



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



Thèse

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

En : TOXICOLOGIE CELLULAIRE

Option : TOXICOLOGIE

Par : **Aounallah Samira**

Intitulée :

**Impacts cellulaire de l'Exirel (Cyantraniliprole) chez
les rats *Wistar* : étude toxicologiques**

Année Universitaire : 2021/2022

Devant le jury :

M. Menaceur F	Pr	Université de Tébessa	Président
Mm. Kadi Kenza	Pr	Université de Khanchela	Examinatrice
M.Derouiche Samir	MCA	Université d'Eloued	Examinateur
Mm.Bouchiha Hanene	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice
Mm.Benhadj Mabrouka	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice
M. Rouabhi Rachid	Pr	Université de Tébessa	Rapporteur

Date de soutenance :03/07/2022

المخلص

ان استمرار بقاء مخلفات المبيدات الحشرية في البيئة والمحاصيل الزراعية أصبحت مشكلة عالمية كبرى لها آثار سلبية طويلة المدى على صحة الإنسان والحيوان واستقرار النظام البيئي. الإكسيريول (السيانترانيليبيرول) هو مبيد حشري من الجيل الثاني من ثنائيات ثياميد الأنترانيلي والذي يتمتع بفعالية بيولوجية ضد الآفات الحشرية ويستطيع أن يحفز على تكوين أنواع الأكسجين النشطة مما يجعله موضوعاً مثيراً للاهتمام.

ترتكز هذه الدراسة حول تحليل التأثيرات السامة للخلايا عن طريق السيانترانيليبيرول، المستهلك عن طريق الفم لمدة 90 يوم بجرعات مختلفة (0.025 مغ / كغ / اليوم؛ 0.05 مغ / كغ / اليوم؛ 0.075 مغ / كغ / اليوم؛ 0.1 مغ / كغ / اليوم) من وزن الجسم، حيث استخدمنا جرذان من صنف ويستار كنموذج حيواني للتجريب، على تغيرات البيانات البيوكيميائية، بيانات الاجهاد التأكسدي وعلى بعض الأنسجة خصوصاً الكبد، الكليتين والمخ.

النتائج المحصل عليها بعد استهلاك السيانترانيليبيرول تبين أن هذا الأخير نتج عنه تغير في السلوك النفسي والمزاجي للفئران الذي تجلى في حالات القلق والسلوك العدواني، اضطراب في الذاكرة، نقص في الذكاء وميزة التذكر. كما كشفت دراستنا عن اضطراب في الجزيئات البنيوية الكبيرة كالبروتين والشحوم. تسمم في الكليتين (زيادة نسبة الكرياتينين في مصل الدم)، في الكبد (زيادة النشاط الإنزيمي للمحفزات الأمينية). زيادة على هذا، للسيانترانيليبيرول تأثير مؤكسد وهو ناتج عن انخفاض نسبة الغلوتاثيون GSH وانخفاض النشاط الإنزيمي للغلوتاثيون بيروكسيداز GPx داخل الأعضاء التي تمت دراستها من جهة (الكبد والمخ)، ومن جهة أخرى هو ناتج عن زيادة النشاط الإنزيمي للغلوتاثيون أس-ترانسفيراز GST وزيادة نسبة ال MDA معامل أكسدة الدهون غير المشبعة). وتثبيط في نشاط انزيم الكاتالاز CAT الدماغ، كما أن تقييم الناقلات العصبية (Ache) يظهر اضطراباً واضحاً للغاية في الفئران المعرضة للمبيد الحشري.

تظهر الدراسة النسيجية في الدماغ والكبد والكلى تلفاً في أنسجة الكبد، وتغيراً بنويماً في الكلى، وتأثيرات مدمرة على خلايا الدماغ في الحيوانات المعالجة مقارنة بالحالات الطبيعية.

الكلمات المفتاحية: الاكسيريول، السيانترانيليبيرول، السمية الخلوية، الجرذان ويستار، الاجهاد التأكسدي.

Abstract

The persistence of pesticide residues in the environment and agricultural crops is a major global problem that has long-term negative effects on human and animal health and ecosystem stability. Exirel (cyantraniliprole) is a second generation anthranilic diamide insecticide that has biological efficacy against insect pests and can induce the formation of reactive oxygen species (SAR) making it an interesting topic. This work consists of analysing the cytotoxic effects of cyantraniliprole residues administered at different doses (0.025mg/kg/d; 0.05mg/kg/d; 0.075mg/kg/d; 0.1mg/kg/d) of body weight orally for 90 days in an animal model; Wistar rats, on the variation of biochemical parameters and oxidative stress parameters, and on certain tissues including the liver, kidneys, and brain. The results obtained show that the administration of cyantraniliprole caused changes in the psychic behaviour of rats which were manifested in cases of anxiety, memory disturbance and learning; a disturbance of the main macromolecules namely proteins, lipids; a nephrotoxic effect (increased serum creatinine), hepatotoxic (increased enzymatic activity of transaminases TGO, TGP and alkaline phosphatase PAL) ; moreover, cyantraniliprole has an overall pro-oxidant effect, this is revealed by the decrease; the glutathione content reduces GSH and the enzymatic activity of glutathione peroxidase GPx in the studied organs; liver and brain on the one hand, and on the other hand, by increasing the enzymatic activity of glutathione-S transferase GST and the level of MDA (lipid peroxidation index). an inhibition of brain Catalase activities; Also, the neurotransmitter evaluation (AChE) shows a very clear disturbance in rats exposed to the pesticide. Global histological study in the brain, liver and kidneys , shows damage to liver tissue , structural alteration of the kidneys, destructive effects on brain cells in treated animals compared to controls.

Key words: Exirel, Cyantraniliprole, cellular impacts, *Wistar* rats, Oxidative stress

Résumé

La persistance des résidus des pesticides dans l'environnement et les cultures agricoles est un grand problème dans le monde qui produit des effets négatifs à long terme sur la santé des humains et des animaux et la stabilité des écosystèmes. Exirel (cyantraniliprole) est un insecticide diamide anthranilique de deuxième génération qui a une efficacité biologique contre les insectes nuisibles et peut induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ce qui en fait un sujet intéressant. Le présent travail consiste à analyser les effets cytotoxiques des résidus de cyantraniliprole administré à différentes doses (0.025mg/kg/j ; 0.05mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) de poids corporel par voie orale pendant 90 jours chez un modèle animal ; les rats *Wistar* , sur la variation des paramètres biochimiques et les paramètres de stress oxydant, et sur certains tissus notamment le foie, les reins, et le cerveau. Les résultats obtenus montrent que, l'administration de cyantraniliprole a provoqué des changements du comportement psychique des rats qui se sont manifestés par des cas d'anxiété, de perturbation de la mémoire et de l'apprentissage ; une perturbation des principales macromolécules à savoir protéines, lipides ; un effet néphrotoxique (augmentation de la créatinine sériques), hépatotoxique (augmentation de l'activité enzymatique des transaminases TGO, TGP et de la phosphatase alcaline PAL) ; de plus le cyantraniliprole a un effet globalement pro-oxydant, ceci est révélé par la diminution; du taux de glutathion réduit GSH et de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase GPx dans les organes étudiés; foie et cerveau d'une part, et d'autres part, par l'augmentation de l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase GST et du taux de MDA (indice de la peroxydation lipidique). une inhibition des activités de Catalase cérébrale ; Aussi, l'évaluation de neurotransmetteur (AchE) montre une perturbation très claire chez les rats exposés au pesticide. L'étude histologique dans le cerveau, foie et les reins , montre des lésions au niveau des tissus hépatiques , une altération structurale des reins, des effets destructeurs sur les cellules cérébrales des animaux traités par rapport les témoins.

Mots Clés : Exirel, Cyantraniliprole, Impacts Cellulaire, rats *Wistar*, Stress Oxydant

REMERCIEMENTS

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Toxicologie, Département de biologie, Université de Tébessa.

*Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la santé la patience, la puissance et la volonté pour réaliser ce thèse. il a été et sera toujours à côté de moi pour réussir à terminer n'importe quel travail.*

*Je tiens tout particulièrement à exprimer mes plus vifs remerciements et ma profonde Gratitude à mon encadrant **M. Rouabhi R**, professeur à l'université de Tébessa. Qui m'a fait l'honneur d'assurer la direction de ce travail, et qui a su faire preuve de patience, d'indulgence et de compréhension tout au long de ces années, me permettant ainsi de mener à bien cette étude. Merci monsieur pour sa présence, pour sa patience, ses précieux conseils, le suivi, l'orientation et pour sa confiance.*

*A cette occasion, je tiens à remercier le Professeur **Kadi Kenza**, Professeur à l'Université de Khenchela, le Professeur **Menaceur Fouad**, Professeur à l'Université de Tébessa, le Dr **Derouiche Samir**, Docteur à l'Université d'Eloued, et le Dr **Bouchiha Hanene**, Docteur à l'Université de Tébessa, le Dr **Benhadj Mabrouka**, Docteur à l'Université de Tébessa, d'avoir accepté d'évaluer ce modeste travail en dépit de leurs nombreuses autres obligations.*

*Je profite de l'occasion qui m'est offerte pour adresser mes remerciements aussi au mon ami **M. Gasmi S**, docteur à l'université de Tébessa, pour sa disponibilité et son souci constant afin que cette thèse se passe dans les meilleures conditions possibles. Tu es très semblable à la bougie qui brûle pour que les autres nous éclairent, que Dieu te protège pour nous. Et aussi à mon collègue **Ben Aicha brahim**, tous mes remerciements et toute mon appréciation, qui ne m'a pas épargné ses orientations et ses précieux conseils pour la réalisation de cette recherche.*

*Une lettre de ma part que j'ai envoyé des odeurs de louange, d'appréciation, de respect et de remerciement, au **Dr Yahia Khelef**, qui a éclairé notre chemin avec la science et la connaissance, Merci pour ce que vous avez fourni et pour ce qui a été présenté, et merci dans mille langues.*

إهداء

أحمد الله تعالى على منة وعونه لاتمام هذا البحث

عملاً بقوله نبيّنا محمد صل الله عليه وسلم ، " **قن لذ يهقر الناس له يهقر الله** "

إلى من أحمل اسمه بكل فخر .. إلى من علمنيّ العطاء دون انتظار .. إلى النور الساطع الذي
أثار حياتي و علمنيّ كيف يكون الصبر مفتاح الفرج ، إلى من حرس طموح الأمل في حياتي
.. إلى " **أبي الغالي** " .. الذي لن يكرره الزمن ، رحمه الله ..

كما أهديت عمليّ هذا إلى من تكتمل سعادتي بقربها و أمانتيّ بدعائها و ساندتني
أينما كنت .. الخمر كنه " **أمي المحبوبة** " .. التي لا تقدر بثمن ..

أما عن النعمة التي أدعو الله أن تكون بعيدة عن الزوال ، فهو : **أحبابي** و أخي الغالي

"فراد"

.. **سعاد** "سُكرتي" .. من كانب السند الحقيقيّ بمعنى الكلمة و الكلام ، أختيّ الطوّة"

حمودة ، بثينة ، أمامة ، هيثم ، شمير...

كل المحبة والتقدير والاحترام والشكر، الأستاذة **قدري كاميلا** التي أثاره دربي بالعلم
والمعرفة فشكرا لك.

و شكر خاص من القلب لكل وردة ساندتني من بعيد أو قريب، إلى كل من كان
الدجاج طريفة و التفوق هدفة و التميز سبيلة إليكم جميعاً أهديت ثمرة بحثي : " **حولة**
أميمة ، نزهة ، فيروز ، ابتسام ، أحلام سالمة ، حورية ، سارة غرابيية " و من لو نذكره

.. نعتذر فلا لوم ، فمطرحكم في القلب

لكم كل الشكر و التقدير و الاحترام ..



Liste des Abréviations

μmol : Micromoles

¹O₂ : Oxygène singulet

4-HNE : 4-hydroxy-2-nonéanal

8-OHdG : 8-hydrodeoxyguanosine

AChE : Acétylcholinestérase

ADN : acide désoxyribonucléique

AGPI : Acide gras polyinsaturé

ARLA : Agence de Réglementation de la lutte antiparasitaire

BBC : Bleu de Coomassie

BHT : Hydroxytoluène Butylé

BPCO : Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive

BSA : Bovine Sérum Albumine

CAT : Catalase

CaCO₃ : carbonate de calcium

CaSO₄ : sulfate de calcium

CDNB : 1-chloro, 2,4-dinitrobenzène

CIRC : Centre International de recherche sur le cancer

CLT : Test Classique de Labyrinthe

CPF : chlorpyrifos

CTD : Clothianidine

Cu (OH)₂ : Hydroxy de Cuivre

CYP : cyperméthrine

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DL : Dose létale

DTNB : Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque) ou réactif d'Ellman

EDTA : Acide Ethylène-Diamine-Tétraacétique

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

ERO : espèces réactives de l'oxygène

ERN : espèces réactives de l'azote

FAO : Organisation pour l'alimentation et l'agriculture

GPX : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydée

GST : Glutathion-S-transférase

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HPLC : Chromatographie liquide a haute performance

HOCl : acide hypochloreux

IMZ : Imazalil

iNOs : oxyde nitrique synthase

IRAC : Comité d'action sur la résistance aux insecticides

LDH : lactates déshydrogénases

LMR : Limites maximales de résidus

LOOH : Lipopéroxyde d'acide gras

MA : Maladie d'Alzheimer

MDA : Acide Malon-dialdéhyde

MS/MS : Spectrométrie de masse en tandem

MP : Maladie de parkinson

NaClO : hypochlorite de sodium

NADPH : Nicotinamide-adéninedinucléotide-phosphate réduit.

NO : Monoxyde d'azote

NOR : Test de Reconnaissance d'Objet

NO_x : Oxyde d'azote

O₂^{•-} : Radical superoxyde (anion superoxyde)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OH[•] : Radical hydroxyle

OP : Insecticides organophosphorés

ONOOH : Acide peroxynitreux

ONOO⁻ : peroxydinitrite

PAL : Phosphatase alcaline

PHGPx : Phospholipide hydroperoxyde glutathion peroxydase

POP : Polluants organiques persistants

Prx : peroxyredoxines

SGH : Système générale harmonisé

SO : Stress oxydant

SOD : Super oxyde-dismutase

SSA : Acide sulfosalicylique

TBARS : acide thiobarbiturique

TCA : Trichloroacétique

TGO : Glutamate-oxaloacétate-transaminase

TGP : Glutamate-pyruvate-transaminase

THI : thiaclopride

UI : Unité internationale

Liste des Figures

Figure N°	Titre	Page
1	Classification des pesticides selon le ravageur qu'ils tuent et la composition chimique	08
2	Classification des pesticides selon l'origine	10
3	Les différentes voies d'exposition aux pesticides chez l'homme	11
4	Les effets de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine	13
5	Exemples des insecticides des diamides	16
6	Voie métabolique proposée de cyantraniliprole chez les rats	19
7	mode d'action dans les muscles des insectes	20
8	Conséquences du déséquilibre entre les espèces oxygénées réactives et la défense antioxydants	25
9	Aperçu de la production mitochondriale de ROS	27
10	dommages oxydatifs induits par les espèces réactives de l'oxygène (ROS)	29
11	Mécanisme de défense contre le stress oxydatif	34
12	Maladies induites par le stress oxydatif chez l'homme	36
13	Traitement des rats par voie orale	39
14	Les instruments du test d'open Field	40
15	Les instruments du test de labyrinthe classique	41
16	Les instruments du test de Reconnaissance d'Objet	42
17	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	59
18	Evolution du poids relatif du Foie (PRf) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)	61
19	Changement du poids relatif du cerveau (PRc) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)	61
20	Evolution du poids relatif du cerveau (PRr) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)	62
21	Variation du taux des protéines hépatique (mg) des rats témoins et contaminé par l'Exirel durant 3 mois	63
22	Variation du taux des lipides hépatique (μg) des rats témoins et contaminé par l'Exirel durant 3 mois	64
23	Variation de la Concentration plasmatique du glucose chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	66
24	Variation de l'activité enzymatique de l'ASAT (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	66
25	Changement de l'activité enzymatique de l'ALAT (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	67
26	Variation de la phosphatase alcaline PAL (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	67

27	Variation de la concentration de urée (mg/dl) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	69
28	Variation de la concentration de créatinine (mg/dl) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	69
29	Variation du taux de GSH hépatique (nmol/mg) chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement	70
30	Variation de l'activité enzymatique de GPX ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$) hépatique chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement	71
31	Variation de l'activité enzymatique de GST hépatique chez les rats traités et témoins pendant 3 mois de traitement	72
32	Variation du taux MDA (nmol/mg) dans le foie chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement	73
33	Changement du taux de GSH cytosolique dans le cerveau (nmol/mg) chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement	74
34	Variations de l'activité enzymatique de GPX ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$) cérébrales chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement	75
35	Variation de l'activité enzymatique de GST ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$) cérébrales chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement	76
36	Changement de l'activité enzymatique de CAT cytosolique chez les rats traités et témoins durant 3 mois de traitement	77
37	Changement de taux de MDA (nmole/mg) cytosolique dans le cerveau durant 3 mois de traitement	78
38	Variations cérébrales de l'activité d'acétylcholinestérase (AChE) dans le cerveau total durant 3 mois	79
39	Variation des résultats de test de Labyrinthe Classique chez les groupes de rats traités par le pesticide durant 3 mois	80
40	Variation du temps d'exploration de nouvel objet et l'objet familial chez les rats traités et témoins durant 3 mois	81
41	Variation des données du test Open Field chez les rats traités durant 3 mois par le Pesticide	82
42	Coupes histologiques (X10, X40) dans le foie des rats témoins et traités par l'Exirel après 3moi de traitement	84
43	Coupes histologiques (x10, x40) dans le cerveau après l'administration orale de l'Exirel (Cyantraniliprole)	85
44	Coupes histologiques (x10, x40) du rein après l'administration orale de l'Exirel (Cyantraniliprole) à différentes doses	86

Liste des Tableaux

N° Tableau	Titre	Page
01	Classification des pesticides selon l'origine	09
02	Caractéristiques chimiques du constituant actif	17
03	Caractéristiques physiques du constituant actif	17
04	Résumé de la toxicité aiguë de cyantraniliprole	21
05	Certaines espèces réactives de l'oxygène (ROS)	28
06	Répartition des animaux selon le protocole expérimentale	39
07	Effet d'Exirel sur le poids relatif des organes (Foie, Cerveau, Rein)	60
08	Variation du taux des protéines hépatique chez les rats traités durant 3 mois par l'Exirel	62
09	Variation du taux des Lipides hépatique chez les rats traités durant 3 mois par l'Exirel	63
10	Changement de quelques biomarqueurs de la fonction hépatique chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	64
11	Variation de quelques biomarqueurs de la fonction rénale chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement	68
12	Variation cytosolique du taux de glutathion (GSH) dans le foie après 3mois de traitement par l'Exirel	70
13	Variation de l'activité enzymatique de GPx hépatique chez les rats traités et témoins pendant 3 mois de traitement	71
14	Variation de l'activité enzymatique de GST hépatique chez les rats traités et témoins pendant 3 mois de traitement	72
15	Variation Hépatique du taux de MDA chez les rats traités durant 3 mois de traitement	73
16	Variation cytosolique de glutathion (GSH) cérébrale après 3 mois de traitement	74
17	Modification de l'activité enzymatiques de GPX dans les cellules cérébrales durant 3 mois de traitement	75
18	Changement de l'activité enzymatiques de GST cytosolique durant 3 mois de traitement	76
19	Variation de l'activité enzymatiques de CAT cytosolique durant 3 mois de traitement	77
20	Variation cytosolique de taux de MDA dans le cerveau durant 3 mois de traitement	78
21	Changement de l'activité d'acétylcholinestérase dans le cerveau durant 3 mois de traitement	79

Sommaire

Introduction	1
---------------------	----------

Partie I : Revue Bibliographique

Chapitre I : Pesticides

I. Les Pesticides	6
I.1. Contexte historique	6
I.2. Classification des pesticides	6
- Classification des pesticides sur la base de la toxicité	7
- Classification des pesticides sur la base de la composition chimique	7
- Classification des pesticides sur la base du mode d'entrée	8
- Classification des pesticides selon l'origine	9
I.3. Impact de l'utilisation des pesticides sur l'environnement	9
I.4. Voies d'exposition aux pesticides chez l'homme	10
I.5. Toxicité chronique des pesticides	11
I.6. Impacts de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine	11
I.6.1. Cancer	12
I.6.2. Troubles neurologiques	12

Chapitre II : Les Diamides Anthraniliques

II. Diamides Anthraniliques	15
II.1. Généralités	15
II.2. Classification	15
II.3. Exemple sur les diamides anthraniliques : L'Exirel (cyantraniliprole)	16
II.3.1. Identité, propriétés et usages	16
II.3.1.1. Définition	16
II.3.1.2. Propriétés physiques et chimiques	17
II.3.1.3. Toxicocinétique de cyantraniliprole	18
II.3.1.4. Mode d'action	20
II.3.1.5. Toxicité pour les animaux de laboratoire	20
II.3.1.6. Les effets toxiques de l'Exirel (cyantraniliprole)	22
II.3.1.7. Risques pour l'environnement	23

Chapitre III : Stress Oxydatif et Antioxydant

III. Stress oxydatif	25
III.1. Définition du stress oxydant	25
III.2. Les radicaux libres	25
III.3. Origine des radicaux libres	26
III.4. Différentes types des radicaux libres	28
III.5. Action des ERO	29
III.5.1. Action non délétère (rôle biologique)	29
III.5.2. Action délétère	29
III.5.2.1. L'oxydation des protéines	30
III.5.2.2. L'oxydation des lipides	30
III.5.2.3. L'oxydation de l'ADN	31
IV. Principaux antioxydants et leurs fonctions	31
IV.1. Les antioxydants enzymatiques	31
IV.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)	31
IV.1.2. La Catalase	31
IV.1.3. Systèmes de glutathion	32
IV.2. Les antioxydants non enzymatiques	33
IV.2.1. Glutathion (GSH)	33
IV.2.2. Vitamine C (Acide ascorbique)	33
IV.2.3. Vitamine E (α-tocophérol)	34
IV.2.4. Les polyphénols	34
IV.3. Pathologies liées au stress oxydatif	35

PARTIE II : Etude Experimentale

1. Matériel et Méthodes	38
1.1. Matériels	38
1.1.1. Produits chimiques	38
1.1.2. Les animaux de laboratoire	38
1.2. Méthodologie	38
1.2.1. Entretien des animaux	38
1.2.2. Choix des doses	38
1.2.3. Répartition et traitement des rats	39

1.2.4. Etude toxicologique et leur effets cellulaire de l'Exirel (cyantraniliprole)	40
2. Résultats	60
2.1. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur le Poids Relatif du cerveau et le foie et les reins	60
2.2. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur les paramètres biochimiques hépatiques	62
2.3. Action de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction hépatique	64
2.3.1. La Concentration plasmatique du Glucose	65
2.3.2. Activité des transaminases	65
2.3.3. Activité de la phosphatase alcaline (PAL)	65
2.4. Action de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction Rénale	68
2.4.1. Concentration plasmatique en urée	68
2.4.2. Concentration plasmatique en créatinine	68
2.5. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur le statut redox cytosolique dans le foie	70
A. Glutathion réduit (GSH)	70
B. Glutathion Peroxydase (GPx) hépatiques	71
C. Glutathion-S-Transférase (GST) hépatiques	72
D. Malondialdéhyde (MDA) hépatiques	73
2.6. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur le statut redox cytosolique dans le cerveau total	74
A. Glutathion réduit (GSH) cérébrale	74
B. glutathion peroxydase (GPx) cérébrales	75
C. Glutathion-S-transférase (GST) cérébrales	76
D. Catalase (CAT) cérébrales	77
E. Malondialdéhyde (MDA) cérébrales	78
2.7. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cerveau total	79
2.8. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le neurocomportemental chez le rat	80
A. Test de labyrinthe classique	80
B. Test de «Open Field »	81
C. Test de Reconnaissance d'Objet	81
2.9. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur l'histologie globale du cerveau et foie et les reins	83
A. Histologie de foie	83
B. Histologie du cerveau total	83
C. Histologie du Rein	86

3. Discussion	87
3.1. Impact de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le Poids Relatif des organes (Foie, Cerveau, Rein)	87
3.2. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur les paramètres biochimiques au niveau hépatique	89
3.3. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction hépatique	90
3.4. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le statut redox dans le cerveau et le foie	93
3.5. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur la neurotransmission cérébrale	99
3.6. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur le neuro-comportement des animaux	100
3.7. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur l'histologie de foie, le cerveau et le rein	103
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	109
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113
ANNEXES	150

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le taux croissant de la population humaine mondiale nécessite une majeure quantité de nourriture pour s'alimenter. Afin de répondre à la demande croissante de nourriture, les agriculteurs sont tenus d'utiliser des produits chimiques pour la production excessif de cultures. Généralement, les produits chimiques utilisés dans la pratique agricole sont des pesticides, des herbicides, etc. Cependant, sur large quantité de pesticides utilisés, seulement 0,1 % de ceux-ci influencent l'organisme cible (**Shabbir et al., 2021**). Près de 2 millions de tonnes de pesticides sont employées dans le monde chaque année. Et il a été estimé qu'en 2020, la consommation de pesticides dans le monde avait augmenté jusqu'à 3,5 millions de tonnes. Presque tous les organismes sont exposés quotidiennement à certains de ces produits chimiques en raison de l'utilisation indiscriminée de ces produits chimiques dans les secteurs de l'agriculture et de la santé publique (**Zhang, 2018; Shabbir et al., 2021**). L'exposition de la population générale aux pesticides se produit principalement par la consommation d'aliments et d'eau potable contaminés par des résidus de pesticides, tandis qu'une exposition importante peut également se produire dans ou autour de la maison (**Cooper & Dobson, 2007; Damalas & Eleftherohorinos, 2011**). Cependant, l'exposition de la population générale à ces toxiques à faibles doses via les matrices biologiques, notamment alimentaires, reste sans étude d'impact sérieuse sur l'organisme vivant (**Beghoul et al., 2017**) Sur la base des recherches de la littérature, les pesticides provoque pour la santé humaine (exposition des travailleurs lors de l'utilisation des pesticides et exposition des consommateurs aux résidus de pesticides présents dans les fruits frais, légumes et eau potable) en fin de compte divers impacts nocifs tels que des lésions tissulaires ou cellulaires, des mutations, des troubles physiologiques etc, et sur l'environnement (contamination de l'eau et de l'air, effets toxiques sur les organismes non ciblés) (**Bürger et al., 2008; Damalas & Eleftherohorinos, 2011**). Les travailleurs agricoles sont plus sujets à une variété ou un cocktail d'exposition aux pesticides, les impacts sont plus intenses. Un grand nombre de pesticides les plus utilisés dans notre pays et dans le monde exercent leurs effets toxiques via des mécanismes de stress oxydant (OS). Ils conduisent à la génération d'espèces réactives oxygénées et/ou azotées (ROS/RNS). La surproduction de ces radicaux libres peut être néfaste pour l'organisme, vu qu'ils endommagent de nombreux composants cellulaires aussi divers telles que les protéines, les lipides et l'ADN, aussi qui affectent à la fois les niveaux d'antioxydants. Par conséquent l'apparition des maladies chronique tels que le diabète, la maladie d'Alzheimer, et les maladies cardiovasculaires (**Astiz et al., 2009**). Selon la cible recherchée et le mécanisme

Introduction

d'action, il existe plusieurs classes de pesticides (Aloizou et al., 2020). Les insecticides diamides anthraniliques sont devenus l'une des nouvelles classes de composés les plus prometteuses dans la chimie des insecticides en raison de leur excellente efficacité insecticide et de leurs niveaux élevés de sécurité pour les mammifères découverte au début des années 2000 (Do et al., 2015; Johnson Thangaraj Edward, 2019). Les insecticides diamides ont été récemment introduits pour lutter contre les ravageurs des cultures notamment dans le cadre de la résistance à d'autres classes d'insecticides systématiques (Kadala et al., 2019; Sparks & Nauen, 2015). En raison de leur activité insecticide importante, de leurs modes d'action uniques et de leurs bons profils environnementaux, les diamides anthraniliques et leur synthèse chimique ont récemment attiré une attention considérable dans le domaine des nouveaux insecticides agricoles (Zhao et al., 2018). Le cyantraniliprole est un insecticide diamide anthranilique de deuxième génération découvert et est actuellement commercialisé par la société DuPont (IRAC), 2014), cet insecticide est actuellement enregistré sous le nom commercial Exirel, présente une large activité insecticide systémique contre la plupart des insectes broyeur et suceurs (Larraín et al., 2014; Malhat et al., 2018), a ensuite été examiné pour la première fois en 2006 par la réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides dans le but d'établir des limites maximales de résidus (Bentley et al., 2010; Portillo et al., 2011). Le cyantraniliprole est un activateur puissant et sélectif des récepteurs de la ryanodine des insectes, qui sont essentiels à la contraction musculaire. L'activation des récepteurs de la ryanodine chez les insectes affecte l'homéostasie du calcium (qui intervient dans de multiples fonctions : coagulation sanguine, contraction musculaire, conduction nerveuse, libération d'hormones...), par la libération non régulée de calcium interne dans la cellule, entraînant un arrêt de l'alimentation, une léthargie, une paralysie musculaire et, finalement, la mort de l'insecte (Caballero et al., 2015; Campos et al., 2015; Dong et al., 2011; Reditakis et al., 2017). Sur la base de l'évaluation des utilisations représentatives du cyantraniliprole comme insecticide sur diverses cultures en agriculture et horticulture. Les LMR ont été évaluées pour les oranges, les mandarines, les pommes/poires, les pêches, les abricots, les prunes, les raisins de vigne, les pommes de terre, les tomates, les concombres/courgettes, le melon, la laitue, les haricots et les olives, L'EFSA a conclu qu'il est probable que l'ingestion de résidus de ce pesticide dans l'environnement (eau, air, l'eau) et dans les produits alimentaires présente un risque pour la santé des consommateurs, Par conséquent, l'apparition plusieurs pathologies telles que les cancers, les troubles neurologiques et les maladies cardiovasculaires...ect (Authority, 2013; Brancato et al., 2017). Jusqu'à présent, les études de cyantraniliprole se sont principalement concentrées sur la

Introduction

synthèse chimique, la toxicologie le mode d'action, et l'efficacité, en revanche, les articles sur les effets toxiques de cyantranilprole chez les vertébrés sont très rares (**Dong et al., 2012**). D'autre part aucune étude de ses contributions à la dégradation de l'environnement n'a été rapportée à ce jour. Des méthodes d'analyse combinant la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été précédemment développée pour contrôler les résidus de cyantranilprole dans les légumes et les fruits (pomme, pêche, tomate, laitue, concombre), les agrumes (orange, citron, citron vert), riche en huile (amande, colza) (**Larson et al., 2012 ;EFSA, 2014; Whalen et al., 2016**).

D'après les littératures, seul un nombre très limité d'études ont étudié les effets toxiques de l'Exirel (cyantranilprole) sur les vertébrés (par exemple les rats). C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à entreprendre ce travail qui a pour objectif d'étudier le stress oxydant induit par un nouvel insecticide diamides anthraniliques, l'Exirel (cyantranilprole), et Nous avons évalué la toxicité subchronique pour le rat.

Pour atteindre de cette objectif, cette étude est subdivisée en deux parties essentielles, la première partie présente une synthèse bibliographique dans laquelle nous apportons un premier chapitre sont consacrés l'essentiel sur les pesticides et leurs effets toxiques sur l'environnement et la santé humains, un second chapitre qui consiste à étudier des généralités sur le cyantranilprole et leur toxicité, Le troisième chapitre qui traite les effets du stress oxydant sur les macromolécules (lipides, protéines, et acides nucléiques) et ainsi que le mécanisme de défense contre ce stress.

La deuxième partie expérimentale, consiste à analyser les effets toxiques induit par le cyantranilprole au niveau de certains organes notamment le cerveau, les reins et le foie. L'influence des différents traitements ont été analysés par :

- L'évaluation de certains facteurs de croissance chez les rats wistar.
- L'évaluation de certains paramètres sanguins chez les rats wistar.
- L'évaluation de certains paramètres neurocomportementaux.
- L'examen du profil du stress oxydant hépatique et cérébral.
- L'étude histopathologique au niveau de certains organes (foie, cerveau, rein).

Et enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats obtenus dans ce manuscrit, ensuite terminé par une conclusion et on suggère quelques perspectives à ce travail de recherche.

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : PESTICIDES

I. Les pesticides

I.1. Contexte historique

Les pesticides sont les substances ou mélanges de substances utilisés pour prévenir, détruire ou contrôler les parasites qui peuvent causer des dommages pendant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation d'aliments et d'autres produits agricoles qui comprend les insecticides, les herbicides, les fongicides, les rodenticides, les acaricides et autres régulateurs de croissance. L'utilisation des pesticides pour lutter contre les parasites remonte à plus de 4000 ans (**Winter, 2012; FAO/WHO, 2017**). À l'échelle mondiale, les gens sont engagés dans l'agriculture pour la production de cultures vivrières essentielles et de nombreuses autres formes de produits, notamment des carburants, des fibres et des matières premières. En raison de la pénurie de ressources naturelles (par exemple, la terre, le sol, l'eau, etc.) et la productivité limitée des cultures, il existe une demande croissante pour des techniques agricoles avancées qui sont viables économiquement et écologiquement. Pour résoudre ces problèmes, des engrais synthétiques et des pesticides ont été développés et utilisés pour améliorer les rendements agricoles. Malgré ces efforts, la productivité agricole est négativement affecté par divers facteurs, en particulier les phytovores. L'utilisation de pesticides est l'une des options les plus favorables pour protéger les plantes contre les parasites, les champignons, et les mauvaises herbes. Ces dernières années, le marché des pesticides développé également une nouvelle classes des insecticides pour diminuer les effets indésirables induit par les organismes nuisibles. Néanmoins, l'utilisation de pesticides chimiques n'est pas favorable en raison de préoccupations liées à l'environnement et à la santé humaine (**Kumar et al., 2019**).

I.2. Classification des pesticides

Les pesticides sont classés sur la base de divers critères. Les critères les plus couramment utilisés pour la classification des pesticides sont leur mode d'entrée, leur composition chimique et leur cible de destruction. Mais accordant de l'importance à la santé publique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Système général harmonisé (SGH) ont classé les pesticides en fonction de leur toxicité ou de leurs effets dangereux (**Akash et al., 2018**).

➤ **Classification des pesticides sur la base de la toxicité**

La toxicité des pesticides dépend principalement de deux facteurs à savoir la dose et le temps. Par conséquent, la quantité de substance impliquée (dose) et la fréquence à laquelle l'exposition à la substance se produit (temps) donnent lieu à deux types différents de toxicité : la toxicité aiguë et la toxicité chronique. Toxicité aiguë - La toxicité aiguë fait référence à la toxicité d'un pesticide pour un humain, un animal ou une plante après une seule exposition à court terme. Un pesticide ayant une toxicité aiguë élevée est mortel même lorsqu'une très petite quantité est absorbée (**Cottard, 2008; Akashe et al., 2018**).

➤ **Classification des pesticides sur la base de la composition chimique**

Les pesticides comme les insecticides, les fongicides, les herbicides et les rodenticides sont également classés sur la base de leurs compositions chimiques comme suit (**Akashe et al., 2018**) :

- **Insecticides** : Sur la base de la composition chimique, les insecticides sont classés en carbamates (carbaryl), organochlorés (endosulfan), organophosphorés (monocrotophos), pyréthroïdes (perméthrine) néonicotinoïdes (imidaclopride), divers pesticides tels que spinosynes (Spinosad), benzolurées (diflubenzuron) , Antibiotiques (abamectine), etc.
- **Fongicides** : les fongicides sont classés en fongicides azotés aliphatiques (dodine), fongicides amides (carpropamide), fongicides aromatiques (chlorothalonil), fongicides dicarboximide (famoxadone), fongicides dinitrophénol (dinocap) etc.
- **Herbicides** : Les herbicides sont les herbicides anilide (flufénacet), les herbicides phénoxyacétiques (2, 4-D), les herbicides à base d'ammonium quaternaire (Paraquat), les herbicides à base de chlorotriazine (atrazine), les herbicides à base de sulfonilurée (chlorimuron), etc.

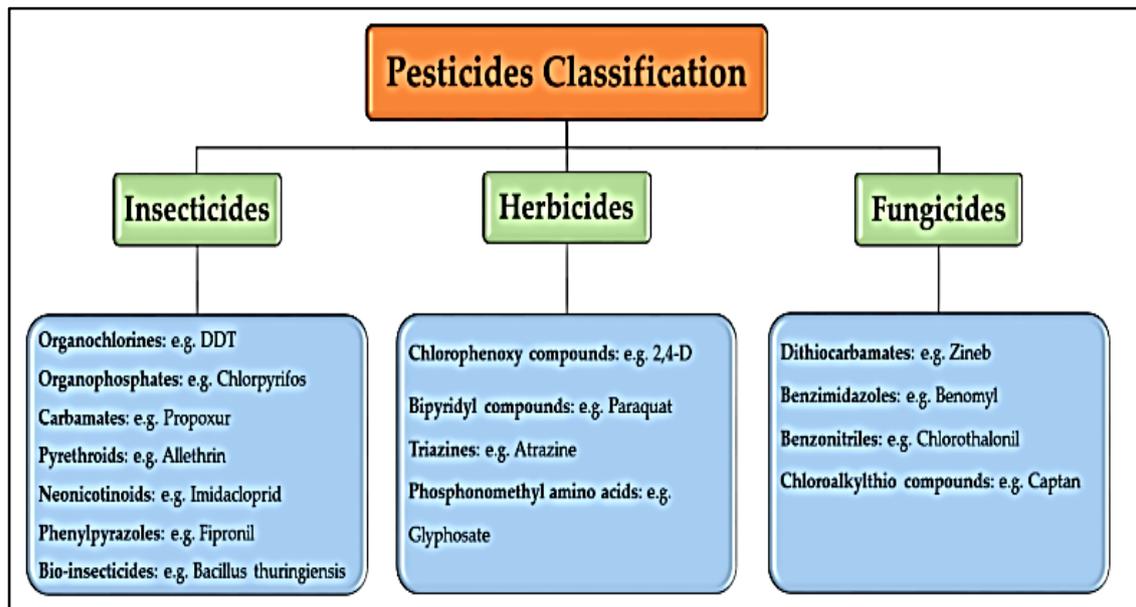


Figure 01: Classification des pesticides selon le ravageur qu'ils tuent et la composition chimique (Alengebawy et al., 2021)

➤ **Classification des pesticides sur la base du mode d'entrée**

Les voies d'exposition impliquent l'ingestion de toxines gastriques, l'exposition par contact, l'expectorant et les évaporateurs. Animaux ou plantes lorsqu'ils sont traités avec des pesticides systémiques, les produits chimiques se déplacent vers les parties non traitées de l'organisme. Les herbicides systémiques traversent les plantes et peuvent atteindre des parties non traitées des racines, des feuilles ou des tiges. Ils sont efficaces pour tuer les mauvaises herbes avec un capuchon de pulvérisation incomplet. Ils peuvent pénétrer avec succès dans les parties de la plante et voyager à travers le système vasculaire de la plante pour détruire des parasites spécifiques (Abubakar et al., 2020; Hassaan & El Nemr, 2020).

➤ **Classification des pesticides selon l'origine**

Les pesticides sont également classés selon l'origine qui est présenté dans le tableau 01 (Abubakar et al., 2020).

Tableau 01 : Classification des pesticides selon l'origine (Abubakar et al., 2020)

Basé sur l'origine	Sources et exemples
Sources organiques	Naturel Phytochimique végétal (huile essentielle, extraits de plantes, restes de tourteaux) Synthétique Produit par synthèse chimique, par exemple pyréthroïdes, organophosphates, carbamates, organochlorés
Inorganique sources	Mélange inorganique de sels inorganiques Bouillie bordelaise $\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{CaSO}_4$ Malachite $\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{CaCO}_3$ et soufre
Biologique	Biopesicide (bactéries, virus et champignons)

I.3. Impact de l'utilisation des pesticides sur l'environnement

Les pesticides sont conçus pour être toxiques et avoir des effets néfastes considérables sur les êtres vivants ainsi que dans divers milieux environnementaux comme le sol, l'air et l'eau. Certaines pesticides comme l'aldrine, la dieldrine, le dichloro DDT, contiennent des polluants organiques persistants (POP) qui restent dans l'environnement plus longtemps. L'utilisation répétée de pesticides a causé des pertes de biodiversité et une augmentation des incidences de résistance et de résurgence des ravageurs (Kumar Srivastava et al., 2020; Upadhayay et al., 2020). Au cours des dernières années, de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'importance de la dissémination des résidus agrochimiques dans l'environnement, car ceux-ci ont causé une contamination importante des écosystèmes tout en empoisonnant et/ou en affectant le contenu nutritionnel des cultures et aliments. Les voies possibles de la contamination de l'environnement en raison de l'application de pesticides sur le terrain sont illustrés à la Fig 02. Il est reconnu que seulement 0,1 % des pesticides atteignent les ravageurs cibles, tandis que 99,9 % se sont infiltrés dans le milieu environnant, ce manque de livraison l'efficacité a entraîné plusieurs effets nocifs tels que la pollution de l'eau, contamination du sol, résistance accrue aux ravageurs et aux agents pathogènes, perte de la biodiversité et l'élimination des espèces clés (par exemple, les abeilles) (Goswami et al., 2017; Kumar et al., 2019).

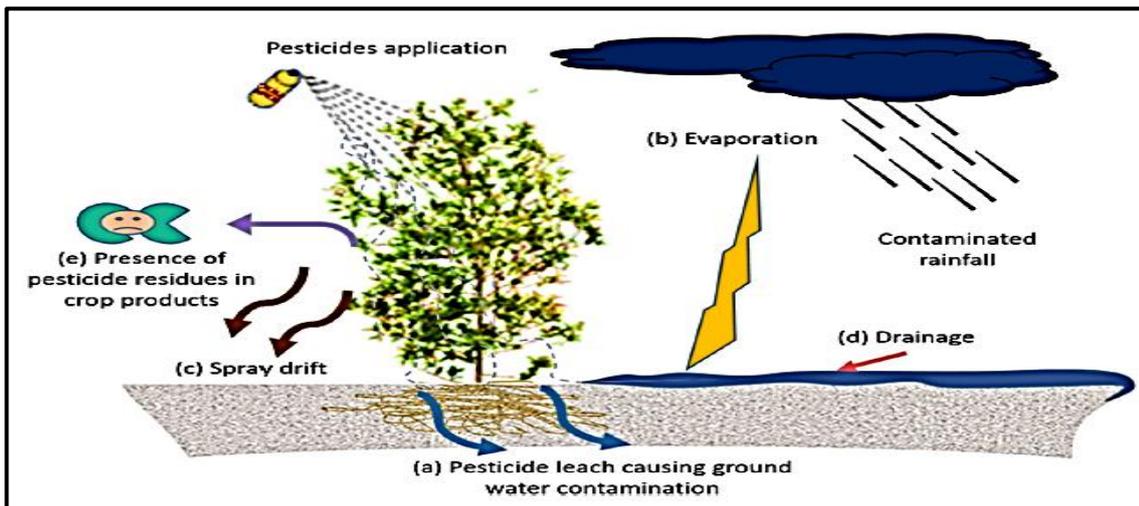


Figure 02 : Représentation schématique des voies possibles de contamination de l'environnement dues à l'utilisation de pesticides (Kumar et al., 2019).

