالحاً نرضاه وأدخلني برحمتك في عبادك الصالحين).

أحمد هلاً وسبحانه وتعالى على توفيقه لنا لإنهاء هذا البحث المتواضع وأهدي فرحة الخروج إلى منبج الحب والحياة إلى روحك الطيبة إلى من عن الرجولة الحقيقية إلى من علم من معان كنية في الحياة إلى من تربيت على يده أن الحبيب حفظه هلاً وأدامه ناجاً فوق رأس.

وإلى القلب الكبي الذي نابض بالحب إلى رمز العطف والحنان إلى من سبغ قلبه بحقوق لها حباً أم الغلبة حفظها هلاً وأطال عمرها .

وأيضاً أهديها إلى فريدة قلب جدي الغلبة رحمها هلاً وإلى عم الذي يساندني دائماً في الرساء وال ضياء. وعل العموم أهدي نخري إلى جميع عائلة جالبية

أقدم أمنان وشكري إلى أسنان الحكورة بوشحة حنان وكذلك الحكور الفاضل قاسم سليم

إلى إخون وأخوان. أهلى. أبناهم وبنانهم. إلى كل زميالن. أسانذة وأسناذات. صديقان

إلى كل من ساعدني من قريب أو من بعيد على إنجاز وإنهاء هذا العمل.

إلى كل الذين أحبهم وكانوا سنداً وعوناً لي طيلة هذه الفية على إنجاز وإنهاء هذا العمل.

البناء

وقل اعملوا فسيى هلا عم لك ورسوله والمؤمنون وسيدون اىل عالم الغيب والشهادة فينبئكم بما كنتم
نعملون"

اشكر هلا سباح انه ونع اىل واحمده على نونيقه لنا وعونه النمام هذا البحث الامنواضع .

اىل الذي وهبنا كل مايملك حن احقق له اماله اىل من كان يدفع عن قدما نحو الامام لنيل المبلغ اىل
الانسان الذي امثلك الانسانية بكل قوة اىل الذي سهر على نعلبي م بتضحيات كبية اىل مدرسن الولى
ف الحياة ان الغلر حفظه هلا .

اىل ان وهبت فلذة كبدها كل العطاء والحنان اىل ان صيت على كل س ان رعن حق رعاية وكانت
سندي ف الشدايد وكانت دعواها له بالنونيق تنبعن خطوة خطوة ف عم له اىل من ارتحت كلما نذكرت
ابنسامنها ف وجه نبع الحنان ام الغليرة حفظها هلا .

إليكم اهدي هذا العمل الامنواضع ل ك ادخل على قلوبكم شيئا من السعادة اىل اخون الذين نفاسموا
مغ عن الحياة.

كما اهدي ثمرة جهدي ألسناذن الكريمة الدكنورة بوشيحة حنان ان ساعدنن. اىل أسناذي الكريم

الدكنور قاس م سليم الذي ساعدن كنيا اشكره اشكر الجزيل.

كما اهدي هذا العمل الامنواضع اىل أه له وأقارن . صديقان وزمبالن ...

اىل كل الذين أحبهم اهدي لهم هذا العمل الامنواضع...

إهداء

شكر هلا الع له القدر الذي انعم ع له بنعمة العقل والدين القائل ف محكم النبيه "وفوق كل ذي علم
عليه"

اذكان اول الطريق الم فان اخره تحقيق الحلم وإذا كانت اول النطالقة دمة فان نهايتها بسمة وكل
بداية البد لها من نهاية وها ه السنوات قد مرت والحلم ويحقق فاللهم لك الحمد حن نرض ولك
الحمد اذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا الذك وفقنن إلهام هذا العمل .

اىل م عن الحب والحنان واىل بسمة الحياة ورس الوجود واىل من كان دعاؤها رس نجاح غالين الن
كانت م غ ف اسوء ظروف وضغوظان ا م قرة عين حفظها هلا.

واىل من علمن العطاء ومن احمى اسمه بكل افتخار اىل سندي ف الحياة واعزم املك ان الحبيب
حفظه هلا وادامه ناجا على راس.

اىل اخون واخوان واه له كفاة واقارن وصديقان وعل العموم اهدي نخرج اىل جميع العائلة
مخازنية.

كما اهدي نمرة جهدي اىل اسنادن الكريمة بوشيحة حنان والدكتور الفاضل قاسم سليمان.

اىل كل الذين احبهم وكانوا سندا وعونا له طيلة هذه ال فية على انجاز واتمام هذا العمل

Liste Des Abréviations

BSA : Sérum Albumine Bovine

BBC : Bleu Brillant de Coumassie

CAT: Catalase

DTNB: Acide dithio-bis2-nitrobenzoïque

EOA : Espèces Oxygénées Activées

ERO : Espèces Réactives Oxygénées

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

GST : Glutathion S-Transférase

GSH: Glutathion réduit

HCl: chlorure d'hydrogène

H₂O₂: Eau oxygéné

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

μl : Microlitre

μmol : Micromole

ml : millilitre

nm: minute

O₂ •- : Radical superoxyde

O₂: Oxygène singulet

OH•: Radical hydroxyle

ROS: Reactive oxygen species

SOD: Superoxyde dismutase

TCA: Acide trichloroacétique

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
01	Pesticides les plus utilisés en Algérie	08
02	Association mutuelle entre les radicaux libres et leurs métabolites réactifs	13
03	une coupe longitudinale d'un rein	19
04	Schéma anatomique des fonctions du néphron	20
05	Rat male de rase wistar (photo personnelle)	26
06	Méthode traitement des rats par voie oral (photo personnelle)	27
07	Sacrifice du rat (photo personnelle)	27
08	Extraction du rein (photo personnelle)	28
09	Mesure de poids du rats wistar (photo personnelle)	28
10	Schème explicatif de différents dosages des métabolites (protéine, lipide et glucide)	30
11	Test du champ ouvert (open field)	33
12	Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus - maze)	34
13	Test aquatique de Morris (Morris Water maze)	35
14	Variation de taux des lipides ($\mu\text{g} / \text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement	37
15	Variation de taux des protéines (mg/g) chez les rats témoinset traités après 28 jours de traitement	38

16	Variation de taux des glucides (mg/L) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement	39
17	Variation de l'activité du GSH ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par azoxystrobine après 28 jours de traitement	40
18	Variation de l'activité du GST ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par azoxystrobine après 28 jours de traitement	41
19	Variation de l'activité enzymatique du Catalase ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de protéine) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement	42
20	Variation d'acide urique (mg/dl) chez les rats	43
21	Variation des urées (mg/dl) chez les rats	44

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Classement des pesticides par mode d'action	06
02	Classification et caractéristiques des groupes de pesticides	07
03	Sources endogène de ER	14
04	Antioxydants non enzymatiques endogènes et exogènes	16
05	Principaux agents néphrotoxique	21
06	Biomarqueurs de néphrotoxicité	22

Dédicaces

Remerciements

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction

PREMIERE PARTIE : partie bibliographique

Chapitre I : Les pesticides

I.1. Définition	05
I.2. Classification de pesticide	05
I.2.1. Classement par cible	05
I.2.2. Classement par groupe chimique	05
I.2.3. Classement par mode d'action.....	06
I.3. Les pesticides en Algérie.....	08
I.4. Les pesticides les plus utilisé en Algérie.....	08
I.5. Effets toxique des pesticides	09

I.6. Effets sur l'environnement	09
I.6.1. Pollution des sols.....	09
I.6.2. pollution de l'air.....	10
I.6.3. pollution de l'eau.....	10

Chapitre II : Stress oxydatif

II.1. Généralité.....	12
II.1.1. Définition.....	12
II.1.2. Espèce réactives on radicaux libres.....	12
II.1.3.Sources des espèces réactives.....	13
II.1.3.1. Sources endogènes	13
II.1.3.2. Sources exogène.....	13
II.2. Système antioxydant	14
II.2.1. Classification de système antioxydant.....	14
II.2.1.1. Systèmes antioxydant enzymatiques.....	14
II.2.1.1.1. Superoxyde dismutases.....	14
II.2.1.1.2. Glutathion peroxydases.....	15
II.2.1.1.3. Catalase	15
II. 2.1.1.4. Système thiorédoxine et peroxirédoxine	15
II.2.1.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	15

II.2.2. Coopération entre les différents mécanismes de défense	16
--	----

Chapitre III : Reins et néphrotoxicité

III.1. Les Reins	18
III.1.1. Anatomie et histologie des reins.....	18
III.1.1.1. Anatomie externe	18
III.1.1.2. Anatomie interne.....	18
III.1.2. Physiologie de néphron	20
III.1.3. Fonction Rénale.....	20
III.2. Néphrotoxicité	21

DEUXIEME PARTIE : Partie pratique

I. Matériel et Méthode

1.1. Matériel biologique	25
1.2 . Méthode	25
1.2 .1 .Entretien des animaux délavages.....	25
1.2 .2 .Lotissement et traitement.....	26
1.2 . 3 . sacrifice et prélèvement (des reins).....	27
1.3 . paramètres étudiées	28
1.3 .1 . Mesure de poids.....	28

1.3 .2 . Analyses biochimiques (métabolite)	28
1.3 .2 .1 . Dosages des protéines	28
1.3 .2 .2. Dosages des lipides.....	29
1.3 .2 .3 . Dosages des glucides	29
1.3 .3 . Dosage biomarqueur de stress oxydatif	31
1.3 .3 . 1. Dosage de l' activité catalase (CAT).....	31
1.3 .3 . 2. Dosage de l' activité glutathion S - transférase (GST).....	31
1.3 .3 . 3. Dosage de l' activité du glutathion (GSH).....	31
1. 4 . Etude comportementale	32
1. 4 . 1 . Test du champ ouvert	32
1. 4 . 2 . Test du Labyrinthe en croix surélevée.....	33
1. 4 . 3 . Test aquatique de Morris	34
1.5 . Etude statistique	35

2. Résultats et discussion

1. 1 . Effet d'azoxystrobine sur les paramètres biochimiques chez les rats.....	37
1. 1 . 1. Effet d'azoxystrobine sur le taux des lipides.....	37
1. 1 . 2. Effet d'azoxystrobine sur le taux des protéines	38
1. 1 . 3. Effet d'azoxystrobine sur le taux des glucides	39
1.2 . Effet d'azoxystrobine sur les paramètres enzymatiques chez les rats	39

1. 2. 1 .Effet d'azoxystrobine sur l' activité du glutathion réduit GSH.....	40
1. 2. 2 .Effet d'azoxystrobine sur l' activité du glutathion -S - transférase GST	41
1. 2. 3 .Effet d'azoxystrobine sur l' activité du catalase CAT	42
1. 3 .Les analyse biochimique critique	43
1. 3 .1. L' acide urique.....	43
1. 3 .2 . L' urée.....	44
Conclusion	46
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Les pesticides sont potentiellement toxiques pour les êtres humains et peuvent avoir des effets chroniques et aigus sur la santé, selon le niveau et la voie d'exposition. Certains des pesticides les plus anciens et les moins coûteux peuvent persister dans les sols et dans l'eau pendant des années.

Comme les pesticides sont intrinsèquement toxiques et délibérément répandus dans l'environnement, leur production, leur distribution et leur utilisation doivent faire l'objet d'une réglementation et d'un contrôle stricts. Un suivi régulier des résidus dans les aliments et l'environnement est aussi nécessaire.

Concernant les pesticides, l'OMS a deux objectifs :

- Faire interdire les pesticides les plus toxiques pour l'être humain et ceux qui persistent le plus longtemps dans l'environnement ;
- Protéger la santé publique en fixant des limites maximales de résidus pour les pesticides présents dans les aliments et dans l'eau.

De nombreux facteurs ont contribué à l'accumulation des pesticides dans l'environnement. Enfin, dans cette recherche scientifique, nous abordons les informations selon les deux parties d'étude (Matériels et méthodes et résultats et discussions).

Dans la partie bibliographique on a essayé de traiter les chapitres suivants :

- Le premier chapitre de notre étude traite des généralités sur les pesticides, la classification avec le mécanisme, et l'utilisation des pesticides en Algérie. A la fin de cette partie, nous parlerons de la toxicité de ces pesticides.
- Le deuxième chapitre de cette étude est consacré à l'étude du stress oxydatif.
- Le dernier chapitre traite de la toxicité des reins causée par les pesticides.

Tandis que dans la partie matériels et méthodes ainsi que les discussions en générale on a :

- Mis en évidence une éventuelle toxicité de pesticide sur les paramètres biochimiques chez les rats de la race Wistar.

Partie bibliographie

Chapitre I
Les pesticides

1. Définition

les pesticides sont « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites (fao;1990).

Le terme « pesticide » est une combinaison de deux mots latins - pest et cido. «Pest» est un organisme qui cause la destruction, la maladie ou des blessures aux plantes et aux animaux, tandis que «cido» signifie détruire ou tuer. Par conséquent, les pesticides possèdent la capacité de détruire les ravageurs et les maladies des plantes.

Les pesticides sont principalement des composés chimiques synthétisés artificiellement ou extraites de produits végétaux. Des pesticides issus d'agents biologiques tels que des bactéries, des virus, des champignons, etc., ont été développés récemment. Ainsi, le terme «pesticide» comprend les substances chimiques, les préparations ou les organismes, utilisés dans la lutte antiparasitaire.