I.4. Voies d'exposition aux pesticides chez l'homme

L'exposition aux pesticides peut se produire à la fois par voie directe et par voie indirecte. L'exposition directe se produit lors d'une utilisation agricole, domestique et professionnelle, tandis que les pesticides sont indirectement transférés par le biais des aliments. L'air, l'eau, le sol, la flore, la faune et la chaîne alimentaire sont les principaux voies d'exposition aux pesticides chez l'homme (Anderson & Meade, 2014; Nicolopoulou-Stamati et al., 2016 ; Kim et al., 2017). Les pesticides sont distribués dans tout le corps humain par la circulation sanguine, mais peuvent être excrétés par l'urine, la peau et l'air expiré. Il existe quatre voies courantes pour que les pesticides pénètrent dans le corps humain : les voies cutanée, orale, oculaire et respiratoire. La toxicité des pesticides peut varier selon le type d'exposition telle que cutanée, orale ou respiratoire (inhalation). Comme on pourrait s'y attendre, le danger de contamination par les pesticides augmente généralement avec le dosage (concentration) et les périodes critiques en plus de la toxicité du produit chimique d'intérêt (Kumar Srivastava et al., 2020).

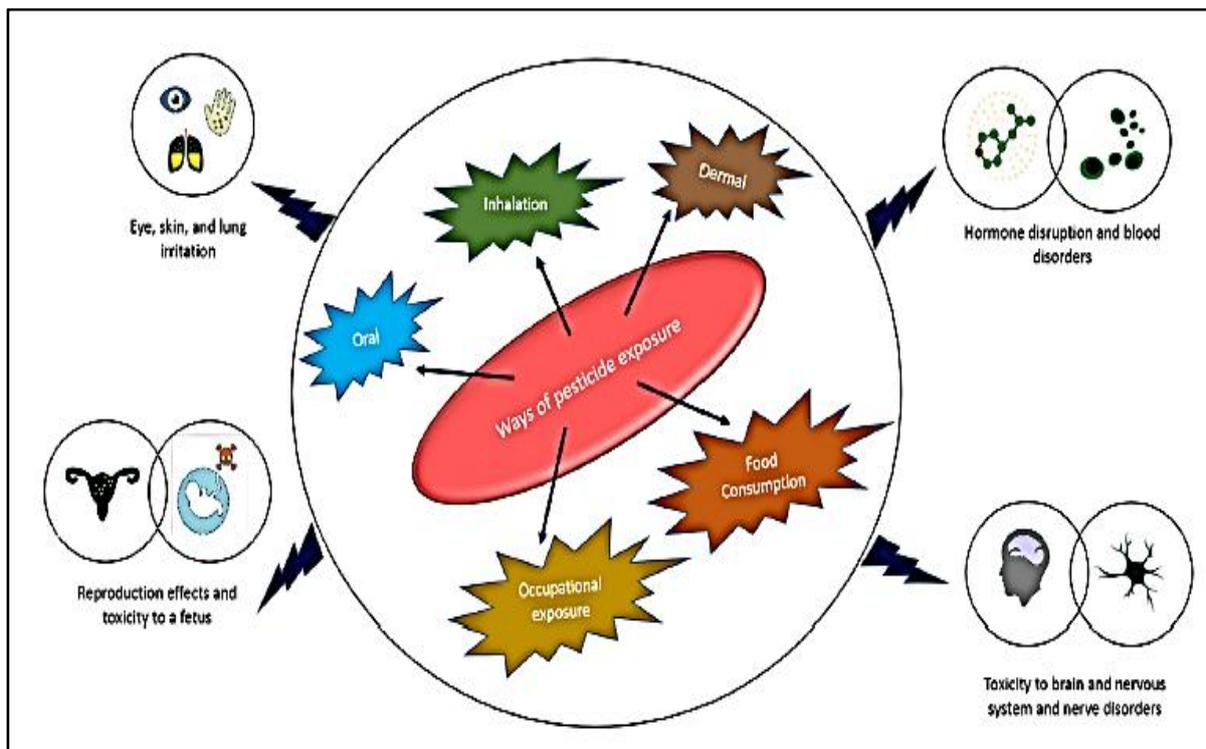


Figure 03 : Les différentes voies d'exposition aux pesticides chez l'homme (**Kumar et al., 2019**)

I.5. Toxicité chronique des pesticides

Toxicité chronique des pesticides Les effets chroniques sont des effets nocifs qui se produisent lorsque de petites doses de pesticides sont répétées sur une période de temps, ils sont stockés dans les tissus humains et animaux ou excrétés par différentes voies. Ces effets de l'exposition aux pesticides des troubles sanguins, des troubles génétiques, des troubles nerveux, des troubles hépatiques et rénales. Les paramètres d'évaluation de la santé indiquent que les personnes travaillant sur des terres agricoles sont confrontées à des problèmes de santé chroniques lorsqu'elles sont exposées aux pesticides pendant une plus longue durée. Les organes qui sont significativement affectés en raison d'une exposition à long terme aux pesticides sont les yeux, le foie, les poumons, les reins et les neurones (**Hashimi et al., 2020; Kumar Srivastava et al., 2020**).

I.6. Impacts de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine

Les pesticides pourraient affecter à la fois la santé humaine et peuvent être liés à diverses maladies, tel que les cancers, les maladies neurodégénératives, la leucémie et l'asthme. Le risque de danger pour la santé dû à l'exposition aux pesticides dépend non

seulement de la toxicité des ingrédients, mais aussi du niveau d'exposition. De plus, certaines personnes comme les enfants, les femmes enceintes ou les populations vieillissantes peuvent être plus sensibles que d'autres aux effets des pesticides (**Jolodar et al., 2021; Kim et al., 2017**).

I.6.1. Cancer

L'exposition directe aux pesticides est la principale cause de cancer dans le monde. Cette question devient une préoccupation mondiale et attire actuellement le chercheur à travers le monde. Certaines preuves fournies par une étude de santé agricole dans le contexte de l'augmentation du risque de cancer de la prostate, du sein, de la vessie, des poumons, du côlon, les tumeurs cérébrales, de la leucémie et du myélome multiple en raison de l'exposition continue à certains pesticides, « Centre international de recherche sur le cancer » (CIRC), évalué sur les risques cogéniques des pesticides pour les êtres humains, qui est largement utilisé pour identifier les cancérogènes environnementaux et aider le gouvernement à orienter formation d'une politique visant à protéger le public des risques de cancer dus à l'alimentation, à l'environnement et aux agents cancérigènes au travail (**Kim et al., 2017; Andersson & Isgren, 2021; Rani et al., 2021**).

I.6.2. Troubles neurologiques

L'exposition aux pesticides joue un rôle contributif dans la croissance des syndromes neurologiques. Les preuves avaient révélé une association entre le contact avec les pesticides et l'apparition de la maladie neurologique. Les maladies les plus courantes liées à l'impact neurotoxique des pesticides sont la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (**Rani et al., 2021**).

La maladie de Parkinson (MP) est liée à l'épuisement des neurones dopaminergiques de la substance noire qui entraîne l'apparition de symptômes tels que rigidité, akinésie et tremblements ; et la sévérité de la maladie augmente progressivement au fil des ans. Des études antérieures avaient établi le rôle des pesticides sur l'instigation de la MP.

La roténone et le paraquat et les pyréthroïdes sont des pesticides bien connus pour développer un modèle animal de la maladie de Parkinson à base de toxines, car ils induisent une neuro-inflammation et une perte de neurones dopaminergiques. Des souris albinos suisses traitées avec de la roténone ont développé une MP en raison de la détérioration des neurones riches en dopaminergiques (**Hernández et al., 2017; Rani et al., 2021**).

La maladie d'Alzheimer (MA) est une forme de démence qui entraîne des dommages progressifs à la mémoire et à la rétention d'énergie en raison de la neurodégénérescence du cortex cérébral. L'exposition aux pesticides comme les organochlorés et les organophosphorés a endommagé les neurones cholinergiques du prosencéphale basal, ce qui a causé un dysfonctionnement de la mémoire, de la motricité et de la sensibilité (Rani *et al.*, 2021; Yan *et al.*, 2016).

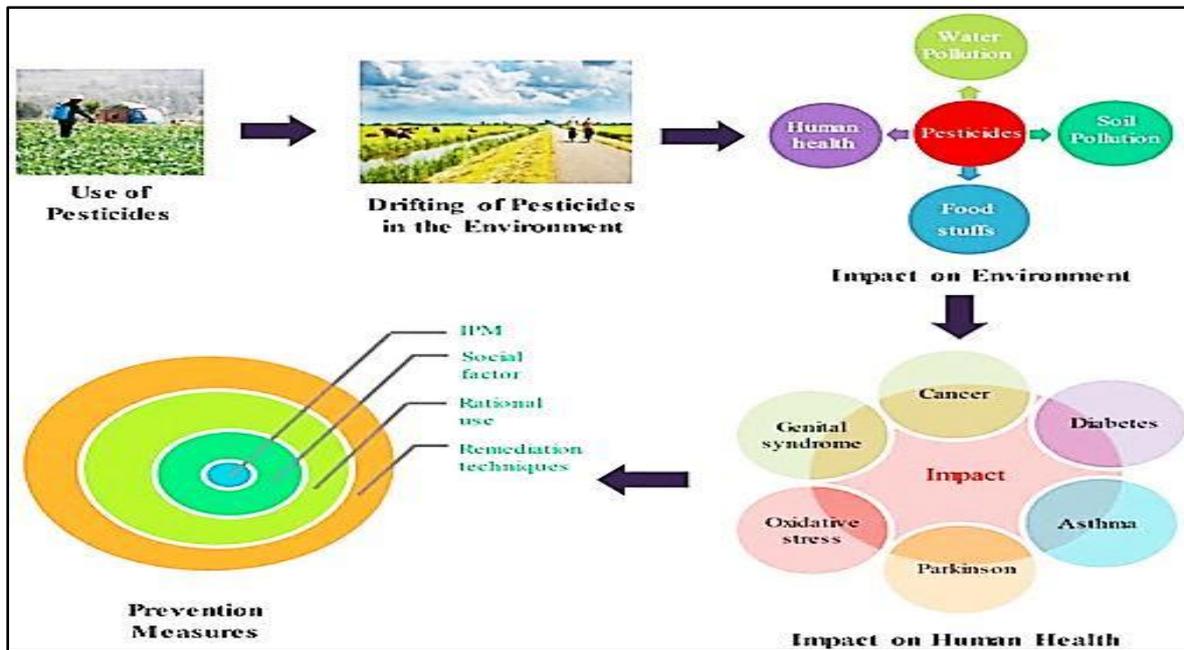


Figure 04 : Les effets de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine (Rani *et al.*, 2021)

Bien que les pesticides soient conçus pour dissuader, éliminer ou contrôler les parasites indésirables, de nombreuses études ont soulevé des questions sur les risques pour l'environnement et la santé humaine associés à ces pesticides. Par conséquent, les agents naturels de lutte biologique (virus, insectes, bactéries utiles et nématodes) peuvent être utilisés comme stratégies de lutte. En outre, toutes les parties prenantes, y compris les départements gouvernementaux, les organisations non gouvernementales et les producteurs devraient déployer des efforts à large spectre dans la recherche, l'amélioration de la qualité, la surveillance et l'enregistrement des produits, et introduire des politiques d'utilisation des pesticides tout en préconisant l'éducation du public concernant les pesticides (Alengebawy *et al.*, 2021).

CHAPITRE II : LES DIAMIDES ANTHRANILIQUES

II. Les Diamides Anthraniliques

II.1. Généralités

Au cours du siècle dernier, un grand nombre d'insecticides ont été introduits sur le marché. Fait intéressant, chaque décennie a vu l'introduction d'au moins une nouvelle classe chimique majeure. Par exemple, les organophosphorés, les carbamates, les organochlorés, les pyréthroïdes synthétiques et les néonicotinoïdes ont aidé les agriculteurs à protéger leurs cultures, même si certains de ces produits chimiques ont apporté avec eux des problèmes environnementaux et sanitaires indésirables. C'est le miracle de la chimie organique qu'après des décennies de recherche, de nouvelles classes de petites molécules sont encore découvertes, avec de nouveaux modes d'action et des profils environnementaux répondant à la fois aux problèmes de résistance et aux critères d'enregistrement très exigeants. En raison de la capacité des insectes à développer rapidement une résistance, la découverte d'agents agissant sur de nouvelles cibles biochimiques est un outil important pour une lutte efficace contre les ravageurs la classe d'insecticides les diamides anthraniliques (groupe IRAC 28) (Lahm et al., 2005; Jeanguenat, 2013), qui offrent un contrôle exceptionnel grâce à action sur une nouvelle cible, le récepteur de la ryanodine. Les diamides anthraniliques activent puissamment ce récepteur, libérant le calcium stocké du réticulum sarcoendoplasmique provoquant une altération de la régulation de la contraction musculaire, ce qui entraîne une régulation altérée de la contraction musculaire (Cordova et al., 2006). Bien que les Diamides anthraniliques aient été des outils efficaces de lutte antiparasitaire, ils n'ont pas été une option rentable pour certaines cultures. Les diamides anthraniliques sont plus coûteux à produire que les pyréthrinoïdes et les néonicotinoïdes, ce qui entraîne une hausse des prix pour les agriculteurs qui les achètent. Néanmoins, nous prévoyons que les diamides anthranilique vont jouer un rôle essentiel dans les programmes futurs de gestion des ravageurs de légumes (Schmidt-Jeffris & Nault, 2016).

II.2. Classification

Le Cyantraniliprole, le chlorantraniliprole et le flubendiamide, les trois premiers insecticides développés dans cette classe, démontrent une activité à large spectre exceptionnelle sur les lépidoptères. Le flubendiamide est un diamide phtalique, alors que le chlorantraniliprole et le Cyantraniliprole appartiennent à la classe structurale anthranilique du diamide. Bien que structurellement distinctes, les deux classes de composés présentent des

propriétés insecticides via l'activation des récepteurs de la ryanodine (Cordova *et al.*, 2006; Tiwari & Stelinski, 2013).

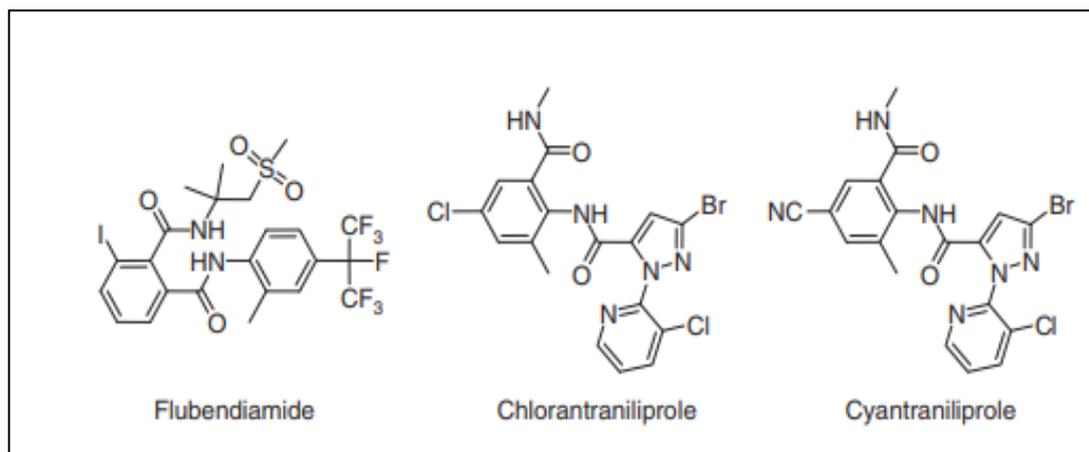


Figure 05 : Exemples des insecticides des diamides (Hua *et al.*, 2014)

II.3. Exemple sur les diamides anthraniliques : Cyantraniliprole

II.3.1. Identité, propriétés et usages

II.3.1.1. Définition

Le cyantraniliprole est le deuxième insecticide de la famille chimique des anthranilamides, découvert par DuPont Crop Protection. Cet insecticide est actuellement enregistré sous le nom commercial de ExirelTM et d'autres noms commerciaux comme Cyazypyr®, Verimark® et Benevia®. Le cyantraniliprole est utilisé pour lutter contre les insectes nuisibles dans les cultures fruitières, les noix, les cultures de graines oléagineuses, le coton, les raisins, le riz, les légumes, les plantes ornementales et le gazon à travers le monde, est homologué pour une utilisation dans le colza aux États-Unis et au Canada. (Sun *et al.*, 2012; Tiwari & Stelinski, 2013; Troisi *et al.*, 2014 ; Ammar *et al.*, 2015; Dinter & Samel, 2015; Kodandaram *et al.*, 2017).

II.3.1.2. Propriétés physiques et chimiques de cyantranilprole

Tableau 02 : Caractéristiques chimiques du constituant actif (**Authority, 2015**)

Nom commun	Cyantranilprole (approuvé ISO, AS)
Nom IUPAC	3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridyl)-4'-cyano-2'-méthyl-6'-(méthylcarbamoyl)pyrazole-5-carboxanilide
Nom du cas	3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-N-[4-cyano-2-méthyl-6-[(méthylamino)carbonyl]phényl]-1H-pyrazole-5-carboxamide
Numéro de registre cas	736994-63-1
Codes du fabricant	DPX-HGW86
Pureté minimale	930 g/kg
Formule moléculaire	C ₁₉ H ₁₄ BrClN ₆ O ₂
Masse moléculaire	473.7
Structure	
Famille chimique	Diamide anthranilique

- Les caractéristiques physique de cyantranilprole comme suivant :

Tableau 03 : Caractéristiques physiques du constituant actif (**Authority, 2015**)

État physique	Solide
Odeur	Aucune odeur caractéristique
Couleur	Poudre blanc cassé
Point de fusion	217-219 °C
pH à 21°C	5,61, 1% suspension dans l'eau distillée
Solubilité dans l'eau (à 20°C pour 98,4% d'actifs purs)	14,24 mg/L (à pH 4 : 17,43, pH7 : 12,33 n pH9 : 5,94 mg/L) à pH 9, une hydrolyse se produit.
Inflammabilité	Non inflammable
Propriétés explosives	Non explosif

II.3.1.3. Toxicocinétique de cyantraniliprole

➤ Absorption

L'absorption du cyantraniliprole après l'administration orale à faible dose unique était modérément élevée, avec 62,6 à 80,4 % de la matière absorbée après l'administration à faible dose (10 mg/kg pc). L'administration orale à forte dose (150 mg/kg de poids corporel) a entraîné une absorption globale plus faible (31,4 à 40 %). Le cyantraniliprole absorbé était largement distribué dans l'organisme et éliminé rapidement, avec de très faibles niveaux (< 1 %) de dose administrée restant dans les tissus individuels 7 jours après l'administration. L'absorption cutanée de la formulation de cyantraniliprole était faible, avec une absorption humaine in vivo estimée de 0,2 à 0,8 % pour des concentrations comprises entre 1 et 100 g/L de cyantraniliprole (Yoshida & McGregor, 2013; Authority, 2015; Xu et al., 2020).

➤ Distribution

Le cyantraniliprole s'est distribué dans tous les tissus, atteignant la concentration tissulaire maximale en environ 2 heures. Les concentrations ont été les plus élevées dans le tractus gastro-intestinal, la glande thyroïde, les poumons, l'hypophyse et les glandes surrénales. Les concentrations étaient plus élevées chez les femelles, en particulier dans la graisse, et la durée de rétention dans les tissus plus longue que chez les mâles. Après les administrations répétées, les demi-vies de radioactivité chez les femelles ont été de 5,6 jours dans le plasma et de 2,6 jours dans la graisse (Authority, 2015; Authority, 2014; Yoshida & McGregor, 2013).

➤ Elimination

L'élimination du cyantraniliprole Après une dose unique faible, l'excrétion urinaire a été la principale voie d'élimination (33 % à 42 %). Après l'administration d'une dose unique élevée ou de doses répétées, l'excrétion fécale a été une voie d'élimination plus importante, en général. L'élimination par l'excrétion biliaire a représenté 10 % à 37 %, à la dose faible, et 10 % à 16 % à la dose élevée. L'excrétion par la respiration a été négligeable (Yoshida & McGregor, 2013 ; Authority, 2014 ; Authority, 2015).

➤ Métabolisme

Le métabolisme du cyantraniliprole était important et consistait en des processus d'hydroxylation, de N-désalkylation, d'oxydation et de conjugaison. Aucune différence de métabolisme liée au sexe ou à la dose n'a été observée, et le profil métabolique des expériences marquées au ¹⁴C-cyano- ou au ¹⁴C-pyrazol-carbonyle était similaire. Aucune preuve de bioaccumulation ou de persistance n'a été observée, les demi-vies tissulaires et les rapports tissu /plasma dans l'étude répétée à faible dose (10 mg/kg pc, 14 jours) indiquant une faible accumulation tissulaire. La voie métabolique proposée pour le cyantraniliprole comporte une hydroxylation et/ou la fermeture d'un cycle, suivie(s) d'une autre hydroxylation, de la formation d'acides carboxyliques et/ou d'une glucuronidation. hydroxylé. (Authority, 2015; Bentley et al., 2010; Dong et al., 2012; Yoshida & McGregor, 2013; Zhang et al., 2020).

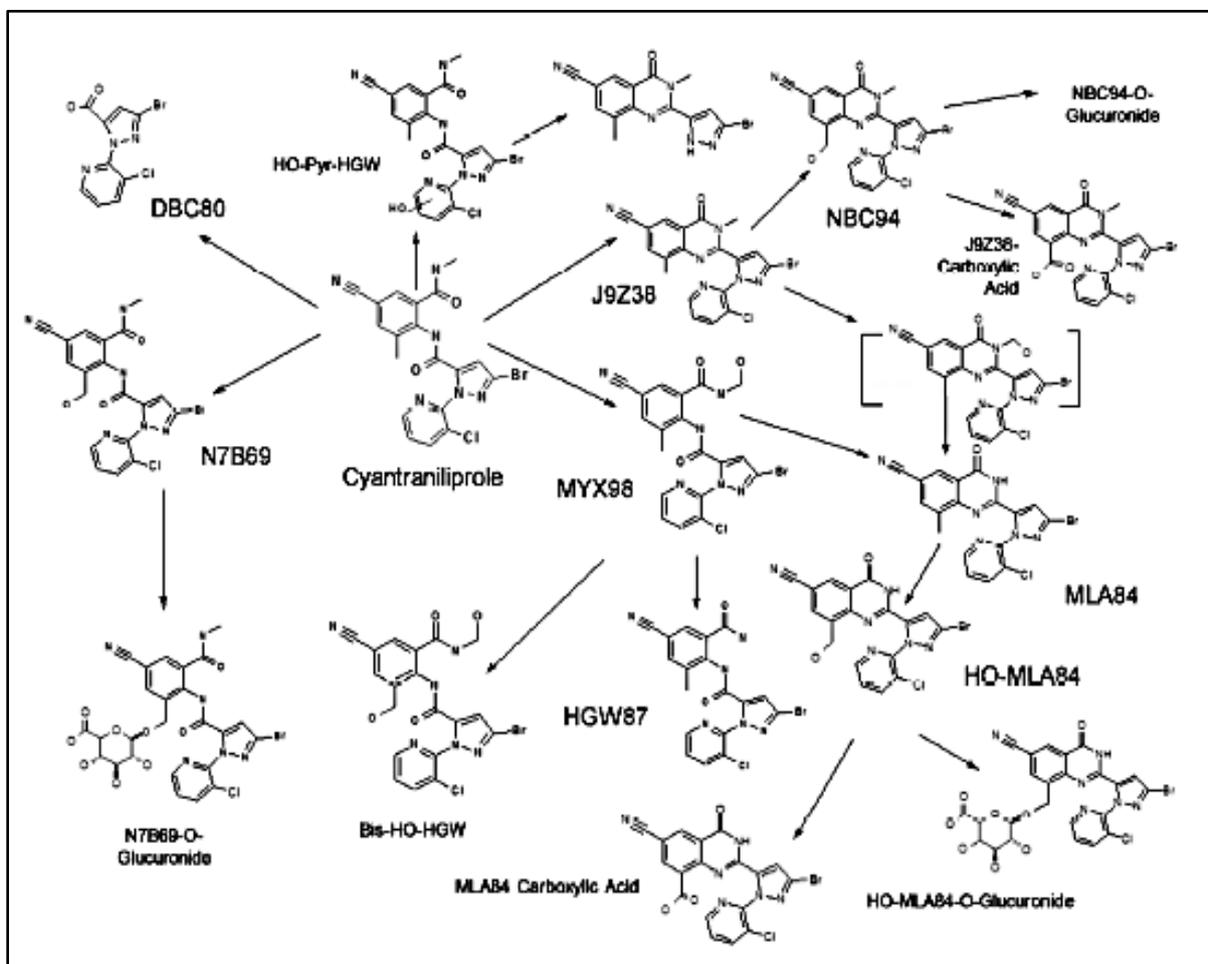


Figure 06: Voie métabolique proposée de cyantraniliprole chez les rats (Authority, 2015; Yoshida & McGregor, 2013)

II.3.1.4. Mode d'action

Le cyantraniliprole appartient au groupe de mode d'action 28, qui réunit les matières actives perturbant le fonctionnement des récepteurs de la ryanodine dans les muscles des insectes. Cet effet entraîne la paralysie, l'arrêt de l'alimentation et la mort chez les insectes exposés. Les voies d'exposition par lesquelles le cyantraniliprole agit sont l'ingestion et le contact. Il est toutefois plus puissant lorsqu'il est ingéré. Il est mobile dans le xylème des végétaux, d'où son action systémique par absorption racinaire, mais son action systémique est limitée lorsqu'il est appliqué sur le feuillage (Lahm *et al.*, 2005 ; Lanner *et al.*, 2010 ; Qi & Casida, 2013; Xu *et al.*, 2016 ; Kupynyak *et al.*, 2017; ARLA, 2020).

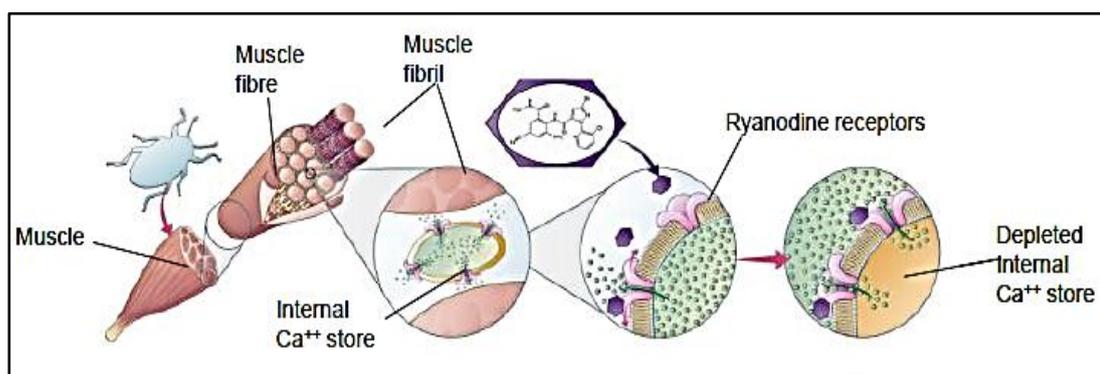


Figure 07 : mode d'action dans les muscles des insectes (Alvarez, 2015)

II.3.1.5. Toxicité pour les animaux de laboratoire

II.3.1.5.1. Toxicité aiguë

L'ARLA a procédé à l'examen approfondi de la base de données toxicologique élaborée pour le cyantraniliprole. L'Agence estime que la base de données, formée par l'ensemble des études de toxicité requises pour l'évaluation du danger, est complète. Les études ont été réalisées conformément à des protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. Les données sont de grande qualité sur le plan scientifique, et la base de données est jugée adéquate pour définir la plupart des effets toxiques pouvant découler de l'exposition au cyantraniliprole (ARLA, 2020). La toxicité aiguë du cyantraniliprole est résumée au tableau 04. Le cyantraniliprole présente une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat (DL50 > 5000 mg/kg pc) et la souris (DL50 > 5000 mg/kg pc), et par voie cutanée (DL50 > 5000 mg/kg pc) et par inhalation, aussi n'est pas un

irritant cutané chez le lapin mais est un irritant léger pour les yeux chez la même espèce **Guo et al., 2013; Authority, 2015**).

Tableau 04. La toxicité aiguë de cyantraniliprole (**Yoshida & McGregor, 2013**)

Route	Les espèces et le sexe	LD ₅₀ (mg / kg de poids corporel)		anomalies	Référence
		Mâles	Les femelles		
gavage (Pureté 97,0%; n ° de lot 9182-1).	Femelle de rat SD (3 / groupe)	-	> 5 000	Aucun changement n'a été observé treatmentrelated	Menuiserie (2009a)
Oral (Pureté 94,5%; lot no HGW86-230).	Des souris femelles ICR (6 / groupe)	-	> 5 000	Aucun décès ou des signes cliniques anormaux	Menuiserie (2008a)
Demique (Pureté 94,5%; lot no HGW86-230).	rat SD mâle / femelle (5 / sexe / groupe)	> 5 000	> 5 000	Aucun décès ou des signes cliniques anormaux	Menuiserie (2008b)
Inhalation (Pureté 94,5%; lot no HGW86-230).	rat SD mâle / femelle (5 / sexe / groupe)	> 6,2 mg / L _{inh}	> 6,2 mg / L _{inh}	Aucun décès ou signes cliniques anormaux	Weinberg (2009)

II.3.1.5.2. Toxicité subchronique

Les études de toxicité orale à court terme suivantes ont été menées avec le cyantraniliprole : étude par voie orale de 28 jours (par le régime alimentaire) chez le rat, études par voie orale de 90 jours (régime alimentaire) chez le rat, la souris et le chien. Une étude de toxicité cutanée sur 28 jours chez les rats et par inhalation de 28 jours (par voie intranasale uniquement) chez les rats (**Bentley et al., 2010; Yoshida & McGregor, 2013; Plata-Rueda et al., 2019**).

II.3.1.6. Les effets toxiques de l'Exirel (cyantraniliprole)

La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation du cyantraniliprole est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à ce produit (ARLA, 2020).

II.3.1.6.1. Effets hépatotoxiques

Dans des études de l'exposition à court terme et chronique sur des animaux de laboratoire, le foie le principaux organe ciblé qui provoque une hypertrophie, augmentation du poids du foie observés chez les rongeurs étaient associés à des augmentations de la teneur hépatique en cytochrome P450 et de l'activité des enzymes hépatiques. Des preuves de résultats histopathologiques toxicologiquement significatifs dans le foie (nécrose focale, vacuolisation et autres altérations cellulaires) ont été observées à des doses plus élevées uniquement chez les rongeurs. Cependant, chez les chiens, des résultats toxicologiquement significatifs, y compris des altérations et des effets histopathologiques (par exemple, dégénérescence hépatocellulaire et l'infiltration des leucocytes dans les sinusoides) se sont produits avec l'augmentation de la durée de l'étude (Authority, 2015; Zeng et al., 2021).

II.3.1.6.2. Effets neurotoxiques

Le cyantraniliprole n'était pas neurotoxique dans les études de neurotoxicité aiguë et subchronique de 13 semaines chez le rat. De plus, il n'y a eu aucun changement microscopique et sur les paramètres comportementaux (Yoshida & McGregor, 2013 ; Authority, 2015).

II.3.1.6.3. Effets génotoxiques

Le cyantraniliprole ne s'est pas révélé mutagène ni génotoxique dans une série conventionnelle d'études in vitro avec et sans activation métabolique, ni génotoxique dans un essai in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris par voie oral (Authority, 2015; ARLA, 2020).

II.3.1.6.4. Effets reprotoxiques

Il n'y avait aucune indication chez le rat d'effets sur la fertilité après une exposition multigénérationnelle au cyantraniliprole. Les effets parentaux rapportés tournaient autour des modifications thyroïdiennes liées à la dose (augmentation du poids, hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires). La toxicité pour la descendance n'a été détectée qu'à des doses considérées comme maternotoxiques dans l'étude de reproduction sur deux générations et les études de toxicité pour le développement. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans les études de développement chez le rat et le lapin (**Authority, 2015**).

II.3.1.6.5. Effets immunotoxiques

Le cyantraniliprole n'était pas immunotoxique chez les rongeurs aux doses limites testées (**Authority, 2015; ARLA, 2020**).

II.3.1.7. Risques pour l'environnement

Le cyantraniliprole et ses principaux produits de transformation présentent un risque négligeable pour les organismes vivant dans le sol, les végétaux aquatiques, les algues (d'eau douce et marines), le poisson (d'eau douce et marines) et certaines espèces d'invertébrés aquatiques et d'amphibiens. Le cyantraniliprole peut toutefois porter atteinte à certaines espèces d'invertébrés aquatiques exposées à ce produit par suite de son application au sol ou foliaire. Le cyantraniliprole appliqué par pulvérisation foliaire peut aussi avoir des effets nocifs sur les arthropodes utiles et les abeilles. C'est pourquoi il est nécessaire que les étiquettes des produits à base de cyantraniliprole comportent des énoncés relatifs à l'aménagement de zones tampons et à l'application de mesures de réduction du ruissellement. En outre, pour réduire les effets potentiels du cyantraniliprole chez les organismes terrestres (arthropodes utiles et abeilles), l'étiquette doit mentionner d'éviter les applications foliaires pendant que les abeilles butinent activement et de réduire la dérive (**Larson et al., 2012; Murillo et al., 2015; Green, 2016; Mohite et al., 2017; ARLA, 2020**).

CHAPITRE III : STRESS

OXYDATIF ET ANTIOXYDANT

III. Stress oxydatif

III.1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif, défini comme une perturbation de l'équilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres) et les défenses antioxydants dans votre corps pouvant endommager les systèmes biologiques. Depuis lors, le domaine de la biologie redox a évolué des concepts de stress oxydatif en pathologie à la signalisation redox en physiologie, Cependant, la mesure dans laquelle le stress oxydatif participe à la pathologie des maladies est assez variable, de sorte que l'efficacité de l'augmentation de la défense antioxydants peut être limitée dans certaines maladies. (Betteridge, 2000; Hayes et al., 2020; Forman & Zhang, 2021; Pisoschi et al., 2021; Rusz et al., 2021).

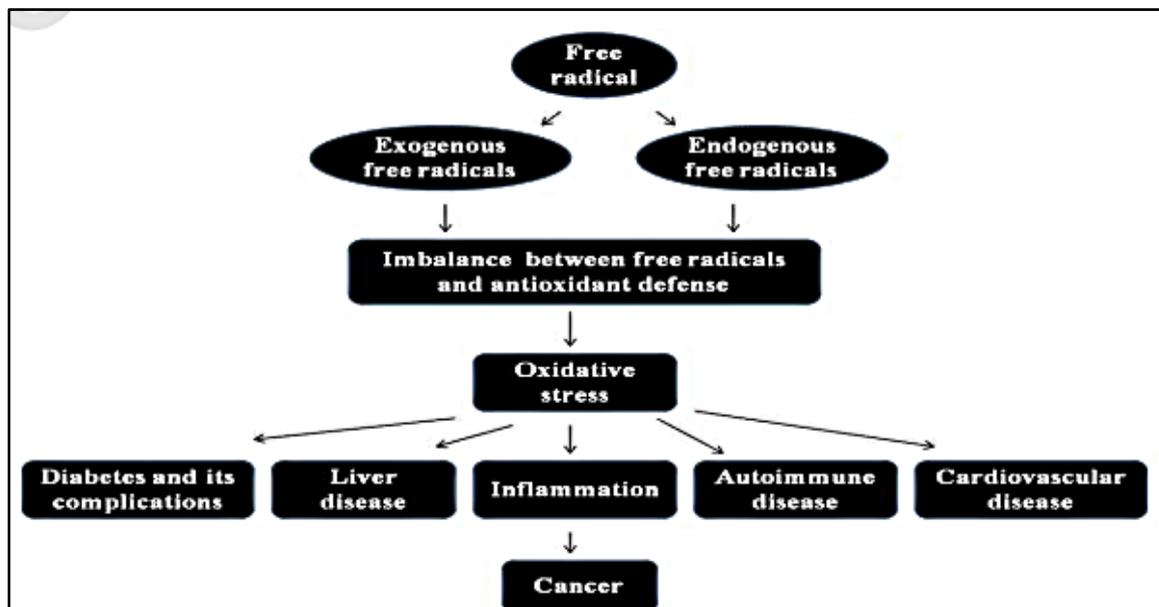


Figure 08 : Conséquences du déséquilibre entre les espèces oxygénées réactives et la défense antioxydants (Pisoschi et al., 2021)

III.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules contenant de l'oxygène avec un nombre impair d'électrons, le nombre impair leur permet de réagir facilement avec d'autres molécules. Il existe un équilibre délicat entre la génération de radicaux libres et d'antioxydants, dans les organismes sains, les radicaux libres sont maintenus à une concentration modérée, qui jouent un rôle indispensable dans les fonctions immunitaires, les voies de signalisation cellulaire et les chaînes respiratoires mitochondriales (Wang et al., 2021). D'autres part, les radicaux

libres peuvent provoquer des réactions chimiques à grande chaîne dans votre corps, car ils réagissent si facilement avec d'autres molécules. Ces réactions sont appelées oxydation. Ils peuvent être bénéfiques ou nocifs (Alkadi, 2020; Di Meo & Venditti, 2020).

III.3. Origine des radicaux libres

Deux origines des radicaux libres : endogène et exogène.

III.3.1. Endogène

Les précurseurs des ROS, l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Les sources endogènes font principalement référence au métabolisme cellulaire enzymatique dans les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique, où la consommation d'oxygène se produit principalement. En fait, la plupart des molécules d'oxygène sont manipulées par la cytochrome oxydase, une enzyme des mitochondries, qui est capable de transférer quatre électrons à l' O_2 pour former deux molécules d' H_2O stables. Cependant, le transfert de moins de quatre électrons dans la réduction de l'oxygène molécule est sujette à la génération de produits d'oxygène actif. Par exemple, l' $O_2^{\cdot -}$ est produit via une réaction catalysée par une enzyme (y compris la NADPH oxydase de la membrane cytoplasmique, le complexe enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale, la xanthine oxydase, les peroxydases et les cytochromes P450) et par un processus non enzymatique, dans lequel un seul électron est transféré à l'oxygène moléculaire. L' $O_2^{\cdot -}$, en tant que radical libre le plus critique et le plus répandu dans les organismes vivants, participe à la formation d'autres ROS, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative. Une autre espèce radicalaire, le monoxyde d'azote, est elle aussi produite par les systèmes enzymatiques que sont les différentes NO synthases (ou NOS), à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. De manière générale, toute réaction biochimique faisant intervenir de l'oxygène moléculaire est susceptible d'être à l'origine d'une production des radicaux libres oxygénés (Vejerano et al., 2018; Alili et al., 2020; Jiang et al., 2020; Liu et al., 2021; Sundaram Sanjay & Shukla, 2021).

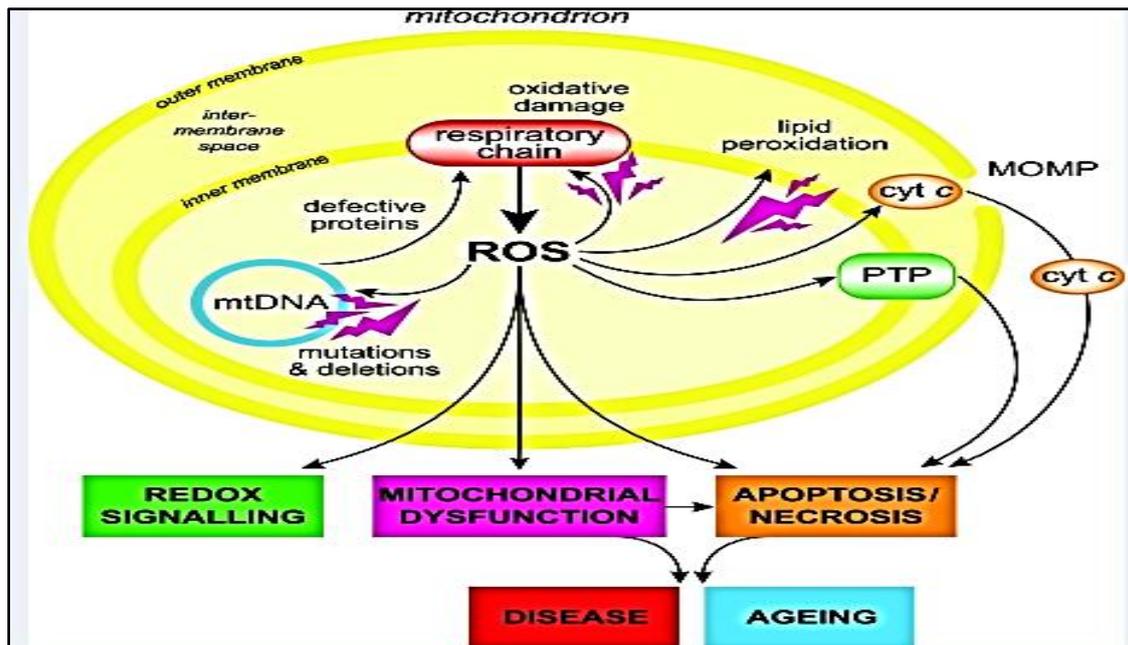


Figure 09 : Aperçu de la production mitochondriale de ROS (Murphy, 2009)

III.3.1. Exogène

Les sources externes de radicaux libres sont diverses, telles que la pollution de l'air/de l'eau, le tabagisme, la lumière ultraviolette, l'alcool et les rayonnements ionisants. certains médicaments sont une source importante des radicaux libres par oxydation des composés au niveau du cytochrome P450. De plus, Les pesticides sont souvent trouvé dans l'environnements. L'homme y est de plus en plus exposé que ce soit par le sol, l'air ou l'eau. Des études ont montré que ces pesticides ont la capacité de générer des espèces radicalaires actives, provoquant des dommages cellulaires importants en diminuant les activités enzymatiques et en lésant la bicouche lipidique et les molécules d'ADN (Asao & Asaduzzaman, 2018; Vejerano et al., 2018; Forman & Zhang, 2021; Liu et al., 2021; Sundaram Sanjay & Shukla, 2021).

III.4. Différentes types des radicaux libres

Les ER se divisent en deux familles : les espèces réactives de l'oxygène (EROs) et les espèces réactives de l'azote (ERNs).

- Le dioxygène (O_2) est le point de départ de la formation des ROS. En effet, en capturant un électron, le dioxygène provoque la formation d'anions superoxydes ($O_2^{\bullet -}$). Ce sont les ROS les plus abondants dans les cellules et sont responsables de la formation de tous les autres types de ROS, notamment les radicaux hydroxyle (OH^{\bullet}) et hydroperoxyde ($\bullet HO_2$) et d'autres espèces non radicalaires, comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) capable de former le radical hydroxyle (**Dubois-Deruy et al., 2020; Eldridge, 2020**).
- Les anions superoxydes peuvent alors interagir avec le NO pour former du peroxyde d'azote ($ONOO^{\bullet}$) ou être convertis en peroxyde d'hydrogène par l'action d'enzymes superoxyde dismutase (SOD). Les anions superoxydes peuvent également interagir avec le peroxyde d'hydrogène selon la réaction de Haber-Weiss, conduisant à la production du radical hydroxyle. De plus, le peroxyde d'hydrogène peut conduire à la production de radicaux hydroxyles selon la réaction de Fenton en présence d'ions ferreux et à la formation d'acide hypochloreux (HOCl) par action des myéloperoxydases. Le peroxyde d'hydrogène est finalement détecté dans l'eau par l'action de plusieurs enzymes : la glutathion peroxydase (GPX), la catalase et les peroxyredoxines (Prx). Enfin, l'acide hypochloreux peut interagir avec le peroxyde d'hydrogène pour former de l'oxygène singulet (1O_2) (**Dubois-Deruy et al., 2020; Eldridge, 2020**).

Tableau 05. Certaines espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Sundaram Sanjay & Shukla, 2021**)

Radicaux libres	Des particules, qui ne sont pas des radicaux libres
Superoxyde, $O_2^{\bullet -}$	Hydrogène peroxyde, H_2O_2 (Fentons réaction)
hydroxyle, OH^{\bullet}	Acide hypochloreux, HOCl
Peroxyde, ROO^{\bullet}	Ozone, O_3
Alkoxy, RO^{\bullet}	Oxygène singulet, 1O_2
Hydroperoxyde, HO_2^{\bullet}	Oxyde nitrique, NO
Monoxyde d'azote NO	Peroxyde d'azote $ONOO^{\bullet}$

III.5. Action des ERO

III.5.1. Action non délétère (rôle biologique)

Les ERO jouent le rôle de seconds messagers, régulant plusieurs processus physiologiques moléculaires cellulaires et tissulaires. Elles participent dans la défense antibactérienne au cours des réactions de cytotoxicité face aux agents pathogènes, la destruction par apoptose des cellules tumorales, la transduction de signaux cellulaires, interviennent également dans la régulation des gènes par un phénomène appelé contrôle redox des gènes, la modulation du métabolisme cellulaire par interaction ligand – récepteur, le développement embryonnaire, la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (Aggarwal et al., 2019; Bensakhria, 2018).

III.5.2. Action délétère

Lorsque la quantité d'ERO générée dépasse les capacités antioxydants de l'organisme, la toxicité des ERO s'exprime par de nombreux aspects, cette toxicité s'explique par la réactivité des ERO, en vers les macromolécules biologiques (protéines, lipides et l'ADN)(Sies & Jones, 2020).

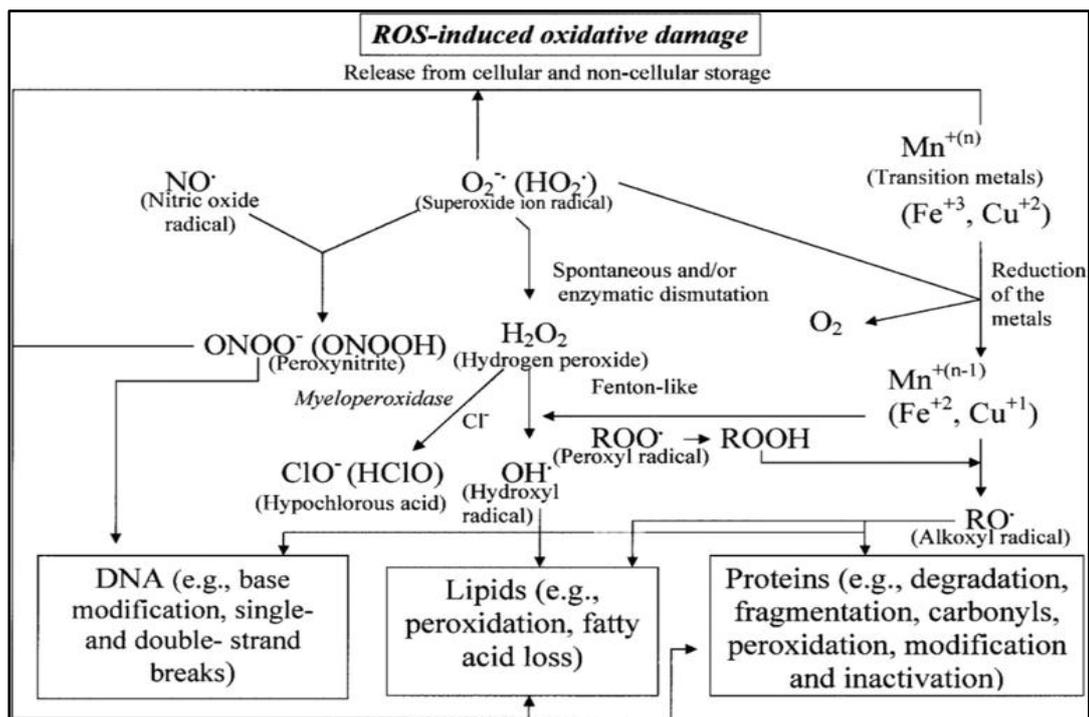


Figure 10 : dommages oxydatifs induits par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Engwa, 2018)

III.5.2.1. L'oxydation des protéines

Les protéines peuvent être modifiées par oxydation de trois manières : modification oxydative d'un acide aminé spécifique, clivage peptidique à médiation radicalaire et formation d'une réticulation protéique due à la réaction avec les produits de peroxydation lipidique. Les protéines contenant des acides aminés tels que la méthionine, la cystéine, l'arginine et l'histidine semblent être les plus vulnérables à l'oxydation. Le radical peroxyde est généralement considéré comme une espèce de radicaux libres pour l'oxydation des protéines. Les ROS peuvent endommager les protéines et produire des carbonyles et d'autres modifications d'acides aminés, y compris la formation de sulfoxyde de méthionine et de carbonyles de protéines et d'autres modifications d'acides aminés, y compris la formation de sulfoxyde de méthionine et de peroxyde de protéine. L'oxydation des protéines affecte l'altération du mécanisme de transduction du signal, l'activité enzymatique, la stabilité thermique et la sensibilité à la protéolyse, ce qui conduit au vieillissement (**Freeman & Crapo, 1982; Lobo et al., 2010**).

III.5.2.2. L'oxydation des lipides

Les premières cibles privilégiées de l'attaque radicalaire sont les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) comme les lipides majeurs des membranes cellulaires et des lipoprotéines. La peroxydation lipidique se produit sur les acides gras polysaturés situés sur les membranes cellulaires et se poursuit par une réaction radicalaire en chaîne. On pense que le radical hydroxyle initie les ROS et élimine l'atome d'hydrogène, produisant ainsi un radical lipidique et ensuite converti en conjugué diène. De plus, par addition d'oxygène, il forme un radical peroxyde; ce radical très réactif attaque un autre acide gras formant de l'hydroperoxyde lipidique (LOOH) et un nouveau radical. Ainsi, la peroxydation lipidique se propage. En raison de la peroxydation des lipides, un certain nombre de composés sont formés, par exemple, des alcanes, du malanoaldéhyde et des isoprotanes, le acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE). Ces composés sont utilisés comme marqueurs dans le dosage de la peroxydation lipidique et ont été vérifiés dans de nombreuses maladies telles que les maladies neurogénétiques, les lésions de reperfusion ischémique et le diabète. (**Lobo et al., 2010; Ursini & Maiorino, 2020 Jaganjac et al., 2021**).

III.5.2.3. L'oxydation de l'ADN

De nombreuses expériences fournissent clairement des preuves que L'ADN nucléaire et ADN mitochondrial est le cible privilégiée des oxydations par les ROS, du fait sa proximité directe de l'une des principales sources de ROS cellulaires : la chaîne respiratoire mitochondriale. Les réactions d'oxydation de l'ADN créant un grand nombre de dommages de l'ADN, et on peut noter quatre classes principales des dommages : les coupures simples et doubles brins, les bases modifiées comme la 8-OHdG (qui est un marqueur des dommages oxydatifs de l'ADN), les pontages ADN-ADN et les pontages ADN-protéines. Les aldéhydes réactifs issus de la peroxydation lipidique dont le MDA et le 4-HNE peuvent s'ajouter au groupe amine des bases de l'ADN et constituer ainsi une autre classé de dégâts oxydatifs de l'ADN. Les altérations du matériel génétique s'accumuleront au sein de l'ADN représentant ainsi la première étape impliquée dans la mutagenèse, la carcinogenèse et le vieillissement (Recknagel et *al.*, 1991; Lobo et *al.*, 2010; Dizdaroglu & Jaruga, 2012; Kowalska et *al.*, 2020).

IV. Principaux antioxydants et leurs fonctions

Les antioxydants est une molécule suffisamment stable pour donner un électron à un radical libre déchaîné et le neutraliser, réduisant ainsi sa capacité à endommager, qui empêche ou supprime ou inhibe les dommages oxydatifs induit par les ROS pour réduire les processus oxydatifs et les effets nocifs des ROS. Certains de ces antioxydants, sont produits au cours du métabolisme normal de l'organisme, d'autres antioxydants plus légers se trouvent dans l'alimentation (Lobo et *al.*, 2010; Bursal et *al.*, 2013; Göçer et *al.*, 2013; Çakmakçı et *al.*, 2015; Gulcin, 2020).

IV.1. Les antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme la 1ère ligne de défense principalement représentée par :

IV.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

Les superoxyde dismutases (SOD) sont une classe d'enzymes étroitement apparentées qui catalysent la décomposition de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. Les enzymes SOD sont présentes dans presque toutes les cellules aérobies et dans les fluides extracellulaires. Il existe trois grandes familles de superoxyde dismutase,

selon le cofacteur métallique : Cu/Zn (qui se lie à la fois au cuivre et au zinc), les types Fe et Mn (qui se lient soit au fer soit au manganèse), et enfin le type Ni qui se lie au nickel (Bannister et al., 1987; Zelko et al., 2002; Corpas et al., 2006; Lobo et al., 2010).

Selon la réaction suivant :



La réaction catalysée par les SOD génère du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est un composé oxydant qui pourra être éliminé par la catalase ou la glutathion peroxydase.

VI.1.2. La Catalase

La catalase a été la première enzyme antioxydant à être caractérisée. Il est localisé principalement dans les peroxysomes des cellules qui contiennent la plupart des enzymes capables de générer du peroxyde d'hydrogène. Il se compose de quatre sous-unités protéiques, chacune contenant un groupe hème et une molécule de NADPH. La catalase est principalement présente dans le foie et les érythrocytes montrant les plus grandes activités, mais se trouve dans d'autres tissus. À cette fin, la catalase est fréquemment utilisée par les cellules pour catalyser rapidement la décomposition du peroxyde d'hydrogène en molécules d'oxygène gazeux et d'eau moins réactives (Chelikani et al., 2004; Lobo et al., 2010; Baudin, 2020; Engwa, 2018).



VI.1.3. Systèmes de glutathion

Le système glutathion comprend le glutathion, la glutathion réductase, les glutathion peroxydases et les glutathion S-transférases. Ce système se trouve chez les animaux, les plantes et les micro-organismes. Les glutathion S-transférases présentent une activité élevée avec les peroxydes lipidiques. Ces enzymes sont à des niveaux particulièrement élevés dans le foie et servent également au métabolisme de détoxification (Hayes et al., 2005; Lobo et al., 2010). La glutathion peroxydase est une enzyme synthétisée principalement dans le rein et présente dans presque tous les tissus, bien qu'elle soit fortement présente dans le foie. Son emplacement subcellulaire est généralement le cytosol et les mitochondries qui contenant quatre cofacteurs de sélénium qui catalysent l'oxydation du glutathion réduit (GSH) décomposant le peroxyde d'hydrogène ou une autre espèce telle qu'un hydroperoxyde

lipidique suggère qu'il pourrait être impliqué dans la réparation des dommages cellulaires dus à la peroxydation lipidique. L'activité de GPx dépend de la disponibilité constante de glutathion réduit qui est régénéré à partir de glutathion oxydé (GSSG). (**Lobo et al., 2010; Brigelius-Flohé, 2013; Jiao et al., 2017; Engwa, 2018**).

La glutathion peroxydase (GSH-Px) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (**Stevnsner et al., 2002**).

VI.2. Les antioxydants non enzymatiques

VI.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion est un peptide contenant de la cystéine présent dans la plupart des formes de vie aérobie. Il existe sous forme de GSH sous sa forme réduite et 2 molécules de GSH peuvent être jointes par oxydation au niveau de leurs groupes SH du résidu cystéine en un pont disulfure pour former le GSSG qui est la forme oxydée. Un rapport GSH/GSSG élevé est essentiel pour assurer une protection contre le stress oxydant. Le glutathion a des propriétés antioxydants puisque le groupe thiol dans sa partie cystéine est un agent réducteur et peut être oxydé et réduit de manière réversible. Le GSH agit généralement comme un cofacteur de la glutathion peroxydase, servant ainsi d'antioxydant indirect en donnant les électrons nécessaires à la décomposition de H_2O_2 . La maintenance d'un niveau élevé de glutathion est donc essentielle pour prévenir d'éventuels dégâts oxydatifs (**Valko et al., 2007; Lobo et al., 2010; Filaire & Toumi, 2012; Engwa, 2018; Oestreicher & Morgan, 2019**).

VI.2.2. Vitamine C (Acide ascorbique)

L'acide ascorbique est un antioxydant hydrosoluble C'est une molécule antioxydant capable de réagir directement avec tous les ROS réduisant ainsi la peroxydation lipidique et les dommages aux protéines et à l'ADN. Plus encore, l'ascorbate peut réagir avec le GSH pour régénérer la vitamine E dans les membranes cellulaires (**Monacelli et al., 2017; Engwa, 2018; Njus et al., 2020; Abdullah et al., 2021**).

VI.2.3. Vitamine E (α -tocophérol)

La vitamine E est un antioxydant liposoluble qu'elle protège les membranes de l'oxydation en réagissant avec les radicaux lipidiques produits dans la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique. Cela élimine les intermédiaires radicaux libres et empêche la réaction de propagation de se poursuivre. Cette réaction produit des radicaux α -tocophéroxyde oxydés qui peuvent être recyclés sous la forme réduite active par réduction par d'autres antioxydants, tels que l'ascorbate, le rétinol ou l'ubiquinol (Herrera & Barbas, 2001; Traber & Atkinson, 2007; Lobo et al., 2010).

VI.2.4. Les polyphénols

Les polyphénols constituent les composés phytochimiques les plus abondants fournis par les aliments en raison de leur enrichissement en fruits, légumes et produits dérivés des graines. De nombreuses études ont souligné leurs propriétés antioxydantes et antiradicalaires conduisant à les considérer comme de puissants antioxydants. L'activité antioxydante des polyphénols repose notamment sur leur capacité à inhiber les enzymes générant des ROS en plus de la régulation positive de plusieurs enzymes antioxydantes (Pereira et al., 2006; Le Lay et al., 2014; Moo-Huchin et al., 2015; Monacelli et al., 2017; Tan et al., 2018; Rosa et al., 2019; Gulcin, 2020).

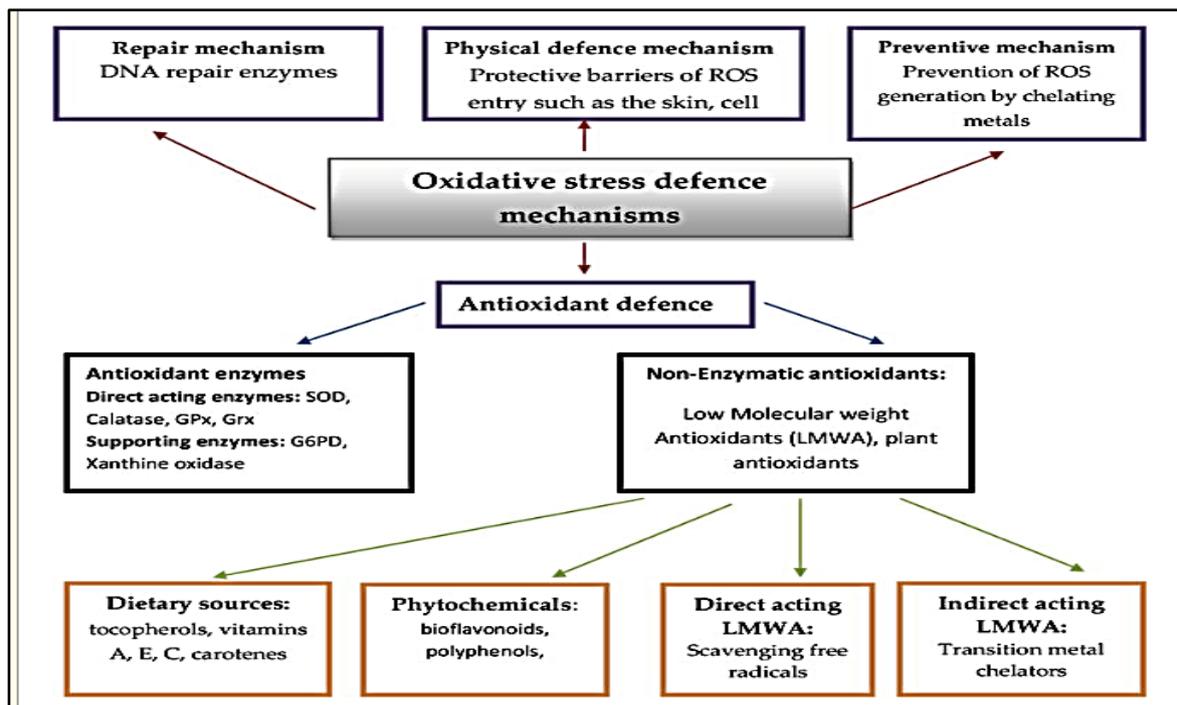


Figure 11. Mécanisme de défense contre le stress oxydatif (Engwa, 2018)

V.3. Pathologies liées au stress oxydatif

L'augmentation des niveaux de ROS, sa production dans des compartiments cellulaires inappropriés ou sa production avec des formes défectueuses au cours des processus oxydatifs peuvent déclencher le développement de nombreuses maladies dégénératives chroniques (Sharifi-Rad *et al.*, 2020).

✓ Broncho-pneumopathie chronique obstructive

L'exposition chronique aux oxydants dans la fumée de cigarette provoque et favorise la réponse inflammatoire et d'autres cascades pathologiques telles que la mort cellulaire et la fibrose dans la pathogenèse de la BPCO. Les sources d'oxydants dans la MPOC sont à la fois exogènes (par exemple, le tabagisme et la pollution de l'air) et endogènes (par exemple, les NO_x, les mitochondries, l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS)), ces résultats suggèrent que le stress oxydatif se produit à la fois dans les poumons et de manière systémique chez les patients atteints de MPOC et contribue à la pathogenèse de la maladie (Malli *et al.*, 2013; Tsubouchi *et al.*, 2019; Forman & Zhang, 2021).

✓ maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation progressive de plaques amyloïdes- β extracellulaires et d'enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur des neurones. Cependant, l'accumulation de preuves suggère que le stress oxydatif peut avoir un rôle crucial à travers de multiples voies. Des niveaux accrus d'oxydation de l'ADN nucléaire et mitochondrial ont également été trouvés dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux du cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets témoins du même âge. De plus, plusieurs études montrent que l'oxydation des protéines dans l'hippocampe et les protéines carbonyles dans le cortex cérébral étaient significativement élevées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Pratico *et al.*, 1998; Butterfield & Halliwell, 2019; Forman & Zhang, 2021).

✓ Cancer

En modifiant de manière aberrante les voies de transduction de la signalisation qui endommagent l'ADN et exacerbent l'inflammation, les oxydants sont impliqués dans diverses phases de la tumorigenèse, notamment la transformation des cellules normales en cellules tumorales. Le stress oxydatif est le principal mécanisme d'action des rayonnements et de nombreux médicaments chimiothérapeutiques. Les cellules cancéreuses produisent plus d'oxydants que les cellules normales et, par conséquent, les cellules cancéreuses sont exposées à un stress oxydatif accru. L'augmentation des oxydants dans les cellules cancéreuses provient principalement des mitochondries. Par conséquent, le stress oxydatif est impliqué dans presque toutes les phases du cancer. De plus, des niveaux accrus de 8-OHdG ont été détectés dans les tissus du cancer du sein par rapport aux tissus normaux appariés, et la 8-OHdG était significativement élevée dans les cancers de la prostate et du poumon (Araújo *et al.*, 2016; Hayes *et al.*, 2020; Raimondi *et al.*, 2020; Forman & Zhang, 2021).

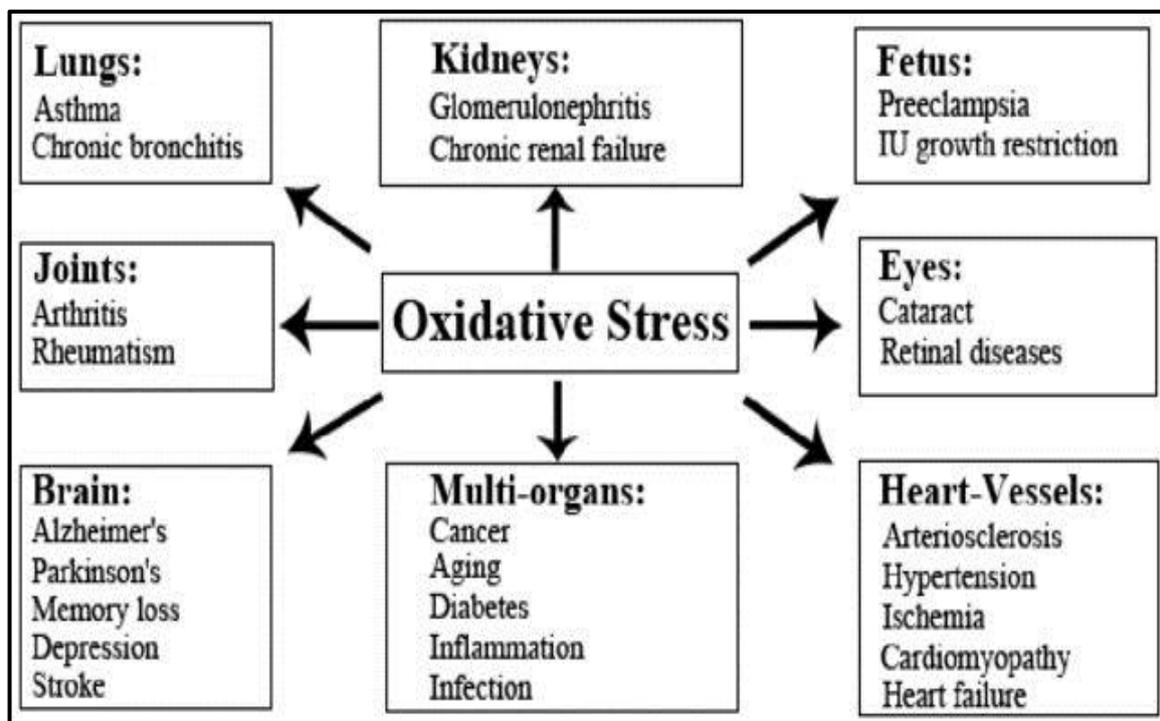


Figure 12 : Maladies induites par le stress oxydatif chez l'homme (Pham-Huy *et al.*, 2008)

ETUDE

EXPERIMENTALE

1. Matériels et Méthodes

1.1. Matériels

1.1.1. Produits chimiques

Dans ce travail, La substance utilisée dans cette étude est l'Exirel, un insecticide de la famille des diamides anthraniliques les plus utilisés dans la dernière décennie (C₁₂H₁₁NO₂, CAS : 1392493-34-3), la molécule active désignant le Cyantraniliprole a été obtenue par E.I. DU PONT CANADA COMPAGNIE PRODUITS AGRICOLES P.O. C.P. 2300, RUESVILLE MISSISSAUGA, ONTARIO L5M 2J4. Sous-section Maroc. Le Cyantraniliprole est préparée par dissolution de la poudre commerciale Exirel dans de l'eau distillée.

1.1.2. Les animaux de laboratoire

La présente étude a été réalisée sur des rats mâles *Rattus rattus* de la souche *Wistar* provenant de l'institut Pasteur d'Alger Algérie, âgés de 06 à 08 semaines pesant environ 190 - 260g. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, a été utilisé dans presque tous les aspects de la recherche biomédicale comportementale et de la toxicologie.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Entretien des animaux

Les rats ont été répartis en cinq (05) lots. Ils ont été soumis à une période d'adaptation un mois de l'animalerie de département de biologie, Faculté des Sciences, Université de Tébessa. La température ambiante est de 25±2°C et une photopériode naturelle 12/12H avec une humidité de 60 %. Les rats sont élevés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois changée chaque jour jusqu'à la fin de l'expérimentation. La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constitués de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés et l'eau de boisson est servie dans des biberons libitum.

1.2.2. Choix des doses

Dans cette étude le test effectuée effet-dose, et nous avons utilisé le pesticide diamide de deuxième génération l'Exirel (cyantraniliprole) sous forme des traces identifiées dans les légumes et les fruits à 4 concentrations 0.025 mg/kg/j, 0.05 mg/kg/j, 0.075mg/kg/j et 0.1mg/kg/j de poids corporel, administrées subchroniquement par voie orale pendant 90 jours. Le choix de ces doses est basé sur la réalisation des études détectant ce pesticide dans les

Matériels et Méthodes

matrices alimentaire (mûres 0.09 mg/kg , les grains de café et le riz 0.03mg/kg, le poivre 0.01 mg/kg....) (EFSA, 2014; Organisation, 2015 ; Brancato et al. 2017).

1.2.3. Répartition et traitement des rats

Les animaux ont été répartis au hasard en cinq groupes expérimentaux de dix rats chacun (Tab.06) et ont reçu les traitements suivants:

Lots T : lot témoin (T) reçoit l'eau distillée par gavage 100µL/jour pendant 90jours.

Lots A : traité par l'Exirel (cyantraniliprole) recevant 0.025mg/kg/jour pendant 90jours.

Lots B : traité par l'Exirel (cyantraniliprole) recevant 0.05mg/kg/jour pendant 90jours.

Lots C : traité par l'Exirel (cyantraniliprole) recevant 0.075mg/kg/jour pendant 90jours.

Lots D : traité par l'Exirel (cyantraniliprole) recevant 0.1mg/kg/jour pendant 90jours.

Tableau 06. Répartition des animaux selon le protocole expérimentale.

Lot	Identification	Dose mg/kg/j	Volume Administrer
T	Témoin	/	100 ul eau distillé
A	Traité	0.025	100 ul
B	Traité	0.050	100 ul
C	Traité	0.075	100 ul
D	Traité	0.100	100 ul



Figure 13. Traitement des rats par voie orale (photo personnelle)

1.2.4. Etude toxicologique et leur effets cellulaire de l'Exirel (cyantraniliprole)

Après 3 mois de l'exposition des animaux au pesticide, on a utilisé des méthodes pour évaluer l'impact de ce pesticide sur le neurocomportementaux des rats aussi l'évaluation l'intégrité structurale et fonctionnelle des cellules nerveuses et hépatiques.

1.2.4.1. Etude neurocomportementale

Cette démarche pour but déterminer les effets neurotoxiques induits par l'exposition au polluant sur le comportement des animaux. Plusieurs tests a été réaliser tels que : **Test d'Open Field, Test de labyrinthe classique, Test de Reconnaissance d'Objet.**

- **Test d'Open Field**

Ce test a été réalisé pour évaluer l'activité locomotrice et degré d'anxiété des rats, il se caractérise par des mouvements horizontaux et verticaux d'animaux en boîte en verre transparent, carrée et ouverte (50×50×40cm) (**Zhang et al., 2008**). Ce test, consiste à placer un animal dans un environnement inconnu entouré de murs, Il s'agit d'un animal nocturne qui préfère les espaces confinés, clos et peu éclairés, et est effrayé par les grands espaces, où il va peu au centre et longe les murs, les animaux sont testés individuellement et toujours être placé dans la même position et l'observation des animaux commence quelques secondes après l'introduction des animaux dans la cage d'expérimentation pour mesurer le mouvement des rats dans la zone centrale et périphérique, le nombre totale de mouvement et le temps d'immobilité, entre chaque essai on nettoie la cage avec l'éthanol 10%. Un animal anxieux évite le centre du terrain qui est ouvert, et reste au périphérique, En raison de ce large emploi de l'OF, il existe beaucoup de variabilité dans les procédures et les protocoles utilisés (**Choleris et al., 2001; Gasmi et al., 2017**).

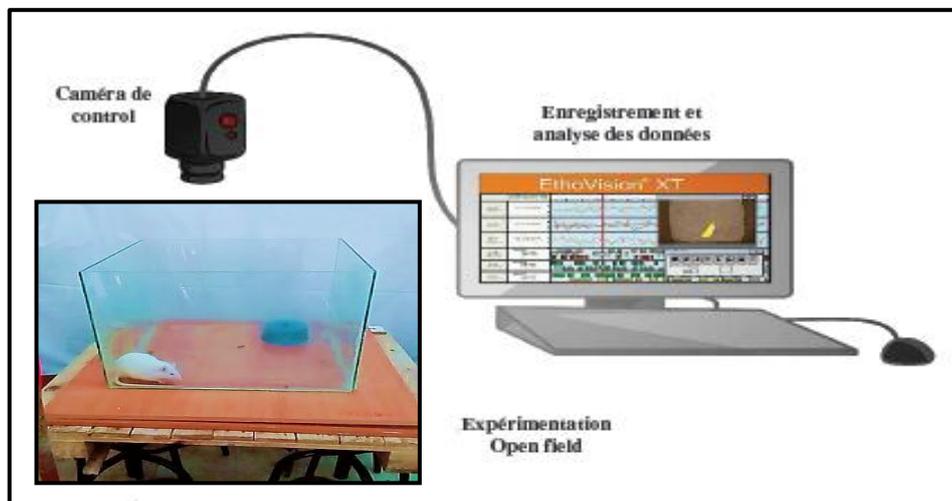


Figure 14 . Les instruments du test d'open Field (Gasmi, 2018)

- **Test de Labyrinthe Classique**

Le test classique du labyrinthe (CLT) est un moyen simple d'évaluer les comportements chez les rongeurs tels que capacité d'apprentissage, mémoire et anxiété. Le test classique du labyrinthe (CLT) est un moyen simple d'évaluer les comportements chez les rongeurs tels que capacité d'apprentissage, mémoire et anxiété. Le CLT est réalisé dans un boîtier en plastique de forme carrée (125 x 125 x 40 cm) avec un point de départ et un point d'arrêt et plusieurs passages de largeur et hauteur identiques, mais avec longueur variable (**Fig.15**). Ce labyrinthe est posé sur une table de 90 cm de hauteur. Une fois l'animal entraîné, il est autorisé à voir et explorer le labyrinthe librement. Les rats de contrôle peuvent rapidement se déplacer dans le labyrinthe entre le point de départ et le point d'arrivée. Quand l'animal explore le labyrinthe, il augmente le temps passé dans les passages du labyrinthe, ce qui sera considéré comme aversif ou anxiogène pour l'animal stressé; tandis que le comportement de fuite sera observé lorsque l'animal passe plus de temps au point de départ ou dans les virages, qui seront associés à un refuge. Le principe du test repose sur le fait qu'un animal qui explore plus de temps les coins ou les places de dépôt initial, est considéré comme anxieux. La durée du test est de 20min, et entre chaque essai le labyrinthe est nettoyé avec de l'éthanol 10% (**Gasmi, 2018; Jaako-Movits & Zharkovsky, 2005**).



Figure 15. Les instruments du test de labyrinthe classique (**Photo personnelle**)

- **Test de Reconnaissance d'Objet**

Le test de reconnaissance d'objet est utilisé pour étudier la mémoire déclarative chez les rongeurs. Cette tâche évalue la capacité du rat à reconnaître un nouvel objet par rapport à un objet familier dans un environnement connu (tendance naturelle du rongeur à explorer préférentiellement un nouvel élément). Après une phase d'habitation à l'arène, les rats sont traités et placés dans une boîte (40 à 40cm) et sont déposés deux objets identiques (D : 2 cm, H : 4 cm) les temps passés à explorer chaque objet sont enregistrés. Lors de la phase de test, les animaux sont en présence d'un objet familier (exploré lors de la phase d'apprentissage) et d'un nouvel objet. Un animal qui n'a pas de problèmes de mémoire passera son temps à explorer le nouvel objet L'administration d'une substance amnésique entraînera des troubles cognitifs lors de l'entraînement et une défaillance de la mémoire. Pendant la phase de test, l'animal explorera l'objet familier ainsi que le nouvel objet, suggérant qu'il a « oublié » sa phase d'entraînement (Sanderson *et al.*, 2011).

- **Variables mesurées :** Le temps d'exploration pour l'objet familier et nouvel objet.

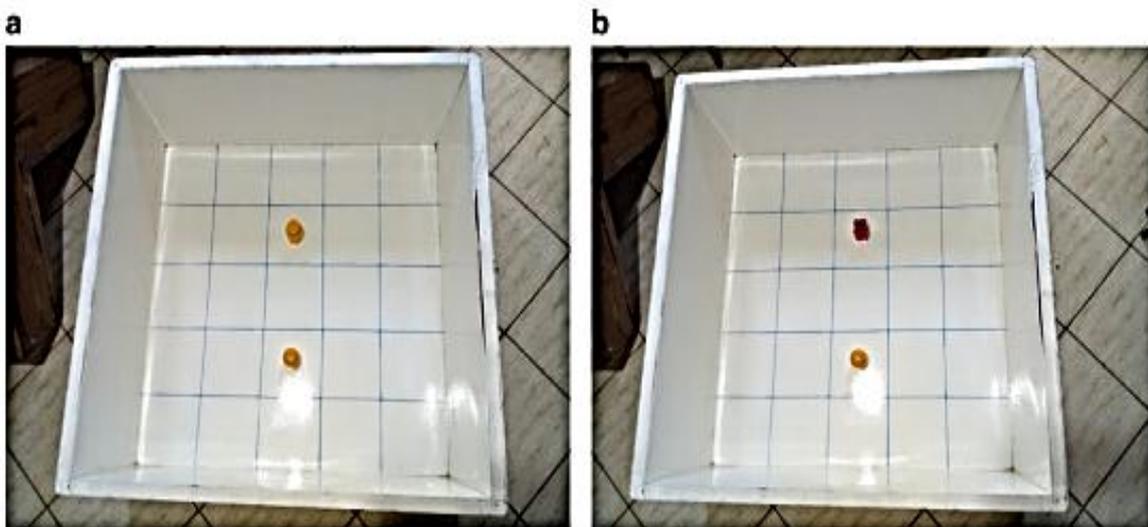


Figure 16. Dispositif utilisé dans NOR (Benmhammed *et al.*, 2019).

- (a) L'appareil contient objets familiers. (b) L'appareil contient un objet familier et un nouvel objet.

1.2.4.2. Etude de l'impact cellulaire de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le cerveau et le foie

A. Prélèvement des échantillons

A la fin de la période du traitement par l'insecticide l'Exirel (cyantraniliprole) durant 03 mois, les animaux sont sacrifiés par décapitation.

A.1. Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang est immédiatement récupéré dans des tubes héparinés, les échantillons à centrifugés en 3000 tour/min pendant 15min ont été stockés au congélateur, à (-20°C) pour le dosage ultérieur des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, transaminases et phosphatase alcaline).

A.2. Prélèvement des organes

Les cerveaux et les foies et les reins ont été rapidement prélevés et rincés dans le tampon de lavage à froid, Les cerveaux et les foies de chaque lot sont pesés et conservées a température (-20° C) pour le dosage des :

- Paramètres biochimiques tels que les protéines et les lipides totaux hépatiques.
- Paramètres du stress oxydatif tels que le GSH, GST, GPx, CAT, MDA dans le cytosol au niveau du cerveau et le foie.
- Evaluation de l'activité de Acétylcholine Estérase (AchE) du cerveau.
- Une partie de foie et du cerveau et les reins prélevée est trempé dans du formol à 10% pour l'étude histologique globale.

B. Estimation du poids relatif du cerveau et le foie

Le poids relatif des cerveaux, les foies et les reins extraits des rats (PRC [g/100g de poids corporel]) est calculé par rapport au poids total du rat selon la formule suivant :

$$\text{PRC (g/100g de PT)} = \text{PC /PT} \times 100$$

$$\text{PRR(g/100g de PT)} = \text{PR /PT} \times 100$$

$$\text{PRF (g/100g de PT)} = \text{PF /PT} \times 100$$

PC : poids du cerveau(g). **PF** : poids de foie (g). **PT** : poids total de rat (g). **PRC** : poids relatif du cerveau (g). **PRF** : poids relatif de foie (g). **PR** : poids de Rein. **PRR** : poids relatif de Rein.

C. Préparation des échantillons cytosoliques

Un gramme de tissu nerveux et hépatique a été homogénéisé dans 2ml de solution de tampon phosphate salin (PBS ; pH 7,4). Ensuite les homogénats ont été centrifugés à 3000t/min pendant 15min à 4°C et le surnageant résultant a été utilisé pour la détermination de taux de MDA, GSH et l'activité enzymatique de GST, GPx, et CAT.

D. Evaluation des paramètres de stress oxydatif

❖ Dosage de glutathion (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de (**Weckbecker & 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 (cytosol/matrice) doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique (0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion. En bref, les échantillons (200mg de tissu) sont mis individuellement en présence de 8 ml de solution d'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) à 0.2 M. Le mélange mis dans des glaçons est broyé à l'aide d'un pilon en porcelaine. l'homogénat est déprotéinisé, Prélever 0.8 ml de ce dernier auquel on ajoute 0.2 ml 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.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg}}$$

DO : Densité optique

❖ Dosage du MDA

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode (**Esterbauer et al., 1992**), le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). Un volume de 375µl de surnageant est prélevée dans un tube sec, auquel est ajouté un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4) et 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%), le mélange est Vortexé et centrifugé à 1000t/min pendant 10min. Une quantité de 400µl est prélevé du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26 mM, TBA120 mM). En fin, le mélange est vortexé et est ensuite incubé au bain marie à 80°C pendant 10minutes. La lecture de la densité optique des échantillons est mesurée par spectrophotométrie à 530 nm.

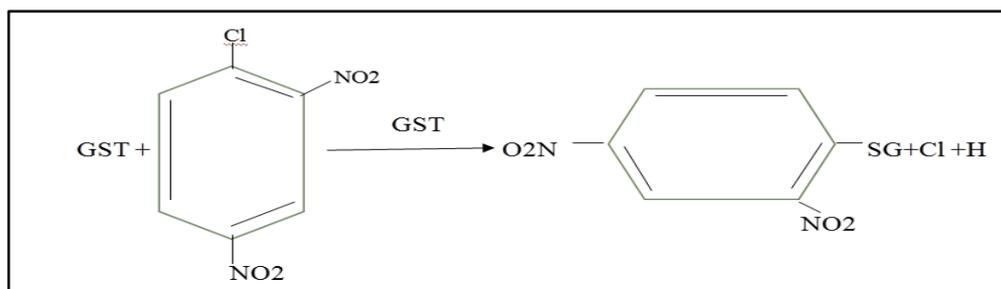
❖ Dosage de glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de (**Flohé & Günzler, 1984**), en utilisant H₂O₂ comme substrat. Un volume de 0.2ml de cytosol/matrice est récupéré dans un tube contenant 0.4ml de GSH 0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8. Le mélange est incubé au bain marie à 25°C pendant 05min. 0.2ml d'H₂O₂ 1.3mM est ajouté pour initier la réaction. Après 10min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) est rajouté dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min a 3000t/mn. Un volume de 0.48 ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na₂HPO₄ 0.32M avec 0.32ml de DNTB 1mM. Ce mélange formé un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm chaque 30sec pendant 05 min.

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

La mesure de l'activité enzymatique 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-Chloro2, 4 di nitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GST), 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 200µl du surnageant avec 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)]. 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.



La concentration de la GST est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GST (nmol GST/min/mg protéine)} = \frac{(\text{DO échant/min} - \text{DO blanc/min})}{9,6 \times \text{mg de protéine}}$$

- Do : Densité optique de l'échantillon /min.
- Do/min blanc : Densité optique du blanc /min.

❖ Dosage de l'activité Catalase (CAT)

Le dosage spectrophotométrique de l'activité catalase (CAT) est réalisé suivant la méthode de (Cakmak & 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 H_2O_2 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.

L'activité de catalase est calculée selon la loi suivant :

$$\text{Act} = \frac{\Delta A \cdot Vt}{\epsilon \cdot \Delta t \cdot L \cdot Ve \cdot p}$$

Act : Activité enzymatique en $\mu\text{mole}/\text{min}/\text{mg}$ de Protéines.

ϵ : Coefficient d'extinction linéique molaire en $\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

ΔA : pente de la droite de régression (variation de la densité optique en fonction du temps).

E. Evaluation des paramètres biochimiques

❖ Dosage des lipides

Les lipides tissulaires sont évaluée selon la méthode (Goldsworthy et al., 1972), on utilise 200 μl d'homogénat dans 5ml de l'acide trichloroacétique 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 100 μl d 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 200 μl de l'extrait auquel on ajoute 2.5ml du mélange sulfophosphovanillinique à 85% (0.38g vanilline+195ml acide orthphosphorique+55ml H_2O) 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 protéines

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de **(Bradford, 1976)** qui utilise la BSA comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième 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) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée). 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**).

F. Techniques de dosage

Les dosages ont été effectués au niveau de laboratoire de « l'établissement publique de la santé de proximité -Bir Al Ater ».

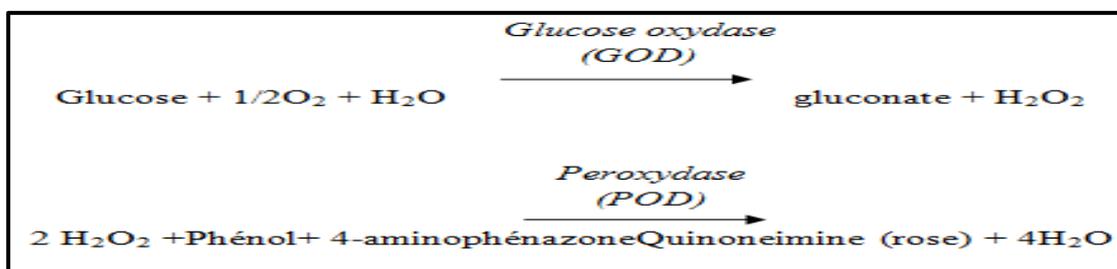
F.1. Exploration de la fonction hépatique

F.1.1. Dosage du glucose sanguin : : selon la fiche technique **Spinreact**

La glycémie peut être dosée par de très nombreuses méthodes, dont les plus anciennes sont colorimétriques alors que celles pratiquées actuellement sont enzymatiques (selon la fiche technique **Spinreact**).

• Principe

Le glucose est transformé par la glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré en rouge-violet (quinoneimine) (**Kaplan, 1984**), selon les réactions suivantes :



- **Réactifs**

Réactif 1 : Tampon	Tris pH 7.4 Phénol	92 mmol/l 0.3 mmol/l
Réactif 2 : Enzymes	Glucose oxydase (GOD) Peroxydase (POD) 4-Aminophénazone (4-AP)	15000 U/L 1000 U/L 2.6 mmol/l
Étalon	Glucose aqueux (standard)	100 mg/dl

- **Réactif de travail** : dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.
- **Mode opératoire**

	Blanc	Étalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (µl)	/	10	/
Echantillon (µl)	/	/	10

- Mélanger, incuber pendant 10 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.
- **Calcul de la concentration**

La concentration du glucose est calculée par la formule suivante :

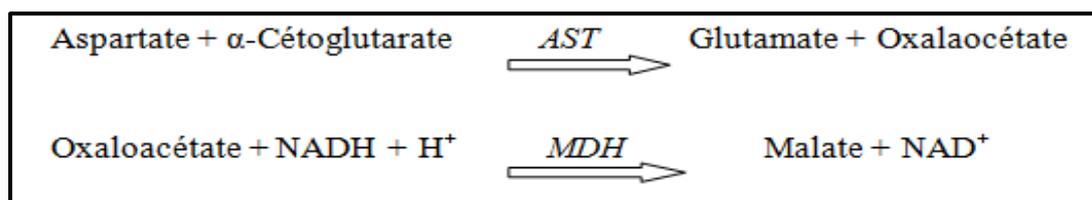
$$\text{Glucose (mg/dl)} = \frac{(A) \text{ Echantillon}}{(A) \text{ Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/dl)}$$

F.1.2. Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) (Selon Spinreact)

• Principe

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi L'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α cétooglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH,H⁺ (Z. Liu et al., 2014) (Murray, 1984).