2. Classification de pesticide

Classement par cible

Les pesticides sont le plus souvent classés en fonction du ravageur visé (insecticides (insectes), acaricides (acariens), aphicides (pucerons), ovicides (œufs), larvicides (larves), Herbicides (plantes indésirables), fongicides (champignons), molluscicides (mollusques), Hélicides (escargots), rodenticides (rongeurs), taupicides (taupes), corvicides (oiseaux), Termicides (termites), et les produits répulsifs (belmehel, 2019).

Classement par groupe chimique :

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides organophosphorés, de carbamates, de pyréthrinoides ou encore de triazines. Parler de

Chapitre 01 : Les pesticides

pesticides organochlorés ou organophosphorés permet de regrouper sous un même vocable des substances aux comportements et propriétés similaires (Belmehel, 2019).

Classement par mode d'action

Un dernier type de classement des pesticides peut être opéré à partir du mode d'action du pesticide considéré sur l'organisme indésirable visé. Les modes d'action des pesticides sont ainsi très variés et évoluent au gré des innovations de l'industrie phytosanitaire (Belmehel, 2019). Des pesticides en herbicides, fongicides et insecticides sont bien illustrés dans le tableau N°1. Ils représentent les principales familles de pesticides utilisées en agriculture fruitières et légumières.

Tableau 1 : Classement des pesticides par mode d'action (Belmehel, 2019)

Herbicides	
De contact	Agit sur les parties de la plante avec lesquelles il entre en contact.
Systémique	Absorbé par la plante, se déplace à l'intérieur de celle-ci.
Sélectif	Ne contrôle que certaines plantes traitées.
Non sélectif	Contrôle toutes les plantes traitées.
Résiduaire	Se dégradent lentement et contrôle les plantes sur une longue période.
Non résiduaire	Est rapidement inactif après son application et ne contrôle les plantes que sur une courte période.
Fongicides	
Préventif	Protège la plante en empêchant que la maladie ne se développe.
Curatif	Réprime une maladie qui est déjà développée.
Insecticides	
De contact	Agit lorsque l'insecte entre en contact avec le produit.
D'inhalation	Agit lorsque l'insecte respire le produit.
D'ingestion	Agit lorsque l'insecte se nourrit du produit.

Chapitre 01 : Les pesticides

Tableau 2 : Classification et caractéristiques des groupes de pesticides (mezdad et *al*, 2014).

Pesticides	Classe	Exemple	Utilisation/action	Caractéristique
Insecticides	organochlorés	Lindane, Chlordane	paralyse et mort des insectes	Bioaccumulation Bioamplification
	Organophosphorés	Parathion Diazinone Malathion	Neurotoxique	Persistances dans les milieux Hydrosoluble
	Carbamates	Carbaryl Aldicarbe	Neurotoxique	Hydrosolubles
Herbicides	Triazines	Atrazine	Agit sur la photosynthèse utilise dans les cultures de maïs	Très hydrosoluble Toxique pour le phytoplancton et les algues d'eau douce
	Dérive des pyridines	Parquat	Dés herbant de la vigne	lésions pulmonaires irréversibles
	Les urées substituées	Diuron	inhibiteur de la photosynthèse	Toxicité faible pour l'homme
Fongicides	les acides organiques	Glyphosate	Dés herbant total	toxicité faible due à la pénétration difficile dans les feuilles
		Pentachlorophénole (pcp)	tue les champignons lignivores	Hautement toxique pour l'homme

3. Les pesticides en Algérie

En Algérie, la fabrication des pesticides a été assurée par des entités autonomes de gestion des pesticides: Asmidal, Moubydal. L'usage des insecticides, des fertilisants, des engrais, des détergents, et autres produits phytosanitaires (les pesticides) se répond de plus en plus avec le développement de l'agriculture, mais aussi dans le cadre des actions de lutte contre les vecteurs nuisibles. Mais avec l'économie de marché actuelle, plusieurs entreprises se sont spécialisées dans l'importation d'insecticides et divers produits apparentés. Ainsi, environ 100 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie, dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs. C'est la loi n° 87 -17 du 1^{er} août 1987, relative à la protection phytosanitaire, qui a instauré au départ les mécanismes qui permettent une utilisation efficace des pesticides. Cette loi régit les aspects relatifs à l'homologation, l'importation, la fabrication, la commercialisation, l'étiquetage, l'emballage et l'utilisation des pesticides (mezdad et al, 2019).

4. Les pesticides les plus utilisés en Algérie

Les pesticides les plus utilisés en Algérie sont les fongicides et les insecticides contrairement aux pays développés où les herbicides occupent la première place. Malgré cette faible utilisation, il a été relevé en matière de santé, un taux relativement élevé de cas d'allergie parmi les utilisateurs de pesticides et qui peut s'expliquer (dahoun - tchoulak et moussaoui, 2003).

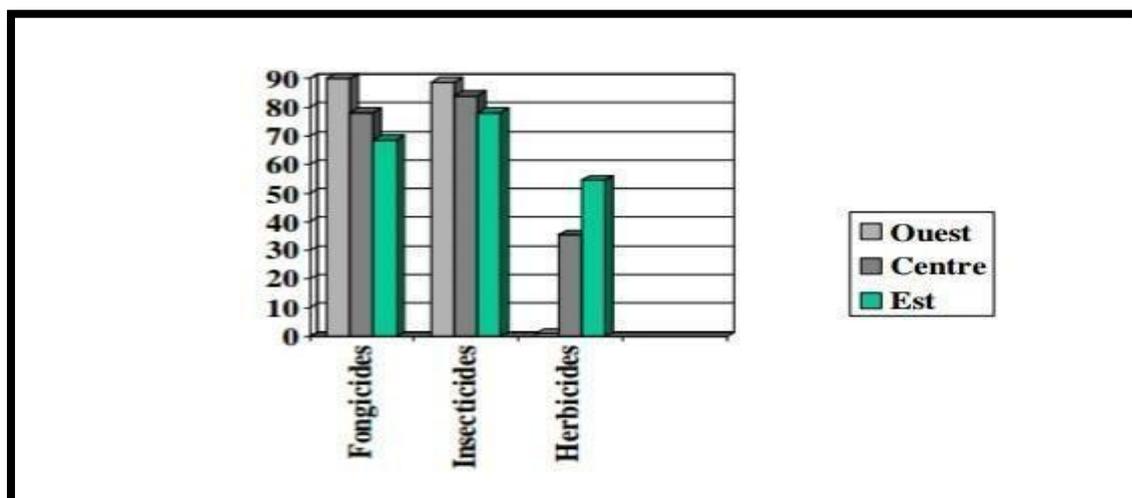


Figure 1: Pesticides les plus utilisés en Algérie (dahoun - tchoulak et moussaoui, 2003).

5. Effets toxiques des pesticides

« Sûrs », « propres » et même « respectueux de la santé et de l'environnement », l'industrie Phytosanitaire use de tous les arguments pour convaincre du bien-fondé de l'usage de ses Pesticides. Cependant et face à ces discours, les faits dévastateurs de ces produits sont bien là Contamination des eaux, de l'air, des fruits et légumes, atteinte à la biodiversité et à la santé Humaine, accidents industriels, etc. Leurs utilisations croissantes depuis un demi-siècle, n'a pas cessé d'avoir des impacts délétères sur la santé de l'homme et de l'environnement (Belmehel, 2019).

6. Effets sur l'environnement

Dès qu'ils ont atteint le sol ou la plante, les pesticides peuvent être absorbés par les plantes ou des organismes du sol, les substances actives peuvent se volatiliser, ruisseler ou être lessivées, voire même rester dans le sol. Ainsi, l'ensemble des compartiments environnementaux peuvent être potentiellement touché et impacté par les pesticides, en plus des cibles contre lesquelles ils sont théoriquement dirigés.

Les effets toxiques indésirables pour les espèces non cibles des trois compartiments environnementaux sont liés et il est illusoire de vouloir les distinguer. En effet, une même substance active pourra avoir des répercussions sur l'ensemble des espèces constitutives des différents compartiments de l'environnement.

Pollution des sols

La contamination des sols par les polluants est souvent raisonnée par rapport à une cible. Mais il est important de ne pas oublier que les sols sont en soi une ressource difficilement renouvelable et la présence des polluants pesticides peut affecter leur utilisation dans une perspective de développement durable.

La manifestation du caractère polluant des pesticides est étroitement liée à leur devenir dans le sol. Outre, la toxicité propre du polluant, qui dépend de sa concentration et de la nature de la cible considérée, sa rétention par le sol et sa persistance sont les deux facteurs fondamentaux conditionnant le caractère polluant et/ou sa manifestation. La rétention d'une molécule organique par le sol est le résultat global d'un ensemble de phénomène, impliquant

Chapitre 01 : Les pesticides

Des interactions avec les constituants organiques et minéraux des sols. De même, la persistance est la résultante d'un ensemble de processus de dissipation, physico- chimique et biologique, qui font diminuer la concentration du polluant et du milieu (Hateb et *al.* 2012).

Pollution de l'air

Lors d'un traitement, une certaine proportion de la substance active épanchée passe directement dans l'atmosphère. Ce passage est important lors d'applications effectuées par hélicoptère ou par avion, et reste plus limité lors d'applications terrestres classiques.

Des résidus de pesticides peuvent passer des cultures vers le compartiment aérien par des phénomènes d'évaporation et autres. La volatilisation est l'une des causes principales de fuites de pesticides hors de la zone cible, notamment quand les traitements visent la surface du sol ou celle des végétaux (Aprifel, 2004).

Pollution de l'eau

L'eau peut entraîner la dispersion des pesticides dans le milieu par lavage des feuilles, ruissellement et lixiviation. Le ruissellement contribue à la pollution des eaux de surface tandis que la lixiviation contribue surtout à celle des eaux profondes. L'importance de la pollution des eaux souterraines

Après transfert par lixiviation des molécules de pesticides dans beaucoup de sols, dépend de certaines de ses propriétés ainsi que celles du sol (hydrosolubilité, vitesse de filtration, passage de racines, etc.)

Chapitre II
Stress oxydatif

Généralité

La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle capital dans la cellule en étant responsable de la transformation de l'oxygène en deux molécules d'eau. Cette réaction de réduction directe impliquant la présence de quatre électrons est rendue possible grâce à un système complexe de protéines et d'enzymes (cytochromes) localisé dans la membrane interne de la mitochondrie. Les conséquences de cette activité mitochondriale seront doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournira à la cellule une source d'énergie importante, puisque 36 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique seront générées lors de la réduction de l'oxygène. D'autre part, environ 0,4 à 4 % de l'oxygène ne sera pas correctement converti en eau suite à des fuites électroniques résultant d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale. Par réduction monoélectronique, l'oxygène donnera naissance à des espèces oxygénées activées (EOA) parmi lesquelles figurent des radicaux libres comme l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle (OH^\cdot) (Bansal, 2005)

I. Les reins

1. Définition

Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes, au niveau de l'organisme. Les molécules oxydantes ou espèces réactives (ER) sont représentées essentiellement par les ROS (pour « Reactive Oxygen Species » ou espèces réactives de l'oxygène) dont le chef de file est l'anion $\text{O}_2^{\cdot-}$. Les ER sont impliqués dans d'innombrables fonctions cellulaires, dont la phagocytose, la bactéricidie, la signalisation cellulaire, la régulation des métabolismes et aussi la modulation de l'expression des gènes.

2. Espèces réactives ou radicaux libres

Les espèces réactives (ER) sont des atomes ou molécules générées par voie enzymatique ou par interactions chimiques.

Il existe trois familles d'espèces réactives : les espèces réactives de l'azote ou « reactive nitrogen species » (RNS), les espèces réactives de chlore ou « reactive chlorine species » (RCS), et les plus communes, les ROS. Parmi ces familles, existent des radicaux libres qui

Chapitre 02 : Stress oxydatif

sont selon la définition de Halliwell et Gutteridge « des espèces capables d'existence indépendante, contenant un ou plusieurs électrons non appariés », dits électrons célibataires. Cet état leur confère une instabilité énergétique et cinétique, d'où leur demi-vie très courte (de la nano à la milliseconde) et leur grande réactivité vis-à-vis des autres molécules. En effet, les radicaux libres ont toujours tendance à remplir leurs orbitales soit en acceptant un électron soit en transférant leurs électrons célibataires à d'autres molécules pour devenir plus stables. Ils peuvent donc être réducteurs ou oxydants.

3. Sources des espèces réactives

Les ER peuvent être produits à partir des sources endogènes et/ou exogènes.

Sources endogènes

Parmi les sources endogènes, on peut citer les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, la NO synthase, le cytochrome P450 et les peroxysomes. En outre, quelques métaux de transition tels que le fer et le cuivre peuvent générer des ER par la réaction de Fenton (Boulaiche et *al.*, 2020) (Figure 3)

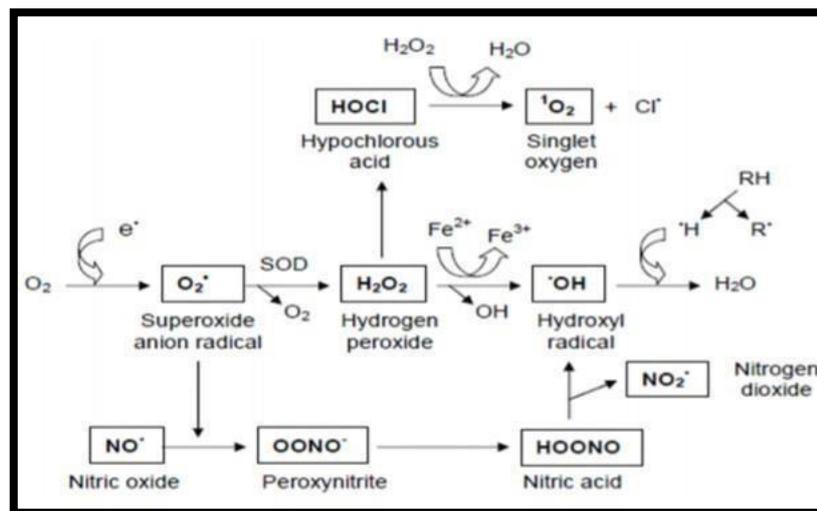


Figure 02 : association mutuelle entre les radicaux libres et leurs métabolites réactifs (Boulaiche et *al.*, 2020).

Sources exogènes

Les espèces réactives dans un système biologique peuvent être produits par plusieurs facteurs exogènes comme :

Le rayonnement solaire :

les rayonnements ultraviolets induisent une rupture des liaisons dans les molécules réactives ce qui favorise la formation des radicaux libres (Boulaiche et *al.*, 2020).

Tableau 03 : sources endogènes des ER.

Enzyme	Réaction catalysée	ER généré	Référence
NADPH oxydase	$\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \longrightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{O}_2^{\cdot-}$	Anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$)	(Garrido-urbani et <i>al.</i> , 2014)
Xanthine oxydase (XO)	$\text{Hypoxanthine} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{Xanthine} + \text{O}_2^{\cdot-}$	Anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$)	(Favier, 2003)
NO synthase	$\text{Arginine} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{Citruilline} + \text{NO}$	Monoxyde d'azote (NO)	(Santos-Sánchez et <i>al.</i> , 2019)
Cytochrome P450	$\text{O}_2 + 1 \text{é} \longrightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$	Anion superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$)	(Delattre et <i>al.</i> , 2005)
Peroxisome (Oxydase)	$\text{RH}_2 + \text{O}_2 \longrightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	(Delattre et <i>al.</i> , 2005)

II. Système antioxydant

Les antioxydants sont définis comme des substances capables de concurrencer d'autres substrats oxydables à des concentrations relativement basses et donc de retarder ou d'empêcher l'oxydation de ces substrats. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Cet état d'équilibre est une condition indispensable pour maintenir une fonction cellulaire et tissulaire normales.

1. Classification de système antioxydant

Systèmes antioxydants enzymatiques

Les systèmes antioxydants enzymatiques comportent un ensemble d'enzymes tels que les superoxydes dismutases (SOD), les glutathion peroxydases (Gpx), la catalase et le système thio- rédoxine et peroxirédoxine (Trx).

a. Superoxyde dismutases

Chapitre 02 : Stress oxydatif

Les SOD représentent une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation mono-électronique du $O_2 \cdot^-$ en dioxygène et H_2O_2 . Chez l'homme, il existe trois isoformes. La Cu/Zn-SOD ou SOD1 cytosolique, et la EC-SOD ou SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre comme cofacteur nécessaire à l'activité enzymatique et le zinc jouant un rôle structural, alors que la SOD2, mitochondriale, utilise le manganèse comme cofacteur.

b. Glutathion peroxydases

Les GPx sont des sélénoprotéines qui catalysent la réduction de l' H_2O_2 et des hydroperoxydes de lipides en H_2O et en alcools lipidiques respectivement en une réaction utilisant le glutathion (glutamyl-cystéinyl-glycine) réduit (GSH) comme co-substrat. Il existe différents types de GPx dont les GPx-1 (cytosolique), GPx-2 (gastro-intestinale), GPx-3 (plasmatique), GPx-4 (cytosolique, mitochondriale et membranaire) et GPx-5 ou sn-GPx (intervenant durant la spermatogénèse). Les quatre premières contiennent une sélénocystéine au niveau de leur site actif (l'atome de soufre de la cystéine est remplacé par un atome de sélénium). Un déficit en sélénium conduit à une baisse de l'activité GPx.

c. Catalase

La catalase est une enzyme hémique essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les hématies. Elle catalyse la dismutation de H_2O_2 .

d. Système thiorédoxine et peroxirédoxine

L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine (Trx) qui est régénérée par le NADPH sous l'action d'une sélénoenzyme, la thiorédoxine réductase (TrxR). La Trx intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène. Les peroxirédoxines (Prx) constituent un groupe de sélénothiol peroxydases non spécifiques qui contribuent également au contrôle redox cellulaire par l'intermédiaire de leur capacité à éliminer les hydroperoxydes organiques et l' H_2O_2 .

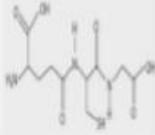
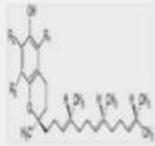
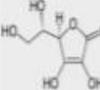
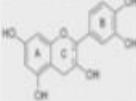
Systèmes antioxydants non enzymatiques

Parmi les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont solubles dans l'eau ce qui leur permet d'agir dans la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma, c'est le cas du glutathion, la vitamine C et l'acide urique. Les autres systèmes antioxydants, tels que les

Chapitre 02 : Stress oxydatif

vitamines E, A et le β -carotène, étant liposolubles agissent au sein des membranes. Les molécules amphipathiques peuvent agir dans les deux environnements.

Tableau 04: antioxydants non enzymatiques endogènes et exogènes

Nature	Structure chimique	Importance dans la neutralisation des ER	Références
Glutathion		Cofacteur des enzymes antioxydants. Assure la réduction et la neutralisation des ER formés lors de l'oxydation des vitamines C et E.	(Defraigne et Pincemail, 2008)
Vitamine E		Donneur d'électron pour la neutralisation des ER, notamment au niveau de la bicouche lipidique membranaire (prévention de la peroxydation lipidique). Elle va être régénérer par la vitamine C.	(Guilland, 2007)
Vitamine C		Donneur d'électron, pour protéger les structures intracellulaires contre les ER. Régénération de la vitamine E.	(Schwartz, 2006) (Nathan, 2009)
Zinc	Zn^{+2}	Régulateur pour plus de 200 enzymes (superoxyde dismutase).	(Chapuis, 2013)
Sélénium	Se^{-2}	Cofacteur de certaines enzymes antioxydants (glutathion peroxydase).	(Sessa, 2018)
Polyphénols (flavonoïdes)		Donneurs d'atomes d'hydrogènes ou d'électrons (effet piègeur des radicaux). Chélateur et réducteur des cations métalliques (Fer et le cuivre).	(Massaux, 2012) (Kumar et Pandey, 2013)

2. Coopération entre les différents mécanismes de défense

Même si les mécanismes de défense mis en jeu sont différents, l'ensemble du dispositif permet d'assurer une protection anti-radicalaire sur l'ensemble de l'espace cellulaire en maintenant un équilibre intra et extracellulaire de la balance oxydants-antioxydants. Tous les acteurs de cette lutte ne sont pas seulement complémentaires, mais sont synergiques. Certains antioxydants sont capables de régénérer les autres antioxydants avec établissement d'un véritable réseau antioxydant.

Chapitre III

Reins et néphrotoxicité

Chapitre 03 : Reins et néphrotoxicité

- Les organes urinaires ont plusieurs fonctions dont la production et l'élimination de l'urine mélangée avec de l'eau et des substances de dégradation nuisibles provenant en majeure partie du métabolisme ainsi que la régulation du hydro-électrolytique et acido-basique.
- Le rein exerce également des fonctions endocrines intervenant dans la régulation de la pression artérielle et dans l'hématopoïèse.
- La formation de l'urine se fait en deux phases :
 - D'abord se forme l'ultrafiltrat du plasma sanguin, l'urine primaire.
 - Ensuite certaines substances sont réabsorbées et forment de l'urine secondaire.

1. Les Reins :

Les reins sont des organes en forme d'haricots qui forment une part essentielle des voies urinaires. Chacun mesure environ 10 à 12 cm de longueur et pèse environ 150 grammes. Chaque rein est situé de part et d'autre de la colonne vertébrale, immédiatement derrière la cavité abdominale qui contient les organes digestifs.

Les deux reins reçoivent le sang d'une branche de l'aorte, nommée artère rénale. Le sang s'écoule de l'artère rénale dans des vaisseaux de plus en plus petits, les plus petits étant les artérioles. Des artérioles, le sang passe dans les glomérules, des « pelotes » de vaisseaux microscopiques qui sont appelés capillaires. Le sang est drainé de chacun des glomérules par une artériole reliée à une petite veine. Les petites veines se rejoignent jusqu'à former une seule grande veine rénale, qui draine le sang de chaque rein.

Anatomie et histologie des reins :

Anatomie externe :

Les deux reins ont la forme d'un gros haricot (11cm de longueur, 6cm de largeur, 3cm d'épaisseur) qui pèsent ensemble environ 300g (0,4% de la masse corporelle) (Feher, 2012). Macroscopiquement, ils apparaissent brun-rougeâtres, enveloppés d'une capsule fibreuse lisse appelée le Fascia rénal (Boulaiche et *al.* 2020). Le rein droit est bordé par le foie et la flexion colique droite tandis que le rein gauche est bordé par la flexion colique gauche (Boulaiche et *al.* 2020).

Anatomie interne

Chapitre 03 : Reins et néphrotoxicité

Les reins sont constitués d'une partie externe (corticale) et d'une partie interne (médullaire). Tous les glomérules sont localisés dans la partie corticale, alors que les tubules sont présents tant dans la corticale que dans la médullaire. L'urine passe par les canaux collecteurs de plusieurs milliers de néphrons pour ensuite parvenir dans une structure caliciforme (le calice). Chaque rein possède plusieurs calices, qui conduisent l'urine vers une cavité centrale unique (le bassinnet du rein). L'urine passe du bassinnet de chaque rein dans l'uretère.

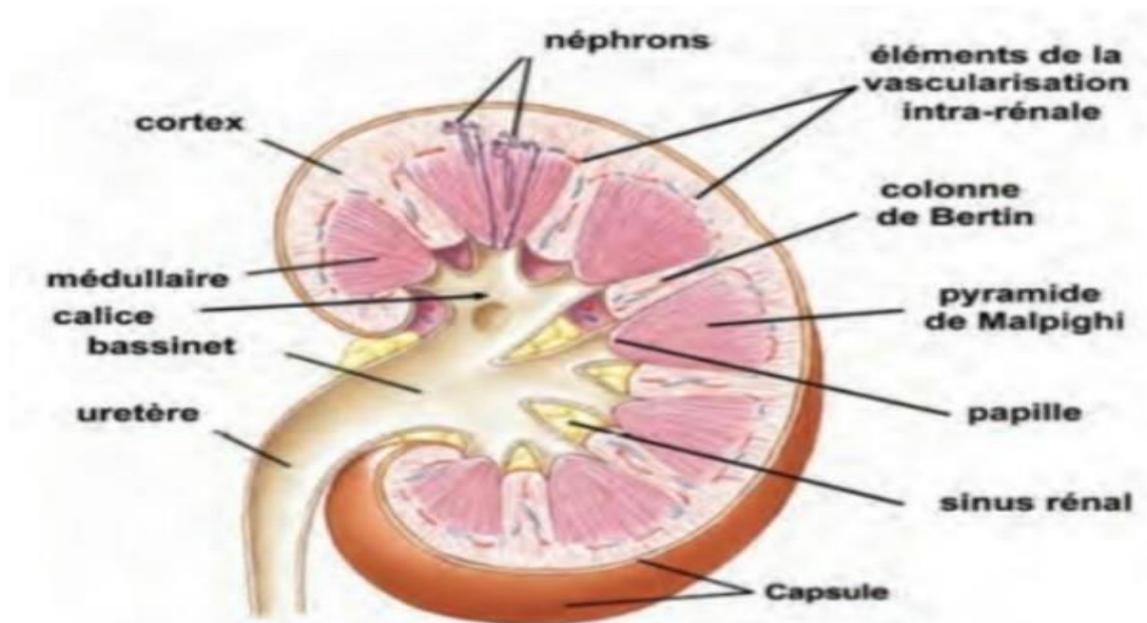


Figure 03: une coupe longitudinale d'un rein (Lacour, 2013).

Histologie des reins : néphron, unité structurale et fonctionnelle :

Les néphrons sont des unités microscopiques qui, en filtrant le sang, produisent l'urine. Chaque rein contient environ un million de néphrons. Chaque néphron est constitué d'un glomérule, qui est entouré d'une structure à paroi fine, en forme de bonnet (la capsule de Bowman). Le néphron contient également un petit tube (tubule) qui évacue le liquide (qui devient peu après de l'urine) de l'espace situé dans la capsule de Bowman (l'espace de Bowman). Les tubules sont composés de trois parties intriquées : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal. Une troisième partie du néphron consiste en un canal collecteur, qui évacue le liquide du tubule. À la sortie du canal collecteur, le liquide est considéré comme de l'urine.