Selon la réaction ci-dessous :



• Réactifs

R 1 : Tampon	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
	L-aspartate	200 mmol/L
R2 : Substrat	NADH	0,18 mmol/L
	Lactate déshydrogéné (LDH)	800 U/L
	Malate déshydrogénisé (MDH)	600 U/L
	α -cétooglutarate	12 mmol/L

• Mode opératoire

Réactive de Travail RT (mL)	1,0
Echantillon (μ L)	100

Mélanger et incubé pendant 1 minute, lecture à 340nm l'absorbation initiale et lancer le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.

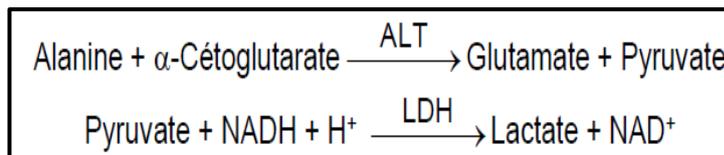
- **Calcul de la concentration**

Selon la formule : $AST (U/L) = \Delta A / \text{min} \times 1750$

F.1.3. Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) (Selon Spinreact)

- **Principe**

L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe animique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon (Murray, 1984).

- **Réactifs**

R 1 : Tampon	TRIS pH 7,8	100 mmol/L
	Lactate déshydrogénase (LDH)	1200 U/L
	L- Alanine	500 mmol/L
R2 : Substrat	NADH	0,18 mmol/L
	α -cétoglutarate	15 mmol/L

- **Mode opératoire**

Réactive de Travail RT (mL)	1,0
Echantillon (μL)	100

Mélanger et incubé pendant 1 minute, lecture à 340 nm l'absorbance initiale et lancer le chronomètre et lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes. Evaluer la moyenne des absorbances par minute ($\Delta A / \text{min}$).

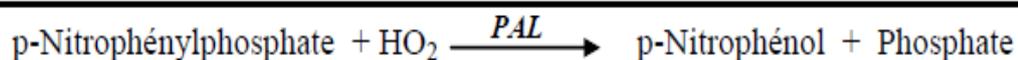
• Calcul de la concentration

La concentration d'ALAT est calculée par la formule suivante :

$$\text{ALAT (UI/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1750$$

F.1.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL) : selon la fiche technique Spinreact

Test photométrique, conformément à international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines (IFCC). La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La formation du p-Nitrophénol, défini de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de phosphatase alcaline dans l'échantillon (Wenger et al., 1984 ; Rosalki et al., 1993).

R 1 : Tampon	Diéthanolamine (DEA) pH 10.4	1 mmol/L
	Chlorure de magnésium	0.5 mmol/L
R2 : Substrat	p-Nitrophénylphosphate (pNPP)	10 mmol/L

- Agiter 1 vol. de (R2) substrat + 4 vol. (R1) Tampon.

• Mode opératoire

Réactive de Travail RT (mL)	1,0
Echantillon (μL)	20

Mélanger et incuber 1 minute. Lire à 405 nm l'absorbance initiale de l'échantillon, disposer le chronomètre et lire l'absorbance chaque minute pendant 3 minutes. calculer la moyenne des d'absorbances par minute ($\Delta A/\text{min}$).

- **Calcul de la concentration**
- La concentration d'ALAT est calculée par la formule suivante :

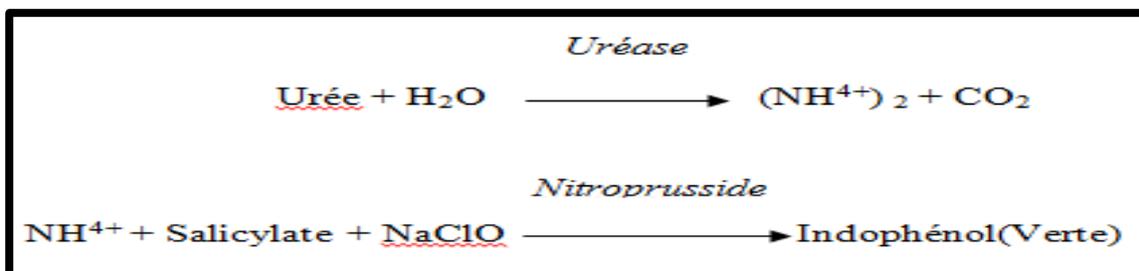
$$\text{Phosphatase alcaline (U/L)} = \Delta \text{ DO/min} \times 3300$$

F.2. Exploration de la fonction Rénale

F.2.1. Dosage de l'urée : selon la fiche technique Spinreact

- **Principe**

L'uréase catalyse l'hémolysse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe (NaClO), en présence du catalyseur nitroprusside, pour former un indophénol vert (**Kaplan, 1984**).



- **Réactifs**

Réactif 1 : Tampon	Phosphate pH 6.7 EDTA Salicylate de sodium Nitroprusside de sodium	50mmol/L 2 mmol/L 400mmol/L 10mmol/L
Réactif 2 : NaClO	Hypochlorite de sodium (NaClO) Hydroxyde de sodium	140mmol/L 150mmol/L
Réactif 3 : Enzymes	Uréase	30000U/L
Etalon	Urée aqueux (standard)	50mg/dl

Matériels et Méthodes

- **Réactif de travail** : dissoudre le contenu de réactif 3 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.
- **Mode opératoire**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	/	10	/
Echantillon (µl)	/	/	10

- Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif 02 : (ml)	1.0	1.0	1.0

- Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante.
Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 580 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.
- **Calcul de la concentration**

$$\text{Urée (mg/dl)} = \frac{\text{(A) Echantillon}}{\text{(A) Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (50mg/dl)}$$

F.2.2. Dosage de créatinine :

La détermination de la créatinine a été réalisée par la méthode cinétique colorimétrique (selon la fiche technique **Spinreact**).

Le test de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium, tel que décrit par Jaffé. La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré (jaune). on mesure la vitesse de formation de ce complexe des périodes initiales courtes, en évitant ainsi l'interférence d'autres composés (**Murray, 1984 ; Fabiny & Ertingshausen, 1971**).

- **Réactifs**

Réactif 1 :	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 2 :	Hydroxyde de sodium	0.29 mol/l
Etalon	créatinine aqueux (standard)	2 mg/dl

- **Réactif de travail :** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

- **Mode opératoire**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	/	100	/
Echantillon (µl)	/	/	100

- Mélanger et insérer la cuvette dans le photomètre. Mettre le chronomètre en marche.
- Enregistrer l'absorbance à 492nm (A1) après 30 secondes et (A2) après 90 secondes.
- Calculer : $\Delta A = A2 - A1$.

- **Calcul de la concentration**

$$\text{Créatinine (mg/dl)} = \frac{(\Delta A) \text{ Echantillon} - (\Delta A) \text{ Blanc}}{(\Delta A) \text{ Etalon} - (\Delta A) \text{ Blanc}} \times \text{Concentration de l'étalon (2mg/dl)}$$

G. Estimation des neurotransmetteurs

❖ Dosage de l'acétylcholinestérase (AChE)

La méthode de dosage de l'acétylcholinestérase (AChE) la plus courante (**Ellman et al., 1961**) consiste à fournir à l'enzyme un substrat, l'acétylthiocholine, dont l'hydrolyse libère de la thiocholine et de l'acide acétique. Les échantillons sont homogénéisés dans 1ml de solution détergente (38,03mg éthylène glycol tris-β-aminoéthyl éther N N N' N, 1ml triton X 100%, 5,845g NaCl, 80ml tampon tris 10mM) à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons puis centrifugés à 5000t/min pendant 5mn. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la mesure de l'activité AChE. Les étapes du dosage d'AChE sont les suivantes : 100µl de surnageant sont additionnées à 100µl de DTNB (0,1M, pH 8) (39,6mg de DTNB, 15mg CO₃Na, dans 10ml tris 0,1M, pH 7) et 1ml du tampon tris (0,1M, pH 7). Après 5min de repos nécessaire pour épuiser la réaction spontanée, 100µl de substrat acétylthiocholine (118mg ACh dans 5ml d'eau distillée) sont ajoutés. La lecture des densités optiques s'effectue à 412nm toutes les 4min pendant 20min.

L'activité de l'AChE exprimée en nanomoles par minute par milligramme de protéines (nmol/min/mg prot) selon la formule suivante :

$$\text{AChE (nmol/min/mg prot)} = \frac{\Delta \text{DO} / \Delta t \times 1691.18}{\text{mg prot.}}$$

- $\Delta \text{DO} / \Delta t$: variation de la densité optique par minute ;
- mg prot. : Concentration de protéines en mg/ml.

H. Tests Histologiques

La technique utilisée est celle décrite par (Hould & Cegep de Shawinigan, 1984) été réalisée au laboratoire de l'hôpital **BOUGERA BOULARESS** Bekkaria wilaya de Tébessa qui comporte les étapes suivant :

➤ **Fixation**

Les échantillons sont fixé dans le formol, puis mise de ces échantillons tissulaires dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

➤ **Déshydratation**

Effectuer par le passage des échantillons dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%, 95% et 100%) pour une durée de 45 min pour chacune. Cette étape permet d'éliminer l'eau des tissus pour les préparer à l'inclusion.

➤ **Inclusion**

Les pièces sont alors plongées dans des bains de paraffine liquide. Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. La réalisation des coupes minces de quelques microns est possible grâce à Microtomes.

➤ **Coloration**

La coloration des lames a été faite avec deux colorants qui permettent de mettre en évidence la morphologie cellulaire et tissulaire : l'hématoxyline basique qui colore le noyau acide (basophile) en bleu-violet et l'éosine acide qui colore le cytoplasme basique (acidophile) en rose. L'observation au microscope optique **OPTIKA**, les agrandissements utilisés sont X 10 et X 40, lequel est équipé d'un appareil photographique qui permet la réalisation des photographiées.

1.2.4.3. Analyses statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés sous la forme ((moyen \pm écart type), et pour mieux visualiser la représentation graphique choisie est celle des histogrammes en utilisant l'office Excel 2013, a été utilisé L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Minitab® 17.1. La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test de Dunette, 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.

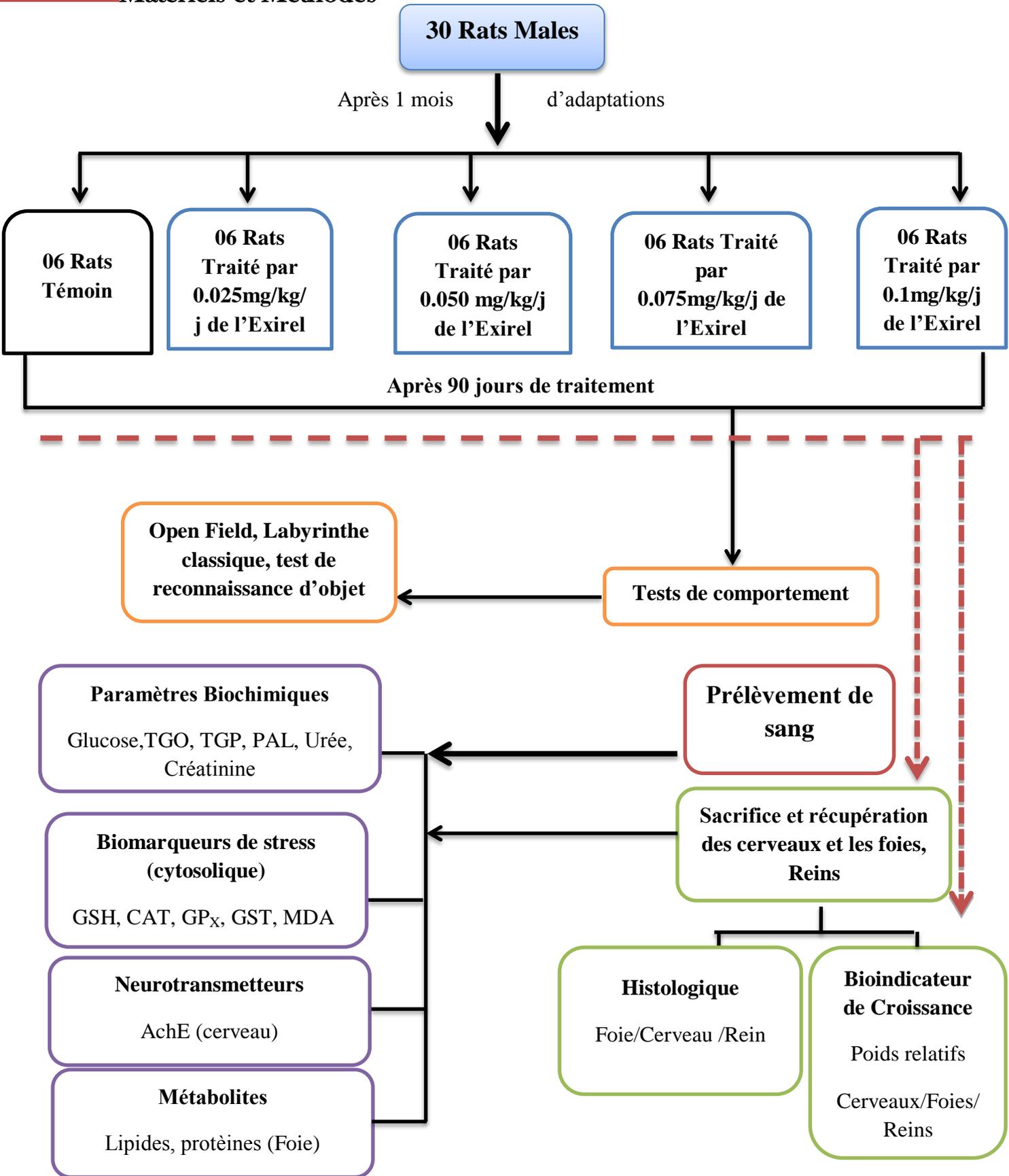


Figure 17. Schéma récapitulatif du protocole expérimental

2. Résultats

2.1. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur le Poids Relatif du cerveau et le foie

2.1.1. Poids relatif de foie (PRf)

Les résultats obtenus (**Fig 18. Tab 07**) suite à l'évaluation du PR montrent une augmentation non significative du poids relatif au foie chez les rats traités par L'Exirel avec des doses (0.025 et 0.050 mg/kg/j) par rapport les lots témoins, par contre le traitement des animaux par des doses (0.075 et 0.1mg/kg/j) révèle une diminution d' une manière non significative par rapport au groupe témoin.

2.1.2. Poids relatif du Rein (PRr)

Le traitement des résultats obtenus (**tab 07.fig 20**) montrent une diminution non significative du poids relatif au rein (PRr) chez les rats traités par différentes concentrations (0.025 et 0.050 mg/kg/j ; 0.075 et 0.1mg/kg/j) de l'Exirel par rapport les rats témoins.

2.1.3. Poids relatif du cerveau (PRc)

Les résultats obtenus (**fig 19. tab 07**) montrent une augmentation non significative du poids relatif du cerveau (PRc) chez les rats traités par L'Exirel avec des doses (0.05mg/kg/j, 0.075mg/kg/j, 0.1 mg/kg/j) par rapport les rats témoins tandis que le traitement des rats par la dose (0.025mg/kg/j) révéla une diminution non significative en comparant les témoins.

Tableau 07. Effet d'Exirel sur le poids relatif des organes (Foie, Cerveau, Rein)

Organe	Lots expérimentaux				
	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Foie (%)	2.491 ±0.171	2.829 ±0.479	2.647 ±0.143	2.462 ±0.235	2.394 ±0.144
Cerveau (%)	0.580 ±0.056	0.587 ±0.0380	0.616 ±0.143	0.604 ±0.095	0.628 ±0.078
Rein (%)	0.622 ±0.063	0.579 ±0.052	0.570 ±0.062	0.545 ±0.047	0.558 ±0.038

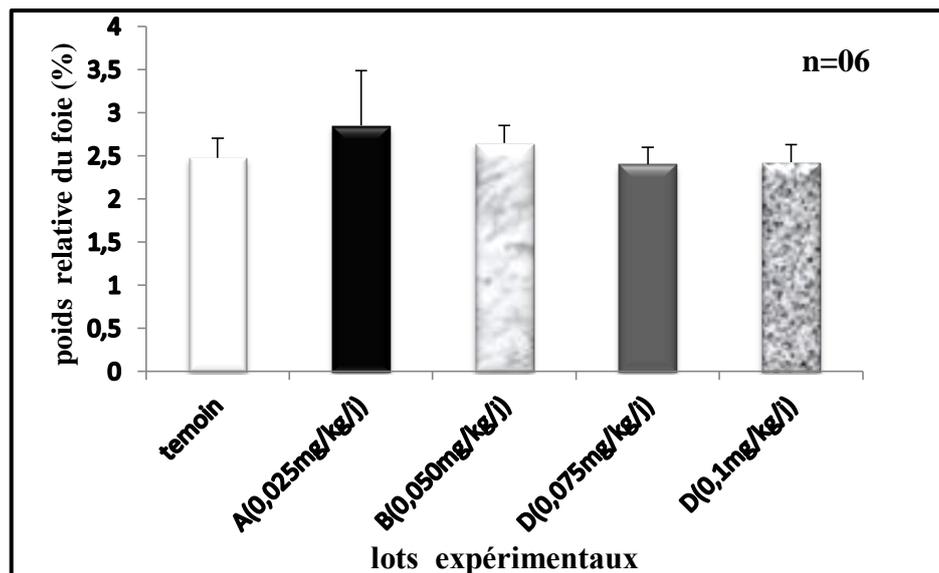


Figure 18. Evolution du poids relatif du Foie (PRf) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)

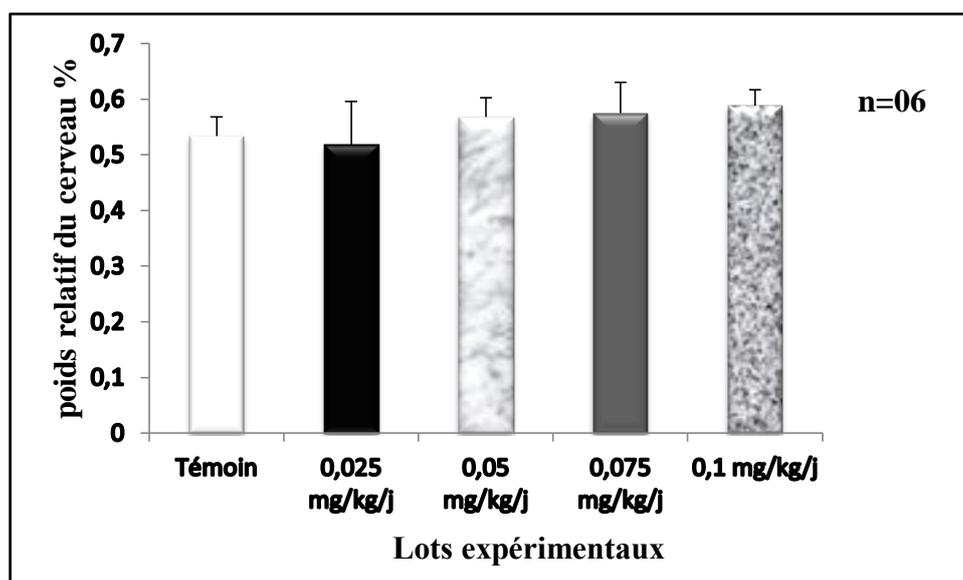


Figure 19. Changement du poids relatif du cerveau (PRc) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)

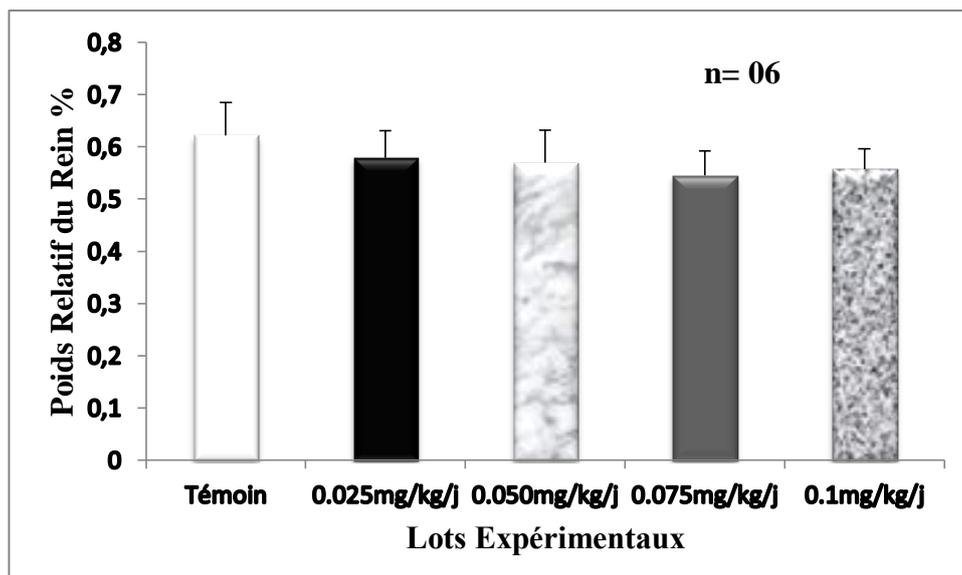


Figure 20. Evolution du poids relatif du cerveau (PRr) chez les rats traités et témoins durant 3 mois par l'Exirel (Cyantraniliprole)

2.2. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur les paramètres biochimiques hépatiques

A. Protéines hépatiques

Les résultats obtenus montrent une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) du taux des protéines hépatiques chez les rats traités par l'Exirel à dose (0.1mg/kg/j), tandis que les rats traités par (0.05mg/kg/j) d'Exirel montrent une augmentation significative ($p < 0,05$) par rapport les rats témoins (**tab 08. Fig 21**).

Tableau 08: Variation du taux des protéines hépatique chez les rats traités durant 3 mois par l'Exirel .

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Protéines (µg/ mg)	0.558±0.009	0.560±0.008	0.573±0.010 *	0.593±0.010	0.623±0.010 ***

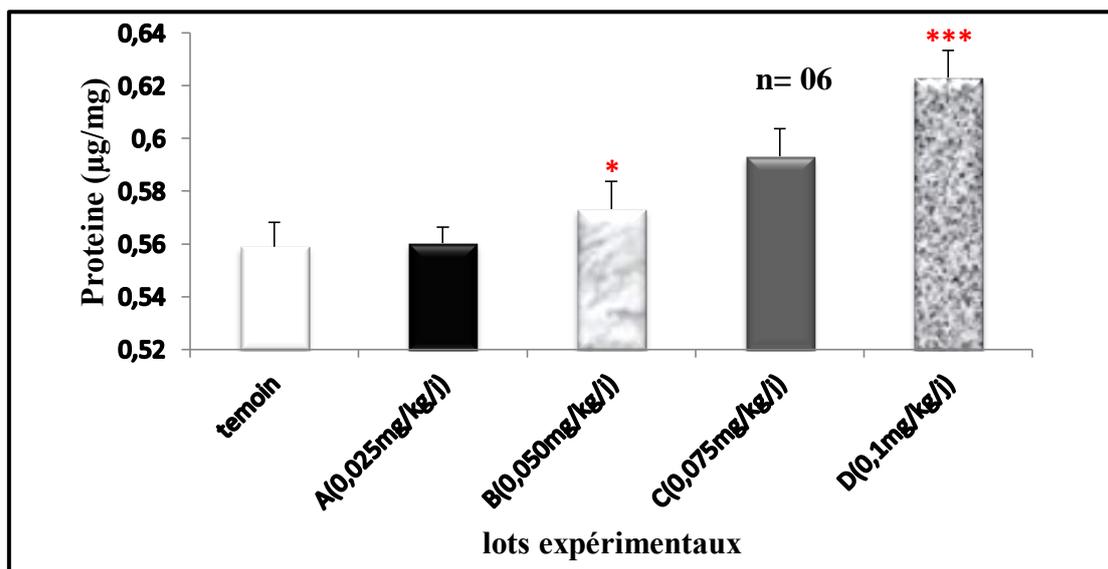


Figure 21. Variation du taux des protéines hépatique (mg) des rats témoins et contaminé par l'Exirel durant 3 mois.

B. Lipides hépatiques

Une diminution très hautement significative ($p < 0,001$) et hautement significative ($p \leq 0,01$) des taux des lipides hépatiques est observée respectivement chez les rats traités par l'Exirel (0.075mg/kg/j, 0.1mg/kg/j) et (0.050mg/kg/j) par rapport au groupe témoin.

Tableau 09. Variation du taux des Lipides hépatique chez les rats traités durant 3 mois par l'Exirel .

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Lipides (µg/mg)	453.891±1.301	451.951±1.375	451.422±1.216	448.320±1.215	447.322±1.215
			**	***	***

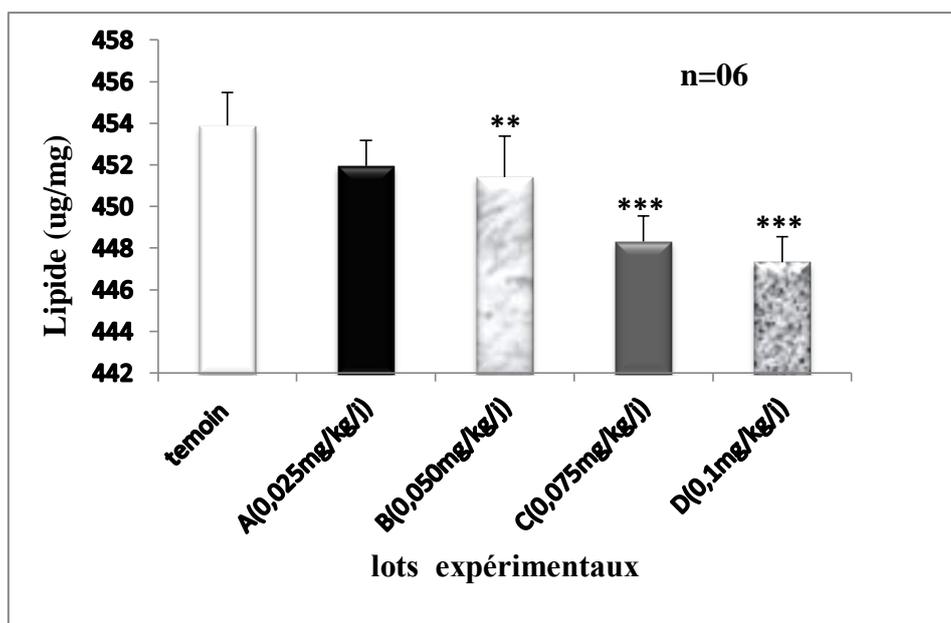


Figure 22. Variation du taux des lipides hépatique (μg) des rats témoins et contaminé par l'Exirel durant 3 mois.

2.3. Action de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction hépatique

Le tableau (10) résume quelques biomarqueurs de la fonction hépatique des rats témoins et les rats traités après 3 mois de traitement.

Tableau 10. Changement de quelques biomarqueurs de la fonction hépatique chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

Paramètres	Lots expérimentaux				
	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Glucose (g/l)	0.88±0.07	1.25±0.19 ***	1.28±0.12 ***	1.39±0.12 ***	1.47±0.21 ***
ASAT (U/L)	72.49±2.36	142.81±31.83 ***	163.20±28.92 ***	149.12±46.11 ***	184.4±13.24 ***
ALT (U/L)	29.27±2.91	45.57±13.63	51.92±13.40	47.97±14.65	86.14±28.84 **
PAL (U/L)	229.69±51.25	312.75±80.55	248.15±13.05	305.27±89.99	358.12±72.60 *

Exirel 0.025mg/kg/j, Exirel 0.050mg/kg/j, Exirel 0.075mg/kg/j, Exirel 0.1mg/kg/j par rapport le témoin (*: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; *: $p \leq 0.001$).*

AST : Aspartate aminotransférase ; ALT : Alanine Aminotransférase ; PAL : Phosphatase alcaline ; UI : Unité Internationale.

2.3.1. La Concentration plasmatique du Glucose

D'après les résultats obtenus (**fig 23.tab 10**) on observe une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la concentration plasmatique en glucose chez le groupes traités par différentes concentrations d'Exirel (0.025mg/kg/j, 0.050mg/kg/j, 0.075mg/kg/j, 0.1mg/kg/j) par rapport au groupe témoin.

2.3.2. Activité des transaminases

Le traitement des rats par l'Exirel provoque une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de ASAT chez les lots traités par différentes concentrations d'Exirel comparé au groupe témoins. Alors que on observe une augmentation hautement significative ($P \leq 0, 01$) de ALAT chez le lot traité par 0.1mg/kg/j d'Exirel par rapport le lot témoin mais les autres lots traités (0.025mg/kg/j, 0.050mg/kg/j, 0.075mg/kg/j) montrent une augmentation non significative de ALAT comparé au témoin (**tab 10.fig 24, 25**).

2.3.3. Activité de la phosphatase alcaline (PAL)

Nos résultats (**tab 10.fig 26**) montrent une augmentation significative ($p \leq 0.05$) l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) chez le lot traité par (0.1mg/kg/j) d'Exirel en comparaison avec les témoins, tandis que les autres lots traités par le pesticide montrent une augmentation non significative par rapport au groupe témoin.

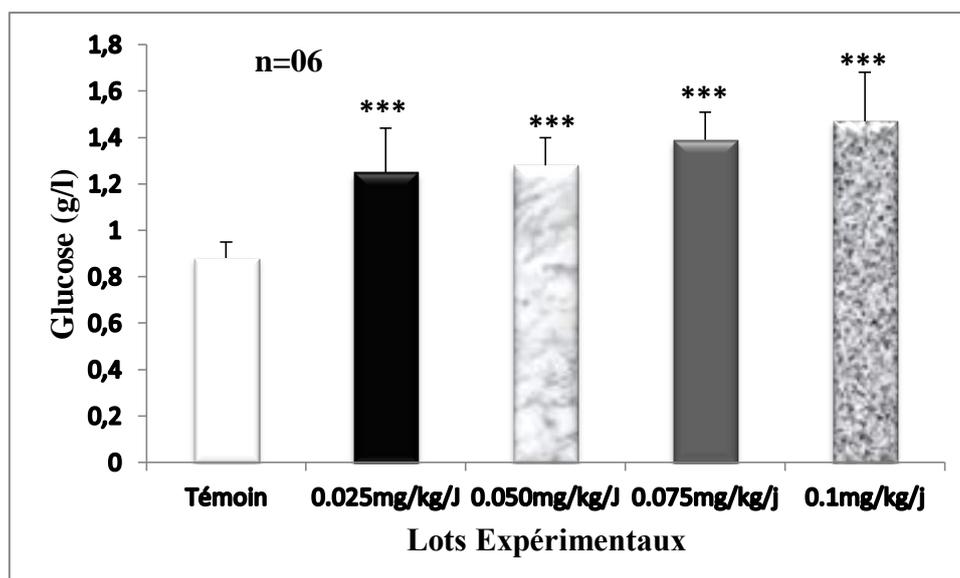


Figure 23. Variation de la Concentration plasmatique du glucose chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

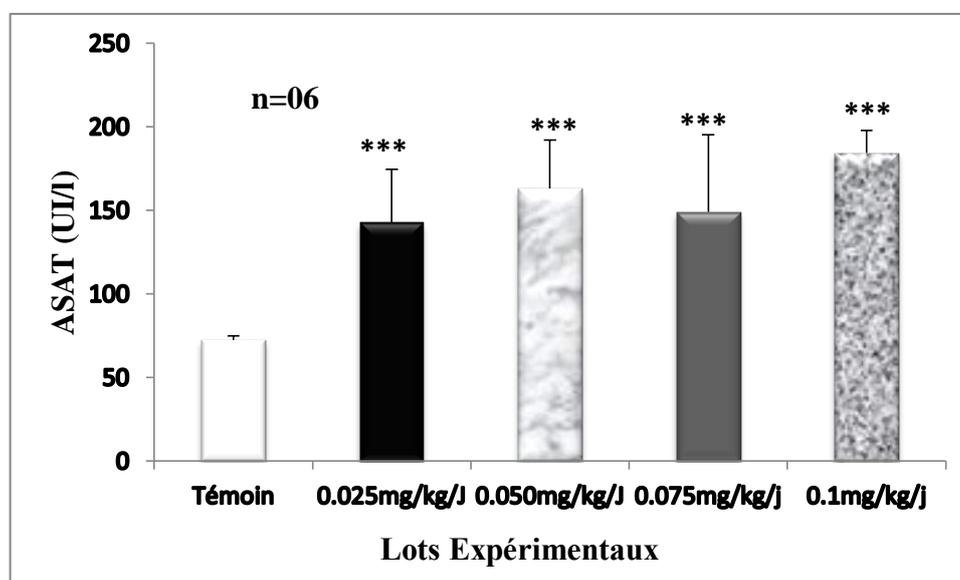


Figure 24. Variation de l'activité enzymatique de l'ASAT (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

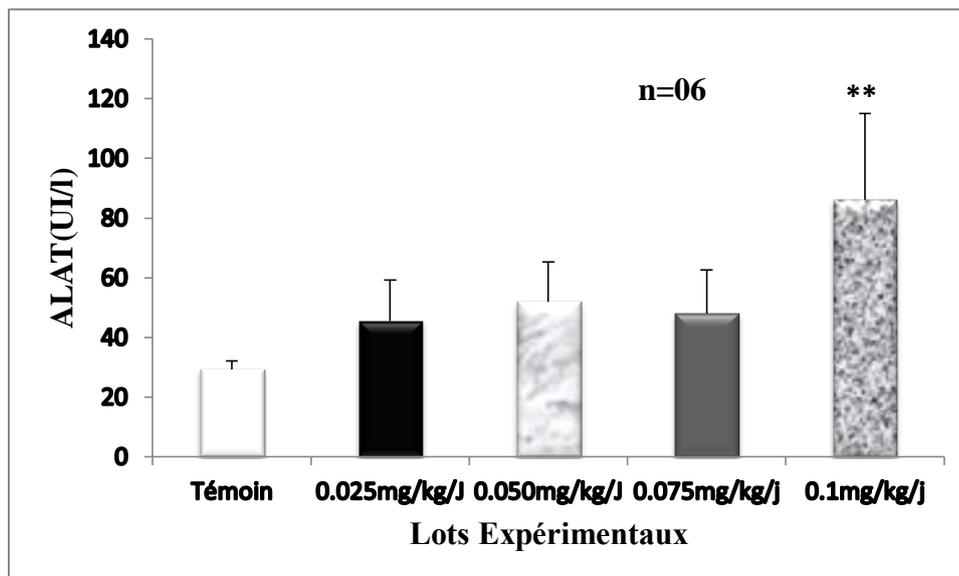


Figure 25. Changement de l'activité enzymatique de l'ALAT (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

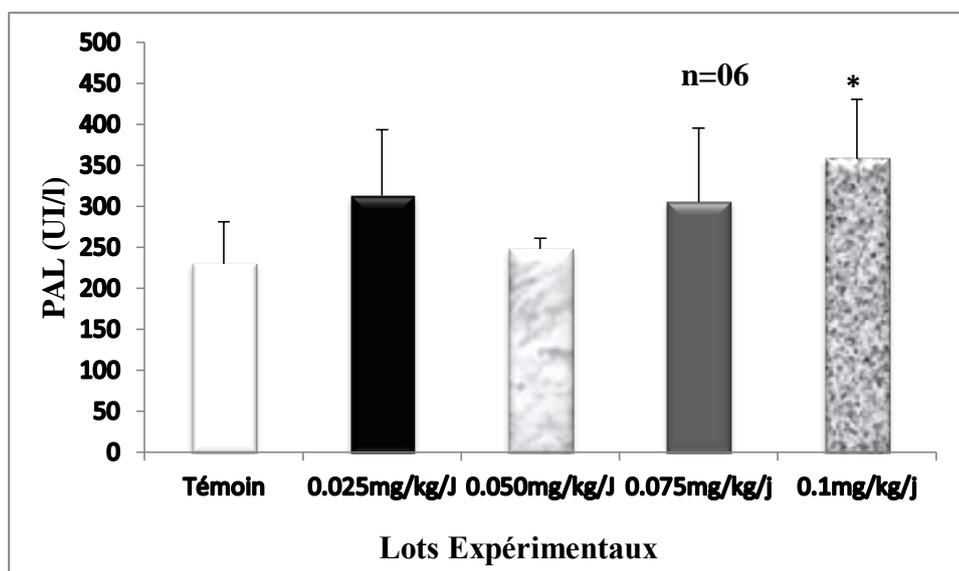


Figure 26. Variation de la phosphatase alcaline PAL (UI/l) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

2.4. Action de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction Rénale

Le tableau (11) résume quelques biomarqueurs de la fonction rénale des rats témoins et les rats traités après 3 mois de traitement.

Tableau 11. Variation de quelques biomarqueurs de la fonction rénale chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement

	Lots expérimentaux				
	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Urée (mg/dl)	0.41±0.09	0.44±0.10	0.45±0.07	0.47±0.09	0.60±0.03 *
Créatinine (mg/dl)	4.22±0.47	5.21±0.58	5.16±0.82	5.45±0.69	6.43±0.61 *

Exirel 0.025mg/kg/j, Exirel 0.050mg/kg/j, Exirel 0.075mg/kg/j, Exirel 0.1mg/kg/j par rapport le témoin (: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; ***: $p \leq 0.001$).

2.4.1. Concentration plasmatique en urée

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du taux sérique en urée chez le lot traité par 0.1mg/kg/j de l'Exirel comparé au témoin, Alors que les autres lots traités montrent une augmentation non significative du taux sérique en urée par rapport les rats témoins.

2.4.2. Concentration plasmatique en créatinine

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du taux sérique en créatinine chez le lot traité par 0.1mg/kg/j de l'Exirel comparé au témoin, tandis que les autres lots traités montrent une augmentation non significative du taux de créatinine par rapport les rats témoins.

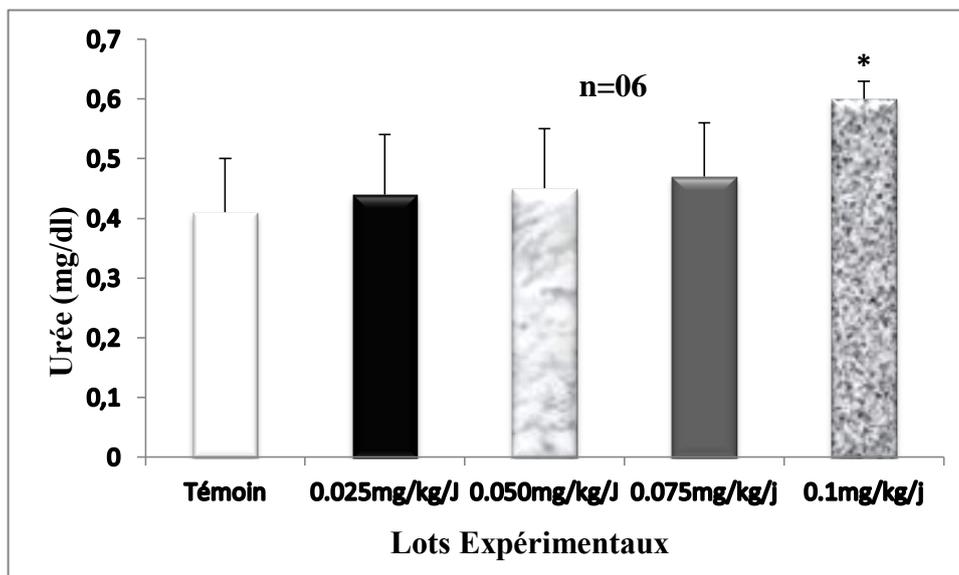


Figure 27. Variation de la concentration de urée (mg/dl) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement.

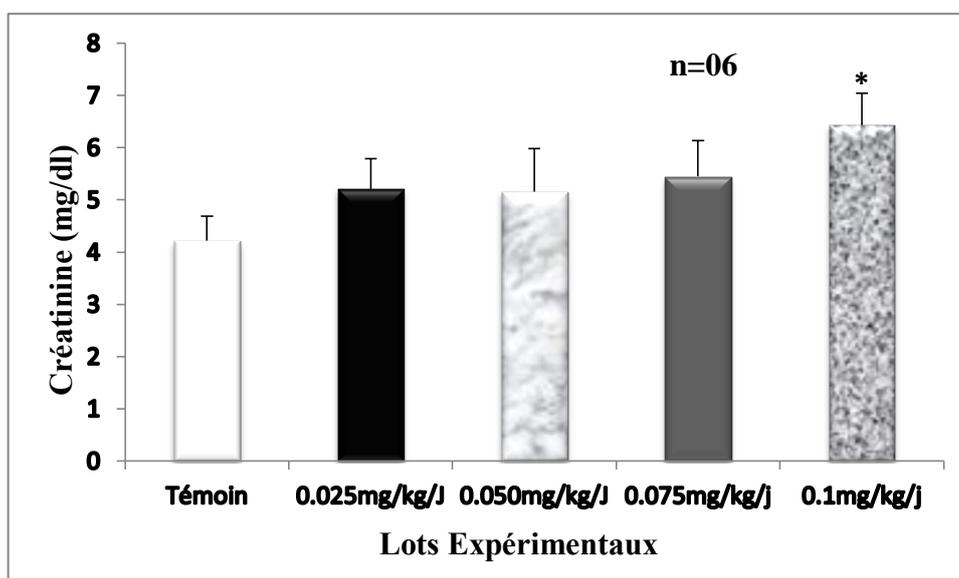


Figure 28. Variation de la concentration de créatinine (mg/dl) chez les rats témoins et les rats traités par l'Exirel après 3 mois de traitement.

2.5. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur le statut redox cytosolique dans le foie

A. Glutathion

Les résultats représentés dans le (tab 12.fig 29) montrent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de GSH cytosolique dans le foie chez les lots traités par 0.1mg/kg/j d'Exirel alors que les autres lots révèlent une diminution non significative par rapport les rats témoins.

Tableau12. Variation cytosolique du taux de glutathion (GSH) dans le foie après 3mois de traitement par l'Exirel.