Physiologie de néphron

- Filtration glomérulaire : eau et petits solutés poussés à travers paroi des capillaires fenestrés et fentes de filtration jusque dans tubule → filtrat
- Réabsorption tubulaire: eau, glucose, aa, ions sont retirés du filtrat, traversent cellules tubulaires puis rentrent dans le sang capillaire
- Sécrétion tubulaire: ions H^+ et K^+ , créatinine et médicaments sont retirés du sang péri-tubulaire et sécrétés par cellules tubulaires dans filtrat.

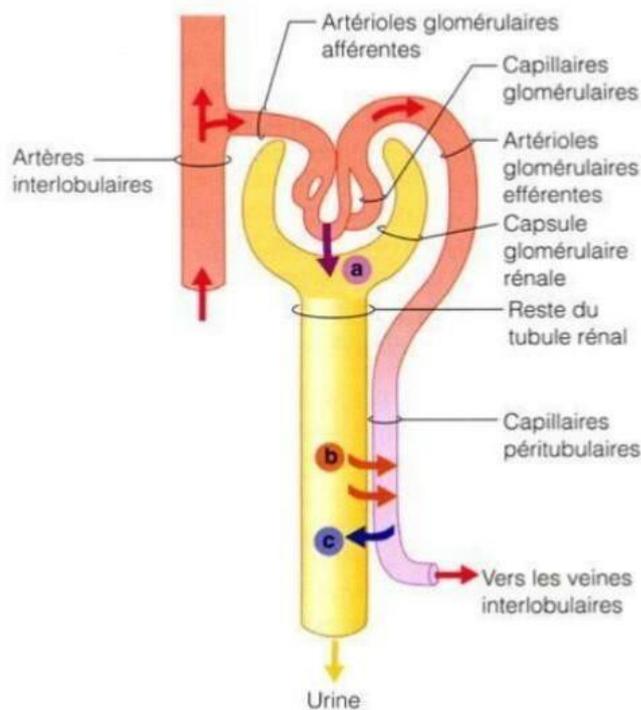


Figure 04 : Schéma anatomique des fonctions du néphron

Fonctions rénales

Le rôle essentiel et le plus connu des reins est la formation de l'urine (Olmer, 2003). Le rein filtre le sang, il le débarrasse de ses déchets (ATOUSSE et al, 2017). Qu'ils soient endogènes (déchets métaboliques, essentiellement produits azotés, urée, créatinine, bilirubine, hormones) ou exogènes (toxines, antibiotiques, médicaments et métabolites). Cette filtration, qui a lieu dans les glomérules, donne l'urine primitive qui sera composée d'eau, d'électrolytes, et de molécules de faible taille (ATOUSSE et al. 2017).

2. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations Fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (Atoussi et *al.* 2017).

Tableau 05: principaux agents néphrotoxiques.

Agent néphrotoxique	Exemple	Utilisation	Conséquence	Complication	Référence
Médicaments	Lénalidomide	Immunomodulateur avec des propriétés anti-angiogéniques et antitumorales	Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle aiguë Nécrose tubulaire aiguë	(El-Fekih et <i>al.</i> , 2016)
	Aciclovir	Antiviraux	Accumulation dans les reins 100 fois que dans les autres tissus	Nécrose tubulaire aiguë Insuffisance rénale Précipitation de cristaux	(Svetlana et <i>al.</i> , 2010)
	Lithium	Traitement du trouble bipolaire	Kystes Diminution du débit de filtration glomérulaire	Insuffisance rénale chronique	(Servais, 2019)
Produits de contraste	Produits de contraste à base de gadolinium	Agents de contraste utilisés pour rehausser les examens en IRM	Hyperosmolarité	Insuffisance rénale	(Nicolas et <i>al.</i> , 2018)

Tableau 06: les principaux biomarqueurs de néphrotoxicité.

Biomarqueurs	Type	Maladie	Cible	Référence
Protéines de haut poids moléculaires	Albuminurie Micro-albuminurie Transferrine Immunoglobuline G	Néphropathie diabétique	Glomérule Tubule	(Kabamba et <i>al.</i> , 2015)
Protéines de bas poids moléculaire	α 1 microglobuline β 2 microglobuline Cystatine C	Nécrose tubulaire aigue Atteinte post-rénale	Tubule Glomérule	(Amandine et <i>al.</i> , 2012) (Du Cheyron et <i>al.</i> , 2008)
Enzymes	NAG (N-acétyl-b-glucosaminidase) GST (Glutathion-S-transférase)	Nécrose tubulaire aigue Atteinte post-rénale Atteinte rénale aigue	Tubule	(Du Cheyron et <i>al.</i> , 2008)
	Phosphatase alcalines (PAL) Gamma glutamyl-transpeptidase (γ GT) Alanine amino-peptidase (AAP)	Atteinte rénale aigue Néphropathie diabétique	Tubule	(Yann et <i>al.</i> , 2012)
Marqueurs classiques	Créatinine Urée Acide urique Electrolytes Glucose PH et volume urinaire	Atteintes rénales différente	Glomérule Tubule	(Gagneux-brunon et <i>al.</i> , 2012) (Moonen et <i>al.</i> , 2011)

Partie pratique

Matérielle et méthode

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de toxicologie département de biologie appliquée de la faculté sciences exacte et sciences de la nature et de la vie université de Tébessa.

1. Matériels biologiques

Dans cette étude, nous avons utilisé 20 rats males de la souche wistar, provenant de l'institut pasteur d'Alger, ayant un poids corporel compris entre 250-400g. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans divers domaines de recherche.

2. Méthode

Entretien des animaux

Les rats mâles ont été soumis à une période d'adaptation de deux (02) semaines, aux conditions de l'animalerie de département de biologie, Faculté des Sciences exacte et sciences de la nature et de la vie, Université de Tébessa et à une température ambiante de 25°C. Ils ont été nourris par un régime alimentaire standard, l'eau est quotidiennement renouvelée. Les rats mâles sont élevés dans des cages en polyéthylène et ont été répartis en quatre (04) groupes de cinq (05) rats chacun. Les cages sont nettoyées et la litière est changée une fois par jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.



Figure 05 : Rat male de rase wistar (photo personnelle)

Lotissement et traitement

Les rats ont été traités par voie orale pendant 28 jours en fonction de leur poids corporel, et les doses sont les suivantes :

- ❖ Lot n°01 : contient 05 rats témoins, reçoit 0,5 ml d'eau distillée par voie orale chaque jour pendant 28 jours.
- ❖ Lot n°02 : Contient 05 rats traités, reçoit le pesticides azoxystrobine avec la dose (01) : 0.2ml/ml d'eau distillée.
- ❖ Lot n°03 : contient 05 rats traités, reçoit le pesticides azoxystrobine avec la dose (02) : 0.15ml/ml d'eau distillée.
- ❖ Lot n°04 : contient 05 rats traités, reçoit le pesticides azoxystrobine avec la dose (03) : 0.12ml/ml d'eau distillée.



Figure 6 : méthode de traitement des rats par voie oral (gavage) (photo personnelle).

Sacrifice et prélèvement (des reins) :

Après 28 jours de traitement, les souris ont été sacrifiées et les organes ont été prélevés à l'animalerie de l'université de Tébessa. Chaque rein est pesé et conservé au congélateur. Le sang des échantillons sont également prélevés avant le sacrifice pour étude hématologique.



Figure 7 : Sacrifice du rat (photo personnelle).



Figure 8 : Extraction du rein (photo personnelle)

3. Paramètres étudiées

Mesure de poids

La mesure de poids est effectuée sur les rats tous les jours d'une façon régulière pendant la durée d'élevage, soit au cours de l'adaptation (pour l'évaluation des changements possibles par la nourriture ou le lieu (facteurs externes) ou au cours de traitement (pour évalue les effets des pesticides) à l'aide de balance analytique.



Figure 09 : Mesure de poids du rats wistar (photo personnelle)

Analyses biochimiques (métabolites)

Dosage des protéines

Dosages des protéines La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de Bradford (1976) qui utilise la BSA (Sérum Albumine Bovine) comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième

Partie pratique : Matériel et méthode

centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100µl auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie). Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm.

Le calcul des concentrations se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de bœuf (Annexes).

Dosage des lipides

Les lipides tissulaires sont évaluée selon la méthode Goldsworthy et al. (1972), on utilise 200µl d'homogénat dans 5ml de l'acide trichloro acétique 20% (TCA), on broyé et ont filtré ce mélange; et directement ont appliqué une centrifugation à 5000t/min pendant 10min. Le culot est gardé dans tube contient 1ml du mélange Ether/Chlorophorme, et après centrifugé ce mélange a 5000t/min pendant 10min, on prélève 100µl du surnageant, auquel on ajoute 1ml de l'acide sulfurique et en met après agitation les tubes dans un bain marie à 100°C pendant 10min. Après refroidissement, on prélève encore une fois au moyen d'une micropipette 200µl de l'extrait auquel on ajoute 2.5ml du mélange sulfophospho vanillinique à 85% et laissé ce mélange 30min à l'obscurité, la lecture à une longueur d'onde 530nm.

Le calcul des concentrations réelles se fait à partir de l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisée à partir d'une solution mère préparée en utilisant de l'huile de tournesol (Annexes).

Dosage des glucides

Le dosage des glucides totaux a été réalisé selon la méthode de Duchateau et Florkin (1959). Cette méthode utilise l'anthrone comme réactif et une solution mère de glucose (1g/l) comme standard La méthode consiste à additionner a une fraction aliquote 100 µl du surnageant contenu dans un tube à essai, 4 ml de réactif d'Anthrone. Après chauffage du mélange dans un bain marie à 80 C° pendant 10 min. Une coloration verte se développe, L'intensité de la coloration mesurée à une longueur d'onde de 620 nm est proportionnelle à la quantité de glucide présent dans l'échantillon. La gamme d'étalonnage est effectuée à partir d'une solution mère du glucose (1 mg/ml) (annexe).

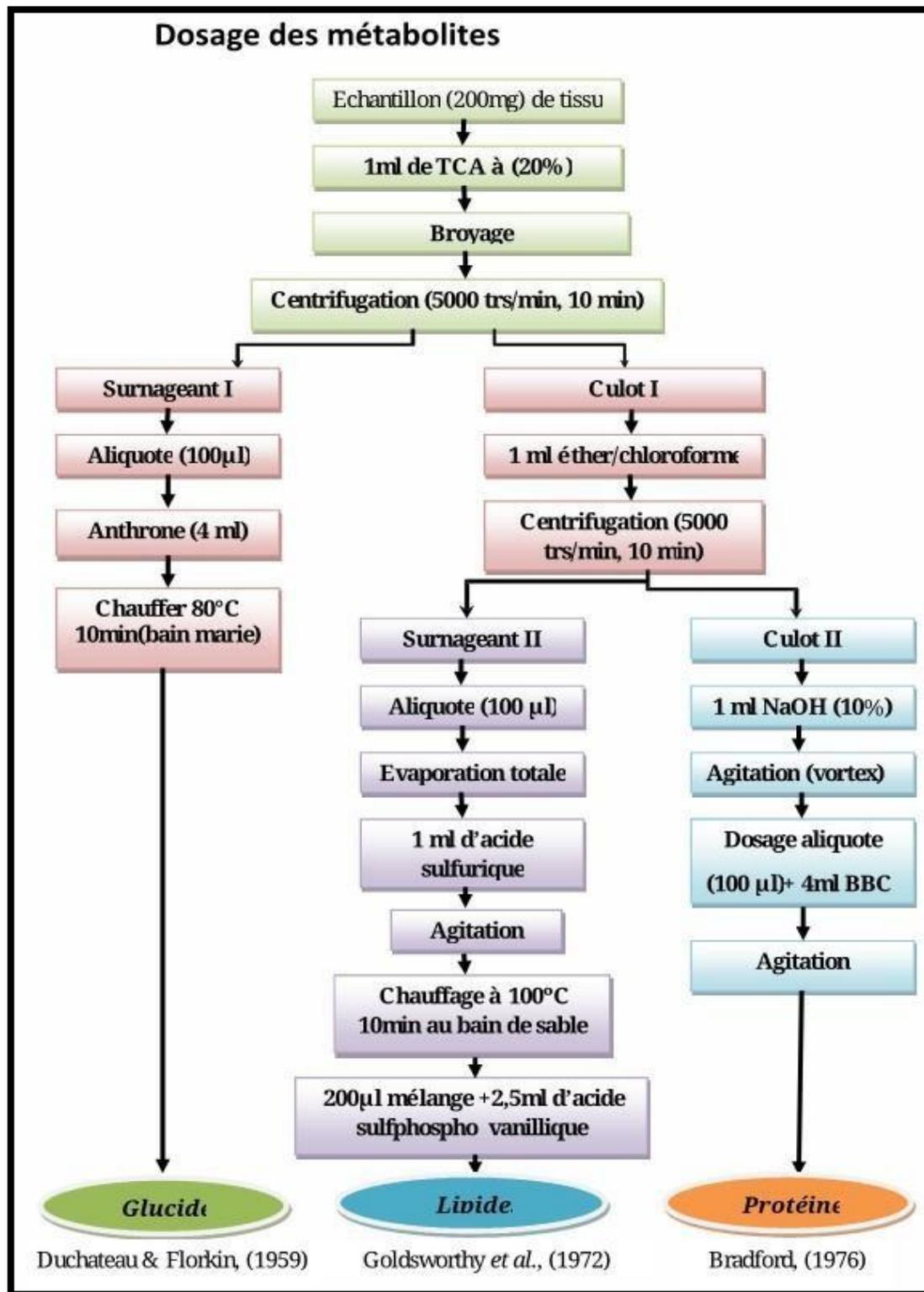


Figure 10 : schéma explicatif de différent dosage des métabolites (protéine, lipide et glucide).