Lots expérimental	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
GSH (nmol/mg)	180.956±1.516	165.04±4.16	141.683±1.160	131.683±1.160	121.683±1.160

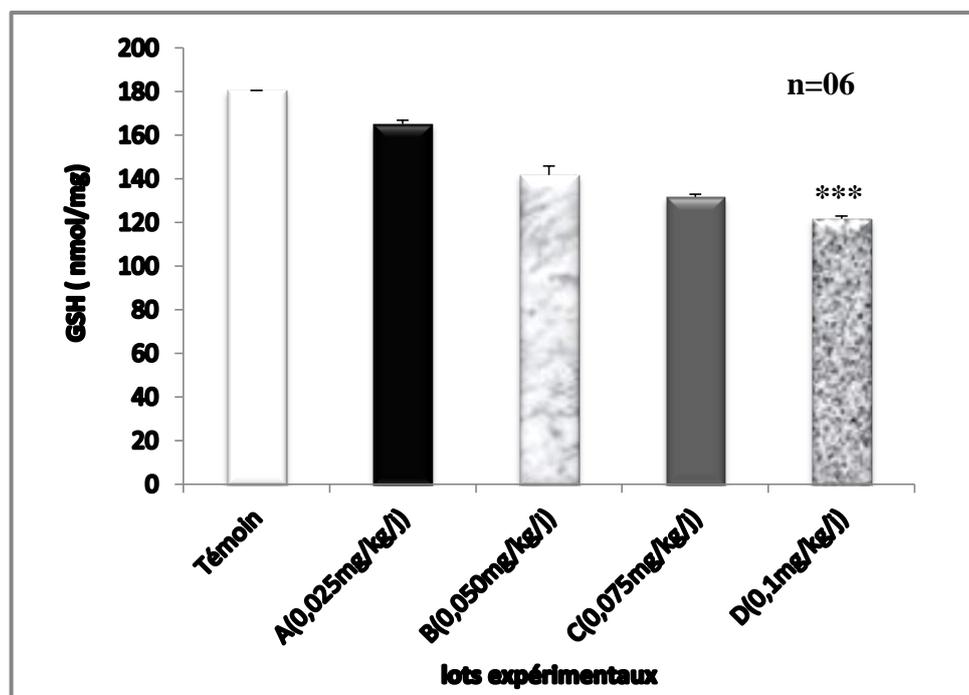


Figure 29. Variation du taux de GSH hépatique (nmol/mg) chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement.

B. Glutathion Peroxydase (GPx) hépatiques

Une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'activité de GPx cytosolique a été enregistrée dans le cytosol des cellules hépatiques chez les rats traités par l'Exirel à concentrations différentes (0.025mg/kg/j, 0.050mg/kg/j, 0.075mg/kg/j, 0.1mg/kg/j) par rapport au groupe témoin.

Tableau 13. Variation de l'activité enzymatique de GPx hépatique chez les rats traités et témoins pendant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
GPx ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$)	0.893 \pm 0.014	0.838 \pm 0.012 ***	0.838 \pm 0.012 ***	0.841 \pm 0.013 ***	0.845 \pm 0.013 ***

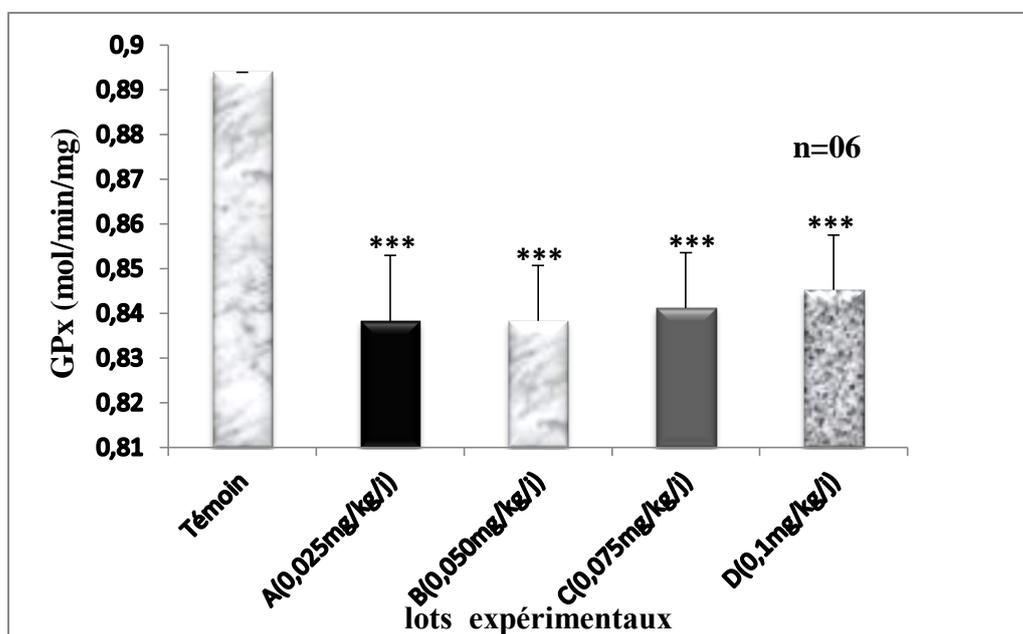


Figure 30. Variation de l'activité enzymatique de GPX ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$) hépatique chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement ($P \leq 0,001$).

C. Glutathion-S-Transférase (GST) hépatiques

L'analyse statistique des résultats obtenus (**tab 14.fig 31**) après l'évaluation de l'activité cytosolique de GST au niveau hépatiques a montré une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les groupes traités par l'Exirel au doses (0.075mg/kg/j, 0.1mg/kg/j) par rapport au group témoins, tandis que les autres lots montrer une augmentation non significative en comparant au group témoins.

Tableau 14. Variation de l'activité enzymatique de GST hépatique chez les rats traités et témoins pendant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1 mg/kg/j
GST (nmol/min/mg de protéine)	1.872±0.003	1.917±0.013	1.962±0.014	1.982±0.014 ***	2.002±0.014 ***

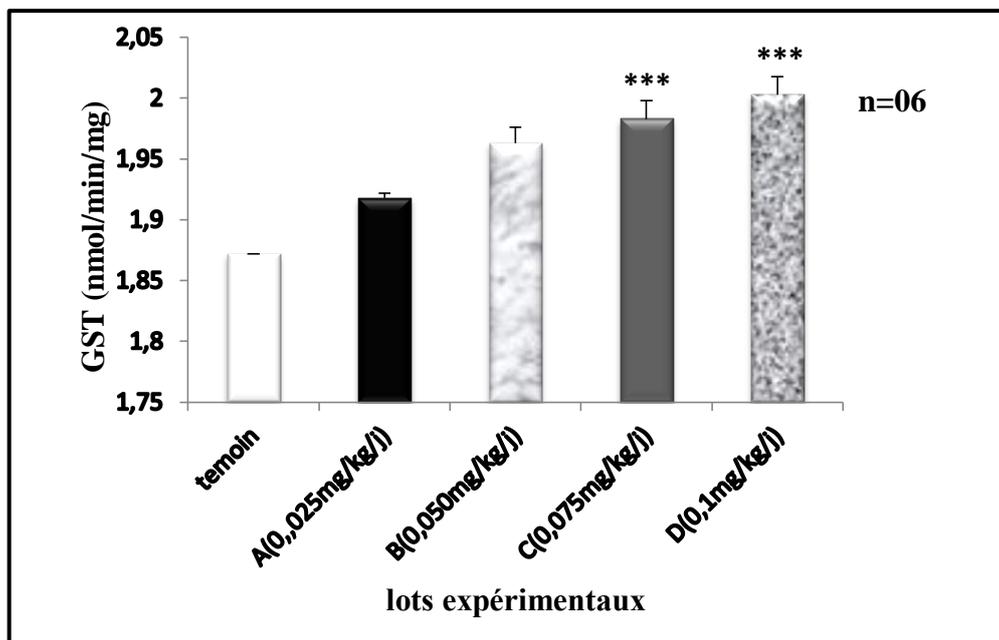


Figure 31. Variation de l'activité enzymatique de GST (nmol/min/mg) hépatique chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement ($P \leq 0,001$).

D. Malondialdéhyde (MDA) hépatiques

Les résultats affichés dans le **tableau (15)** et la **figure (32)** montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de MDA dans le foie chez les rats traités par l'Exirel au dose (0.1mg/kg/j), alors que n'observe une augmentation non significative significatif chez le reste groupes traités par l'Exirel par rapport les rats témoins.

Tableau 15. Variation Hépatique du taux de MDA chez les rats traités durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
MDA (nmol/mg)	0.661±0.000032	0.728± 0.013	0.778±0.013	0.813±0.0.14	0.888±0.013 ***

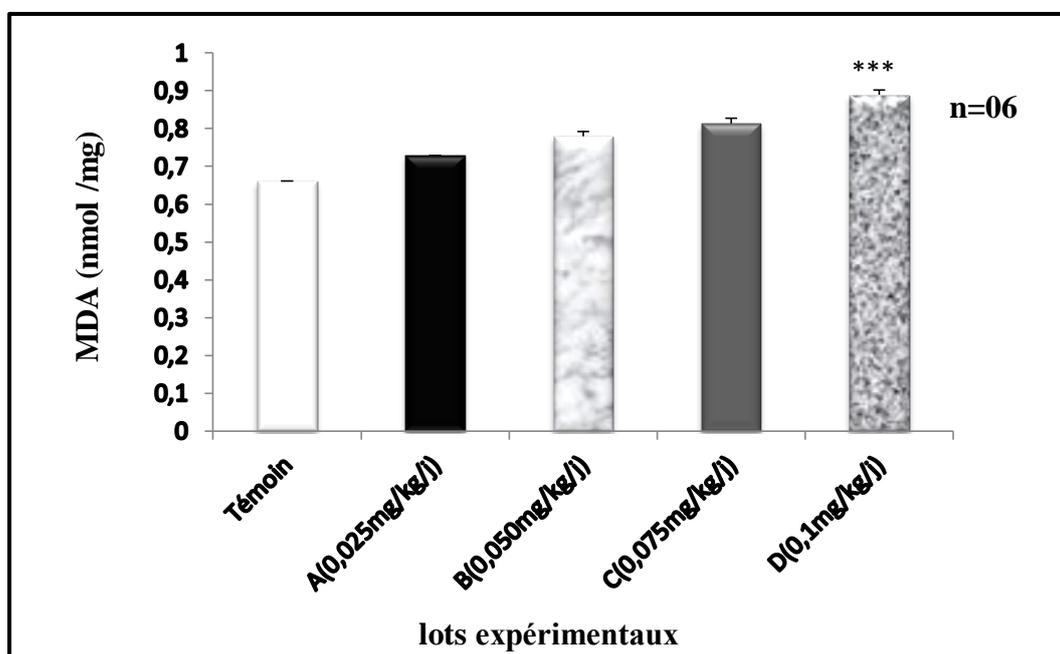


Figure 32. Variation du taux MDA (nmol/mg) dans le foie chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement

2.6. Effets d'Exirel (Cyantraniliprole) sur le statut redox cytosolique dans le cerveau total

A. Glutathion (GSH) cérébrale

Une diminution significative ($p \leq 0,001$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) du taux de GSH cytosolique dans le cerveau total respectivement chez les lots traités par (0.1mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.05mg/kg/j ; 0.025mg/kg/j) d'Exirel quand ils sont comparés au témoin (**tab 16.fig 33**).

Tableau 16. Variation cytosolique de glutathion (GSH) cérébrale après 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
Taux de GSH ($\mu\text{mol/mg}$)	150,553 \pm 1,676	135,04 \pm 4,156*	111,683 \pm 1,160**	101,683 \pm 1,160**	91,683 \pm 1,160***

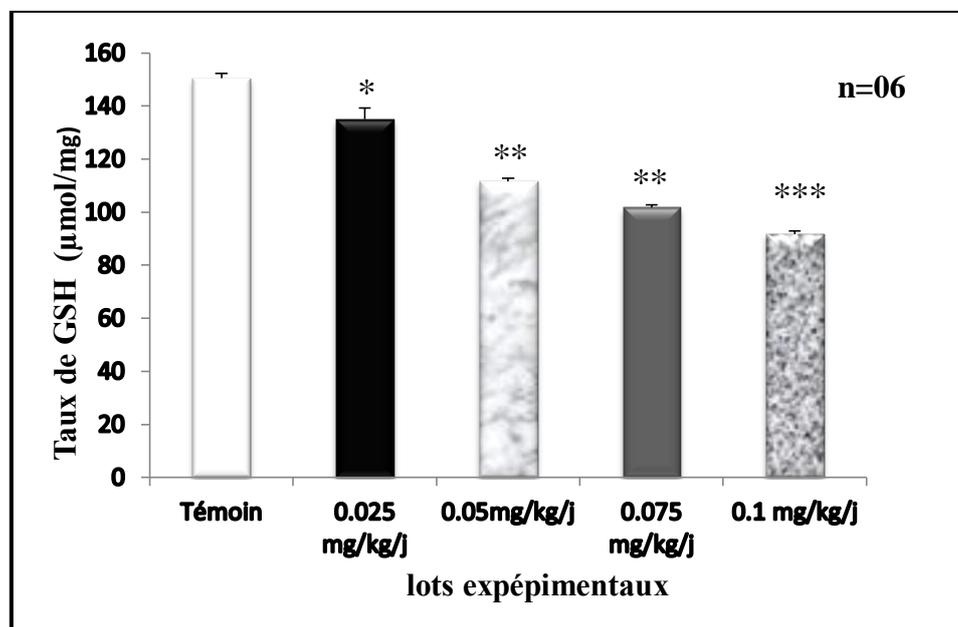


Figure 33 : Changement du taux de GSH cytosolique dans le cerveau (nmol/mg) chez les rats témoins et traités après 90 jours de traitement

B. glutathion peroxydase (GPx) cérébrales

L'analyse statistique des résultats obtenus (**tab.17,fig.34**) après l'évaluation de l'activité cytosolique de GP_x des cellules cérébrales a montré une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez lots traités par les différentes concentrations (0.025mg/kg/j, 0.050mg/kg/j, 0.075mg/kg/j, 0.1mg/kg/j) d'Exirel par rapport les témoins.

Tableau 17. Modification de l'activité enzymatiques de GP_x dans les cellules cérébrales durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
L'activité de GP _x (µmol/min/mg)	0,293 ± 0,014 ***	0,238 ± 0,012 ***	0,238 ± 0,012 ***	0,241 ± 0,012 ***	0,245 ± 0,012 ***

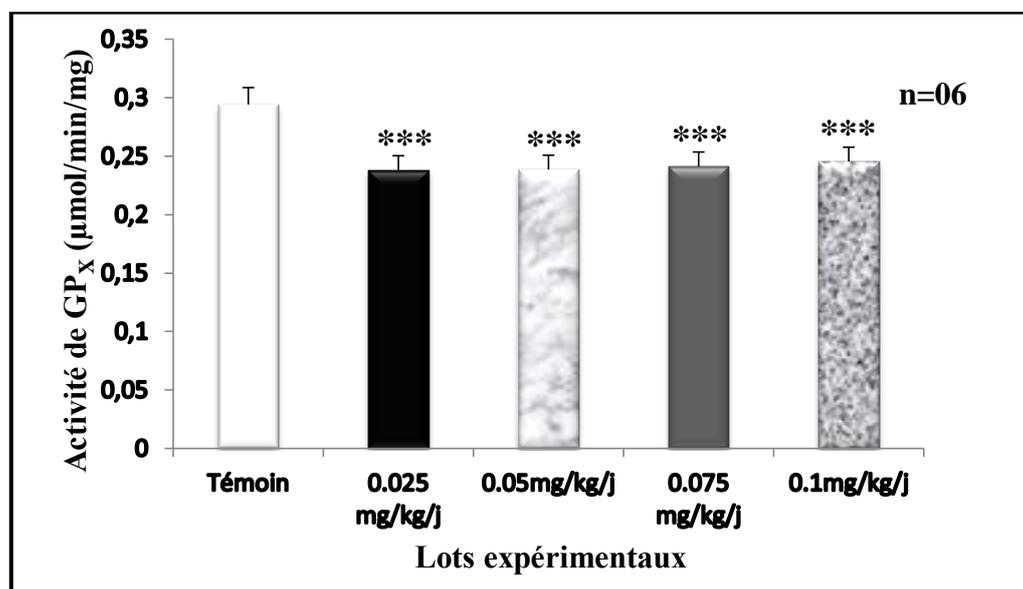


Figure 34. Variations de l'activité enzymatique de GPX (µmol/min/mg) cérébrales chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement ($P \leq 0,001$).

C. Glutathion-S-transférase (GST) cérébrales

Les résultats de l'évaluation de l'activité de GST cytosolique sont représentés dans le **tableau 18** et la **figure 34**. On constate qu'il existe une augmentation significative de cette activité chez les lots traités par 0.025mg/kg/j ($p \leq 0,05$) d'Exirel ; 0.050mg/kg/j, 0.075mg/kg/j ($p \leq 0,01$) d'Exirel ; 0.1mg/kg/j ($p \leq 0,001$) d'Exirel quand ils sont comparés au groupe témoin.

Tableau 18. Changement de l'activité enzymatiques de GST cytosolique durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
L'activité de GST ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$)	0,672 \pm 0,003	0,717 \pm 0,013*	0,762 \pm 0,014**	0,782 \pm 0,014**	0,802 \pm 0,014***

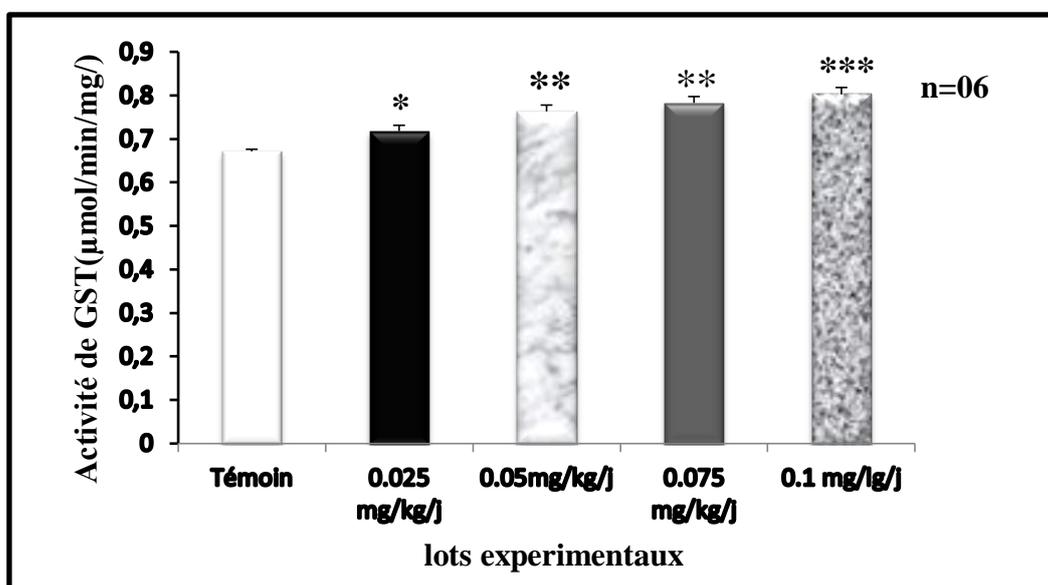


Figure 35. Variation de l'activité enzymatique de GST ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$) cérébrales chez les rats témoins et contaminé par l'Exirel après 3 mois du traitement ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$)

D. Catalase (CAT) cérébrales

Les résultats de l'évaluation de l'activité de catalase dans le cytosol du cerveau total ont montré une diminution significative ($p \leq 0,001$) chez les groupes traités par l'Exirel (0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) comparés au groupe témoin et une diminution significative ($p \leq 0,01$) chez le groupe traité par (0.050mg/kg/j) et on observe une diminution significative ($p \leq 0,05$) chez les groupe traité par (0.025mg/kg/j) d'Exirel par rapport au témoins.

Tableau 19. Variation de l'activité enzymatiques de CAT cytosolique durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
L'activité de CAT ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$)	20,453 \pm 0,130	18,141 \pm 0,089*	15,941 \pm 0,089**	14,941 \pm 0,089***	13,941 \pm 0,089***

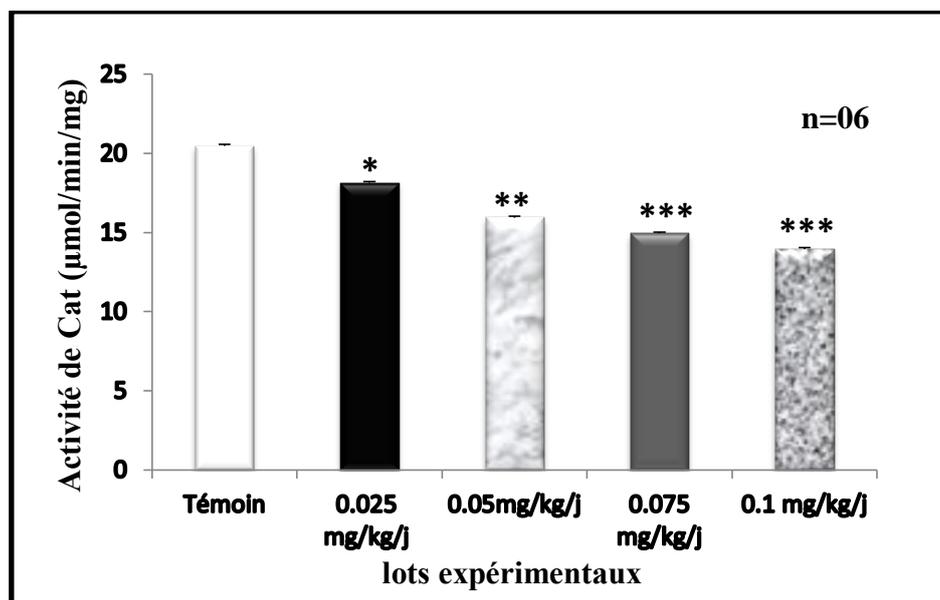


Figure 36. Changement de l'activité enzymatique de CAT cytosolique chez les rats traités et témoins durant 3 mois de traitement

E. Malondialdéhyde (MDA) cérébrales

Les résultats de l'évaluation de taux de MDA dans le cytosol du cerveau montré une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les lots traités par 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j d'Exirel, tandis que les lots traités par 0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j montré une augmentation très significative ($p \leq 0,01$) par rapport le groupe témoin.

Tableau 20. Variation cytosolique de taux de MDA dans le cerveau durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
MDA (nmol/mg)	0,16146 ± 3,1623E-05	0,2288 ± 0,0134**	0,2788 ± 0,0134**	0,3138 ± 0,0134***	0,3888 ± 0,0134***

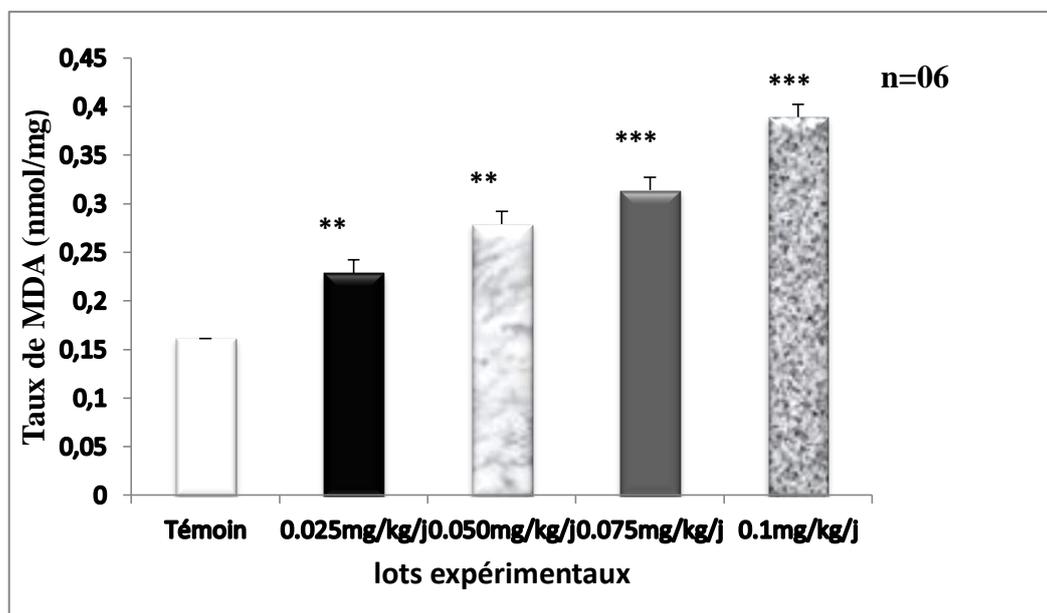


Figure 37. Changement de taux de MDA (nmole/mg) cytosolique dans le cerveau durant 3 mois de traitement

2.7. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cerveau total

L'analyse des valeurs obtenues suite à l'évaluation de l'activité de l'acétylcholinestérase a montré une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) de cette activité dans le cerveau total chez le lot traité par l'Exirel à différentes concentrations (0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) quand ils sont tous comparés au lot témoin (**tab 21.fig 38**).

Tableau 21. Changement de l'activité d'acétylcholinestérase dans le cerveau durant 3 mois de traitement

Lots expérimentaux	Témoin	0.025mg/kg/j	0.050mg/kg/j	0.075mg/kg/j	0.1mg/kg/j
L'activité de l'AchE (nmole/min/mg)	4,586 ± 0,265	3,413 ± 0,2762	3,139 ± 0,2567	3,049 ± 0,2618**	2,723 ± 0,2498*

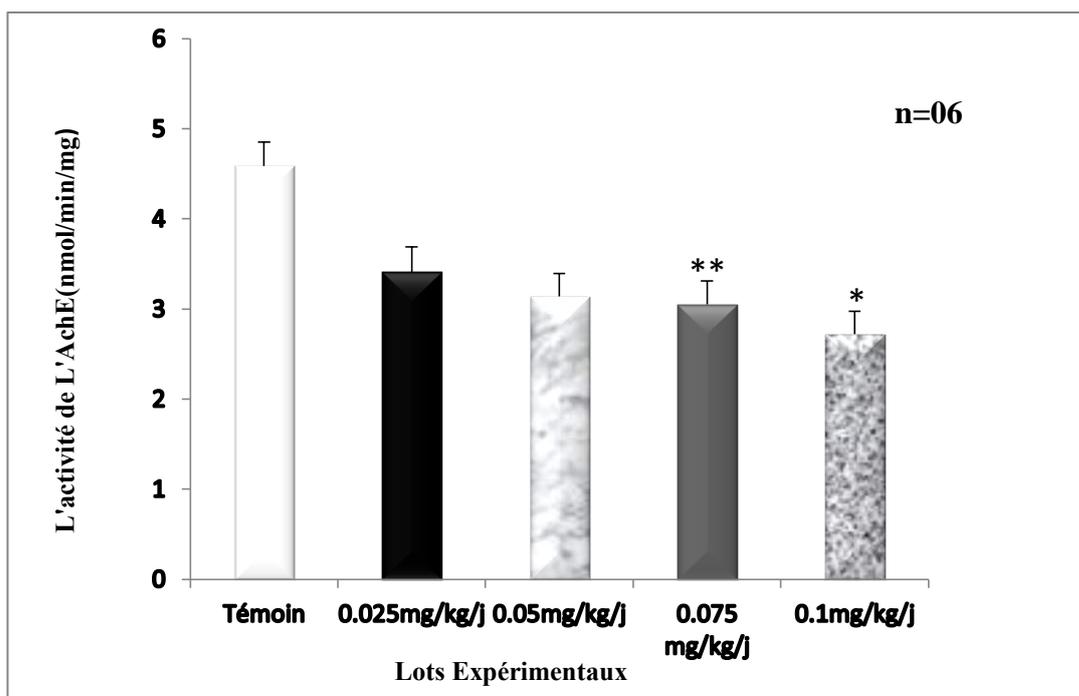


Figure 38. Variations cérébrales de l'activité d'acétylcholinestérase (AChE) dans le cerveau total durant 3 mois.

2.8. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le neurocomportemental chez le rat

A. Test de labyrinthe classique

Les résultats obtenus suite à l'examen de ce test sur les animaux sont illustrés par la figure 39. L'analyse statistique de ces résultats a montré une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du temps d'arrivée (figA) chez les lots traités par les doses (0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) d'Exirel tandis que les autres lots ont montré une augmentation significative ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$) comparés aux rats témoins. et une diminution très hautement et hautement significative de temps d'exploration (figB) chez les lots traités par divers concentrations de l'Exirel par rapport les rats témoins.

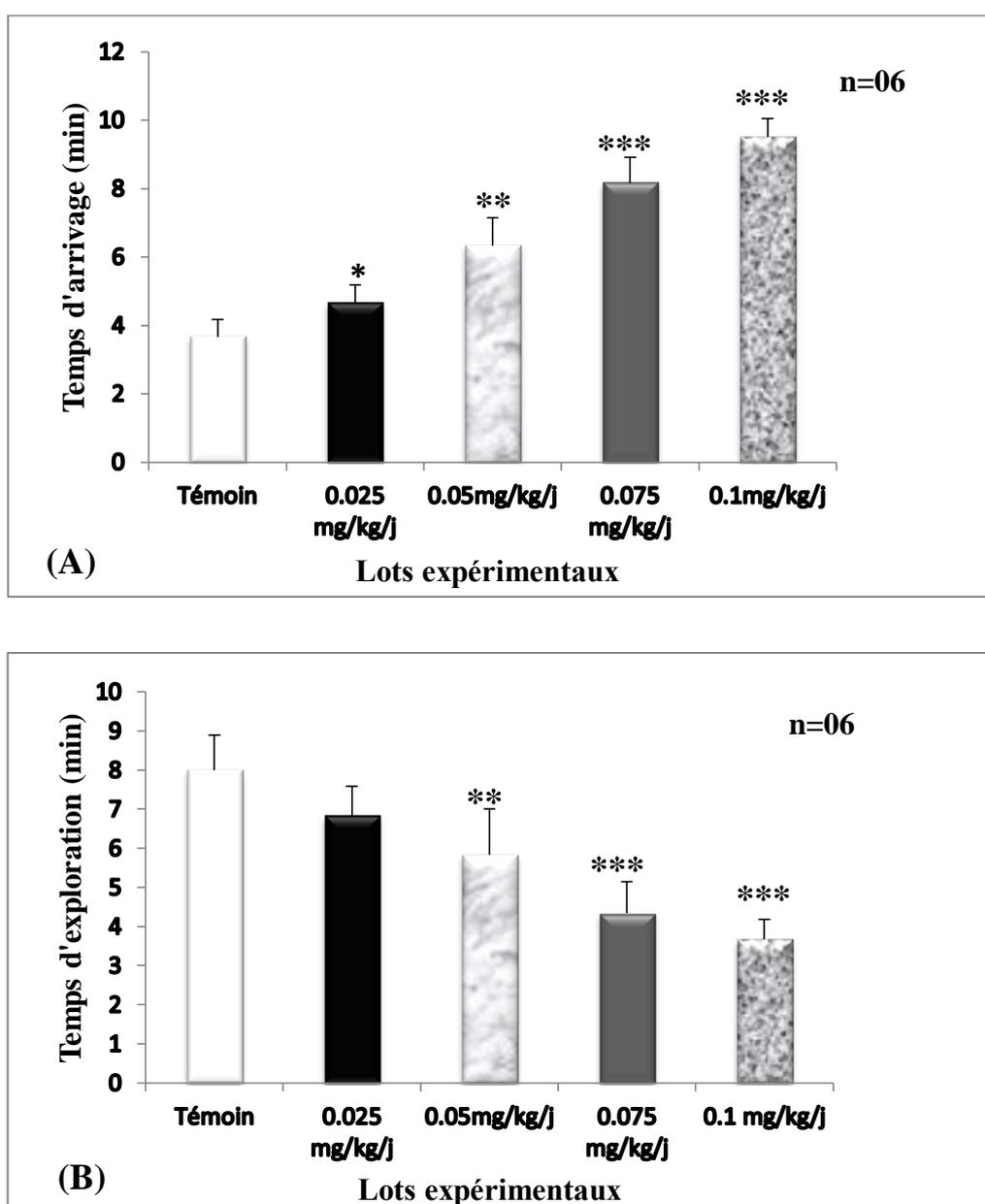


Figure 39. Variation des résultats de test de Labyrinthe Classique chez les groupes de rats traités par le pesticide durant 3 mois.

(A) : Temps d'arrivé au point final dans labyrinthe (B) : Temps d'exploration du milieu de labyrinthe

B. Test de «Open Field »

La figure (41) montré les résultats du test d'Open Field :

- La figure (A.C) présente une diminution significative ($p \leq 0.05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$) du mouvement des rats traités par le pesticide à divers concentrations dans la zone central et le nombre total du mouvement par rapport aux témoins.
- La figure (B.D) présente une augmentation significative ($p \leq 0.05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$) du mouvement des rats traités par le pesticide dans la zone périphérique et le temps d'immobilité des rats traités par différentes concentrations d'Exirel par rapport aux témoins.

C. Test de Reconnaissance d'Objet

Les résultats représenté dans de la figure (40) montrent une diminution très hautement et hautement significative ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$) du temps d'exploration de nouveau objet et le temps d'exploration d'objet familiale chez les rats traités par le pesticide par rapport les rats témoins, tandis que les rats traités ont passés moins du temps à explorer le nouvel objet par rapport l'objet familial.

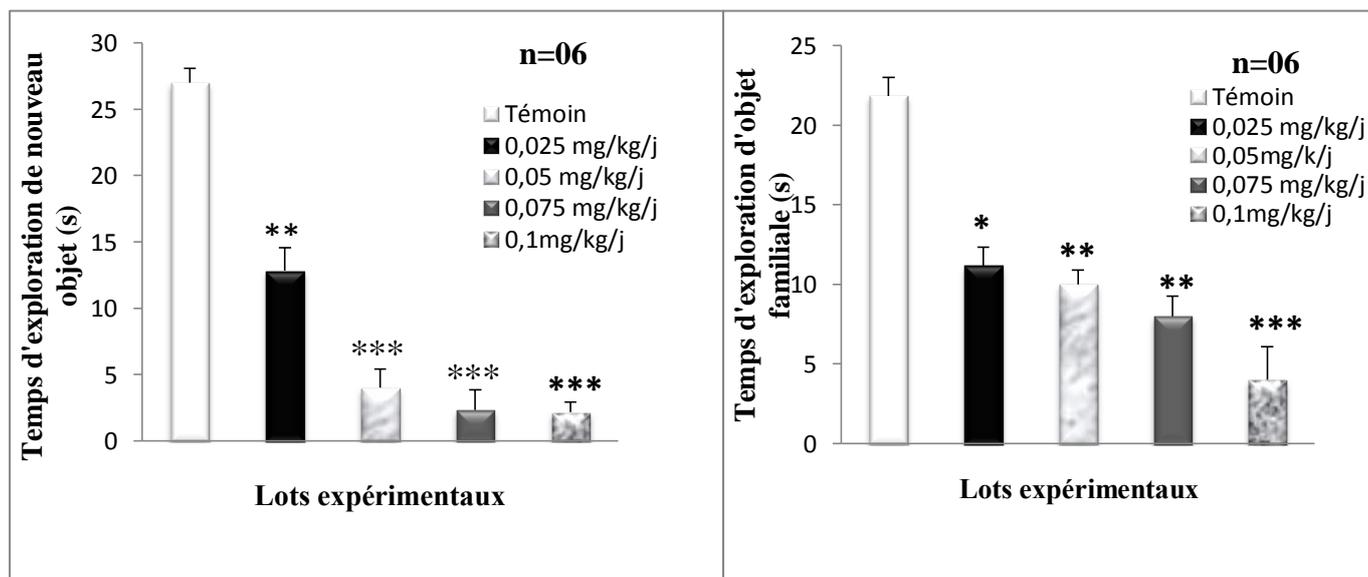


Figure 40: Variation du temps d'exploration de nouvel objet et l'objet familial chez les rats traités et témoins durant 3 mois.

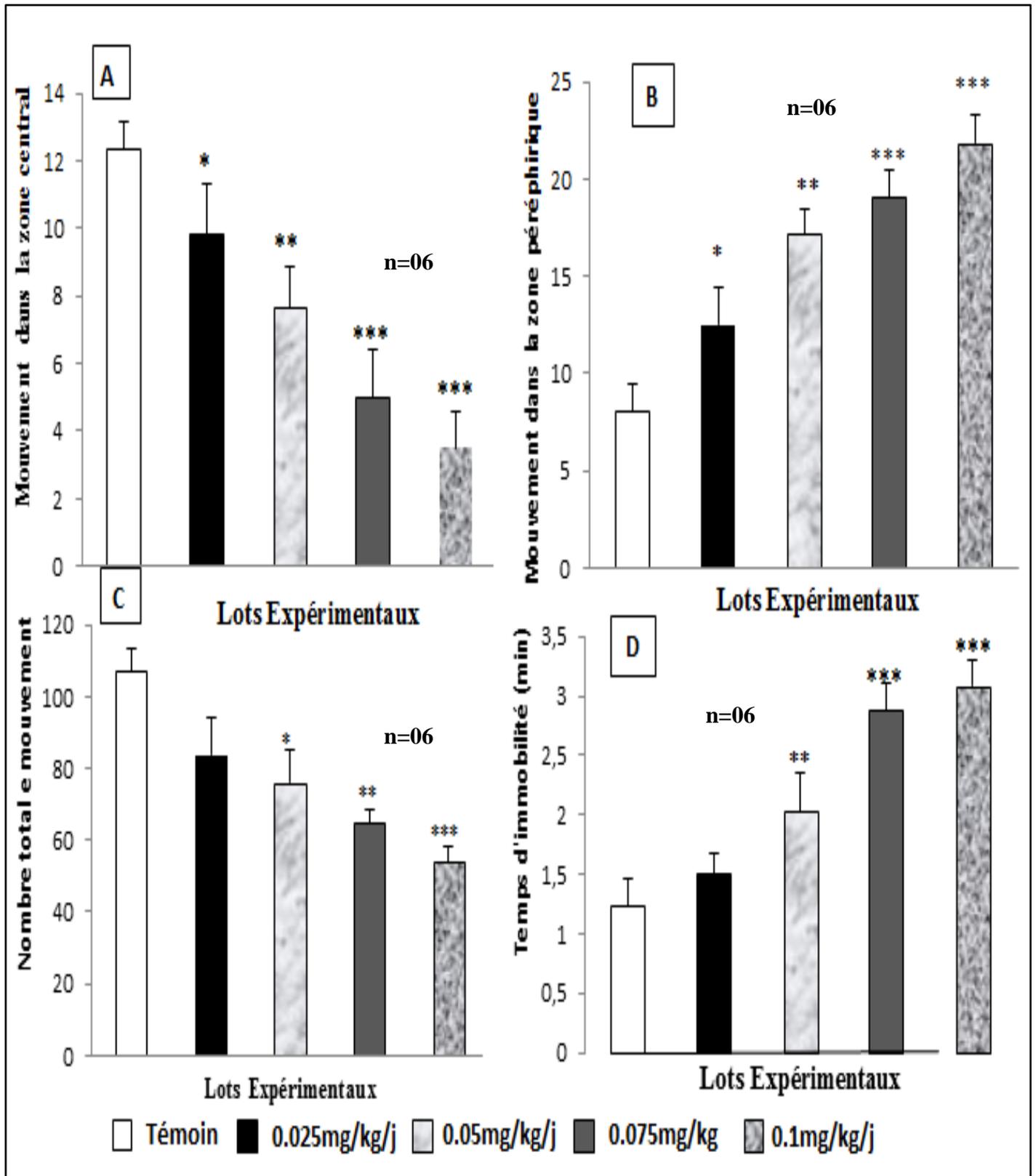


Figure 41. Variation des données du test Open Field chez les rats traités durant 3 mois par le Pesticide. (A) : Mouvement dans la zone central ; (B) : Mouvement dans la zone périphérique ; (C) : Nombre total de mouvement ; (D) : Temps d'immobilité.

2.9. Effets de l'Exirel (cyantraniliprole) sur l'histologie globale du cerveau et foie et les reins

A. Histologie de foie

L'observation des coupes histologiques de foie des rats traités par l'Exirel à divers concentrations (**fig 42**), révèle une modification morphologique des régions hépatiques bien visible par rapport au groupe témoin. L'histologie du foie des rats traités par la concentration (0,025 mg/kg/j) révèle l'absence de signes de toxicité, et d'un foie d'aspect normale avec un parenchyme hépatique sain des espaces portes normaux et ne présente pas d'infiltrations inflammatoires. L'observation microscopique du foie des rats traités par les concentrations (0,050 et 0,075mg/kg/j) à montrer une présence de signes minimales de stase hépatique, avec une congestion des veines Centro-lobulaire et un élargissement modéré des sinusoides. L'observation microscopique du foie des rats traités à une concentration de (0,1mg/kg/j) montre des signes majeurs de stase hépatique qui présente des lobules dont le centre est rouge, avec des trainées congestives unissant les lacunes Centro-lobulaire des lobules voisins. Les sinusoides sont élargies, dilatés et bourrés de très nombreux érythrocytes. Présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire au niveau de la plus part des lames bordant et de quelques espaces porte (lésions d'hépatite), une nécrose hépatocellulaire. Avec Présence de discret foyers de stéatose.

B. Histologie du cerveau total

L'analyse microscopique des coupes histologiques effectuées au niveau du cerveau a montré une structure normale chez les rats témoins et du groupe traité par l'Exirel à dose (0.025mg/kg/j) (Figure A et B). En revanche, une altération histologique du nombre des cellules cérébrales a été observée sur les coupes histologiques du cerveau de rats traités à différentes doses (0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) durant 90 jours (Figures C, D ; E) par rapport aux rats témoins. Ces altérations des cellules affectent la fonction des neurones et peuvent contribuer à une totale déstructuration tissulaire de cet organe.

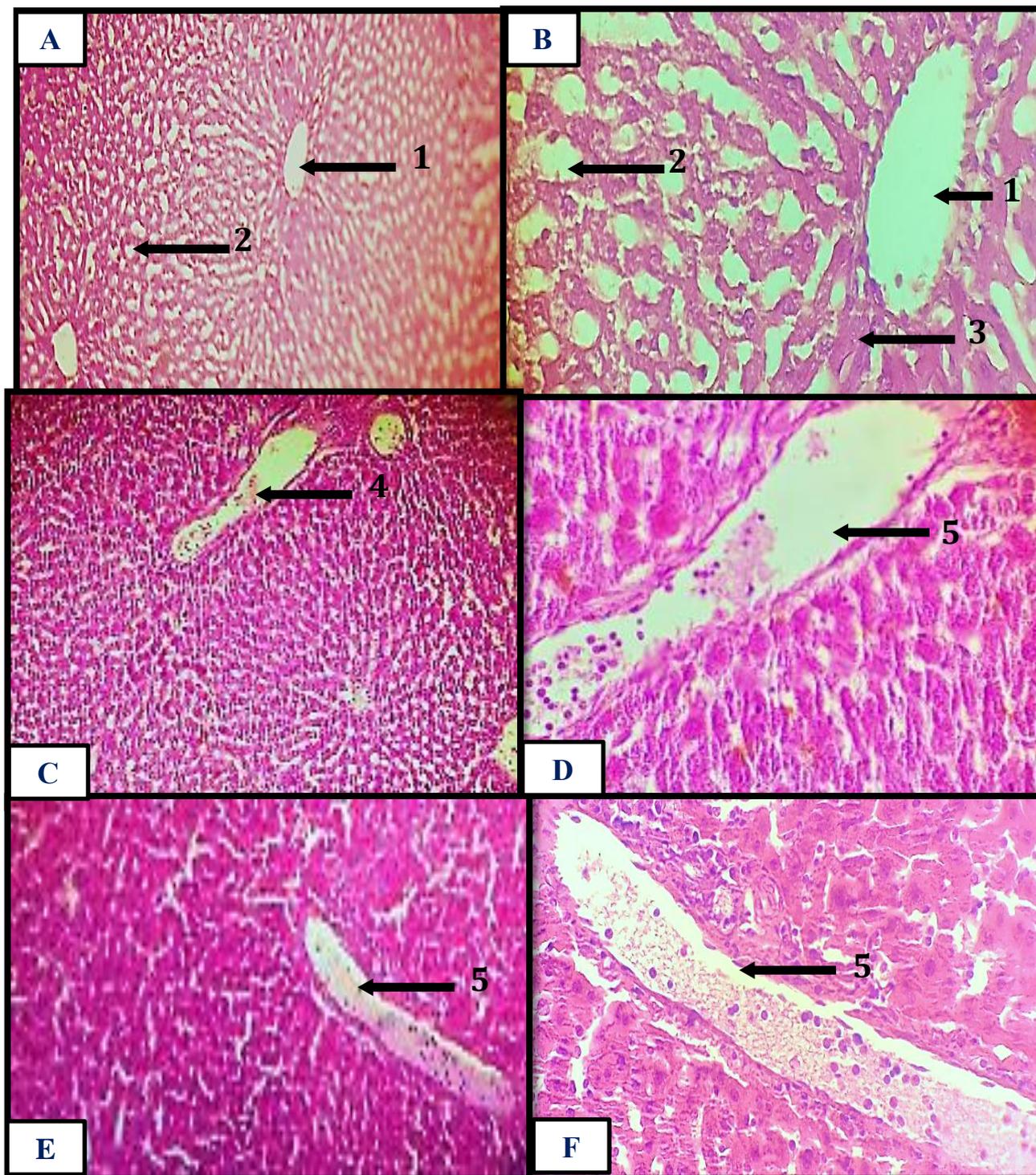


Figure 42. Coupes histologiques (X10, X40) dans le foie des rats témoins et traités par l'Exirel après 3 mois de traitement. **A et B** : Témoin et traité (0.025mg/kg/j) ; **C, D, E, F** : rats traité (0.05mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j et 0.1mg/kg/j) (1) : Veine Centro-lobulaire ; (2) : Sinusoïde; (3) : Cellules de Kupffer. ; (4) : sinusoïde dilatée bourrée par des érythrocytes (congestion minimale) ; (5) sinusoïde dilatée bourrée par des érythrocytes (congestion majeure).