3.3. Dosage biomarqueur des stress oxydatif

Dosage de l'activité catalase

Le dosage spectrophotométrique de l'activité catalase (CAT) est réalisé suivant la méthode de Cakmak et Horst (1991). La décroissance de l'absorbance est enregistrée pendant trois minutes par un spectrophotomètre pour une longueur d'onde de 240nm et un coefficient d'extinction linéique molaire $\epsilon=39400 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour un volume final de 3ml, le mélange réactionnel contient : 100 μl de l'extrait enzymatique brut, 50 μl de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ à 0,3% et 2850 μl de tampon phosphate (50mM, pH 7,2). L'étalonnage de l'appareil se fait en l'absence de l'extrait enzymatique. La réaction est déclenchée par l'addition d'eau oxygénée.

Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST)

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de Habig et al. (1974), Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro-2, 4-dinitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GSH), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST. La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST. Les échantillons sont homogénéisés dans 1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6). L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes. Le dosage consiste à faire réagir 200 μl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM). La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 μl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.

Dosage de l'activité du glutathion (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de Weckbeker et Cory (1988). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercapturique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, l'échantillon

Partie pratique : Matériel et méthode

(cytosol/matrice) doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique (0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion.

Brièvement; les échantillons (200mg de tissu) sont mis individuellement en présence de 8ml de solution d'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) à 0.2M. Le mélange mis dans des glaçons est broyé à l'aide d'un pilon en porcelaine. L'homogénat est ensuite déprotéinisé en prenant 0.8ml de ce dernier auquel on ajoute 0.2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0.25%. Le mélange est vortexé et laissé pendant 15min dans un bain de glace, et centrifugé ensuite pendant 5min à 1000t/min. 0.5ml du surnageant est prélevé auquel est ajouté 1ml de tampon tris HCL+EDTA (0.02M), pH 9.6. Au mélange est ajouté 0.025ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M dissous dans le Méthanol absolu. Le mélange est laissé reposer pendant 5min à température ambiante et L'absorbance (A) est mesurée à 412nm.

4. Etude comportementale :

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 les plus utilisés dans notre travail sont le labyrinthe en croix surélevée (EPM, Elevated Plus Maze), le champ ouvert (OF, Open Field), la nage forcée (FST, Forced swimming test) et le dispositif aquatique de Morris (MWM, Morris water maze). La série des tests comportementaux a été réalisée après à la fin du protocole du stress de contention (avant accouplement).

Test du champ ouvert (Open Field) (Hall, 1934)

Le test de l'Open Field, initialement décrit par Hall en (1934), a été développé dans le but de mesurer les différences de réactivité émotionnelle chez le rat.

Le dispositif se compose d'une base entourée par des parapets en plexiglas dont les mesures sont respectivement de 70cm×70cm×40cm. Le plancher est sous forme de carrés de 10cm×10cm de diamètre, il a été divisé en deux zones : zone centrale et zone périphérique dont chacune est de 35cm.

Le test de champ ouvert est réalisé pendant 5mn et l'animal est placé au centre du dispositif. Son déplacement permet de mesurer le nombre de carrés traversés ainsi que le temps passé dans chaque zone. De ce fait, ce test indique d'activité locomotrice et le comportement anxieux respectivement. Ce dernier est d'autant plus prononcé quand le rat passe plus de

Partie pratique : Matériel et méthode

temps dans la zone périphérique. Quant à la zone centrale, son exploration représente un signe de moindre anxiété.

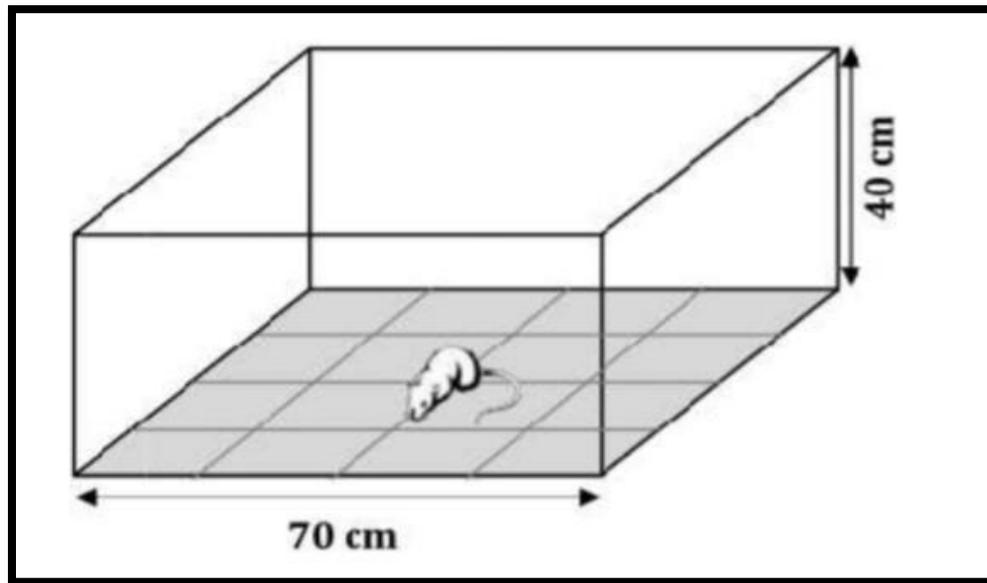


Figure 11: Test du champ ouvert (open Field) (Hall, 1934)

Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus maze) (Montgomery, 1955) :

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

Le labyrinthe surélevée 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 haut bord. L'intersection des quatre bras (plate-forme centrale) mesurait 10cm (Montgomery, 1955 ; Roy, 2002). Le test du labyrinthe en croix surélevée 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. A l'encontre, plus l'animal est localisé dans les bras fermés plus son comportement est désigné

comme anxieux (Pellow et al. 1985). A l'issue de ce test, les paramètres suivants sont mesurés : le temps passé dans les bras ouverts, le temps passé dans les bras fermés, le nombre d'entrée dans les bras ouverts et le nombre d'entrée dans les bras fermés.

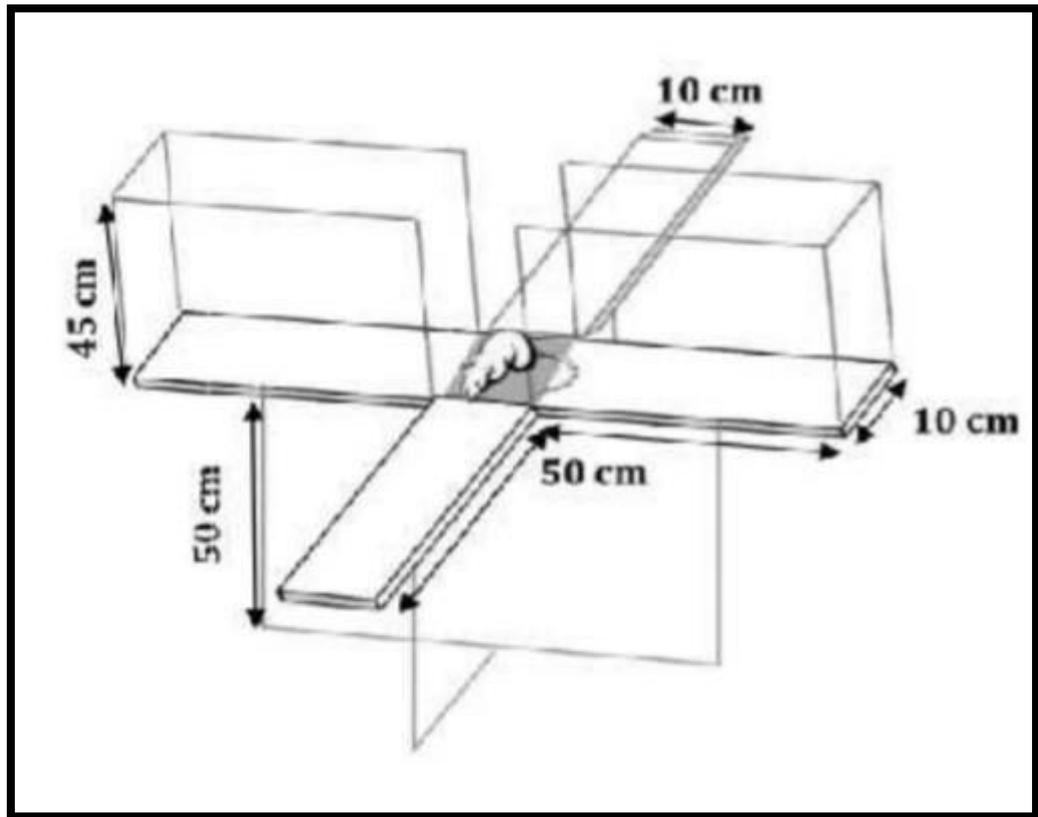


Figure 12 : Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus –maze)
(Handley and mithami,1984).

Test aquatique de Morris (Morris water maze) (Morris, 1981)

Le Morris Water Maze est utilisé pour identifier et évaluer l'apprentissage spatial et la mémoire des rongeurs (Morris, 1981). Le bassin de Morris est une piscine circulaire de 120 cm de diamètre et 60 cm de profondeur, fabriqué en polypropylène et installé sur un support. Celui-ci est divisé en quatre quadrants ; l'un de ces derniers comporte une plate-forme légèrement immergée ; 1 cm au- dessous de la surface de l'eau (le quadrant cible 3). Il est rempli d'eau à 30 centimètres de profondeur. La température de l'eau est maintenue entre 22 et 32°C. Le test de Morris comporte 4 jours d'essai avec 5 passages par jour (3jours avec plateforme (apprentissage) et dans le 4eme jour 2passages avec plateforme et 3 sans plateforme (mémorisation). La ratte est déposée dans l'eau en périphérie à des endroits différents, elle nage jusqu'à trouver la plate-forme puis elle est retirée de l'eau. Le test est refait avec seulement un passage de 60 secondes. Si la ratte ne trouve pas la plate-forme au bout de 60

Secondes, le passage est terminé et l'expérimentateur place l'animal sur la plate- forme pour dix secondes. La plate-forme est retirée au 4ème jour du test et l'essai dur 60 secondes. Tous

Partie pratique : Matériel et méthode

les essais sont filmés et les trois paramètres à enregistrer sont : le temps passé dans le quadrant cible, le nombre d'entrée dans le quadrant cible.

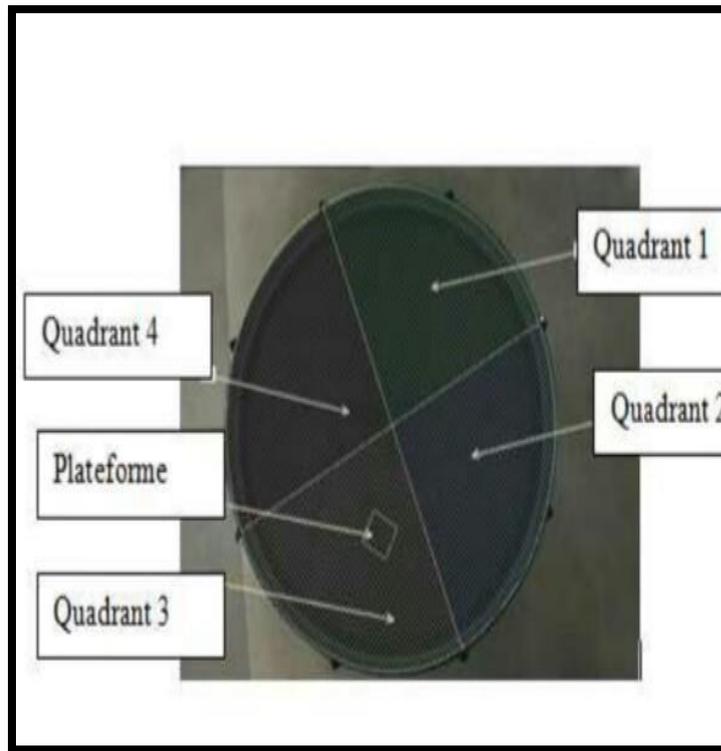


Figure 13 : Test aquatique de Morris (Morris water maze) (Morris, 1981)

5. Etude statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne de six répétitions (moyen \pm écart type), et pour mieux visualiser en utilisant l'office Excel 2013 pour représentés ces résultats sous forme des graphiques et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Minitab(R) 17.1. La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test de Dunette et le test t «Student», et le résultat de comparaison comme suivant :

- $P > 0,05$ = la différence n'est pas significative.
- (*) $0,05 > P > 0,01$ = la différence est significative.
- (**) $0,01 > P > 0,001$ = la différence est hautement significative.
- (***) $P < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

Résultat et discussion

1. Effet de l'azoxystrobine sur les paramètres biochimiques chez les rats

Effet de l'azoxystrobine sur le taux des lipides

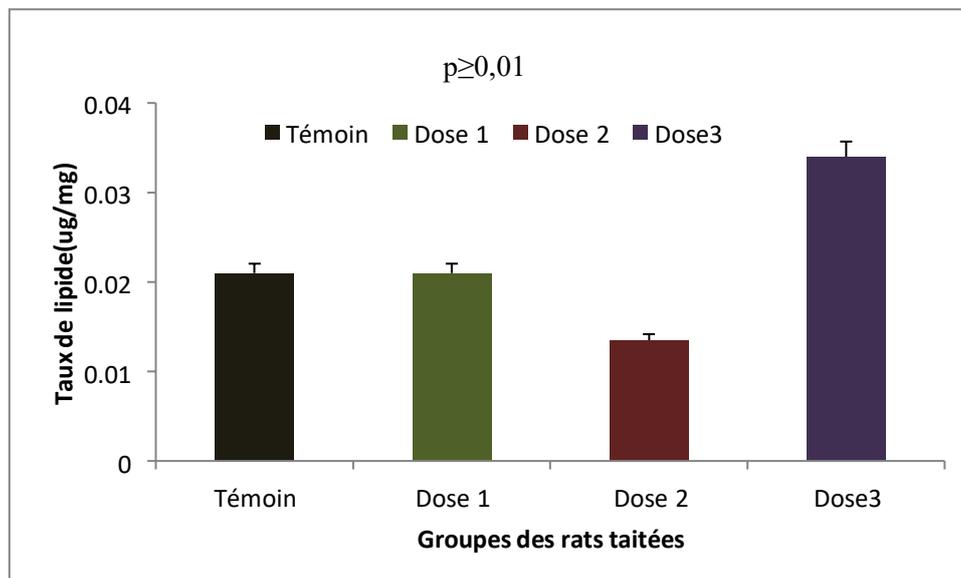


Figure 14 : variation de taux des lipides ($\mu\text{g} / \text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

La figure 14 représente les taux de lipides dans les reins, où on observe une modification significative ($p \geq 0,01$) du niveau de lipides dans le groupe traité avec différentes doses d'azoxystrobine par rapport au groupe témoin. Tandis qu'on remarque que le taux de lipide du témoin est probablement similaire à la première dose (dose1), et on observe une diminution à la deuxième dose par rapport au groupe témoin. Quant à la troisième dose, on note une augmentation notable par rapport au groupe témoin.

Les lipides présents dans les membranes, qui sont particulièrement riches en acides gras polyinsaturés (AGPI), sont une cible privilégiée des radicaux libres. Les acides gras avec un plus grand nombre de liaisons doubles sont plus susceptibles de subir une peroxydation, un processus oxydant nuisible pour la cellule. Les lipides sont également sujets à la peroxydation lipidique, qui entraîne une altération de l'organisation membranaire avec des changements de fluidité et de perméabilité (Hiltenbrand, 1999; Durand et al. 2013). L'administration d'Azoxystrobin à différentes doses chez les rats a entraîné une perturbation métabolique, caractérisées par une augmentation significative du contenu lipidique total par rapport au groupe témoin. Cette augmentation peut être due à l'action des radicaux libres en cas de stress

oxydatif.

Effet de l'azoxystrobine sur le taux des protéines

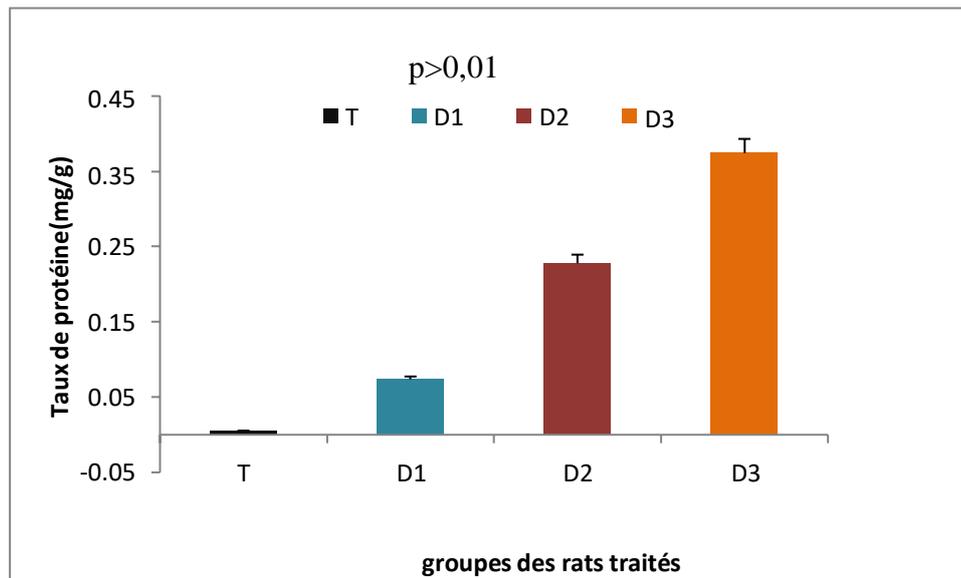


Figure 15 : variation de taux des protéines (mg/g) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

Le figure 15 représente les taux de protéines dans les reins, où l'on observe une augmentation significative ($p > 0,01$) du taux de protéines dans le groupe traité avec différentes doses d'azoxystrobine par rapport au groupe témoin, indiquant une toxicité au taux des protéines. Tandis qu'on remarque que le groupe témoin est similaire à la première dose, mais on observe une augmentation à la deuxième et à la troisième dose par rapport au groupe témoin.

Les résultats actuels ont révélé une augmentation significative des protéines totales suite à l'administration d'Azoxystrobine. De même, une étude menée par Mongi et al. En 2011 a signalé une augmentation des protéines chez le rat, et cette effet pourrait être attribuée aux dommages oxydatifs causés par les radicaux libres. De plus, cette augmentation pourrait être due à l'induction de la synthèse d'enzymes de détoxification et de métabolisation sous l'effet du stress oxydatif, comme rapporté par (Nahid et al. en 2015). L'Azoxystrobine peut ainsi altérer le métabolisme des protéines, des acides aminés et de leur synthèse, selon une étude de (Pari et Amudha en 2011).

Effet de l'azoxystrobine sur le taux des glucides

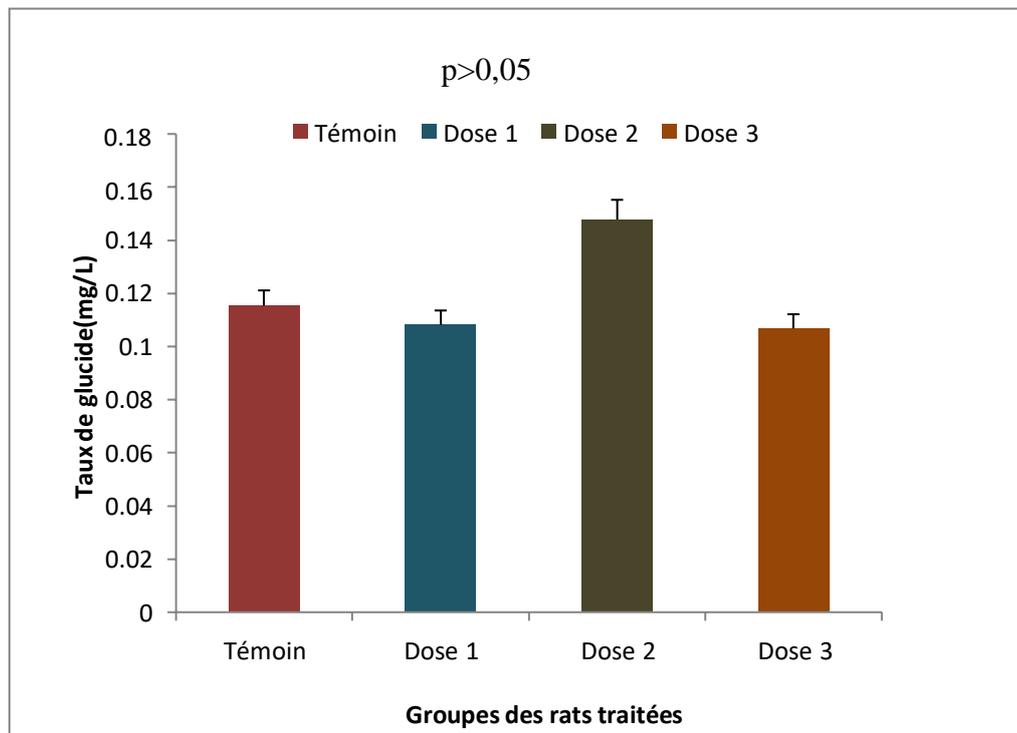


Figure 16 : variation de taux des glucides (mg/L) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

La figure 16 représente les taux des glucides dans les reins, où l'on observe une diminution non significative ($p > 0,05$) du taux des glucides dans le groupe traité avec différentes doses d'azoxystrobine par rapport au groupe témoin. Tandis qu'on remarque que le groupe témoin est probablement similaire à la première et à la troisième dose, tandis qu'une augmentation notable est observée à la deuxième dose par rapport au groupe témoin.

Dans cette étude, les résultats montrent globalement une diminution non considérable du taux de glucides dans les reins des rats traités avec la plus faible et la plus forte doses l'Azoxystrobin. Cet effet pourrait être attribué à l'utilisation directe du glycogène pour la régénération d'énergie ou à une condition d'hypoxie. Les glucides sont les principales sources d'énergie immédiate, et en cas d'effort, les réserves glucidiques sont épuisées pour répondre à une demande énergétique accrue.

Effet d'azoxystrobine sur les paramètres enzymatiques chez les rats wistar

Effet d'azoxystrobine sur l'activité du glutathion réduit GSH

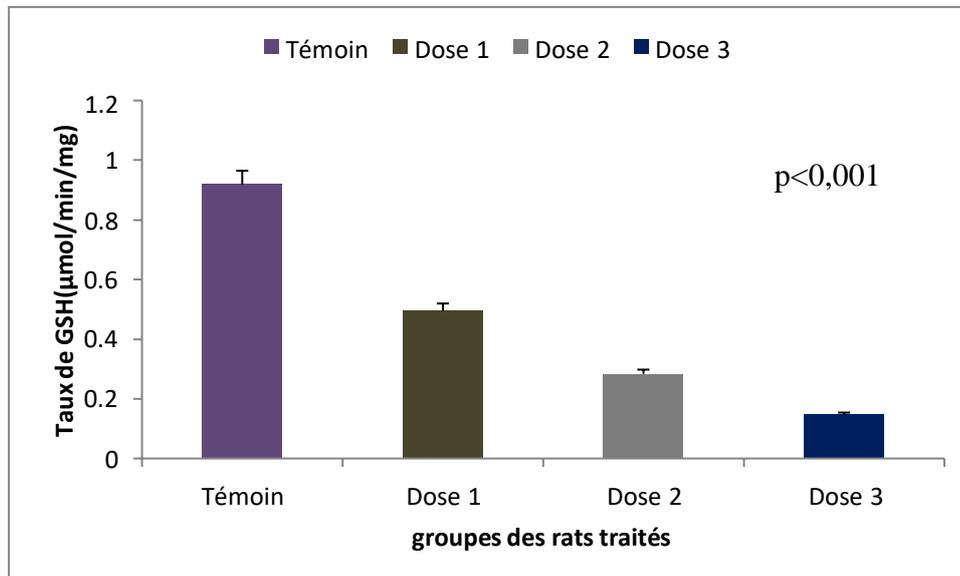


Figure 17 : variation de l'activité du taux GSH ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par azoxystrobine après 28 jours de traitement.

La figure 17 représente les taux de GSH (glutathion réduit) dans les reins, où une diminution extrêmement très hautement significative ($p < 0,001$) du taux de GSH a été observée dans le groupe traité avec des doses d'azoxystrobine pendant 28 jours, par rapport au groupe témoin.

L'effet du traitement sur les paramètres de stress oxydatif, en générant des espèces réactives de l'oxygène (ERO), provoque ainsi un stress oxydatif dans les reins. L'impact sur le glutathion réduit (GSH) a été pris en compte dans la première série d'analyses, qui ont évalué les indices de néphrotoxicité au niveau des reins. Le glutathion joue un rôle crucial dans les mécanismes de détoxification cellulaire et constitue la première ligne de défense antioxydante. Le glutathion réduit agit donc comme un protecteur des cellules contre les effets toxiques (Saka et *al.* 2002). Nos résultats sont en accord avec cette constatation, car nous avons observé une diminution significative du taux de GSH. La diminution du taux de glutathion réduit (GSH) est le résultat de son interaction avec les radicaux libres générés par les insecticides. Ce résultat est confirmé par les études de Fetoui et al. (2010).