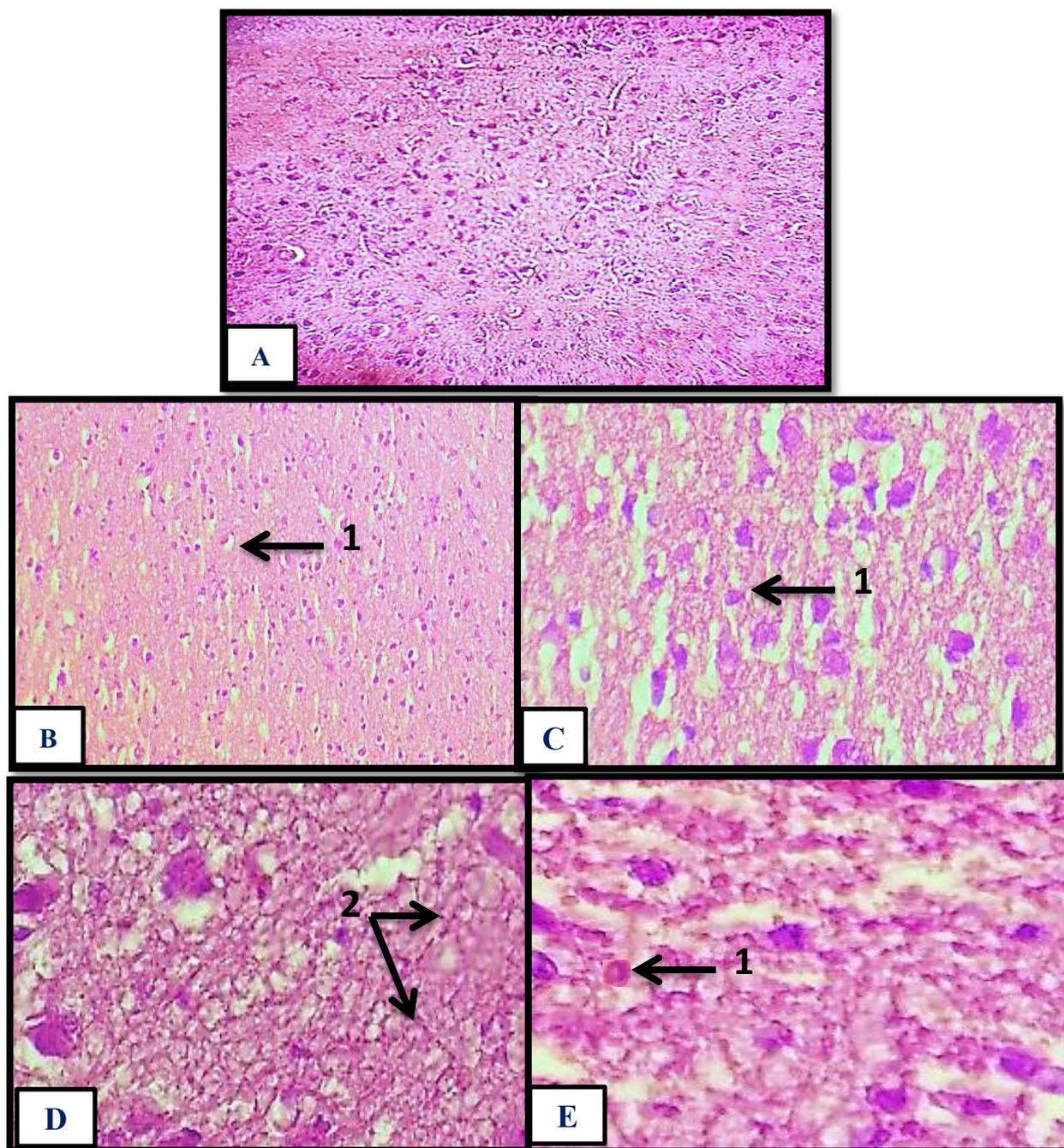


Figure 43. Coupes histologiques (x10, x40) dans le cerveau après l'administration orale de l'Exirel (Cyantraniliprole) à différentes doses (0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j).(A) : Témoin, (B) : traité par Exirel 0.025mg/kg/j, (C) : traité par Exirel 0.050mg/kg/j, (D): traité par Exirel 0.075mg/kg/j, (E) : traité par Exirel 0.1mg/kg/j.

(1) : Cellule gliales. ; (2) : Fibres nerveuses.

C. Histologie du Rein

L'examen microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau du Rein a montré une structure normale chez les rats témoins et du groupes traités par l'Exirel à différentes concentrations (0.025mg/kg/j ; 0.05mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j), l'architecture du cortex rénal est normale. de glomérules uniformes avec membrane bien définie. Tandis que les animaux traités par 0.1mg/kg/j d'Exirel montrent modification structurale des reins qui traduit par la présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et un glomérule de morphologie anormale et un élargissement des tubes rénaux (**Figure 44**).

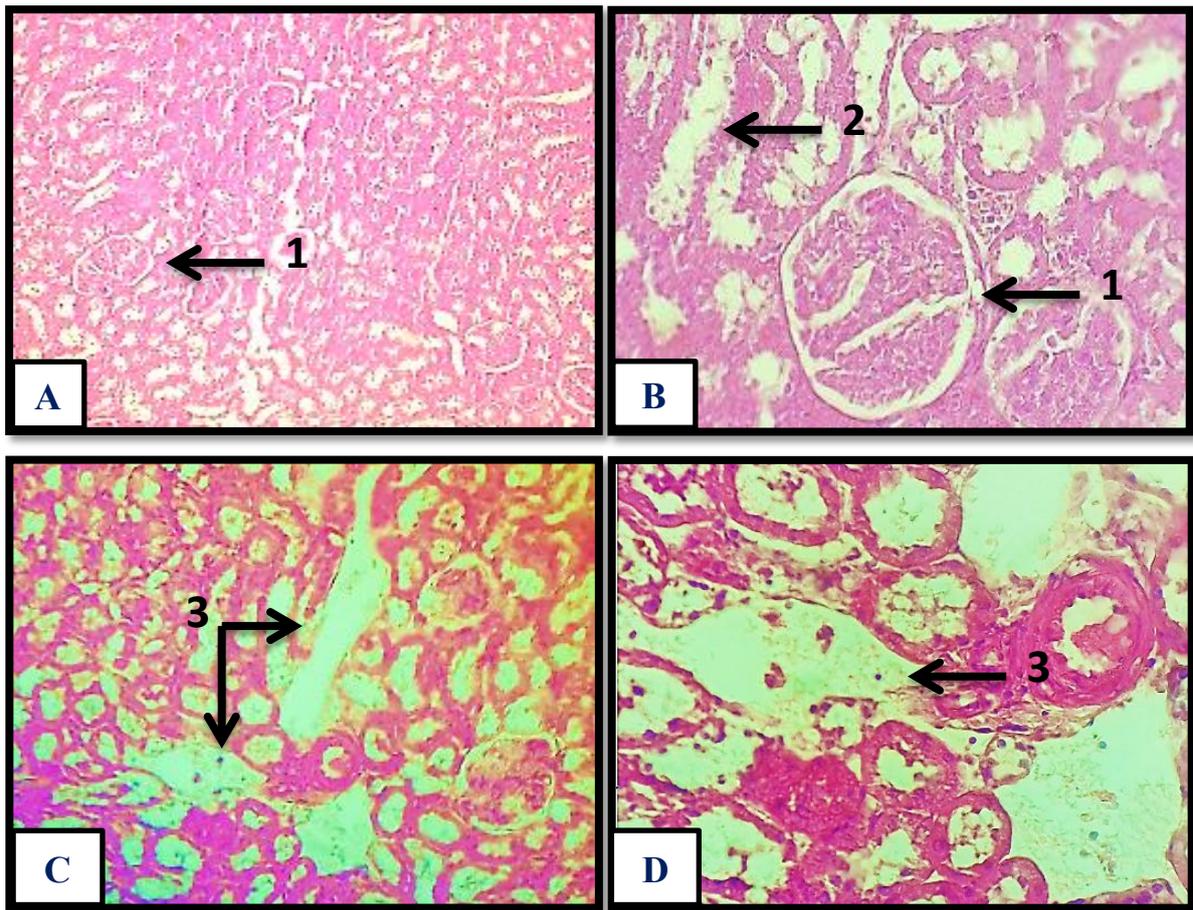


Figure 44. Coupes histologiques (x10, x40) du rein après l'administration orale de l'Exirel (Cyantraniliprole) à différentes doses. (A) (B) :Témoin et traité par Exirel 0.025mg/kg/j ;0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; (C) (D) : traité par Exirel 0.1mg/kg/j.

(1): Glomérule. ; (2) : Tubes rénaux ; (3) : Discret élargissement des tubes rénaux.

3. Discussion

Les humains sont constamment exposés à de nombreux produits chimiques provenant de diverses sources notamment l'eau, l'air, les aliments etc., qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé à de faibles doses (Docea et al., 2018; Ghasemnejad-Berenji et al., 2021). Les pesticides sont considérés comme des produits de risque pour la santé, et les vecteurs pour les maladies humaines ou animales, à partir de l'augmentation de la production de radicaux libres qui s'accumulent en outre dans la cellule, par l'altération des mécanismes de défense antioxydants (Possamai et al., 2007). Parmi les insecticides développés au cours des dernières années, les insecticides diamides, sont devenus le quatrième plus couramment utilisé dans le monde et peuvent produire un certain toxique au niveau du cerveau, foie, rein, et d'autres organes par la production des radicaux libres (Sparks & Nauen, 2015; Qiao et al., 2019). Dans cette étude, nous avons évalué l'effet neurotoxique sur le cerveau total, l'effet hépatotoxique et hématologique d'un nouvel polluant de l'environnement chez le rat exposé subchroniquement à des faibles doses plus réalistes de l'Exirel (Cyantraniliprole), les études précédentes sont très rares sur ce pesticide, nous sommes intéressés dans cette étude de sa toxicité au niveau des paramètres mentionnés ci-dessus.

3.1. Impact de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le Poids Relatif des organes (Foie, Cerveau, Rein)

Les résultats de l'analyse de poids relatif du foie (PRf) suggèrent que l'administration de l'Exirel (cyantraniliprole) à quatre concentrations (0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) provoque une augmentation non significative chez les rats traités par l'Exirel au dose (0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j) rapportés aux rats témoins. Cette augmentation modérée peut être traduite par l'accumulation de ce pesticide dans le foie et les autres organes (Messarah et al., 2013). Selon Alarcán et al., 2021 l'administration de résidus de pesticides de cinq niveaux de dose dans les denrées alimentaires l'imazalil (IMZ), le thiaclopride (THI) et la clothianidine (CTD) par gavage oral de 28 jours chez les rats Wistar provoque une hypertrophie hépatocellulaire, ceci est en accord avec l'observation d'une hypertrophie du foie suite à une exposition à IMZ, THI et CTD, comme induction médiée par les récepteurs nucléaires d'enzymes métaboliques provoque une augmentation de la concentration endoplasmique réticulum, peroxyosomes et/ou mitochondrie.

Dans des études antérieures (Fetoui et al., 2008; Tayeb et al., 2010) montrer que l'augmentation significative du poids relatif du foie peut être due à un œdème dans les tissus

était liée à l'induction enzymatique de cytochrome-P450. Une autre littérature, a indiqué que cette augmentation du poids du foie peut être attribuée à l'augmentation des demandes accrues de détoxification des composés toxiques (**BENBOUZID H, 2012**). Nous avons testé les paramètres sériques biochimiques et l'évaluation de l'état histo-pathologique nous a révélé que les taux anormaux des paramètres sanguins et des transaminases signe d'une inflammation et nécrose des hépatocytes, tandis que les autres lots traités ont montré que aucun changement du poids relatif du foie par rapport les témoins.

En ce qui concerne le poids relatif du cerveau (PRc), le traitement des rats par le pesticide Exirel (cyantraniliprole) aux doses différentes (0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) induit une augmentation non significative de poids relatif du cerveau, cette augmentation sont accord par (**Amamra W, 2015**) aussi ces résultats vont dans les sens opposés que ceux des travaux de (**Gasmi S, 2018**) a constaté que l'exposition des rats au l'acétamipride provoque une augmentation très hautement significative de poids relatif du cerveau (0,05 %) due à des nombreux troubles du stress. les travaux de (**Husain et al., 1996; Aloizou et al., 2020**) trouvé une augmentation de poids dans le cerveau, l'hippocampe et le cortex frontal chez les rats après l'exposition des divers pesticides Hexaconazole et chlorothalonil+azoxystrobine

. D'autres part les résultats de notre étude révèlent que l'Exirel provoque des troubles neurocomportemental et un états de stress traduit par l'estimation des bio marqueurs de stress oxydatif.

Les reins réaliser deux fonctions importantes, d'abord ils excrètent la plupart des produits finaux du corps métabolisme, autre part, ils contrôlent les concentrations de la plupart des constituants des fluides corporel c'est un organe cible pour les xénobiotiques tels que les pesticides arrivée dans l'animal système interne de l'environnement externe (**Bassey et al., 2014; Refaie et al., 2014**). L'analyses des résultats obtenus montrent un diminution non significative de poids relatif du rein (PRr) des rats traités par le pesticide dans tous les lots au comparé le témoin, cette diminution expliqué par lésion histologique observée dans les coupes des reins traités par l'Exirel. Ces résultats vont dans le sens opposé que ceux des travaux de (**Amamra, 2015**) qui montré le traitement des rats par le diazinon induit une augmentation non significative de poids relatif du reins (PRf) par rapport les rats témoins.

Craig et al., 2015 ont précédemment démontré que les modifications du poids relatif du reins (bons indicateurs de lésions rénales) sont corrélées aux modifications histopathologiques rénales et sont donc approprié pour l'identification des lésions rénales. D'autres part **Zafar & Naeem-ul-Hassan Naqvi, 2010** ont proposé que l'augmentation du poids relatif des reins (hypertrophie) pourrait être due à une augmentation dans le taux de synthèse des protéines et/ou la diminution de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire rénale qui se produisent tôt après l'exposition des produits chimique avant l'apparition de changements structurels typiques dans les reins.

3.2. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur les paramètres biochimiques au niveau hépatique

L'intoxication par les pesticides peut perturber le fonctionnement normal des cellules, entraînant des modifications des mécanismes biochimiques fondamentaux. D'après les résultats de ce travail, l'exposition des rats au pesticide a provoqué un effet perturbateur du métabolisme général des cellules hépatiques. L'augmentation du taux de protéine hépatique après l'exposition chroniques des rats par l'Exirel Ces résultats sont confirmés par **(Benbouzid, 2012; Rouabhi et al., 2015; Gasmi et al., 2017)** qui ont mis en évidence une corrélation entre la perturbation du taux de protéines totales et la toxicité par les xénobiotiques. Cet effet est expliqué d'une part l'induction enzymatique contre les conséquences de l'Exirel et d'autre part stimulent la synthèse des protéines de stress où ils peuvent interagir avec les groupes thiol (-SH) des protéines hépatiques et réduit le métabolisme de ces substances avec le phénomène de bioactivation/biotransformation. Des observations différente ont été enregistrées avec d'autre pesticide le chlorantraniliprole à des concentrations sublétales chez les poissons, pendant les périodes d'exposition les niveaux de protéines totales ont significativement diminué dans le foie par rapport aux poissons témoins expliquer par la dégradation de ces protéines due au stress pesticide sévère **(Nagaraju et al., 2018)**.

Ce qui concerne le taux des lipides hépatiques on a trouvé dans notre étude une diminution significative ($p \leq 0.01$; $p \leq 0.001$) chez les lots traités par les concentrations de l'Exirel (cyantraniliprole) de manière dose-Effet cette dimunition peut signalé par la dégradation des lipides hépatiques par l'activation de la peroxydation lipidique, cette voie stimulée par des radicaux libres en cas de stress oxydative générée par l'Exirel.

La littérature actuelle associée les effets des insecticides sur les fonctions hépatiques en particulier sur le métabolisme hépatique des lipides a été revue, l'exposition à certains insecticides peut interrompre le métabolisme des lipides hépatiques et induire une peroxydation lipidique hépatique et un stress oxydatif ces résultats confirmés par les travaux de **(Yang & Park, 2018)**. Résultats similaires également rapportés par **(Lal & Singh, 1987)** ont révélé une diminution des lipides hépatiques après un traitement par γ BHC (organochlorés) et le malathion (organophosphorés), **Nagaraju et al., 2018** ont enregistré une diminution de la teneur en lipides chez les poissons serpent après l'exposition par l'insecticide chlorantraniliprole cette diminution de la teneur en lipides dans les tissus du foie augmentait avec le temps d'exposition. La baisse des taux de lipides expliquée que les lipides pourraient avoir été dirigés pour la production d'énergie pour d'autres fonctions métaboliques dans lesquelles ces produits jouent un rôle clé dans les conditions de stress toxique, d'autres part **Rouabhi et al., 2015** expliquée cette diminution par la dégradation de la graisse du foie par l'activation des lipides peroxydation, cette voie induit par les radicaux libres où l'oxydation stress généré par les xénobiotiques. Notre résultats a été confirmé par le taux élevé du MDA dans le foie (augmentation très hautement significative).

3.3. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur certains biomarqueurs de la fonction hépatique

Le foie est un organe cible des xénobiotiques et qui joue un rôle dans le processus de détoxification. Son détérioration et son dysfonctionnement provoquent une hépatotoxicité et causent des complications qui peuvent affecter la santé. La modification des paramètres biochimiques due aux xénobiotiques représente un important indice et peut constituer un outil de diagnostic dans les études toxicologiques **(Feki et al., 2021)**. L'exposition des rats au l'Exirel (cyantraniliprole) à différentes concentrations (0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) de poids corporel par voie orale pendant 90 jours provoquée une perturbation au niveau des paramètres biochimiques.

L'analyse de nos résultats montre une augmentation très hautement significative de la concentration sérique du glucose chez les rats traités par l'Exirel. D'autres études ont montré également l'augmentation de glucose après l'exposition par d'autres pesticides **(Chabane et al., 2020; Chiali et al., 2013)** ont montré que cette augmentation de glucose d'une part une perturbation de métabolisme des glucides en raison d'une dégradation accrue des glycogène hépatique par des augmentations des hormones glucagon, et/ou réduction de l'activité de l'insuline.

D'autre part l'augmentation du catabolisme hépatique du glycogène et l'utilisation réduite du glucose aussi à une altération de la fonction tissulaire. (**Khaldoun-Oularbi et al., 2017**) a mentionné que l'exposition à une dose élevée de thiaméthoxame chez les rats produit taux de glucose significativement élevés qui perturbé la régulation du glucose par l'activité hyperglycémique.

Les transaminases AST et ALT, PAL dans le sérum reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Lorsque le foie est endommagé pour diverses raisons incluant les nécroses cellulaires hépatiques, l'hépatite, les cirrhoses et l'hépatotoxicité, ces enzymes sont libérées dans le sang circulant le plus souvent avant l'apparition de signes cliniques et sont utilisées comme des indicateurs des dommages cellulaires (**Amamra, 2015; Feki et al., 2021**).

Nos résultats montrent une augmentation de l'activité enzymatique des transaminases (augmentation très hautement significative pour TGO et augmentation hautement significative pour TGP) et le PAL chez les rats traités par l'Exirel (cyantraniliprole) à différents concentrations. L'élévation de l'activité des transaminases dans le sang a été considéré comme un indicateur des lésions tissulaires. Les résidu de pesticide peuvent induit altération hépatocellulaire qui peut libérer des enzymes intracellulaires plus importantes dans le sang que les niveaux normaux ces résultats a été confirmé par (**Ayi-Fanou, 2018**). Les résultats similaires ont été trouvés par (**Amjad et al., 2018; Aroonvilairat et al., 2015; Chiali et al., 2013; Neghab et al., 2018**) qui montré une changements dans le sérum des activités enzymatiques de ces enzymes suite à l'exposition aux divers pesticides. (**Banaee et al., 2011**) ont rapporté des niveaux accrus d'AST et d'ALT suivis de l'exposition truite arc-en-ciel au diazinon dans le foie cette augmentation expliqué par L'élévation des niveaux intracellulaires de ROS peut conduire à une peroxydation lipidique entraînant une augmentation de la perméabilité de la membrane des cellules hépatiques. En conséquence, les enzymes hépatiques, y compris l'AST et l'ALT, sont libérées dans le plasma.

La phosphatase alcaline (ALP) est une enzyme existe dans différents tissus corporels dans le foie, est produite par les cellules tapissant les petites voies biliaires (**Banaee et al., 2011**). L'analyse de nos résultats, montrent que l'administration de l'Exirel provoque une augmentation significative de l'activité de ALP chez les rats traités au dose 0.1mg/kg/j par rapport les rats témoins, l'augmentation de l'activité de l'ALP dans le plasma sanguin peut être liée à des lésions et un dysfonctionnement des tissus hépatiques dus à la toxicité des pesticides ces résultats sont confirmés par (**Benzidane, 2012; Tayeb et al., 2010; Karami-Messarah et al., 2013; Mohajeri et al., 2017; Sevim et al., 2021**).

Le rein est un organe qui assure trois fonctions principales l'excrétion de déchets du métabolisme, le maintien du volume et de la composition du liquide extracellulaire et la synthèse hormonale (**Zabre, 2013**). De nombreux pesticides peuvent induire des effets toxiques et nocifs sur les tissus rénaux et le rein l'un des organes cibles atteints par les xénobiotiques notamment les polluants environnementaux (**Elzoghby et al., 2014**). Aussi, les taux plasmatiques d'urée et de créatinine sont des paramètres de la fonction rénale altérés par les pesticides confirment les dommages rénaux.

Nos résultats montrent que l'administration de l'Exirel provoque une augmentation significative de taux sérique d'urée et de créatinine par rapport à un groupe témoin ce résultat est en accord (**Elzoghby et al., 2014**) ont aussi montré l'augmentation de taux sérique d'urée et de créatinine suite à l'exposition au malathion Cette élévation peut être due à des lésions rénales causées par les pesticides et l'urée est le produit final du catabolisme des protéines. Donc le corps reflète un dysfonctionnement rénal et causé par une dégradation accrue des tissus ou une altération de l'excrétion. **Arfat et al., 2014** mentionne que après l'exposition des rats par l'imidaclopride (insecticide de type néonicotinoïde) provoque une augmentation de taux sérique de créatinine dans le groupe expérimental par rapport aux animaux témoins et l'augmentation est liée à l'insuffisance rénale, aussi la créatinine sérique détermine le taux de filtration glomérulaire (DFG) de manière incorrecte dans l'insuffisance rénale. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études antérieures (**Chiali et al., 2013; Ayi-Fanou, 2018**). D'autre part **Kammoun et al., 2019** montrent que l'augmentation des taux plasmatiques de créatinine et d'urée indique une baisse du taux de filtration glomérulaire et par conséquent un dysfonctionnement rénal c'est après l'exposition des animaux au l'insecticide thiaclopride.

3.4. Effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le statut redox dans le cerveau et le foie

La toxicité des pesticides et des produits chimiques environnementaux est connue pour leur capacité à induire des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui jouent un rôle important dans l'induction d'un stress oxydatif entraînant un déséquilibre entre les ROS et les systèmes antioxydants en faveur des ROS (Belaid & Sbartaï, 2021). Le stress oxydatif est la source des maladies chroniques et la conséquence de la présence trop importante des radicaux libres dans le corps. Des découvertes récentes suggèrent que les symptômes toxiques induits par certains pesticides, qui sont à l'origine de l'accumulation de produits de peroxydation lipidique et causé des dommages dans certains les composants de la membrane cellulaire, en particulier dans le foie, les reins, le cerveau, pourraient être associés à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (Erdemli et al., 2020).

Malgré le mode d'action spécifique, il a été démontré que les pesticides diamides anthraniliques provoquent une toxicité lorsqu'ils s'accumulent dans les organes du corps chez les mammifères. D'après les résultats obtenus de cette étude, l'exposition des animaux au pesticide présente un déséquilibre du statut redox tant cytosolique dans le cerveau et le foie en cause le stress oxydatif défini par une baisse de la capacité antioxydante. Ces résultats sont en accord avec les travaux chez les animaux exposés aux plusieurs pesticides tels que les néonicotinoïdes (Devan et al., 2015; Ngoula et al., 2018) ; les organophosphorés (Pourbabaki et al., 2020) ; les pyréthrinoïdes (Sajjad et al., 2019; Kong et al., 2021) ont montré la stimulation des enzymes antioxydantes GSH, GPX, CAT et non enzymatiques GSH, MDA et l'induction de la peroxydation lipidique. Le GSH est un tripeptide contenant une cystéine dans sa structure qui peut éliminer directement les radicaux libres ou agir comme substrat pour la glutathion S-transférase lors de la détoxification du peroxyde d'hydrogène, de l'hydroperoxyde lipidique et des composés électrophiles et connu pour être un élément de la première ligne de défense contre le stress, certains des rôles importants du glutathion sont la réduction ou l'inactivation des ROS dans la formation de disulfure de glutathion (GSSG) et la conjugaison du glutathion réduit (GSH) pour l'élimination des xénobiotiques (Gasmi et al., 2016; Marzban et al., 2020). Les résultats obtenus de l'évaluation des niveaux du GSH tant dans le cytosol après l'exposition chronique des animaux au pesticide, ont présenté une diminution significative dans les organes ; foie et cerveau du rat.

D'autre part, la diminution de la teneur en GSH dans le foie des rats traités par l'Exirel au dose 0.1mg/kg/j de poids corporel démontre les conditions oxydantes dans les tissu causé par l'Exirel, le foie est identifié comme un organe générateur de GSH qui travaille sur la protection contre le dysfonctionnement hépatique par deux manières : en tant que substrat de GPx, le GSH sert à réduire une grande variété d'hydroperoxydes avant qu'ils n'attaquent les lipides insaturés ou ne convertissent les hydroperoxydes lipidiques déjà formés en les composés hydroxy ; aussi en tant que substrat de la glutathion-S-transférase, il permet au foie de détoxifier les composés étrangers ou leurs métabolites et d'excréter les produits, de préférence dans la bile (**Mishra & Srivastava, 2015**). En outre après l'exposition les rats par diazinon en provoque une diminution des niveaux du GSH dans le foie peut être s'expliquer soit par une forte Utilisation du GSH pour la conjugaison et/ou par le participation du GSH en tant qu'antioxydant dans la neutralisation radicaux libres généré par le pesticide (**Messarah et al., 2013**). Ces résultats ont été corrélés avec les recherches précédents qui travaillé avec d'autres pesticides (**Verma et al., 2007; Astiz et al., 2009; Ojha & Srivastava, 2012; Adeyemi, 2021**).

Dans le cerveau, le taux du GSH encéphalique a diminué de manière dose-effet et significative ($p \leq 0,001$) chez les rats traités par Exirel (0,025 mg/kg/j, 0,05 mg/kg/j, 0,075 mg/kg/j, 0,1 mg/kg /d) par rapport aux témoins pendant 90 jours de traitement. Ces résultats sont cohérents avec des recherches antérieurs (**Mohammadzadeh et al., 2018; Abdel-Daim et al., 2020a; Ahmed et al., 2021**) qui a trouvé une diminution des taux de GSH dans le cerveau des rats par différents pesticides (Malathion et Deltaméthrine). La diminution en raison de l'augmentation des superoxydes et des radicaux libres. Les résultats d'une étude sur la toxicité de l'insecticide acétamipride chez des rats mâles albinos ont montré une diminution significative du GSH dans le cerveau en raison de niveaux élevés de superoxyde et de radicaux libres (le GSH est converti en GSSG) (glutathion oxydé) (**Gasmi et al., 2016**). Une autre étude a montré que le glutathion et le travail enzymatique liés au glutathion en combinaison pour capturer les radicaux libres tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et/ou neutraliser leur effet oxydant toxique, Une fois que le stress oxydant chronique a attaqué certains tissus, comme proposé dans la toxicité par les pesticides, ce provoquerait des changements de tampon en augmentant considérablement les niveaux de GSSG en raison de l'incapacité des cellules à restaurer efficacement le GSSG en GSH comme d'habitude. Ainsi, le ratio GSH/GSSG diminuerait également (**Ncir et al., 2020; Jusup et al., 2021**).

La première ligne de défense contre le stress oxydatif est constituée des enzymes antioxydants GPx, CAT qui transforme les anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène puis en eau et oxygène moléculaire (Yonar, 2018). L'analyse des résultats montrent une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'activité enzymatique de GPx dans les organes ; foie et le cerveau après l'exposition au l'Exirel dans tous les doses chez les rats pendant 3mois cette diminution pourrait être une conséquence de la effet de la génération de ROS induite par l'Exirel sur les enzymes dans le foie. La première réponse à la production de radicaux libres est l'augmentation des niveaux d'enzymes antioxydants pour éliminer les ROS, mais lorsque les agents stressants persistent, une diminution du niveau d'enzymes a été signalée ces résultats sont accord avec l'étude de (Gabbianelli et al., 2013) ont montré une diminution de l'activité enzymatique de GPx dans le foie après l'exposition par perméthrine. (Chabane et al., 2020) ont rapporté que la baisse de l'activité enzymatique de GPx hépatique à cause de l'inhibition directe des enzymes par méthomyl (insecticide de la famille des carbamates), et/ou déplétion des substrats enzymatiques et la régulation négative de la transcription et les processus de traduction, il a également été ont signalé que les niveaux d'antioxydants réduit observés lors d'une exposition prolongée aux pesticides sont dus à leur utilisation continue pour le nettoyage des ROS. Ce résultats sont accord avec d'autres recherche récente sur plusieurs pesticides (Khan, 2006; Ozden et al., 2013; Aroonvilairat et al., 2015; Wang et al., 2017; Fountoucidou et al., 2019). D'autres part nos résultats sont opposés à une autre étude (Kammoun et al., 2019) ont montré une augmentation de l'activité enzymatique de GPx hépatique après l'exposition par le thiaclopride (insecticide organochloré de la classe des néonicotinoïdes), on peut suggérer que l'amélioration de la défense antioxydante est une réponse normale pour augmenter le processus de détoxification dans le foie.

Le traitement d'Exirel à des rats wistar a entraîné une diminution très importante ($p \leq 0,001$) de l'activité enzymatique de la glutathione peroxidase (GPx) dans le cerveau pour toutes les concentrations testées contre des rats témoins. GPx parmi les enzymes antioxydantes qui contrôlent la teneur en ROS (qui convertit H₂O₂ en oxygène et en eau mais aussi en oxydation des hydroperoxydes d'acides gras insaturés) et assure les cellules contre les altérations par des doses toxiques causé par les pesticides (Gasmi et al., 2016).

D'après nos résultats, l'accumulation de la teneur en peut entraîner une diminution de l'activité enzymatique de la GPx cérébrale chez les rats traités à l'Exirel, en raison de la surproduction de peroxyde d'hydrogène. et comme capacité antioxydante dépassée après une exposition à des insecticides diamides ROS (Fetoui et al., 2008; Gabbianelli et al., 2013; Cui et al., 2017). Des études antérieures portant sur la toxicité de divers insecticides comme le malathion et les chlorpyrifors (Yonar, 2018; Abdel-Daim et al., 2020) ont révélé une diminution de l'activité enzymatique (GPx) résultats de l'épuisement des mécanismes de défense cellulaire antioxydants contre la ROS générée par ces pesticides ainsi que la biotransformation (Malathion) catalysé par les cytochromes P450 a donné lieu à des concentrations importantes de ROS qui peuvent dépasser la neutralisation des enzymes antioxydants endogènes. Aussi d'autre recherche dans le sens opposé de notre résultats de (Topal et al., 2017) entraîne une augmentation de l'activité du GPx causé par le stress oxydatif, cette situation pourrait refléter une adaptation aux conditions oxydatives après l'exposition chimique des animaux aussi le système antioxydant peut être stimulé, en raison de la génération excessive de peroxydes.

Les glutathion transférases (GST) est également impliquée dans la diminution des altérations causé par les xénobiotiques dans les différents organes. Elle représentent une grande famille des enzymes multifonctionnelles impliquées dans la détoxification cellulaire de plusieurs composés endogènes et exogènes qui catalysent la réaction du groupe sulfhydryle du tripeptide glutathion de divers xénobiotiques. Ce groupe sulfhydryle réagit avec les sites électrophiles sur les xénobiotiques, conduisant à la formation de conjugués qui sont plus facilement excrétés et généralement moins toxiques que l'insecticide parent, aussi l'activité enzymatique antioxydants peut être induite par une faible concentrations de polluants et dommages sous des concentration (Tsuchida & Ranson, 2005; Kim et al., 2017; Vranković, 2016). L'augmentation de l'activité enzymatique de GST hépatique dans la présente étude de manière significative chez les rats traités par les différents doses de l'Exirel, cette augmentation expliqué par la détoxification de H₂O₂ généré par l'Exirel ou par le processus d'excrétion par conjugaison dans le cadre de la biotransformation de phase II des xénobiotiques (Narra, 2016) . Ces résultats vont dans le sens opposé avec d'autres travaux de (Güller et al., 2020; Lozano-Paniagua et al., 2021; Taha et al., 2021; Tayemeh et al., 2020) qui montrent une diminution de l'activité enzymatique de GST dans le foie après l'exposition par divers pesticides (chlorpyrifos, cyperméthrine et imidaclopride..ect) cette réduction pourrait être une interaction directe de pesticide avec cette enzyme, D'autres part la

peroxydation lipidique augmentée et représentée par les niveaux accrus du MDA par l'induction de radicaux libres chez les rats traités par ce pesticide.

Pour les besoins de notre étude, l'activité de cette enzyme (GST) a été mesurée dans des cellules cérébrales après un stress induit par Exirel. Une augmentation très significative ($p \leq 0,001$) de l'activité enzymatique cytosolique de GST chez les rats traités par Exirel à différentes concentrations (0,025 mg/kg/j, 0,05 mg/kg/j, 0,075 mg/kg/j, 0,1 mg/kg/j), les résultats de notre étude Suite à des études antérieures chez le verre terrestre et les poissons, les rats (**Gasmi et al., 2016; Yonar, 2018; Qiao et al., 2019; Belaid & Sbartaï, 2021; Ćupić Miladinović et al., 2021**) qui ont révélé que l'exposition à la famille des Xénobiotiques tels que le CPF et le Malathion, la deltaméthrine peut induire une augmentation de l'activité cytosolique de la GST, L'activité de la GST induite peut illustrer le rôle de cette enzyme dans la protection contre la toxicité de la peroxydation lipidique induits par les xénobiotiques expliquaient également les niveaux élevés de concentration de xénobiotiques présents dans l'environnement ou l'induction de stress oxydatif provoquant une augmentation de la production de ROS, Ces explications probables peuvent indiquer que le diamide testé induit un stress oxydatif. Le mécanisme de corrélation d'Exirel avec la CAT reste mal compris ; cependant, les informations sur les effets des diamides tels que l'Exirel sur les biomarqueurs sont restées limitées aux organismes aquatiques et aux ravageurs (**Jaiswal et al., 2013; Cui et al., 2017; Qiao et al., 2019**).

L'enzyme catalase du système antioxydant endogène neutralise directement les ROS localisés principalement dans le peroxysome qui catalyse la réduction des teneurs élevées en oxygène H₂O₂ et en eau, empêchant ainsi les dommages oxydatifs au niveau du peroxysome. En effet, la catalase est considérée comme l'un des principaux biomarqueurs sensibles du stress oxydatif induit par la pollution chimique influençant l'environnement (**Gasmi et al., 2016, 2017; Abdel-Daim et al., 2020b; Belaid & Sbartaï, 2021; Ceylan et al., 2021**).

Les résultats de notre expérience ont montré une diminution très hautement significative de la catalase cytosolique cérébrale ceci pour toutes les concentrations testées de diamide Exirel par rapport aux témoins. Ce résultat a indiqué qu' 'Exirel peut provoquer une augmentation de H₂O₂ donc un état de stress oxydatif également cette diminution liée à une production excessive de ROS causée par Exirel qui a altéré la capacité à supprimer les deux enzymes (CAT et SOD) ces résultats conformément aux tests de (**Gasmi et al., 2016**) sur des rats qui après 90 jours de traitement induit une diminution de l'activité enzymatique de la catalase (**Kong et al., 2021**) sur des poissons exposés à Del après 28 j ont montré une

diminution de l'activité de la catalase, et (Qiao et al., 2019) sur les vers de terre ont été exposés au cyantraniliprole pendant 7 et 14 jours provoque également une diminution de l'activité et de l'enzyme. D'autres auteurs ont révélé dans des expériences testées l'effet de certains types de pesticides sur les cailles (*Coturnix japonica*) (Ćupić Miladinović et al., 2021) et *Daphnia magna* (Cui et al., 2017) ont montré une augmentation de l'activité enzymatique de la catalase cérébrale, cette activité CAT élevée entraîne une diminution de la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans les cellules et empêche la création de dommages cellulaires oxydatifs peut également être causée à un mécanisme de réparation pour éliminer l'excès de H_2O_2 lors d'une activité GPx réduite. D'autre part la diminution de l'activité enzymatique de la catalase cérébrale peut être indiquer la consommation de ces enzymes lors de l'élimination des excès de radicaux libres, principalement $O_2\%$ et H_2O_2 produits en condition de stress oxydatif aussi l'activation de différents antioxydants des enzymes telles que la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase (Docea et al., 2018; Fouzai et al., 2020).

Les pesticides peuvent causé un stress oxydatif conduisant à la génération de radicaux libres et à la peroxydation des lipides en tant que mécanisme moléculaire, c'est l'étape initiale des dommages à la membrane cellulaire induit par les pro-oxydants et les xénobiotiques. Il est considéré comme un indicateur des dommages oxydatifs des composants cellulaires (Kaur & Jindal, 2017). Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des principaux produit d'oxydation lipidique secondaire de polyinsaturés les acides gras, qui est le produit final de peroxydation lipidique et conduit à une perte de fonction cellulaire sous stress oxydatif peut affecter directement l'ADN (Slaninova et al., 2009; Topal et al., 2017). L'analyse de nos résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0.001$) de taux de MDA dans le foie et le cerveau de l'animal traité à la l'Exirel (0.025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j), Cette élévation peut être la conséquence d'une peroxydation lipidique accrue, probablement due au composant de ce pesticide au niveau hépatique et cérébrale (Ajiboye, 2010).

D'autre études montré que l'exposition des rats par Le dichlorvos et la deltaméthrine sont les organophosphorés et les pesticides pyréthroïdes entré une augmentations significatives des niveaux de MDA ainsi, les lipides peuvent être les cibles sensibles à la fois du pesticides expliquée par l'induction des radicaux libres dans les rats traité par ces pesticides (Wu et al., 2014; Xu et al., 2015; Sebti & Leghouchi, 2021).

Les résultats de cette étude étaient cohérents avec des recherches antérieures sur différents pesticides (Devan et al., 2015; Abdel-Daim et al., 2020b; Ahmed et al., 2021;

Mohammadzadeh et al., 2018) ont rapporté que le malathion augmente la peroxydation lipidique dans tissus cérébraux, cette augmentation peut s'expliquer par la production plus élevée d'espèces réactives d'oxygène et d'azote, de plus l'augmentation des niveaux de MDA peut être la conséquence de l'inhibition des enzymes antioxydantes par les radicaux libres induits par les pesticides. Une autre étude sur des rats a montré que le chlorpyrifos provoque une peroxydation lipidique en provoquant une surproduction de MDA (**Ceylan et al., 2021**), l'élévation de la peroxydation lipidique par l'effet des pesticides est très préoccupante pour tous les tissus comme les tissus nerveux qui peuvent provoquer la destruction de la fonction barrière membranaire à la lyse cellulaire et enfin à la mort cellulaire car la peroxydation lipidique elle a pour effet la réduction de la fluidité et l'augmentation de la perméabilité ionique de la membrane qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et la conduction neuronale (**Devan et al., 2015**).

3.5. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur la neurotransmission cérébrale

L'AChE est une enzyme associée à la membrane qui est essentielle à la catalyse de l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine en choline et en acide acétique. Il facilite la transmission de l'influx nerveux, ce qui aide à ramener les neurones cholinergiques actifs à leur état de repos (**Jaiswal et al., 2013**). Après une exposition chronique aux xénobiotiques environnementaux à des doses déterminées pouvant endommager les fonctions cérébrales et perturber l'apprentissage et la mémorisation de l'organisme animal, les neurotransmetteurs font partie des molécules neuronales susceptibles d'être altérées par le stress oxydatif en déclenchant des troubles neurocomportementaux. L'acétylcholine parmi les neurotransmetteurs qui surveillent le mouvement, la diminution de ce dernier provoque des troubles de la contraction musculaire, des pertes de mémoire, une faible concentration. Ce neuromédiateur est dégradé par l'acétylcholine estérase (AChE) au niveau de la fente synaptique en deux molécules : l'acétate et la choline (**Gasmi, 2020**).