Effet d'azoxystrobine sur l'activité du Glutathion-S-transférase GST

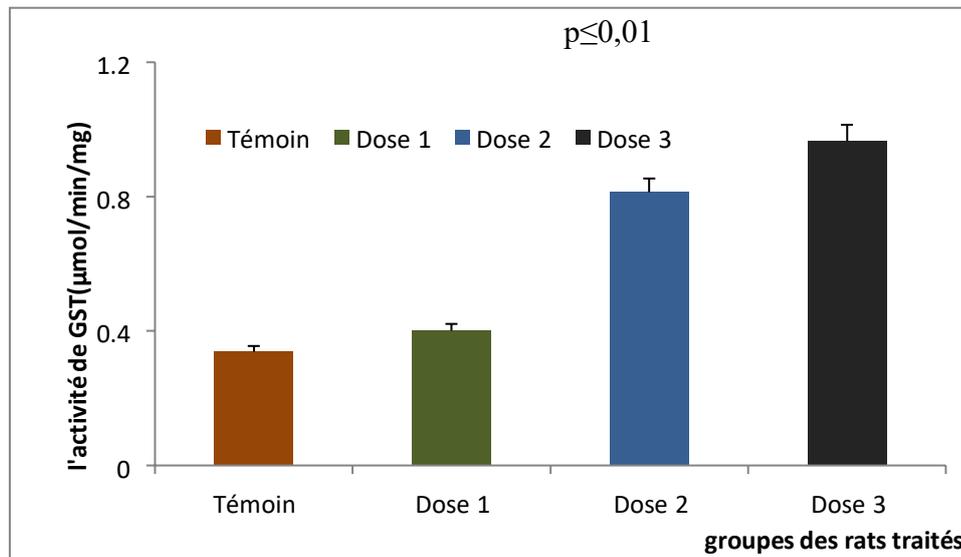


Figure 18 : variation de l'activité du GST ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par azoxystrobine après 28 jours de traitement.

La figure 18 indique que l'administration d'azoxystrobine à des doses différentes pendant 28 jours chez les souris Wistar entraîne une augmentation extrêmement significative ($p \leq 0,01$).

Une augmentation avec une dose dépendante ou on a enregistré les doses (dose 1, dose 2, dose 3).

L'effet sur la glutathion S-transférase (GST) est également observé. La GST est une enzyme essentielle dans la désintoxication des xénobiotiques et la protection contre les métabolites nocifs générés suite à l'exposition au stress oxydatif (Hayes et *al.* 1995). Ces métabolites sont dégradés (Das et *al.* 2007). Nos résultats ont montré une augmentation p significative du niveau de GST. Une autre étude menée par Bansal et *al.* (2005) renforce ce résultat ou ces activités des enzymes antioxydantes, telles que la glutathion-S-transférase (GST), ont été augmentées en réponse à la N-nitrosodiéthylamine dans le foie des rats. Ces résultats sont également en accord avec les données bibliographiques d'El-Shenawy (2010), Fetoui et *al.* (2008), et Abbassy et *al.* (2014), qui ont rapporté une augmentation de cette enzyme chez le rat.

Effet d'azoxystrobine sur l'activité du catalase (CAT)

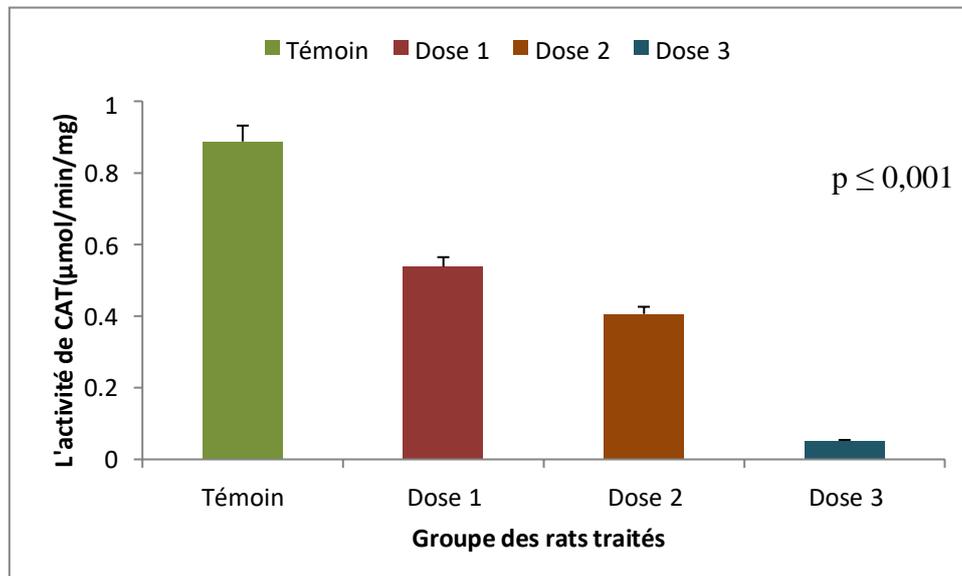


Figure 19 : Variation de l'activité enzymatique du Catalase ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de protéine) chez les rats témoins et traité après 28 jours de traitement.

La figure 19 représente les taux de catalase dans les reins, où l'on observe une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de catalase dans le groupe traité avec différentes doses d'azocystrobine par rapport au groupe témoin. Il est à noter que la troisième dose est inférieure à la deuxième dose, et la deuxième dose est inférieure à la première dose, par rapport au groupe témoin.

La catalase (CAT) représente la deuxième étape du système de défense enzymatique. Elle métabolise les peroxydes en eau (Chakrabarti, 1982). En revanche, nos résultats indiquent une diminution du niveau de catalase. La catalase joue un rôle essentiel dans la protection des tissus contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire (O_2) et en eau (H_2O), formant ainsi des composés moins dangereux. Les résultats biochimiques du groupe traité avec l'Azoxystrobine ont révélé une diminution très significative de l'activité de l'enzyme antioxydante catalase (CAT) dans les cellules rénales des rats traités avec 0,5 et 0,6 ml/j, par rapport au groupe témoin. Cette diminution s'explique par l'utilisation de cette enzyme pour éliminer le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Milošević et al. 2017).

Les analyses biochimique critique

Acide urique

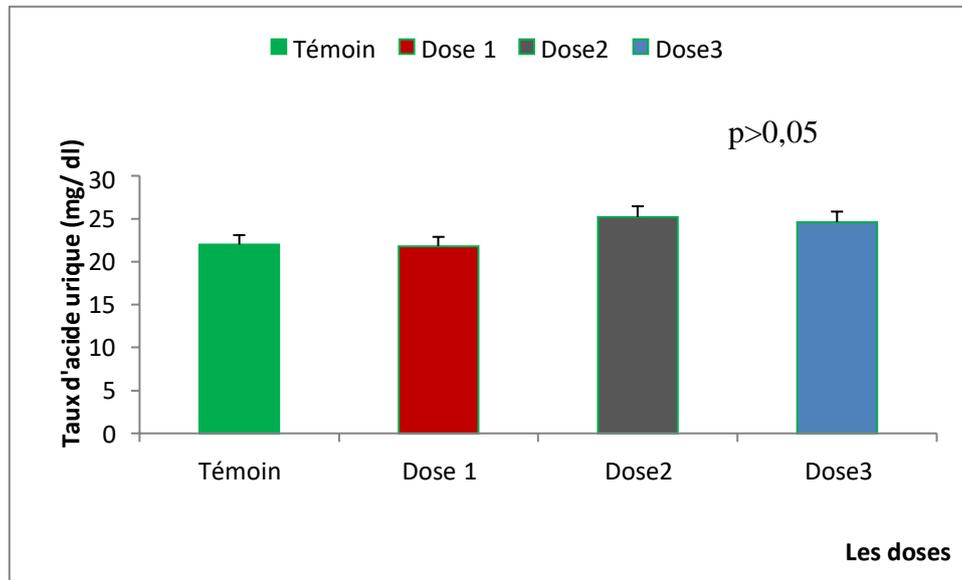


Figure 20 : variation d'acide urique (mg/dl) chez les rats.

Le schéma ci-dessus représente les taux d'acide urique dans les reins, où l'on observe une augmentation significative ($p > 0,05$) du taux d'acide urique avec les doses (2 et 3). Tandis qu'on remarque que le taux d'acide urique dans les reins du groupe témoin est similaire à la première dose.

L'acide urique est le produit final du catabolisme de purines. La plupart d'acide urique est excrété dans les urines et environ 30% subit une élimination intestinale lorsque la fonction rénale n'est pas altéré (Reyes, 2003). L'acide urique soluble cause une altération de l'autorégulation et contribue au stress oxydatif au niveau rénal.

Nos résultats montrent que le traitement des rats par les deux fortes doses de pesticides pris individuellement entraîne une augmentation du taux acide urique dans le plasma. L'altération de la fonction rénale est susceptible de se produire par des dommages oxydatif rénal. En fait, l'acide urique présent dans le sang est l'un des antioxydants les plus importants (Amis et *al.*1981). Ce composé est le produit final du catabolisme des purines et peut réduire

Partie pratique : Résultat et discussion

le stress oxydatif via l'élimination de diverses espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Reyes, 2003).

Urée

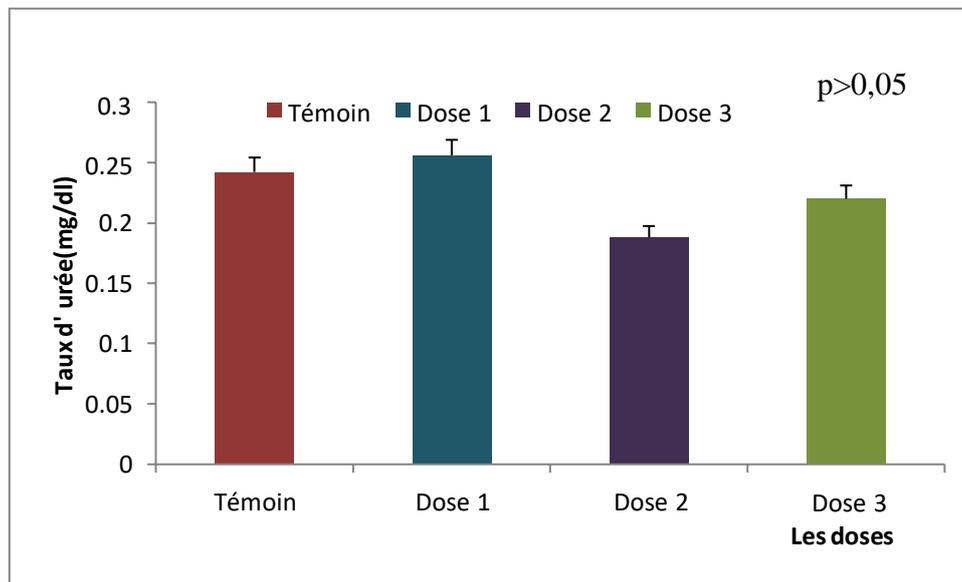


Figure 21 : variation des urées (mg/dl) chez les rats.

Selon la figure 21 qui représente les taux d'urée dans les reins, où on observe une légère diminution statistiquement non significatif ($p > 0,05$) du taux d'urée. Avec la 2^{ème}, la 3^{ème} dose dose. Tandis qu'on remarque une légère augmentation avec la 1^{ère} dose par rapport au groupe témoin.

Nos resultatas sont accord avec ceux des El-Shafey et *al.*2011 ; Abd-Elhady et al, 2013 ; Nasr et *al.*2016 ou les rats traités par le spiromesifene ont connu une fluctuation de la concentration sérique en urée. Contrairement à nos résultats d'autres chercheurs ont rapporté l'augmentation de l'urémie après le traitement des rats par l'abamectine ainsi que ceux de Yahia et *al.*2015 qui ont enregistré l'augmentation de l'urémie induite par l'administration du mancozebe à des rats.

L'urée est le produit final de la dégradation des protéines. Il est connu que l'élévation de l'urémie peut être corrélée avec une augmentation du catabolisme de protéines chez les mammifères, et/ou la conversion de l'ammoniac en urée en raison d'une augmentation de synthèse de l'enzyme arginase impliquée dans la production d'urée (Fetoui et *al.*2010).

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

L'usage des pesticides conduit à une exposition à ces produits et aux substances qu'ils contiennent, sélectionnées pour être toxiques vis-à-vis d'organismes vivants et présentant de ce fait un effet potentiel intrinsèque pour les organismes non cibles et, plus généralement l'ensemble des écosystèmes.

Ce travail nous a permis de mettre en évidence l'effet des pesticides sur les reins chez les rats Wistar. L'administration orale de pesticides à différentes doses de poids corporel chez des rats mâles adultes provoque des perturbations des paramètres biochimiques, du stress, du système antioxydant et des paramètres de croissance exprimés, notamment Via :

- une augmentation significative du taux des lipides sur néphron.
- Une augmentation significative du taux de protéine sur néphron.
- Une diminution significative du taux des glucides sur néphron.
- Une inhibition de l'activité cellulaire du glutathion réduit (GSH).
- Une augmentation très hautement significative de l'activité enzymatique du glutathion -S-transférase (GST).
- Une diminution de l'activité enzymatique de catalase (CAT).

Donc, selon notre études nous adhérons aux conseils suivants :

- De nombreux légumes et fruits que nous consommons quotidiennement contiennent une quantité de pesticides qui peuvent nuire à notre santé, il faut donc bien se laver 3 ou 4 fois avant utilisation.
- Achetez le pesticide auprès d'une source fiable, tout en évitant d'acheter des pesticides auprès de sources inconnues.
- Le pesticide doit être pulvérisé au moment et à la dose appropriée, conformément aux recommandations approuvées par le ministère de l'agriculture, avec une révision du guide agricole à cet égard.
- L'étiquette antiparasitaire est votre principal outil pour résoudre efficacement et en toute sécurité votre problème de nuisibles.
- Les pesticides sont conçus pour tuer ou contrôler les ravageurs vivants (mauvaises herbes, insectes, nématodes ou rongeurs). Si les pesticides sont mal utilisés, ils peuvent nuire aux humains et aux animaux et polluer l'air, le sol et l'air.