Les études des effets toxiques des diamides comme l'Exirel sur les neurotransmetteurs sont restées limitées aux mammifères. L'activité AChE qui a montré une diminution significative dans le cerveau après administration d'Exirel à plusieurs concentrations (0,025 mg/kg/j, 0,05 mg/kg/j, 0,075 mg/kg/j, 0,1 mg/kg/j) par voie orale pendant 90 jours chez les rats, cette diminution significative observée dans les lots traités avec des doses (0,075 mg/kg/j, 0,1 mg/kg/j) mais les deux lots restent (0,025 mg/kg/j, 0,05 mg/kg/j) il y a eu une diminution non significative par rapport aux témoins, les résultats de cette étude étaient

cohérents avec des recherches antérieures (**Devan et al., 2015; Mie et al., 2018; Gasmi et al., 2019; Abdel-Daim et al., 2020b; Ćupić Miladinović et al., 2021; Uçar et al., 2021**) ont révélé que l'inhibition de l'activité de l'AChE est un indicateur de neurotoxicité dans l'exposition chronique induite par divers pesticides tels que le malathion et l'imidaclopride, le chlorpyrifos chez les rats, les souris et les poissons. Une autre étude sur les pesticides organophosphorés (OP) a montré qu'une exposition chronique aux OP provoque une inhibition prolongée de l'AChE est par conséquent l'apparition d'anxiété et de dépression, une dégénérescence neurofibrillaire qui est responsable de plusieurs maladies neurologiques, dont la maladie de Parkinson, des convulsions, la dépression et la maladie d'Alzheimer (**Farkhondeh et al., 2020**), la diminution de l'ACHE pourrait moduler l'activité motrice, la capacité d'apprentissage et la mémoire (**Lahouel et al., 2016**) Des études sur l'OP et les carbamates ont montré que l'exposition au carbaryl (5 ou 20 mg/kg) provoque une diminution significative de l'activité de l'AChE par rapport aux témoins (**Lee et al., 2015**), nos résultats sont donc cohérents avec notre étude précédente sur le comportement du rat.

En outre, L'inhibition de l'AChE par les pesticides pourrait être associée à un comportement dépressif, car l'exposition aux pesticides affecte principalement le système cholinergique. Par conséquent, des sautes d'humeur sont souvent observées après une intoxication, de nombreuses études ont rapporté une association entre la stimulation de la transmission cholinergique et des comportements dépressifs, où différents systèmes de neurotransmetteurs semblent être impliqués dans les comportements liés à l'anxiété et à la dépression (**Pinto Savall et al., 2021**).

3.6. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur le neuro-comportement des animaux

Il s'agit du premier travail à étudier l'effet de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le comportement des rats à différentes concentrations en les exposant à de multiples tests, en sauvegardant des valeurs standard pour de futures études. L'ensemble des tests comportementaux sur les animaux présente une approche principale pour renforcer notre compréhension de la structure et de la fonction du cerveau. Les tests comportementaux jouent un rôle central dans la compréhension des effets comportementaux (**Gümüş et al., 2018**). Le test du labyrinthe classique est l'un des modèles de comportement les plus essentiels pour la mémoire et l'anxiété d'apprentissage (**Haouli et al., 2019**).

Concernant le test classique du labyrinthe, les résultats obtenus dans cette étude montrent qu'une exposition orale répétée à Exirel à différentes doses (0,025 mg/kg/j, 0,05

mg/kg/j, 0,075 mg/kg/j, 0,1 mg/kg/j) entraîne une augmentation du temps d'arrivée et du temps passé et une diminution très significative du temps d'exploration dans le milieu chez les rats traités par l'Exirel par rapport aux rats témoins, ce changement de comportement explique les émotions négatives comme la perte d'apprentissage et la mémorisation augmente également l'anxiété (**Gasmi et al., 2016**). L'anxiété est l'un des troubles qui affecte un grand nombre de population, ce qui conduit à des perturbations de l'équilibre physiologique de l'organisme tels que les systèmes nerveux, endocrinien... (**Guedri et al., 2017**). Ces résultats sont en accord avec des travaux récents (**Gasmi et al., 2016**) suite à une exposition chronique de rats wistar au pesticide deltaméthrine (0,32 mg/kg/j) qui provoque une forte diminution de la mémoire et une augmentation de l'anxiété. De plus, l'apparition d'anxiété et de troubles de l'activité locomotrice et de la mémorisation peuvent s'illustrer par des modifications des systèmes de neurotransmetteurs (glutaminergiques, gabaérogiques, sérotoninergiques et dopaminergiques) (**Samih & Ahami, 2019**), ainsi l'apprentissage et la mémoire sont largement affectés par le stress généré par ces pesticides tels que l'Exirel. Les expériences de stress aigue ou chronique peuvent être plus importantes pour les déficiences de la mémoire que les cas non stressants (**Sergievich et al., 2020; Ghasemnejad-Berenji et al., 2021**).

Pour le test Open enregistrer une augmentation très significative de l'activité locomotrice des rats en périphérie et une diminution très significative de l'activité des rats au centre une augmentation du temps d'immobilité de façon très significative pendant 10min par rapport aux rats témoins. Ce changement a montré que les doses les plus faibles d'Exirel provoquent un comportement dépressif (**Rodrigues et al., 2010**) via une augmentation de l'anxiété, de la nervosité, de la peur et de la perte de mémoire et de l'incapacité à penser...

Les ROS, ainsi que l'apparition de troubles des flexibilités neuronales dans le cerveau perturbent la mémoire, l'apprentissage et la locomotion chez le rat (**Porsolt et al., 1978; Chiba et al., 2012; Guedri et al., 2017**) déjà cité. Autre étude des effets du traitement au Malathion pour mesurer les comportements anxieux et dépressifs cette étude a révélé que l'administration de doses répétées de Malathion Modifiait l'activité locomotrice chez le rat lors du test en plein champ, donc altération motrice suite à une exposition chronique au Malathion (**Assini et al., 2005**). D'après ces études, l'exposition chronique à des pesticides comme l'Exirel induit une neurostimulation qui perturbe la locomotion, la mémoire et l'apprentissage (**Ghasemnejad-Berenji et al., 2021**). Selon (**Refes et al., 2021**), les rats exposés à l'abamectine présentaient une dépression, ce qui signifie une diminution très

significative des paramètres du test (distance parcourue et temps passé dans la zone périphérique).

En ce qui concerne le test de reconnaissance d'objets (NOR), Field permet l'évaluation de la mémoire de reconnaissance et l'estimation de l'état cognitif de l'animal en mesurant le temps passé/dédié à un nouvel objet présenté à l'animal par rapport à celui dédié à un objet familier (**Bharatiya et al., 2020**). Les sujets témoins explorant les deux objets de la même manière, alors que ceux recevant l'Exirel montrent une diminution du temps de fonctionnement pour les objets familiers et les nouveaux objets, ces résultats révèlent que le pesticide l'Exirel altère la mémoire spatiale et la reconnaissance et l'apprentissage des rats. Dans une autre étude le traitement des souris par OP daizinson présente une légère distinction entre objets nouveaux et familiers lors du test de reconnaissance d'objets (NOR), dans ce contexte de lésions au niveau du cortex périrhinal et de l'hippocampe induit des changements de comportement car ces dernières régions jouent un rôle important dans la mémoire spatiale et la reconnaissance des objets donc les dommages qui affectent ces régions du cerveau provoquent moins de dommages de reconnaissance et de mémoire. De plus, l'exposition de rats mâles Wistar à Exirel ou à des OP tels que le diazinon, le CPF et le parathion peut être due à une inhibition de l'activité de l'hippocampe entraînant un stress oxydatif et des réponses inflammatoires (**Raushan Husain, 1996; Marta & Biala, 2011; Sahay et al., 2011; Win-Shwe et al., 2013**).

Les études comportementales de modèles animaux sont d'une grande importance car elles permettent la détection de différentes formes de neurotoxicité et joue un rôle essentiel central dans la compréhension des effets neuro-développementaux et comportementaux à long terme, Bien que les recherches sur le pesticide soient insuffisantes et très limitées, elles ont fortement affecté le comportement des rats en raison des résultats obtenus.

3.7. Effets de l'Exirel (Cyantraniliprole) sur l'histologie de foie, le cerveau et le rein

Pendant ces deux décennies, la recherche toxicologique s'est concentrée sur l'induction du stress oxydant (SO) après exposition aux pesticides comme mécanisme possible de la toxicité. En effet, le SO est le résultat des processus de multi-étapes causant par un déséquilibre dans la balance entre les oxydants/pro oxydants et les antioxydants(enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose. L'examen des effets néfastes ou de leurs conséquences en termes anatomopathologiques peuvent également constituer des outils d'évaluation biologiques très intéressants. Ainsi, l'examen histopathologique de lésions ou d'altérations chez les rats peut conduire à l'établissement d'un diagnostic. L'utilisation de l'histologie est donc suggérée comme outil supplémentaire pour surveiller l'impact des polluants sur l'état physiologique de l'animal (**Anju Agrawal, 2010**).

Dans la présente recherche l'exposition sub-chronique au pesticide l'Exirel (Cyantraniliprole) par voie orale chez des rats males on provoquer des altérations tissulaires au niveau du foie, reins, cerveau.

Sur le plan histoarchitecture hépatique les résultats obtenus après 90 jours de traitement a différentes concentrations de l'Exirel (cyantraniliprole) montrent une modifications structurales par rapport aux rats témoins. L'observation microscopique ont révélé l'existence de diverses lésions au niveau des tissus hépatiques des animaux traités d'une manière dépendante de la concentration par rapport aux groupes témoins, par la présence des dilatations et de congestion des sinusoides et des veines Centro-lobulaires, et d'infiltrats inflammatoire lympho-plasmocytaire, nécrose des hépatocytes. Des résultats comparables par (**Sevim et al., 2021**) qui observé dans les tissus hépatiques une dégénérescence, une nécrose des hépatocytes et une hyperémie sévère des vaisseaux parenchymateux après l'exposition subchronique par aux néonicotinoïdes (acétamipride et l'imidaclopride) chez le rat. D'autre recherche similaire par (**Elzoghby et al., 2014**). Suite à l'exposition orale au malathion montre une congestion du foie et une hémorragie vacuolisation des hépatocytes, nécrose, infiltration de cellules mononucléées portales, dégénérescence hydropique diffuse, peut être due à la toxicité des insecticides diamides et les organophosphorés entraîne des effets négatifs sur de nombreux organes et systèmes tels que le foie, les reins, système nerveux.

Plusieurs recherches antérieures sur divers pesticides tels que la cyperméthrine et la perméthrine chez des rats mâles entraînent un changement de morphologie du foie qui provoque de graves altérations de la fonction des cellules hépatiques par ainsi réduisant la taille des noyaux et provoquant la dégénérescence hydropique des hépatocytes. En revanche, Au microscope, une dose plus faible de cyperméthrine a produit une désorganisation des lames hépatiques et une dose plus élevée a produit une nécrose des cellules hépatiques, et une dilatation des sinusoides avec des lames hépatiques fortement perturbées chez les rats mâles. Aussi un effet hépatotoxique variable de la cyperméthrine chez le lapin, une dégénérescence graisseuse et une nécrose des hépatocytes ont été observées suite à l'exposition d'animaux à plusieurs pesticides hépatotoxiques (**Grewal et al., 2010; Aoiadni et al., 2021; Ivanović et al., 2021**). En outre, le traitement par CYP a induit un dommage hépatique important comme une nécrose centrolobulaire intense, une hypertrophie cellulaire, une vacuolisation, une stéatose (**Rehman et al., 2021**). Par conséquent, les effets délétères de l'Exirel (cyantraniliprole) sur le foie méritent une connaissance scientifique puisque c'est un organe central dans le métabolisme et la détoxification des xénobiotiques.

Ainsi, la présence de certains foyers de stéatose au niveau du foie du dernier lot (0,1 mg/kg p.c) est due à l'accumulation des graisses dans le foie qui est due au taux élevé d'acides gras libérés à partir du tissu adipeux ou par les troubles de l'oxydation des lipoprotéines et par l'augmentation de stress oxydatif (**Ratziu et al., 2010**). D'une manière générale les résultats obtenus montrent une toxicité de ce pesticide sur le foie.

Les reins, principaux organes de détoxification de nombreux xénobiotiques tels que les pesticides qui pénètrent dans le système interne de l'animal à partir de l'environnement externe et sont fréquemment sensibles aux effets néphrotoxiques (**Arfat et al., 2014; Bassey et al., 2014**). Les changements histologiques dans les reins suite au traitement des rats par l'Exirel (cyantraniliprole) aux différentes concentrations traduit par la présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et désorganisation marquée du tubule rénal (RT) et altération néphro-architecture sont signes d'une pathologie, ce qui explique que ce pesticide est toxique sur le système urinaire comparant aux autres pesticides. Les signes pathologiques histologiques ont été observés chez ces groupes sont une preuve évidente d'une néphrotoxicité due au l'Exirel (cyantraniliprole).

Les résultats observés sont conformes à (**Grewal et al., 2010**) qui ont signalé dégénérescence du glomérule, des tubules rénaux ainsi qu'une infiltration de leucocytes une nécrose glomérulaire et tubulaire chez les rats et les lapins après l'exposition au cyperméthrine pendant 30 jours.

D'autre étude chez des animaux exposé au composé néonicotinoïde imidaclopride, thiaméthoxame qui présentent un stress oxydatif et une inflammation dans les reins chez la souris et le rat, se manifeste par une nécrose rénale, une congestion des vaisseaux rénaux et une dégénérescence des cellules tubulaires (**Khaldoun-Oularbi et al., 2017**).

Les aspects histopathologiques des reins dans la présente étude ont également donné un support supplémentaire à nos résultats.

Ces altérations des cellules affectent la fonction des neurones et peuvent contribuer à un dysfonctionnement de ces régions et aussi de cet organe.

Le cerveau est l'organe le plus sensible aux dommages oxydatifs en raison de ses propriétés biochimiques et physiologiques (**Atamanalp et al., 2021**) (**Mahat et al., 2020**; **Omotoso et al., 2020**). Plusieurs pesticides peuvent cibler toutes les régions du cerveau l'hippocampe, le striatum et le cortex qui impliqué dans la régulation de la mémoire et de la fonction d'apprentissage. L'accumulation de ces pesticides dans le système nerveux induit des maladies neurodégénérative tels que la maladie d'Alzheimer est une conséquence de la perte de neurones, de la diminution de l'activité d'Acétylcholinestérase (AchE) (**Ahmed et al., 2021**).

Les insecticides néonicotinoïdes, pyréthroïdes et les organophosphorés pourraient affecter le système nerveux en développement chez les humains et les animaux de laboratoire, et considérée comme des facteurs causal dans différentes formes de neurotoxicité (**Kabir et al., 2021**). Tandis que les effets neurotoxique de diamides anthraniliques ne pas encore connus par les travaux précédents, par conséquent, d'autres travaux sont nécessaires pour étudier les lésions cérébrales induites par l'Exirel. Dans cette recherche Reflète les troubles touchés du système nerveux des rats. Pour confirmer davantage les lésions cérébrales induites par l'Exirel (cyantraniliprole) des altérations histopathologiques ont été étudiées, Selon les résultats de cette étude l'exposition au l'Exirel (cyantraniliprole) a entraîné des effets destructeurs sur les cellules cérébrales des rats traités par ce pesticide comparant aux rats témoins.

Ces changements ont également été observés avec des composés pyréthroïdes tel que la cyperméthrine sur le statut antioxydant du cerveau chez les rats wistar mâles, l'exposition à l'ACP révèle de graves changements dégénératifs dans le tissu cérébral (**Atamanalp et al., 2021**). Ces résultats sont accords avec des recherches sur d'autres pesticides (**Gasmi et al., 2017; Ghasemnejad-Berenji et al., 2021; Ueda et al., 2021**). En revanche, l'exposition au TCS n'a pas produit d'altération histopathologique évidente dans les tissus cérébraux du poisson par rapport au témoin. Ces résultats pourrait être due en partie à la faible bioaccumulation de ce produit dans le cerveau et à une exposition relative à court terme au TCS (**Gyimah et al., 2020**).

En résumé, l'exposition subchronique à de faibles doses (0,025mg/kg/j ; 0.050mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) de l'insecticide l'Exirel (Cyantranilprole) sur un modèle in vivo basé sur les rats mâles wistar peut entraîner un stress oxydatif dans le foie, rein et le cerveau, induit des troubles neurocomportementaux accompagnés d'une augmentation du poids relatif du foie et une diminution dans le cerveau ausis de modifications des paramètres biochimiques hépatiques, une hypoactivité de l'AChE qui affecte le niveau normal d'acétylcholine (Ache) et donc diminue la capacité de ce neuromédiateur à mémoriser (maladie d'Alzheimer). Provoque également des résultats de stress dus à des niveaux accrus de ROS, à une activité GST accrue et peut induire une peroxydation lipidique, comme indiqué par des niveaux élevés de MDA dans toutes les concentrations de traitement évaluées. Un épuisement du système de détoxification du glutathion, une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase dans les systèmes hépatiques et le système nerveux. En outre, des altérations hématologiques traduit par l'estimation de certains biomarqueurs sanguins de la fonction hépatique et rénale.

Pour les observations microscopique, les concentrations de l'Exirel (cyantranilprole) provoque des altérations structurale au niveau de foie, le cerveau et les reins chez les rats traités par rapport les rats témoins.

Donc comme tous les pesticides, l'introduction de tels composés dans la chaîne alimentaire pourrait être un danger pour les animaux et l'homme en raison soit des effets cumulatifs toxiques, soit de l'induction de dommages après une exposition subchronique à de faibles doses.

Malgré les recherches antérieures limitées sur la toxicité du nouveau insecticide l'Exirel (cyantraniliprole) chez le rat mâles adultes, nous avons à travers notre étude, à conclure que ce pesticide il a des effets toxique à faible dose sur les différents paramètres mentionnés.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

En conclusion, nos résultats montrent dans un premiers temps que l'administration de nouvel insecticide l'Exirel (cyantraniliprole) à différentes concentrations (0.025mg/kg/j ; 0.05mg/kg/j ; 0.075mg/kg/j ; 0.1mg/kg/j) de poids corporel par voie orale chez les rats mâles pendant 90 jours, a provoquée des effets hépatotoxiques, neurotoxiques, néphrotoxiques. A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

En ce qui concerne la croissance corporelle; nos résultats montrent:

- ❖ Une augmentation non significative des poids relatifs des organes surtout le foie et le cerveau.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques hépatiques; nos résultats montrent:

- ❖ l'exposition au cyantraniliprole à différentes concentrations induit une augmentation de taux des protéines hépatiques, une diminution de taux des lipides hépatiques (au contraire une augmentation de taux MDA).

En ce qui concerne les tests neurocomportementaux; nos résultats montrent:

- ❖ Le gavage de cyantraniliprole à doses différents chez les rats mâles adultes a induit des perturbations du comportement (test Open Field, test de Labyrinthe, test de reconnaissance des objets) des rats.

En ce qui concerne les paramètres neurocomportementaux ; nos résultats montrent:

- ❖ L'évaluation des paramètre de neurotransmutation (AchE) également montre une perturbation très claire après l'administration chronique de cyantraniliprole.

En ce qui concerne l'étude des paramètres biochimiques; l'administration de cyantraniliprole provoque : Le traitement par le cyantraniliprole induit :

- ❖ Une augmentation de la concentration sérique en glucose, créatinine, urée.
- ❖ Une augmentation de la concentration sérique des activités des enzymes sériques (TGO, TGP et PAL), ce qui confirme l'effet hépatotoxique et néphrotoxique de cyantraniliprole.

En ce qui concerne l'étude de quelques paramètres du stress oxydatif; nos résultats montrent:

Le traitement par le cyantraniliprole provoque :

- ❖ Une augmentation hautement significative du taux de la peroxydation lipidique (MDA) hépatique et cérébral ce qui montre l'effet peroxydatif de ce pesticide au niveau des organes étudiés.
- ❖ Une diminution de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase au niveau des organes étudiés.
- ❖ Une augmentation de l'activité enzymatique de la glutathion – S – transférase.
- ❖ Une diminution de la concentration de la glutathion réduit (GSH), Ceci témoigne de l'effet oxydant de cyantraniliprole.

En ce qui concerne l'étude histologique :

- ❖ Des lésions au niveau des tissus hépatiques des animaux traités d'une manière dépendante de la concentration par rapport aux groupes témoins, par la présence des dilatations et de congestion des sinusoides et des veines Centro-lobulaires, et d'infiltrats inflammatoire lympho-plasmocytaire, nécrose des hépatocytes.
- ❖ Une altération structurale des reins qui est marquée par la présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et désorganisation marquée du tubule rénal (RT) et altération néphro-architecture sont signe d'une pathologie.
- ❖ L'observation microscopique de cerveau chez les rats traités par le cyantraniliprole a entraîné des effets destructeurs sur les cellules cérébrales des rats traités comparant aux rats témoins.

Donc d'après cette recherche, les résidus de cyantraniliprole présente des risques de toxicité a long terme surtout à doses (0,075mg/kg/j ; 0,1 mg/kg/j) , qui peuvent provoques des effets néfastes sur le cerveau, foie, et reins de l'homme. Les consommateurs peuvent limiter encore leur ingestion de résidus de ce insecticide en pelant ou en lavant les fruits et les légumes, ce qui permet également de réduire les dangers véhiculés par les aliments, et notamment les bactéries nocives.

Conclusion et Perspectives

Cette recherche est la première étude de l'insecticide Exirel chez le rat, et grâce à nos découvertes, nous avons découvert qu'il a des effets toxiques très graves sur cerveau, foie et les reins. A l'avenir, il serait souhaitable de développer cette recherche par :

- ✓ Rechercher des biomarqueurs de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer,
- ✓ Déterminer les effets de métabolites finals (J9Z38) de la cyantraniliprole sur l'organisme après une exposition dans les mêmes conditions expérimentales.
- ✓ Quantification des cytochromes, paramètres enzymatiques des mitochondries comme GPXm, SODm, GSTm...
- ✓ Développer cette étude par le dosage des autres biomarqueurs par des autres appareilles (HPLC, ELISA, ...).
- ✓ Etudier l'effet protecteur des antioxydants naturels (les huiles essentiels) contre la toxicité induite par le cyantraniliprole chez le rat ou d'autres modèles expérimentaux.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques



- ❖ Abdel-Daim, M. M., Abushouk, A. I., Bungău, S. G., Bin-Jumah, M., El-kott, A. F., Shati, A. A., Aleya, L., & Alkahtani, S. (2020a). Protective effects of thymoquinone and diallyl sulphide against malathion-induced toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(10), 10228-10235. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07580-y>
- ❖ Abdel-Daim, M. M., Abushouk, A. I., Bungău, S. G., Bin-Jumah, M., El-kott, A. F., Shati, A. A., Aleya, L., & Alkahtani, S. (2020b). Protective effects of thymoquinone and diallyl sulphide against malathion-induced toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(10), 10228-10235. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07580-y>
- ❖ Abdullah, M., Jamil, R. T., & Attia, F. N. (2021). Vitamin C (Ascorbic Acid). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/>
- ❖ Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C. O., Kala, S., Kryeziu, T. L., Ifemeje, J. C., & Patrick-Iwuanyanwu, K. C. (2020). Chapter 3—Pesticides, History, and Classification. In C. Egbuna & B. Sawicka (Éds.), *Natural Remedies for Pest, Disease and Weed Control* (p. 29-42). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819304-4.00003-8>
- ❖ Adeyemi, J. A. (2021). Effects of Exposure to Cypermethrin and Thiourea on Redox Status, Activities of Phosphatases and Digestive Enzymes, and Intestinal Histopathology in African Catfish, *Clarias gariepinus*. *Inland Water Biology*, 14(4), 461-468. <https://doi.org/10.1134/S1995082921040027>
- ❖ Aggarwal, V., Tuli, H. S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M. B., Sak, K., Varol, M., Jain, A., Khan, M. A., & Sethi, G. (2019). Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression : Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules*, 9(11), 735. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
- ❖ Ahmed, W. M. S., Abdel-Azeem, N. M., Ibrahim, M. A., Helmy, N. A., & Radi, A. M. (2021). Neuromodulatory effect of cinnamon oil on behavioural disturbance, CYP1A1, iNOS transcripts and neurochemical alterations induced by deltamethrin in rat brain. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111820. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111820>

Références Bibliographiques

- ❖ Ajiboye, T. O. (2010). Redox status of the liver and kidney of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate (DDVP) treated rats. *Chemico-Biological Interactions*, 185(3), 202-207. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.022>
- ❖ Akashe, M., Pawade, U., & Nikam, A. (2018). CLASSIFICATION OF PESTICIDES : A REVIEW. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9, 144-150. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.094131>
- ❖ Alarcán, J., Sprenger, H., Waizenegger, J., Lichtenstein, D., Lucker, C., Marx-Stoelting, P., Lampen, A., & Braeuning, A. (2021). Transcriptomics analysis of hepatotoxicity induced by the pesticides imazalil, thiacloprid and clothianidin alone or in binary mixtures in a 28-day study in female Wistar rats | SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-020-02969-y>
- ❖ Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M.-Q. (2021). Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants : Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics*, 9(3), 42. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- ❖ Alili, A. S., Siddiquee, M. N., & de Klerk, A. (2020). Origin of Free Radical Persistence in Asphaltenes : Cage Effect and Steric Protection. *Energy & Fuels*, 34(1), 348-359. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.9b03836>
- ❖ Alkadi, H. (2020). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infectious Disorders - Drug TargetsDisorders*, 20(1), 16-26. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180628124323>
- ❖ Aloizou, A.-M., Siokas, V., Vogiatzi, C., Peristeri, E., Docea, A. O., Petrakis, D., Provatas, A., Folia, V., Chalkia, C., Vinceti, M., Wilks, M., Izotov, B. N., Tsatsakis, A., Bogdanos, D. P., & Dardiotis, E. (2020). Pesticides, cognitive functions and dementia : A review. *Toxicology Letters*, 326, 31-51. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.03.005>
- ❖ Alvarez, J. (2015). DuPont™ Exirel™ : Una novedosa herramienta para el control eficaz de la nueva plaga invasora *Drosophila suzukii*. *Phytoma*, 269, 46-48.
- ❖ Amamra, W. (2015). *Thésés-Algérie : Doctorat, Magister, Master...* <https://www.theses-algerie.com>

Références Bibliographiques

- ❖ Amjad, S., Sharma, A. K., & Serajuddin, M. (2018). Toxicity assessment of cypermethrin nanoparticles in *Channa punctatus*: Behavioural response, micronuclei induction and enzyme alteration. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 100, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.004>
- ❖ Ammar, E.-D., Hall, D. G., & Alvarez, J. M. (2015). Effect of Cyantraniliprole, a Novel Insecticide, on the Inoculation of *Candidatus Liberibacter Asiaticus* Associated with Citrus Huanglongbing by the Asian Citrus Psyllid (Hemiptera : Liviidae). *Journal of Economic Entomology*, 108(2), 399-404. <https://doi.org/10.1093/jee/tov016>
- ❖ Anderson, S. E., & Meade, B. J. (2014). Potential Health Effects Associated with Dermal Exposure to Occupational Chemicals. *Environmental Health Insights*, 8(Suppl 1), 51-62. <https://doi.org/10.4137/EHLS15258>
- ❖ Andersson, E., & Isgren, E. (2021). Gambling in the garden : Pesticide use and risk exposure in Ugandan smallholder farming. *Journal of Rural Studies*, 82, 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2021.01.013>
- ❖ Anju Agrawal, B. S. (2010, juillet). *Pesticides Induced Oxidative Stress In Mammalian Systems : A Review* [Journal (Paginated)]. https://www.biomedscidirect.com/36/pesticides_induced_oxidative_stress_in_mammalian_systems_a_review/archives
- ❖ Aoiadni, N., Ayadi, H., Jdidi, H., Naifar, M., Maalej, S., Makni, F. A., El Feki, A., Fetoui, H., & Koubaa, F. G. (2021). Flavonoid-rich fraction attenuates permethrin-induced toxicity by modulating ROS-mediated hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction ex vivo and in vivo in rat. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(8), 9290-9312. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11250-9>
- ❖ Araújo, R. F. F. de, Martins, D. B. G., & Borba, M. A. C. S. M. (2016). Oxidative Stress and Disease. In *A Master Regulator of Oxidative Stress—The Transcription Factor Nrf2*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/65366>

Références Bibliographiques

- ❖ Arfat, Y., Mahmood, N., Tahir, M. U., Rashid, M., Anjum, S., Zhao, F., Li, D.-J., Sun, Y.-L., Hu, L., Zhihao, C., Yin, C., Shang, P., & Qian, A.-R. (2014). Effect of imidacloprid on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male albino mice. *Toxicology Reports*, 1, 554-561. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.08.004>
- ❖ ARLA. (2020, mars 31). *Décision d'homologation RD2020-02, Cyantraniliprole et insecticide Ference* [Décisions]. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/decisions-mises-jour/decision-homologation/2020/cyantraniliprole-insecticide-ference.html>
- ❖ Aroonvilairat, S., Kespichayawattana, W., Sornprachum, T., Chaisuriya, P., Siwadune, T., & Ratanabanangkoon, K. (2015). Effect of Pesticide Exposure on Immunological, Hematological and Biochemical Parameters in Thai Orchid Farmers—A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(6), 5846-5861. <https://doi.org/10.3390/ijerph120605846>
- ❖ Asao, T., & Asaduzzaman, M. (2018). *Phytochemicals : Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. BoD – Books on Demand.
- ❖ Assini, F. L., Zanette, K. D., Brocardo, P. S., Pandolfo, P., Rodrigues, A. L. S., & Takahashi, R. N. (2005). Behavioral effects and ChE measures after acute and repeated administration of malathion in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20(3), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.05.007>
- ❖ Astiz, M., de Alaniz, M. J. T., & Marra, C. A. (2009). Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(7), 2025-2032. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.05.001>
- ❖ Atamanalp, M., Parlak, V., Özgeriş, F. B., Çilingir Yeltekin, A., Ucar, A., Keleş, M. S., & Alak, G. (2021). Treatment of oxidative stress, apoptosis, and DNA injury with N-acetylcysteine at simulative pesticide toxicity in fish. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(3), 224-234. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1871794>
- ❖ Authority, A. P. and V. M. (2015). *Cyantraniliprole in the Product DuPont Exirel Insecticide* [Text]. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority; Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. <https://apvma.gov.au/node/13646>

Références Bibliographiques

- ❖ Authority, E. (2013). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flubendiamide. *EFSA Journal*, 11. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3298>
- ❖ Authority, E. F. S. (2014). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyantraniliprole. *EFSA Journal*, 12(9), 3814. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3814>
- ❖ Ayi-Fanou, L. (2018). Influence of Pesticide on Biochemical and Hematological Parameters in Beninese Vegetable Farmers. *Journal of Biology and Life Science*, 9, 65. <https://doi.org/10.5296/jbls.v9i1.12461>

B

- ❖ Banaee, M., Sureda, A., Mirvaghefi, A. R., & Ahmadi, K. (2011). Effects of diazinon on biochemical parameters of blood in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.09.001>
- ❖ Bannister, J. V., Bannister, W. H., & Rotilio, G. (1987). Aspects of the Structure, Function, and Applications of Superoxide Dismutase. *Critical Reviews in Biochemistry*, 22(2), 111-180. <https://doi.org/10.3109/10409238709083738>
- ❖ Bassey, I. Y., Benjamin, E. U., Iso, N. A., Samuel, P. A., Bassey, E. P., & George, U. A. (2014). Nephrotoxicity of ridomil and chlorpyrifos: A preliminary investigation of pesticides interaction. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 6(2), 55-60. <https://doi.org/10.1007/s13530-014-0188-7>
- ❖ Baudin, B. (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 22-30. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30159-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30159-3)
- ❖ Beghoul, A., Kebieche, M., Gasmi, S., Chouit, Z., Amiour, C., Lahouel, A., Lakroun, Z., Rouabhi, R., Fetoui, H., & Soulimani, R. (2017). Impairment of mitochondrial integrity and redox status in brain regions during a low-dose long-term exposition of rats to pyrethroids: The preventive effect of quercetin. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(24), 19714-19722. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9675-0>

Références Bibliographiques

- ❖ Belaid, C., & Sbartaï, I. (2021). Assessing the effects of Thiram to oxidative stress responses in a freshwater bioindicator cladoceran (*Daphnia magna*). *Chemosphere*, 268, 128808. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128808>
- ❖ Benbouzid, H. (2012). □ *Thèses-Algérie : Doctorat, Magister, Master...* <https://www.theses-algerie.com>
- ❖ Benmhammed, H., El Hayek, S., Berkik, I., Elmostafi, H., Bousalham, R., Mesfioui, A., Ouichou, A., El Hessni, A. (2011). Animal Models of Early-Life Adversity. *Methods in Molecular Biology*. 2011:143-161. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_10
- ❖ Bensakhria, A. (2018). *Toxicologie Générale—Le Stress Oxydatif*.
- ❖ Bentley, K. S., Fletcher, J. L., & Woodward, M. D. (2010). Chapter 102 - Chlorantraniliprole : An Insecticide of the Anthranilic Diamide Class. In R. Krieger (Éd.), *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)* (p. 2231-2242). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00102-6>
- ❖ Benzidane, C. (2012). *Effet toxique des résidus des pesticides utilisés sur la flore de la région de Sétif—Sécheresse*. <http://www.secheresse.info/spip.php?article27071>
- ❖ Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(2 Suppl 1), 3-8. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)80077-3)
- ❖ Bharatiya, R., Bratzu, J., Lobina, C., Corda, G., Cocco, C., De Deurwaerdere, P., Argiolas, A., Melis, M. R., & Sanna, F. (2020). The pesticide fipronil injected into the substantia nigra of male rats decreases striatal dopamine content : A neurochemical, immunohistochemical and behavioral study. *Behavioural Brain Research*, 384, 112562. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112562>
- ❖ Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
- ❖ Brancato, A., Brocca, D., Lentdecker, C., Erdos, Z., Ferreira, L., Greco, L., Jarrah, S., Kardassi, D., Leuschner, R., Lythgo, C., Medina, P., Miron, I., Molnar, T., Nougadère, A., Pedersen, R., Reich, H., Sacchi, A., Santos, M., Stanek, A., & Villamar Bouza, L. (2017). Setting of maximum residue levels for cyantraniliprole in raspberries and blackberries. *EFSA Journal*, 15. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5061>

Références Bibliographiques

- ❖ Brigelius-Flohé, R. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289-3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
- ❖ Bürger, J., de Mol, F., & Gerowitt, B. (2008). The “necessary extent” of pesticide use—Thoughts about a key term in German pesticide policy. *Crop Protection*, 27(3), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2007.06.006>
- ❖ Bursal, E., Köksal, E., Gülçin, İ., Bilsel, G., & Gören, A. C. (2013). Antioxidant activity and polyphenol content of cherry stem (*Cerasus avium* L.) determined by LC–MS/MS. *Food Research International*, 51(1), 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.11.022>
- ❖ Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 20(3), 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>

C

- ❖ Caballero, R., Schuster, D. J., Smith, H. A., Mangandi, J., & Portillo, H. E. (2015). A systemic bioassay to determine susceptibility of the pepper weevil, *Anthonomus eugenii* Cano (Coleoptera: Curculionidae) to cyantraniliprole and thiamethoxam. *Crop Protection, Complete*(72), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2014.11.002>
- ❖ Cakmak, I., & Horst, W. J. (1991). Effect of aluminium on lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities in root tips of soybean (*Glycine max*). *Physiologia Plantarum*, 83(3), 463-468. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.1991.tb00121.x>
- ❖ Çakmakçı, S., Topdaş, E. F., Kalın, P., Han, H., Şekerci, P., Köse, L., & Gülçin, İ. (2015). Antioxidant capacity and functionality of oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) flour and crust in a new kind of fruity ice cream. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(2), 472-481. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12637>
- ❖ Campos, M. R., Silva, T. B. M., Silva, W. M., Silva, J. E., & Siqueira, H. A. A. (2015). Susceptibility of *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae) Brazilian populations to ryanodine receptor modulators. *Pest Management Science*, 71(4), 537-544. <https://doi.org/10.1002/ps.3835>

Références Bibliographiques

- ❖ Ceylan, T., Kaymak, E., Akin, A., & Yakan, B. (2021). The Ameliorative Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity : Assessment of the Oxidative Stress an Inflammation. *International Journal of Morphology*, 32, 612-618. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022021000200612>
- ❖ Chabane, K., Khene, M. A., Zaida, F., Ainouz, L., Giaimis, J., Mameri, S., & Baz, A. (2020). Subacute and subchronic methomyl exposure induced toxic effects on intestines via oxidative stress in male albino rats : Biochemical and histopathological study. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-14. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1727496>
- ❖ Chelikani, P., Fita, I., & Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(2), 192-208. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3206-5>
- ❖ Chiali, F. Z., Merzouk, H., Merzouk, S. A., Medjdoub, A., & Narce, M. (2013). Chronic low level metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(1), 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.03.011>
- ❖ Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C., & Kunugi, H. (2012). Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(1), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018>
- ❖ Choleris, E., Thomas, A. W., Kavaliers, M., & Prato, F. S. (2001). A detailed ethological analysis of the mouse open field test : Effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(3), 235-260. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00011-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00011-2)
- ❖ Cooper, J., & Dobson, H. (2007). The benefits of pesticides to mankind and the environment. *Crop Protection*, 26(9), 1337-1348. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2007.03.022>

Références Bibliographiques

- ❖ Cordova, D., Benner, E. A., Sacher, M. D., Rauh, J. J., Sopa, J. S., Lahm, G. P., Selby, T. P., Stevenson, T. M., Flexner, L., Gutteridge, S., Rhoades, D. F., Wu, L., Smith, R. M., & Tao, Y. (2006). Anthranilic diamides : A new class of insecticides with a novel mode of action, ryanodine receptor activation. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 84(3), 196-214. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2005.07.005>
- ❖ Corpas, F. J., Fernández-Ocaña, A., Carreras, A., Valderrama, R., Luque, F., Esteban, F. J., Rodríguez-Serrano, M., Chaki, M., Pedrajas, J. R., Sandalio, L. M., del Río, L. A., & Barroso, J. B. (2006). The Expression of Different Superoxide Dismutase Forms is Cell-type Dependent in Olive (*Olea europaea* L.) Leaves. *Plant and Cell Physiology*, 47(7), 984-994. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcj071>
- ❖ Cottard, C. (2008). *Les pesticides encore appelées produits phytosanitaires—EduTerre*. <http://eduterre.ens-lyon.fr/nappe/html/Ressources/pesticides/pesticides#Classification>
- ❖ Craig, E. A., Yan, Z., & Zhao, Q. J. (2015). The relationship between chemical-induced kidney weight increases and kidney histopathology in rats. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 35(7), 729-736. <https://doi.org/10.1002/jat.3036>
- ❖ Cui, F., Chai, T., Qian, L., & Wang, C. (2017). Effects of three diamides (chlorantraniliprole, cyantraniliprole and flubendiamide) on life history, embryonic development and oxidative stress biomarkers of *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 169, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.11.073>
- ❖ Ćupić Miladinović, D., Prevendar Crnić, A., Peković, S., Dacić, S., Ivanović, S., Santibanez, J. F., Ćupić, V., Borozan, N., Antonijević Miljaković, E., & Borozan, S. (2021). Recovery of brain cholinesterases and effect on parameters of oxidative stress and apoptosis in quails (*Coturnix japonica*) after chlorpyrifos and vitamin B1 administration. *Chemico-Biological Interactions*, 333, 109312. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109312>

D

- ❖ Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402-1419. <https://doi.org/10.3390/ijerph8051402>

Références Bibliographiques

- ❖ Devan, R. K. S., Mishra, A., Prabu, P. C., Mandal, T. K., & Panchapakesan, S. (2015). Sub-chronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(9), 1236-1252. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1092542>
- ❖ Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, e9829176. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>
- ❖ Dinter, A., & Samel, A. (2015). Cyantraniliprole : Pollinator profile of the novel insecticides under laboratory, semi-field and field conditions. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Cyantraniliprole%3A-Pollinator-profile-of-the-novel-Dinter-Samel/4348514a323bab5eb4844dfce3f320db3dda2728>
- ❖ Dizdaroglu, M., & Jaruga, P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Research*, 46(4), 382-419. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.653969>
- ❖ Do, J.-A., Lee, M.-Y., Chang, M.-I., Hong, J.-H., & Oh, J.-H. (2015). Development of analytical method for cyantraniliprole residues in welsh onion (*Allium* species). *Analytical Science and Technology*, 28(3), 175-181. <https://doi.org/10.5806/AST.2015.28.3.175>
- ❖ Docea, A. O., Gofita, E., Goumenou, M., Calina, D., Rogoveanu, O., Varut, M., Olaru, C., Kerasioti, E., Fountoucidou, P., Taitzoglou, I., Zlatian, O., Rakitskii, V. N., Hernandez, A. F., Kouretas, D., & Tsatsakis, A. (2018). Six months exposure to a real life mixture of 13 chemicals' below individual NOAELs induced non monotonic sex-dependent biochemical and redox status changes in rats. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 115, 470-481. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.052>
- ❖ Dong, F., Liu, X., Xu, J., Li, J., Li, Y., Shan, W., Song, W., & Zheng, Y. (2012). Determination of cyantraniliprole and its major metabolite residues in vegetable and soil using ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 26(3), 377-383. <https://doi.org/10.1002/bmc.1669>
- ❖ Dong, F., Xu, J., Liu, X., Li, J., Li, Y., Kong, Z., Shan, W., Zheng, Z., & Zheng, Y.-Q. (2011). Determination of Chlorantraniliprole Residues in Corn and Soil by UPLC-ESI-MS/MS and Its Application to a Pharmacokinetic Study. *Chromatographia*, 74, 399-406. <https://doi.org/10.1007/s10337-011-2090-7>

Références Bibliographiques

- ❖ Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 9(9), 864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>

E

- ❖ EFSA. (2014). *Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyantraniliprole* | Autorité européenne de sécurité des aliments. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3814>
- ❖ Eldridge, MD, L. (2020). *What Exactly Are Free Radicals and Why Are They Important?* Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/information-about-free-radicals-2249103>
- ❖ Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- ❖ Elzoghby, R. R., Hamoda, A. F., Abdel-Fatah, A., & Farouk, M. (2014). PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN C AND GREEN TEA EXTRACT ON MALATHION-INDUCED HEPATOTOXICITY AND NEPHROTOXICITY IN RATS. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 9(3), 177-188. <https://doi.org/10.3844/ajptsp.2014.177.188>
- ❖ Engwa, G. A. (2018). Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. In *Phytochemicals—Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76719>
- ❖ Erdemli, M. E., Zayman, E., Erdemli, Z., Gul, M., Gul, S., & Gozukara Bag, H. (2020). Protective effects of melatonin and vitamin E in acetamiprid-induced nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(9), 9202-9213. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06754-y>
- ❖ Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology & Medicine*, 13(4), 341-390. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90181-f](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-f)

F

- ❖ Fabiny, D. L., & Ertingshausen, G. (1971). Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clinical Chemistry*, 17(8), 696-700.
- ❖ FAO/WHO. (2017). *Pesticides residues in food 2017—Report 2017 (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues)*. <https://www.fao.org/publications/card/fr/c/I8258EN/>
- ❖ Farkhondeh, T., Mehrpour, O., Forouzanfar, F., Roshanravan, B., & Samarghandian, S. (2020). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration : A review. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(20), 24799-24814. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09045-z>
- ❖ Feki, A., Kammoun, I., Naifar, M., Makni ayadi, F., Hakim, A., & Ben amara, I. (2021). *ETUDE DU PROFIL BIOCHIMIQUE CHEZ DES RATS TRAITES AVEC DES DOSES CROISSANTES EN THIAMETHOXAME STUDY OF THE BIOCHEMICAL PROFILE I*. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:S6NP6CofQ0YJ:https://www.medicinesfax.org/useruploads/files/article8-37.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz>
- ❖ Fetoui, H., Garoui, E. M., Makni-ayadi, F., & Zeghal, N. (2008). Oxidative stress induced by lambda-cyhalothrin (LTC) in rat erythrocytes and brain : Attenuation by vitamin C. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26(2), 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.04.002>
- ❖ Filaire, E., & Toumi, H. (2012). Reactive oxygen species and exercise on bone metabolism : Friend or enemy? *Joint Bone Spine*, 79(4), 341-346. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.03.007>
- ❖ Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). [12] Assays of glutathione peroxidase. In *Methods in Enzymology* (Vol. 105, p. 114-120). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1)
- ❖ Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease : Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>

Références Bibliographiques

- ❖ Fountoucidou, P., Veskoukis, A. S., Kerasioti, E., Docea, A. O., Taitzoglou, I. A., Liesivuori, J., Tsatsakis, A., & Kouretas, D. (2019). A mixture of routinely encountered xenobiotics induces both redox adaptations and perturbations in blood and tissues of rats after a long-term low-dose exposure regimen : The time and dose issue. *Toxicology Letters*, 317, 24-44. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.09.015>
- ❖ Fouzai, C., Trabelsi, W., Bejaoui, S., Telahigue, K., Rabeh, I., Nechi, S., Chelbi, E., El Cafsi, M., & Soudani, N. (2020). Cellular toxicity mechanisms of lambda-cyhalothrin in *Venus verrucosa* as revealed by fatty acid composition, redox status and histopathological changes. *Ecological Indicators*, 108, 105690. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.105690>
- ❖ Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease : Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 47(5), 412-426.