En perspective, nos résultats ouvrent des fenêtres pour d'autres études plus approfondis

Conclusion

Qui s'intéressent à :

- La recherche des méthodes et des procédures qui nous permet de prédire les effets toxiques des mélanges de pesticides sur la base des effets toxiques de leurs composants lorsqu'ils sont pris individuellement.
- Les effets des mélanges de pesticides sur le système immunitaire.
- Les effets génotoxiques, tératogènes, et cancérigènes provoqués par l'exposition chronique aux mélanges des pesticides.
- Les effets perturbateurs endocriniens, les effets sur la fertilité et la reproduction provoqués par l'exposition aux mélanges de pesticides.
- L'association entre l'augmentation de risque des maladies neurodégénératives et l'exposition aux mélanges de pesticides.

Personne ne devrait être exposé à des quantités dangereuses de pesticides. Les personnes qui

Pulvérisent des pesticides sur les cultures ou dans les maisons ou les jardins doivent être convenablement protégées. Quant aux personnes qui n'ont pas de rôle direct dans la pulvérisation de pesticides, elles doivent rester à l'écart pendant et après le processus de pulvérisation pendant un certain temps.

Références

A

Ajith, T., Nivitha, V. and Usha, S., 2007. Zingiberofficinale Roscoe alone and in combination with α -tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food and Chemical Toxicology*, 45(6), pp.921-927.

Abd-Elhady, H.K. and Abou-Elghar, G.E., 2013. Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *Rattus norvegicus*. *Journal of Plant Protection Research*, 53(3), pp.263-270.

Aisha AL ASHI, 2015 ,IMPLANTATION D'ECHANTILLONNEURS PASSIFS POUR LE SUIVI DES PESTICIDES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES LIBANAIS , Thèse de doctorat, page 38 .

ARLA: Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, 2000. Note réglementaire REG2000-15: Azoxystrobine. Santé Canada, 3 novembre 2000, 57 pages.

<http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/reg/reg2000-15-f.pdf>

Atoussi asma , touati tliba ouarda , 2017 , Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet préventif d'une plante médicinale saharienne "Cymbopogon schoenanthus" page 7 .

Abbassy A., Marzouk M., Mansour S., Shaldam H., et Mossa A. 2014. Impact of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Induced by Lambda-cyhalothrin P450 in Male Rats: The Ameliorating Effect of Zinc. *J. Environ. Anal. Toxicol.*4:4.

B

Berdoulat C , Déc 10, 2020 , Longévité, Médecine alternative, Oxydation, Solutions anti-âge , les stressoxydant ou oxydatif. <https://www.christineberdoulat.com/author/christineberdoulat/>

BOUTORA Dounia zed ,BOUKHATEM Kawthar , 2018 : Etude de l'effet protecteur des huiles essentielles extraites à partir du fenouil contre l'aites à partir du fenouil contre l'aites à partir du fenouil contre l'intoxication 'intoxication par lePlomb chez Plomb chez Plomb chez les ratsWistar , page13.

Stim, J. , Shaykh, M. , Anwar, F. , Ansari, A. , Arruda, J. A. , Dunea, G. (1995). Factors determining hemoglobin carbamylation in renal failure. *Kidney international*, 48, 1605-1610.

Références

BOULAICHE Houssna , BOULCHEFAR Lilia , BOULDJADJ Soumia, 2020 : Effet antioxydant et néphroprotecteur du thé vert (*Camellia sinensis*) (Revue systématique) , page 3_14 .

Bansal A, Bansal M, Soni G, Bhatnagar D. 2005. Protective role of Vitamin E pre-treatment on N- nitrosodiethylamine induced oxidative stress in rat liver. *Chemico-Biological Interactions*. 156 101–111.

Burg, M. B., Ferraris, J. D., Dmitrieva, N. I. (2007). Cellular response to hyperosmotic stresses. *Physiological reviews*, 87, 1441 -1474.

C

Chiali, F.Z., Merzouk, H., Merzouk, S.A., Medjdoub, A. and Narce, M., 2013. Chronic low level metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(1), pp.38-44.

Camille M, Mireille S , (sans année) , *Reactive oxygen species and oxidative stress* , page 405_ 512 . <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>

Chakrabarti s.k., BAI C. Role of oxidative stress in nickel chloride-induced cell injury in rat renal cortical slices. *Biochem. Pharmacol.* 58,1501, 1999 .

D

Dahoun Tchoulak Y, Moussaoui K M (2003). Utilisation des pesticides en Algérie :

enquêtes et analyse. Organisation de la recherche biomédicale et en santé en Algérie.

Activités de l'agence nationale pour le développement de la recherche en santé

(ANDRS). P169 .

Durand D., Damonb M., Gobertc M. 2013. Le stress oxydant chez les animaux de rente: principes

généraux. *Oxidative stress in farmanimals: General aspects. Cahiers de nutrition et de diététique*. 48.

218-224.

Références

Das, K. K., Das, S.N., Dhundasi, S. A. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. In Indian Journal of Medical Research, vol. 128, 2008, no. 4, pp. 412-425.

DAHAMI Z , ELAMRANI D , BIBORCHI H , 2008 , anatomie de l'appareil urinaire : les reins . Faculté de Médecine et de pharmacie _ Marrakech , page1 .

Glenn M . preminger , 2022 , fonctions des reins [en ligne] , 20:32 . [https : //www.msmanuals .com](https://www.msmanuals.com) .

E

El-Shafey, A.A.M., Seliem, M.M.E., El-Mahrouky, F., Gabr, W.M. and Kandil, R.A., 2011. Some physiological and biochemical effects of Oshar extract and Abamectin Biocide on male albino rats. Journal of American Science, 7(12), pp.254-261.

F

FAO. 1988. Guidelines on retail distribution of pesticides with particular reference to storage and handling at the point of supply to users in developing countries. Rome.

Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E.M. and Zeghal, N., 2010. Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. Experimental and Toxicologic Pathology, 62(6), pp.593-599.

FAO(1990) , Roots , Tubers , plantains and Bananas in Human Nutrition , Rome .

Fetoui H., Makni M., Garoui E., Zeghal N. 2010. Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. Experimental and Toxicologic Pathology. 62 . 593–599.

Fetoui H, Garouia E., Makni-ayadib 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.

Francois Khazoom , 2020 , Rôle de l'acide urique dans la défaillance d'organes suite au choc hémorragique : une avenue thérapeutique ,Faculté de Médecine , page 38.

G

Gasmi, S.,2018. Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, thèse Doctorat, Université de Tébessa,pp.217

H

HAMMA S.A , NOURI N , FERGANI I , LEKHAL A , CHERIET S , ABADI N , LEZZAR A , BENLATRECHE C , 2015 , Biologie des espèces réactives et Stress oxydant , page 42_52 .[https : //www.asjp.cerist.dz / en/ down Article /506/](https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/506/)

Hamed, N.A. and Abdel-Razik, R.K., 2015. Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus*. *Alexandria Science Exchange Journal*, 36(3), pp. 267- 274.

Hiltenbrand V. 1999. Place de la peroxydation lipidique dans les effets délétères des UV-A: mise en évidence des haptènes amino-imino-propène: intérêts potentiels des antioxydants lipophiles en cosmétologie. thèse pour l'obtention de diplôme de Doctorat en pharmacie. Université de JOSEPH FOURIER. 122p

Hayes, J. And Pulford, D., 1995. The glutathione s-transferase supergene family: regulation of gst and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance part ii. *critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 30(6), pp.521-600.

Hall C S. Emotional behavior in the rat. Defecation and urination as measures of individual difference in emotionality. *J.Comp Physical* 1934 ; 18, 385-403.

Handley SL, Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a mazeexploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 1984 ; 327, 1-5.

HALOUI Meriem , 2014 : Etude du dysfonctionnement neurobiologique et physiologique suite au stress de contention chez les rattes Wistar et leur progéniture, These de DOCTORAT

K

Kechrid, Z., Layachi, N., Derai, E.H., Mellahi, L., Bouzerna, N., 2007. Effect of mancozeb on the metabolism and enzymatic activities of transaminases and alkaline phosphatase in albino wistar rats. *African Crop Science Conference Proceedings*, 8, 1709– 1711.

L

Litim loubna , 2020 , Néphrotoxicité induite par la déltamethrine et l'effet correcteur de l'extrait de Citrullus colocynthis chez les rats Wistar , page 48 .

Lubomir S .yordan S , 2006 , pesticide Definitions and Terminology , page1 . [http: // moodle .toxoer .com / pluginfile . php / 8425 / m](http://moodle.toxoer.com/pluginfile.php/8425/m)

Lacour B (2013). Physiologie des reins et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue francophone des laboratoires. P 25-36.

Li, X. , Chen, G., Yang, B. (2012). Urea transporter physiology studied in knockout mice. Frontiers in physiology, 3, 217.

M

M.BELMEHEL NEFOUCI, 2019 : effet des traitements pesticides sur les composés phénoliques de la pomme de terre cultivée (solanum tuberosum varsylvana, classification des pesticides, page 6.

Mongi, S., Mahfoud, M., Amel, B., Kamel, J. and Abdelfattah, E., 2011. Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. Ecotoxicology and Environmental Safety, 74(6), pp.1765-1769.

Marianne Zeller, (sans année), physiologie Rénale , page 18, physio- rénale- IFSI- MZ- n48 .

M.BELMEHEL NEFOUCI, 2019 : effet des traitements pesticides sur les composés phénoliques de la pomme de terre cultivée (solanum tuberosum varsylvana, tableau du Classement des pesticides par mode d'action , page 6.

Mezdad Rayyan. Ouchtati Djihad. Gueziri Boutheina., 2014 : Hepatototoxicité induite par les pesticides organophosphorés , Classification et caractéristiques des groupes de pesticides , page 5.

Mezdad Rayyan . Ouchtati Djihad . Gueziri Boutheina., 2014 : Hepatototoxicité induite par les pesticides organophosphorés . Les pesticides en Algérie , page 6 .

Références

M.BELMEHEL NEFOUCI, 2019 : effet des traitements pesticides sur les composés phénoliques de la pomme de terre cultivée (*solanum tuberosum varsylvana*, Effets toxiques des pesticides, page 11.

M.BELMEHEL NEFOUCI, 2019 : effet des traitements pesticides sur les composés phénoliques de la pomme de terre cultivée (*solanum tuberosum varsylvana* , Effets sur l'environnement , page 11_12.

Montgomery KC. The relation on skip between fear induced by novel stimulation exploratory behaviour. *J.comp.physio.* 1955; 48:254-260.

Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv* 1981 ; 12, 239–260

N

Naouaoui, Salma. (2019). Néphrotoxicité des plantes médicinales. Thèse de doctorat Université Cadi Ayyad pp162.

Nasr, H.M., El-Demerdash, F.M. and El-Nagar, W.A., 2016. Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(2), pp.1852-1859.

O

Organisation mondiale de la santé. (2020), Résidus de pesticides dans les aliments [en ligne].<https://www.who.int/fr>.

P

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

R

ROUSSEAU A. GRENIER L. QUILBE R., 2007 : Classification des Pesticides à l'aide de Cartes Auto-organisatrices de Kohonen en vue du Développement de Normes de Performance Agro-environnementale Atteignables (NPA) à l'Echelle des Bassins Versants,

Références

Rapport N° R-932, Centre Eau, Terre et Environnement, Institut National de la Recherche Scientifique (INRS-ETE), Québec, Canada, p.4.

Reyes, A.J., 2003. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovascular drugs and therapy*, 17(5-6), pp.397-414.

Roy V. Contribution à l'étude de conduites émotionnelles chez le rat : utilisation du handling prostratalet et de l'approche éthoexpérimental du comportement, thèse de doctorat université de Rouen, France. 2002.

Reddy, S. T. , Wang, C.-Y. , Sakhaee, K., Brinkley, L. , Pak, C. Y. (2002). Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *American Journal of Kidney Diseases*, 40, 265-274.

S

Saka Saad., Aouacheri Ouassila., Abdenmour Cherif., 2002. The capacity of glutathione reductase in cell protection from the toxic effect of heated oils. *Biochim.*; 84: 661-665.

Salma, N. (2019). Néphrotoxicité des plantes médicinales. Thèse de doctorat Université Cadi Ayyad pp162.

Shimada M, Johnson RJ, May WS, Jr., et al, 2009, A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* ; 24(10):2960-2964.

Smith, C. P. (2009). Mammalian urea transporters. *Experimental physiology*, 94, 180-185.

Y

Yousef, M.I., Awad, T.I. and Mohamed, E.H., 2006. Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. *Toxicology*, 227(3), pp.240-247.

Yahia, E., Aiche, M.A., Chouabbia, A. and Boulakoud, M.S., 2015. Biochemical and Hematological Changes Following Long Term Exposure to Mancozeb. *Advances in BioResearch*, 6(2),pp . 83-86.