G

- ❖ Gabbianelli, R., Palan, M., Flis, D. J., Fedeli, D., Nasuti, C., Skarydova, L., & Ziolkowski, W. (2013). Imbalance in redox system of rat liver following permethrin treatment in adolescence and neonatal age. *Xenobiotica*, 43(12), 1103-1110. <https://doi.org/10.3109/00498254.2013.796427>
- ❖ Gasmi, S. (2018). (17) (PDF) *Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride & Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la Quercetine chez le rat*. https://www.researchgate.net/publication/322343090_Neurotoxicite_de_deux_pesticides_Acetamipride_Deltamethrine_et_la_prevention_de_cette_toxicite_par_la_Quercetine_chez_le_rat
- ❖ Gasmi, S. (2020). Neurotransmission dysfunction by mixture of pesticides and preventive effects of quercetin on brain, hippocampus and striatum in rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 12(3), 203-212. <https://doi.org/10.1007/s13530-020-00012-2>
- ❖ Gasmi, S., Chafaa, S., Lakroun, Z., Rouabhi, R., Touahria, C., Kebieche, M., & Soulimani, R. (2019). Neuronal Apoptosis and Imbalance of Neurotransmitters Induced by Acetamiprid in Rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 11(4), 305-311. <https://doi.org/10.1007/s13530-019-0417-1>

Références Bibliographiques

- ❖ Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Boussekine, S., Salmi, A., Toualbia, N., Taib, C., Bouteraa, Z., Chenikher, H., Henine, S., & Djabri, B. (2017). Effects of Deltamethrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24(19), 16440-16457. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9218-8>

- ❖ Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Salmi, A., Boussekkine, B., Toualbia, N., Taib, C., Henine, S., Bouteraa, Z., & Djabri, B. (2016). Neurotoxicity of Acetamiprid in Male Albino Rats and the Opposite Effect of Quercetin. *BioTechnology: An Indian Journal*, 12(12). <https://www.tsijournals.com/abstract/neurotoxicity-of-acetamiprid-in-male-albino-rats-and-the-opposite-effect-of-quercetin-10123.html>

- ❖ Ghasemnejad-Berenji, M., Nemati, M., Pourheydar, B., Gholizadeh, S., Karimipour, M., Mohebbi, I., & Jafari, A. (2021). Neurological effects of long-term exposure to low doses of pesticides mixtures in male rats: Biochemical, histological, and neurobehavioral evaluations. *Chemosphere*, 264, 128464. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128464>

- ❖ Göçer, H., Akıncıoğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S., & Gülçin, İ. (2013). Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-Related Compounds. *Archiv Der Pharmazie*, 346(11), 783-792. <https://doi.org/10.1002/ardp.201300228>

- ❖ Goldsworthy, G. J., Mordue, W., & Guthkelch, J. (1972). Studies on insect adipokinetic hormones. *General and Comparative Endocrinology*, 18(3), 545-551. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(72\)90034-2](https://doi.org/10.1016/0016-6480(72)90034-2)

- ❖ Goswami, L., Kim, K.-H., Deep, A., Das, P., Bhattacharya, S. S., Kumar, S., & Adelodun, A. A. (2017). Engineered nano particles : Nature, behavior, and effect on the environment. *Journal of Environmental Management*, 196, 297-315. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.01.011>

- ❖ Green, M., Anna Ramarosandratana, Exirel. (2016). *Public Hearing for APP An application for the modified reassessment of DuPont Exirel Insecticide Staff Presentation Dr Anna Ramarosandratana Advisor,—Ppt download.* <https://slideplayer.com/slide/13098738/>

Références Bibliographiques

- ❖ Grewal, K. K., Sandhu, G. S., Kaur, R., Brar, R. S., & Sandhu, H. S. (2010). Toxic Impacts of Cypermethrin on Behavior and Histology of Certain Tissues of Albino Rats. *Toxicology International*, 17(2), 94-98. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.72679>
- ❖ Guedri, K., Frih, H., Chettoum, A., & Rouabhi, R. (2017). Chronic restraint stress induced neurobehavioral alterations and histological changes in rat. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 9(2), 123-129. <https://doi.org/10.1007/s13530-017-0312-6>
- ❖ Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods : An updated overview. *Archives of Toxicology*, 94(3), 651-715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
- ❖ Güller, U., Önalın, Ş., Arabacı, M., Karataş, B., Yaşar, M., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2020). Effects of different LED light spectra on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) : In vivo evaluation of the antioxidant status. *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(6), 2169-2180. <https://doi.org/10.1007/s10695-020-00865-x>
- ❖ Gümüş, H. G., Agyemang, A. A., Romantsik, O., Sandgren, R., Karlsson, H., Gram, M., Vallius, S., Ley, D., van den Hove, D. L. A., & Bruschetini, M. (2018). Behavioral testing and litter effects in the rabbit. *Behavioural Brain Research*, 353, 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.032>
- ❖ Guo, L., Desneux, N., Sonoda, S., Liang, P., Han, P., & Gao, X.-W. (2013). Sublethal and transgenerational effects of chlorantraniliprole on biological traits of the diamondback moth, *Plutella xylostella* L. *Crop Protection*, 48, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2013.02.009>
- ❖ Gyimah, E., Dong, X., Qiu, W., Zhang, Z., & Xu, H. (2020). Sublethal concentrations of triclosan elicited oxidative stress, DNA damage, and histological alterations in the liver and brain of adult zebrafish. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(14), 17329-17338. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08232-2>

H

- ❖ Habig, W. H., Pabst, M. J., & Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.

Références Bibliographiques

- ❖ Haouli, A., Djemli, S., & Tahraoui, A. (2019). THE COMBINED EFFECT OF DEXAMETHASONE AND BACILLUS CALMETTE–GUÉRIN ON THE NEUROBEHAVIORAL ASPECT IN MALE MICE (MUS MUSCULUS). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 195-201. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i18.32609>
- ❖ Hashimi, M. H., Hashimi, R., & Ryan, Q. (2020). Toxic Effects of Pesticides on Humans, Plants, Animals, Pollinators and Beneficial Organisms. *Asian Plant Research Journal*, 37-47. <https://doi.org/10.9734/aprj/2020/v5i430114>
- ❖ Hassaan, M. A., & El Nemr, A. (2020). Pesticides pollution : Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46(3), 207-220. <https://doi.org/10.1016/j.ejar.2020.08.007>
- ❖ Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167-197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- ❖ Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- ❖ Hernández, A. F., Gil, F., & Lacasaña, M. (2017). Toxicological interactions of pesticide mixtures : An update. *Archives of Toxicology*, 91(10), 3211-3223. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2043-5>
- ❖ Herrera, E., & Barbas, C. (2001). Vitamin E : Action, metabolism and perspectives. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 57(1), 43-56. <https://doi.org/10.1007/BF03179812>
- ❖ Hould, R. & Cegep de Shawinigan. (1984). *Techniques d'histopathologie et de cytopathologie*. Decarie.
- ❖ Hua, X.-W., Mao, W., Fan, Z.-J., Ji, X., Li, F., Zong, G., Song, H., Li, J., Zhou, L., Zhou, L., Liang, X., Wang, G., & Chen, X. (2014). Novel Anthranilic Diamide Insecticides : Design, Synthesis, and Insecticidal Evaluation. *Australian Journal of Chemistry*, 67. <https://doi.org/10.1071/CH13701>

Références Bibliographiques

- ❖ Husain, R., Husain, R., Adhami, V. M., & Seth, P. K. (1996). Behavioral, neurochemical, and neuromorphological effects of deltamethrin in adult rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48(5), 515-526. <https://doi.org/10.1080/009841096161212>

I

- ❖ (IRAC), I. R. A. C. (2014). *IRAC MODE OF ACTION CLASSIFICATION SCHEME*. <http://www.ircac-online.org/documents/moaclassification/?ext¼pdf>. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ZCI8Ivm2grMJ:https://ircac-online.org/documents/moa-classification/+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz>
- ❖ Ivanović, S. R., Borozan, N., Janković, R., Čupić-Miladinović, D., Savić, M., Čupić, V., & Borozan, S. (2021). Functional and histological changes of the pancreas and the liver in the rats after the acute and subacute administration of diazinon. *Vojnosanitetski pregled*, 78(9), 955-963.

J

- ❖ Jaako-Movits, K., & Zharkovsky, A. (2005). Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats. *European Journal of Neuroscience*, 22(11), 2871-2878. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04481.x>
- ❖ Jaganjac, M., Cindrić, M., Jakovčević, A., Žarković, K., & Žarković, N. (2021). Lipid peroxidation in brain tumors. *Neurochemistry International*, 149, 105118. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105118>
- ❖ Jaiswal, S., Siddiqi, N. J., & Sharma, B. (2013). Carbofuran imbalances of the redox status in rat brain : Amelioration by vitamin C. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Carbofuran-imbalances-of-the-redox-status-in-rat-by-Jaiswal-Siddiqi/c9747893b27fbc6669c60cf6d23eb103e6005ed2>
- ❖ Jeanguenat, A. (2013). The story of a new insecticidal chemistry class : The diamides. *Pest Management Science*, 69(1), 7-14. <https://doi.org/10.1002/ps.3406>

Références Bibliographiques

- ❖ Jiang, J., Zhao, H., Xia, D., Li, X., & Qu, B. (2020). Formation of free radicals by direct photolysis of halogenated phenols (HPs) and effects of DOM: A case study on monobromophenols. *Journal of Hazardous Materials*, 391, 122220. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122220>
- ❖ Jiao, Y., Wang, Y., Guo, S., & Wang, G. (2017). Glutathione peroxidases as oncotargets. *Oncotarget*, 8(45), 80093-80102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20278>
- ❖ Johnson Thangaraj Edward, Y. S. (2019). *Baseline toxicity of diamide group of insecticides against diamondback moth, Plutella xylostella L.*
- ❖ Jolodar, N. R., Karimi, S., Bouteh, E., Balist, J., & Prosser, R. (2021). Human health and ecological risk assessment of pesticides from rice production in the Babol Roud River in Northern Iran. *Science of The Total Environment*, 772, 144729. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144729>
- ❖ Jusup, I., Batubara, L., Ngestiningsih, D., Fulyani, F., Paveta, D. A., & Bancin, P. T. L. A. (2021). Association between Malondialdehyde, GSH/GSSG Ratio and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *MCBS (Molecular and Cellular Biomedical Sciences)*, 5(1), 13-17. <https://doi.org/10.21705/mcbs.v5i1.157>

K

- ❖ Kabir, M. T., Uddin, M. S., Zaman, S., Begum, Y., Ashraf, G. M., Bin-Jumah, M. N., Bungau, S. G., Mousa, S. A., & Abdel-Daim, M. M. (2021). Molecular Mechanisms of Metal Toxicity in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02096-w>
- ❖ Kadala, A., Charreton, M., Charnet, P., & Collet, C. (2019). Honey bees long-lasting locomotor deficits after exposure to the diamide chlorantraniliprole are accompanied by brain and muscular calcium channels alterations. *Scientific Reports*, 9(1), 2153. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39193-3>
- ❖ Kammoun, I., Sellem, I., Ben Saad, H., Boudawara, T., Nasri, M., Gharsallah, N., Mallouli, L., & Amara, I. B. (2019). Potential benefits of polysaccharides derived from marine alga *Ulva lactuca* against hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by thiacloprid, an insecticide pollutant. *Environmental Toxicology*, 34(11), 1165-1176. <https://doi.org/10.1002/tox.22818>

Références Bibliographiques

- ❖ Kaplan A. Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1257-1260 and 437 and 418.
- ❖ Karami-Mohajeri, S., Ahmadipour, A., Rahimi, H.-R., & Abdollahi, M. (2017). Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver : A brief summary of four decades of research. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 68(4), 261-275. <https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2989>
- ❖ Kaur, M., & Jindal, R. (2017). Oxidative stress response in liver, kidney and gills of ctenopharyngodon idellus(cuvier & valenciennes) exposed to chlorpyrifos. *MOJ Biology and Medicine, Volume 1*(Issue 4). <https://doi.org/10.15406/mojbm.2017.01.00021>
- ❖ Khaldoun-Oularbi, H., Bouzid, N., Boukreta, S., Makhlouf, C., Derriche, F., & Djennas, N. (2017). Thiamethoxam Actara® induced alterations in kidney liver cerebellum and hippocampus of male rats. *Journal of Xenobiotics*, 7(1), 7149. <https://doi.org/10.4081/xeno.2017.7149>
- ❖ Khan, S. M. (2006). Protective effect of black tea extract on the levels of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver of mice with pesticide-induced liver injury. *Cell Biochemistry and Function*, 24(4), 327-332. <https://doi.org/10.1002/cbf.1246>
- ❖ Kim, K.-H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *The Science of the Total Environment*, 575, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
- ❖ Kim, Y., Cha, S. J., Choi, H.-J., & Kim, K. (2017). Omega Class Glutathione S-Transferase : Antioxidant Enzyme in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, e5049532. <https://doi.org/10.1155/2017/5049532>
- ❖ Kodandaram, M. H., Rai, A. B., & Haldhar, J. (2017). Effectiveness of new anthranilic diamide insecticide cyantraniliprole 10% OD against diamondback moth and sucking insect pests of cruciferous vegetables. *Mysore Journal of Agricultural Sciences, Special Issue*, 77-82.
- ❖ Kong, Y., Li, M., Shan, X., Wang, G., & Han, G. (2021). Effects of deltamethrin subacute exposure in snakehead fish, *Channa argus* : Biochemicals, antioxidants and immune responses. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111821. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111821>

Références Bibliographiques

- ❖ Kowalska, M., Piekut, T., Prendecki, M., Sodel, A., Kozubski, W., & Dorszewska, J. (2020). Mitochondrial and Nuclear DNA Oxidative Damage in Physiological and Pathological Aging. *DNA and Cell Biology*, 39(8), 1410-1420. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5347>
- ❖ Kumar, S., Nehra, M., Dilbaghi, N., Marrazza, G., Hassan, A. A., & Kim, K.-H. (2019). Nano-based smart pesticide formulations : Emerging opportunities for agriculture. *Journal of Controlled Release*, 294, 131-153. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.012>
- ❖ Kumar Srivastava, P., Pratap Singh, V., Singh, A., Kumar Tripathi, D., Singh, S., Prasad, S. M., & Kumar Chauhan, D. (2020). *Pesticides in Crop Production : Physiological and Biochemical Action* / Wiley. Wiley.Com. <https://www.wiley.com/en-us/Pesticides+in+Crop+Production%3A+Physiological+and+Biochemical+Action-p-9781119432234>
- ❖ Kupynyak, N. i., Ikkert, O. v., Shlykov, S. g., Babich, L. g., & Manko, V. v. (2017). Mitochondrial ryanodine-sensitive Ca²⁺ channels of rat liver. *Cell Biochemistry and Function*, 35(1), 42-49. <https://doi.org/10.1002/cbf.3243>

L

- ❖ Lahm, G. P., Selby, T. P., Freudenberger, J. H., Stevenson, T. M., Myers, B. J., Seburyamo, G., Smith, B. K., Flexner, L., Clark, C. E., & Cordova, D. (2005). Insecticidal anthranilic diamides : A new class of potent ryanodine receptor activators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(22), 4898-4906. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.08.034>
- ❖ Lahouel, A., Kebieche, M., & Rouabhi, R. (2016). Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic low dose exposure of Persistent Organic Pollutants mixture in adult female rat. *Environmental Science and Pollution Research*.
- ❖ Lal, B., & Singh, T. P. (1987). Impact of pesticides on lipid metabolism in the freshwater catfish, *Clarias batrachus*, during the vitellogenic phase of its annual reproductive cycle. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 13(1), 13-23. [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(87\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0147-6513(87)90038-8)

Références Bibliographiques

- ❖ Lanner, J. T., Georgiou, D. K., Joshi, A. D., & Hamilton, S. L. (2010). Ryanodine Receptors : Structure, Expression, Molecular Details, and Function in Calcium Release. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(11), a003996. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003996>
- ❖ Larraín, P., Escudero, C., Morre, J., & Rodríguez, J. (2014). Insecticide effect of cyantraniliprole on tomato moth *Tuta absoluta* Meyrick (Lepidoptera : Gelechiidae) larvae in field trials. *Chilean journal of agricultural research*, 74(2), 178-183. <https://doi.org/10.4067/S0718-58392014000200008>
- ❖ Larson, J. L., Redmond, C. T., & Potter, D. A. (2012). Comparative impact of an anthranilic diamide and other insecticidal chemistries on beneficial invertebrates and ecosystem services in turfgrass. *Pest Management Science*, 68(5), 740-748. <https://doi.org/10.1002/ps.2321>
- ❖ Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative Stress and Metabolic Pathologies : From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, e908539. <https://doi.org/10.1155/2014/908539>.
- ❖ Lee, I., Eriksson, P., Fredriksson, A., Buratovic, S., & Viberg, H. (2015). Developmental neurotoxic effects of two pesticides : Behavior and biomolecular studies on chlorpyrifos and carbaryl. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 288(3), 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.014>.
- ❖ Liu, J., Wu, M., Zhang, R., & Xu, Z. P. (2021). Oxygen-derived free radicals : Production, biological importance, bioimaging, and analytical detection with responsive luminescent nanoprobes. *VIEW*, 2(5), 20200139. <https://doi.org/10.1002/VIW.20200139>.
- ❖ Liu, Z., Que, S., Xu, J., & Peng, T. (2014). Alanine Aminotransferase-Old Biomarker and New Concept : A Review. *International Journal of Medical Sciences*, 11(9), 925-935. <https://doi.org/10.7150/ijms.8951>.
- ❖ Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods : Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>.

- ❖ Lozano-Paniagua, D., Parrón, T., Alarcón, R., Requena, M., López-Guarnido, O., Lacasaña, M., & Hernández, A. F. (2021). Evaluation of conventional and non-conventional biomarkers of liver toxicity in greenhouse workers occupationally exposed to pesticides. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 151, 112127. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112127>.

M

- ❖ Marta Antunes., & Biala, G. (2011). The novel object recognition memory : Neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*, 13, 93-110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>.
- ❖ Mahat, S., Jha, C. B., Shrestha, S., & Koirala, S. (2020). Effect of vitamin-E on cypermethrin induced toxicity in cerebral cortex of wistar albino rats : A histological study. *Journal of Karnali Academy of Health Sciences*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3126/jkahs.v3i1.28457>.
- ❖ Malhat, F., Kasiotis, K. M., & Shalaby, S. (2018). Magnitude of cyantraniliprole residues in tomato following open field application : Pre-harvest interval determination and risk assessment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(3), 116. <https://doi.org/10.1007/s10661-018-6496-7>.
- ❖ Malli, F., Bardaka, F., Tsilioni, I., Karetsi, E., Gourgoulianis, K. I., & Daniil, Z. (2013). 8-Isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Food and Chemical Toxicology*, 61, 160-163. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.016>.
- ❖ Marzban, A., Seyedalipour, B., Mianabady, M., Taravati, A., & Hoseini, S. M. (2020). Biochemical, Toxicological, and Histopathological outcome in rat brain following treatment with NiO and NiO nanoparticles. *Biological Trace Element Research*, 196(2), 528-536. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01941-x>

Références Bibliographiques

- ❖ Messarah, M., Amamra, W., Boumendjel, A., Barkat, L., Bouasla, I., Abdennour, C., Boulakoud, M. S., & Feki, A. E. (2013). Ameliorating effects of curcumin and vitamin E on diazinon-induced oxidative damage in rat liver and erythrocytes. *Toxicology and Industrial Health*, 29(1), 77-88. <https://doi.org/10.1177/0748233712446726>
- ❖ Mie, A., Rudén, C., & Grandjean, P. (2018). Safety of Safety Evaluation of Pesticides : Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environmental Health*, 17, 77. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>
- ❖ Mishra, V., & Srivastava, N. (2015). Organophosphate pesticides-induced changes in the redox status of rat tissues and protective effects of antioxidant vitamins. *Environmental Toxicology*, 30(4), 472-482. <https://doi.org/10.1002/tox.21924>
- ❖ Mohammadzadeh, L., Hosseinzadeh, H., Abnous, K., & Razavi, B. M. (2018). Neuroprotective potential of crocin against malathion-induced motor deficit and neurochemical alterations in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(5), 4904-4914. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0842-0>
- ❖ Mohite, J., Karale, Y., Pappula, S., P, A. S. T., Sawant, S. D., & Hingmire, S. (2017). Detection of pesticide (Cyantraniliprole) residue on grapes using hyperspectral sensing. *Sensing for Agriculture and Food Quality and Safety IX*, 10217, 192-199. <https://doi.org/10.1117/12.2261797>
- ❖ Monacelli, F., Acquarone, E., Giannotti, C., Borghi, R., & Nencioni, A. (2017). Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 9(7), 670. <https://doi.org/10.3390/nu9070670>
- ❖ Moo-Huchin, V. M., Moo-Huchin, M. I., Estrada-León, R. J., Cuevas-Glory, L., Estrada-Mota, I. A., Ortiz-Vázquez, E., Betancur-Ancona, D., & Sauri-Duch, E. (2015). Antioxidant compounds, antioxidant activity and phenolic content in peel from three tropical fruits from Yucatan, Mexico. *Food Chemistry*, 166, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.127>
- ❖ Murillo, A. C., Gerry, A. C., Gallagher, N. T., Peterson, N. G., & Mullens, B. A. (2015). Laboratory and field assessment of cyantraniliprole relative to existing fly baits. *Pest Management Science*, 71(5), 752-758. <https://doi.org/10.1002/ps.3847>

Références Bibliographiques

- ❖ Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(Pt 1), 1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
- ❖ Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1112-116.

N

- ❖ Nagaraju, B., Hagos, Z., Chaitanya, K., Krishnan, G., RATHNAMMA, ABAYNEW, Teka, Z., & MULGETA. (2018). Effect of an Insecticide Chlorantraniliproleon Biochemical Characteristics of snakehead fish, *Channa punctatus* (BLOCH, 1793). *Innovare Journal of Agricultural Sciences*, 1-7.
- ❖ Narra, M. R. (2016). Single and cartel effect of pesticides on biochemical and haematological status of *Clarias batrachus* : A long-term monitoring. *Chemosphere*, 144, 966-974. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.065>
- ❖ Ncir, M., Ben Ali, M., Sellami, H., Allagui, M. S., Lahyani, A., Makni Ayadi, F., Boudawara, T., Allouche, N., El Feki, A., & Saoudi, M. (2020). Protective effects of *Allium sativum* essential oil rich in disulfides against deltamethrin induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 14(5), 2667-2675. <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00513-1>
- ❖ Neghab, M., Jalilian, H., Taheri, S., Tatar, M., & Haji Zadeh, Z. (2018). Evaluation of hematological and biochemical parameters of pesticide retailers following occupational exposure to a mixture of pesticides. *Life Sciences*, 202, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.020>
- ❖ Ngoula, F., Guiekep, A. J. N., Kenfack, A., Pamo, E., Bouli, F. P. N. O., & Vemo, B. (2018). *Reproductive toxicity of acetamiprid in male Guinea pig (Cavia porcellus)*. <https://doi.org/10.31248/JASVM2018.101>
- ❖ Nicolopoulou-Stamati, P., Maipas, S., Kotampasi, C., Stamatis, P., & Hens, L. (2016). Chemical Pesticides and Human Health : The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Frontiers in Public Health*, 4, 148. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148>

Références Bibliographiques

- ❖ Njus, D., Kelley, P. M., Tu, Y.-J., & Schlegel, H. B. (2020). Ascorbic acid : The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, 159, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>

O

- ❖ Oestreicher, J., & Morgan, B. (2019). Glutathione : Subcellular distribution and membrane transport 1. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire*, 97(3), 270-289. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0189>
- ❖ Ojha, A., & Srivastava, N. (2012). Redox imbalance in rat tissues exposed with organophosphate pesticides and therapeutic potential of antioxidant vitamins. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 75, 230-241. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2011.08.013>
- ❖ Omotoso, G., Oloyede, O., Lawal, S., Gbadamosi, I., Mutholib, N., Abdulsalam, F., Bature, A., Babalola, A., Ayeni, B., & Amedu, N. (2020). Permethrin exposure affects neurobehavior and cellular characterization in rats' brain. *Environmental Analysis, Health and Toxicology*, 35(4), e2020022. <https://doi.org/10.5620/eaht.2020022>
- ❖ Organization, W. H. (2015). Pesticide Residues in Food - 2013 : Toxicological Evaluations. World Health Organization.
- ❖ Ozden, S., Catalgol, B., Gezginici-Oktayoglu, S., Karatug, A., Bolkent, S., & Alpertunga, B. (2013). Acute effects of methiocarb on oxidative damage and the protective effects of vitamin E and taurine in the liver and kidney of Wistar rats. *Toxicology and Industrial Health*, 29(1), 60-71. <https://doi.org/10.1177/0748233712446719>

P

- ❖ Pereira, J. A., Pereira, A. P. G., Ferreira, I. C. F. R., Valentão, P., Andrade, P. B., Seabra, R., Estevinho, L., & Bento, A. (2006). Table Olives from Portugal : Phenolic Compounds, Antioxidant Potential, and Antimicrobial Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(22), 8425-8431. <https://doi.org/10.1021/jf061769j>
- ❖ Pham-Huy, L., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4, 89-96.

Références Bibliographiques

- ❖ Pinto Savall, A. S., Fidelis, E. M., Quines, C. B., Bresolin, L., Gervini, V., & Pinton, S. (2021). Potential role of a newly AChE reactivator in the depressive-like behavior induced by malathion. *Neuroscience Letters*, 749, 135697. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135697>
- ❖ Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. I. (2021). Oxidative stress mitigation by antioxidants—An overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112891. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112891>
- ❖ Plata-Rueda, A., Martínez, L. C., Da Silva, B. K. R., Zanuncio, J. C., Fernandes, M. E. de S., Guedes, R. N. C., & Fernandes, F. L. (2019). Exposure to cyantraniliprole causes mortality and disturbs behavioral and respiratory responses in the coffee berry borer (*Hypothenemus hampei*). *Pest Management Science*, 75(8), 2236-2241. <https://doi.org/10.1002/ps.5358>
- ❖ Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats : A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379-391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- ❖ Portillo, H., Alvarez, J., Cameron, R., Annan, I. B., Saienni, J., Williams, C., Barry, J., Koechert, M., Leighty, R., Clagg, D., & Clark, C. (2011). *Biological attributes of DuPont Cyazypyr™ (DPX-HGW86, Cyantraniliprole) new cross-spectrum insecticide*.
- ❖ Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Wilhelm Filho, D., & Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23(2), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.09.003>
- ❖ Pourbabaki, R., Khadem, M., Samiei, S., Hasanpour, H., & Shahtaheri, S. (2020). The protective effect of rosemary in mitigating oxidative stress induced by Chlorpyrifos in rat kidney. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-protective-effect-of-rosemary-in-mitigating-by-Pourbabaki-Khadem/a1f6c099c4e107eae0f00051a622e04a05076f54>

Références Bibliographiques

- ❖ Pratico, D., Lee, V. M.-Y., Trojanowski, J. Q., Rokach, J., & Fitzgerald, G. A. (1998). Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: Evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *The FASEB Journal*, 12(15), 1777-1783. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.15.1777>

Q

- ❖ Qi, S., & Casida, J. E. (2013). Species differences in chlorantraniliprole and flubendiamide insecticide binding sites in the ryanodine receptor. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107(3), 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.09.004>
- ❖ Qiao, Z., Zhang, F., Yao, X., Yu, H., Sun, S., Li, X., Zhang, J., & Jiang, X. (2019). Growth, DNA damage and biochemical toxicity of cyantraniliprole in earthworms (*Eisenia fetida*). *Chemosphere*, 236, 124328. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.07.059>

R

- ❖ Raimondi, V., Ciccarese, F., & Ciminale, V. (2020). Oncogenic pathways and the electron transport chain: A dangerROS liaison. *British Journal of Cancer*, 122(2), 168-181. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0651-y>
- ❖ Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L., & Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 283, 124657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
- ❖ Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez-Pinto, H., Day, C., & Marchesini, G. (2010). A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology*, 53(2), 372-384. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>
- ❖ Raushan Husain, R. H., Vaqar M. Adhami, P. K. Seth. (1996). Behavioral, Neurochemical, and Neuromorphological Effects of Deltamethrin in Adult Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48(5), 515-516. <https://doi.org/10.1080/009841096161212>
- ❖ Recknagel, R. O., Glende, E. A., & Britton, R. S. (1991). Free Radical Damage and Lipid Peroxidation. In *Hepatotoxicology*. CRC Press.

Références Bibliographiques

- ❖ Refaie, A. A. E.-R., Ramadan, A., & Mossa, A.-T. H. (2014). Oxidative damage and nephrotoxicity induced by prallethrin in rat and the protective effect of *Origanum majorana* essential oil. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7S1, S506-513. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60282-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60282-0)
- ❖ Refes, I., Tahraoui, A., Djemli, S., Boussena, M., Rouag, F., & Chouba, I. (2021). *Neurobehavioral and hepatic complications induced by acute inhalation exposure to abamectin in female rats of the Wistar strain treated with ginger (Zingiber officinale)*. *Periodikos*. <http://www.jabbnet.com/article/600c25af0e8825852d4086d2>
- ❖ Rehman, H., Naveed, M., Ahmad, K., Iqbal, M., Yousaf, S., Jamil, M., Imtiaz, H., Khan, H., & Naeem, R. (2021). *Curcumin Attenuates Hepato-, and Nephrotoxicity Induced by Cypermethrin Through Inhibition of Oxidative Stress in Male Albino Rabbits*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-847807/v1>
- ❖ Roditakis, E., Steinbach, D., Moritz, G., Vasakis, E., Stavrakaki, M., Ilias, A., García-Vidal, L., Martínez-Aguirre, M. D. R., Bielza, P., Morou, E., Silva, J. E., Silva, W. M., Siqueira, H. A. A., Iqbal, S., Troczka, B. J., Williamson, M. S., Bass, C., Tsagkarakou, A., Vontas, J., & Nauen, R. (2017). Ryanodine receptor point mutations confer diamide insecticide resistance in tomato leafminer, *Tuta absoluta* (Lepidoptera : Gelechiidae). *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 80, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2016.11.003>
- ❖ Rodrigues, K. J. A., Santana, M. B., Do Nascimento, J. L. M., Picanço-Diniz, D. L. W., Maués, L. A. L., Santos, S. N., Ferreira, V. M. M., Alfonso, M., Durán, R., & Faro, L. R. F. (2010). Behavioral and biochemical effects of neonicotinoid thiamethoxam on the cholinergic system in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(1), 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.04.021>
- ❖ Rosa, L. A., Moreno-Escamilla, J. O., Rodrigo-García, J., & Alvarez-Parrilla, E. (2019). Chapter 12—Phenolic Compounds. In E. M. Yahia (Éd.), *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables* (p. 253-271). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813278-4.00012-9>

Références Bibliographiques

- ❖ Rosalki, S., Foo, A., Burlina, A., Prellwitz, W., Stieber, P., Neumeier, D., Klein, G., Poppe, W., & Bodenmueller, H. (1993). Multicenter evaluation of Iso-ALP test kit for measurement of bone alkaline phosphatase activity in serum and plasma. *Clinical chemistry*, 39, 648-652. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.648>
- ❖ Rouabhi, R., Gasmi, S., Boussekine, S., & KEBIECHE, M. (2015). Hepatic Oxidative Stress Induced by Zinc and Opposite Effect of Selenium in *Oryctolagus Cuniculus*. *Journal of analytical toxicology*, 5, 289. <https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000289>
- ❖ Ruzs, M., Del Favero, G., El Abiead, Y., Gerner, C., Keppler, B. K., Jakupec, M. A., & Koellensperger, G. (2021). Morpho-metabotyping the oxidative stress response. *Scientific Reports*, 11(1), 15471. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94585-8>

S

- ❖ Sahay, A., Scobie, K. N., Hill, A. S., O'Carroll, C. M., Kheirbek, M. A., Burghardt, N. S., Fenton, A. A., Dranovsky, A., & Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 472(7344), 466-470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
- ❖ Sajjad, S., Monireh, K., Reza, P., Mahmoud, G. K., & Jamaledin, S. S. (2019). *Protective Effect of Salvia officinalis Extract on Deltamethrin induced Hepatotoxicity in Rats*. 29(178), 134-140.
- ❖ Samih, M., & Ahami, A. O. T. (2019). Effects of Nettle on Locomotor Activity and Anxiety Behavior in Male Wistar Rats After Pesticide Intoxication. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 22(4), 196-200. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.196.200>
- ❖ Sanderson, D. J., Sprengel, R., Seeburg, P. H., & Bannerman, D. M. (2011). Deletion of the GluA1 AMPA receptor subunit alters the expression of short-term memory. *Learning & Memory*, 18(3), 128-131. <https://doi.org/10.1101/lm.2014911>
- ❖ Schmidt-Jeffris, R. A., & Nault, B. A. (2016). Anthranilic Diamide Insecticides Delivered via Multiple Approaches to Control Vegetable Pests : A Case Study in Snap Bean. *Journal of Economic Entomology*, 109(6), 2479-2488. <https://doi.org/10.1093/jee/tow219>

Références Bibliographiques

- ❖ Sebti, L., & Leghouchi, E. (2021). Alteration of biochemical markers of liver and kidney in rats, following exposure to pesticide mixtures. *Algerian Journal of Environmental Science and Technology*, 0, Article 0. <https://www.aljest.org/index.php/aljest/article/view/637>
- ❖ Sergievich, A. A., Khoroshikh, P. P., Artemenko, A. F., Zakharenko, A. M., Chaika, V. V., Kodintsev, V. V., Stroeva, O. A., Lenda, E. G., Tsatsakis, A., Burykina, T. I., Agathokleous, E., Kostoff, R. N., Zlatian, O., Docea, A. O., & Golokhvast, K. S. (2020). Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. *The Science of the Total Environment*, 727. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138491>
- ❖ Sevim, C., Akpınar, E., Tsatsakis, A., Yildirim, S., Tzatzarakis, M., Vardavas, A. I., Vardavas, C. I., Kara, M., & Gul, Z. (2021). Investigation of the Effects of Probiotics on Sub-Chronic Neonicotinoid Toxicity in Rats. *Agronomy*, 11(10), 2003. <https://doi.org/10.3390/agronomy11102003>
- ❖ Shabbir, M., Singh, M., Maiti, S., & Saha, S. K. (2021). Organophosphate pesticide (Chlorpyrifos): Environmental menace; study reveals genotoxicity on plant and animal cells. *Environmental Challenges*, 5, 100313.
- ❖ Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants : Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- ❖ Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363-383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- ❖ Slaninova, A., Smutna, M., Modra, H., & Svobodova, Z. (2009). A review : Oxidative stress in fish induced by pesticides. *Neuro Endocrinology Letters*, 30 Suppl 1, 2-12.
- ❖ Sparks, T. C., & Nauen, R. (2015). IRAC : Mode of action classification and insecticide resistance management. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.11.014>

Références Bibliographiques

- ❖ Stevnsner, T., Thorslund, T., de Souza-Pinto, N. C., & Bohr, V. A. (2002). Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Experimental Gerontology*, 37(10), 1189-1196. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(02\)00142-0](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(02)00142-0)
- ❖ Sun, J., Feng, N., Tang, C., & Qin, D. (2012). Determination of cyantraniliprole and its major metabolite residues in pakchoi and soil using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89(4), 845-852. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0752-2>
- ❖ Sundaram Sanjay, S., & Shukla, A. K. (2021). Free Radicals Versus Antioxidants. In S. Sundaram Sanjay & A. K. Shukla (Éds.), *Potential Therapeutic Applications of Nano-antioxidants* (p. 1-17). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-16-1143-8_1

T

- ❖ Taha, M. A. I., Badawy, M. E. I., Abdel-Razik, R. K., Younis, H. M., & Abo-El-Saad, M. M. (2021). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in liver of male albino rats after exposing to sub-chronic intoxication of chlorpyrifos, cypermethrin, and imidacloprid. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 178, 104938. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104938>
- ❖ Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W.-P.-P., & Sulaiman Rahman, H. (2018). Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>
- ❖ Tayeb, W., Nakbi, A., Trabelsi, M., Attia, N., Miled, A., & Hammami, M. (2010). Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide « Désormone lourde ». *Journal of Hazardous Materials*, 180(1-3), 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.04.018>
- ❖ Tayemeh, M. B., Kalbassi, M. R., Paknejad, H., & Joo, H. S. (2020). Dietary nanoencapsulated quercetin homeostated transcription of redox-status orchestrating genes in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to silver nanoparticles. *Environmental Research*, 185, 109477. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109477>

Références Bibliographiques

- ❖ Tiwari, S., & Stelinski, L. L. (2013). Effects of cyantraniliprole, a novel anthranilic diamide insecticide, against Asian citrus psyllid under laboratory and field conditions. *Pest Management Science*, 69(9), 1066-1072. <https://doi.org/10.1002/ps.3468>
- ❖ Topal, A., Alak, G., Ozkaraca, M., Yeltekin, A. C., Comaklı, S., Acil, G., Kokturk, M., & Atamanalp, M. (2017). Neurotoxic responses in brain tissues of rainbow trout exposed to imidacloprid pesticide : Assessment of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine activity, oxidative stress and acetylcholinesterase activity. *Chemosphere*, 175, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.047>
- ❖ Traber, M. G., & Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(1), 4-15. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024>
- ❖ Troisi, M., GIMMILLARO, M., MILANESI, L., & PASQUINI, S. (2014). *CYANTRANILIPROLE (CYAZYPYR™, BENEVIA™ AND VERIMARK™) : FOLIAR AND DRIP APPLICATIONS ON CUCURBITS AGAINST APHIS GOSSYPHII*.
- ❖ Tsubouchi, K., Araya, J., Yoshida, M., Sakamoto, T., Koumura, T., Minagawa, S., Hara, H., Hosaka, Y., Ichikawa, A., Saito, N., Kadota, T., Kurita, Y., Kobayashi, K., Ito, S., Fujita, Y., Utsumi, H., Hashimoto, M., Wakui, H., Numata, T., ... Kuwano, K. (2019). Involvement of GPx4-Regulated Lipid Peroxidation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *The Journal of Immunology*, 203(8), 2076-2087. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801232>
- ❖ Tsuchida, S., & Ranson, H. (2005). *The glutathione S-transferases (GSTs) are an abundant family of dimeric proteins that have the capacity to conjugate glutathione (GSH) with a variety of compounds containing electrophilic centers*. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/glutathione-s-transferase>.

U

- ❖ Uçar, A., Özgeriş, F. B., Parlak, V., Yeltekin, A. Ç., Kocaman, E. M., Alak, G., & Atamanalp, M. (2021). Neurotoxic responses of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to fipronil : Multi-biomarker approach to illuminate the mechanism in brain. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-6. <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1908751>

Références Bibliographiques

- ❖ Ueda, R. M. R., de Souza, V. M., Magalhães, L. R., Chagas, P. H. N., Veras, A. S. C., Teixeira, G. R., & Nai, G. A. (2021). Neurotoxicity associated with chronic exposure to dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) – a simulation of environmental exposure in adult rats. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 56(8), 695-705. <https://doi.org/10.1080/03601234.2021.1939622>
- ❖ Upadhayay, J., Rana, M., Juyal, V., Bisht, S. S., & Joshi, R. (2020). Impact of Pesticide Exposure and Associated Health Effects. In *Pesticides in Crop Production* (p. 69-88). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119432241.ch5>
- ❖ Ursini, F., & Maiorino, M. (2020). Lipid peroxidation and ferroptosis : The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*, 152, 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027>

V

- ❖ Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- ❖ Vejerano, E. P., Rao, G., Khachatryan, L., Cormier, S. A., & Lomnicki, S. (2018). Environmentally Persistent Free Radicals : Insights on a New Class of Pollutants. *Environmental Science & Technology*, 52(5), 2468-2481. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04439>
- ❖ Verma, R. S., Mehta, A., & Srivastava, N. (2007). In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress : Attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88(2), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.11.002>
- ❖ Vranković, J. (2016). Age-Related Changes in Antioxidant and Glutathione S-Transferase Enzyme Activities in the Asian Clam. *Biochemistry. Biokhimiia*, 81(3), 224-232. <https://doi.org/10.1134/S0006297916030044>

W

- ❖ Wang, P., Xu, M.-Y., Liang, Y.-J., Wang, H.-P., Sun, Y.-J., Long, D.-X., & Wu, Y.-J. (2017). Subchronic toxicity of low dose propoxur, permethrin, and their combination on the redox status of rat liver. *Chemico-Biological Interactions*, 272, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.023>
- ❖ Wang, X.-Q., Wang, W., Peng, M., & Zhang, X.-Z. (2021). Free radicals for cancer theranostics. *Biomaterials*, 266, 120474. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120474>
- ❖ Weckbecker, G., & Cory, J. G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer Letters*, 40(3), 257-264. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(88\)90084-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(88)90084-5)
- ❖ Wenger C. et al. Alkaline phosphatase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1094-1098
- ❖ Whalen, R. A., Herbert, D. A., Malone, S., Kuhar, T. P., Brewster, C. C., & Reising, D. D. (2016). Effects of Diamide Insecticides on Predators in Soybean. *Journal of Economic Entomology*, 109(5), 2014-2019. <https://doi.org/10.1093/jee/tow173>
- ❖ Win-Shwe, T.-T., Nakajima, D., Ahmed, S., & Fujimaki, H. (2013). Impairment of novel object recognition in adulthood after neonatal exposure to diazinon. *Archives of Toxicology*, 87(4), 753-762. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0989-x>
- ❖ Winter, C. K. (2012). 8—Pesticide residues in foods. In D. Schrenk (Éd.), *Chemical Contaminants and Residues in Food* (p. 183-200). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1533/9780857095794.2.183>
- ❖ Wu, W., Wan, X., Shah, F., Fahad, S., & Huang, J. (2014). The Role of Antioxidant Enzymes in Adaptive Responses to Sheath Blight Infestation under Different Fertilization Rates and Hill Densities. *The Scientific World Journal*, 2014, e502134. <https://doi.org/10.1155/2014/502134>

X

- ❖ Xu, C., Fan, Y., Zhang, X., Kong, W., Miao, W., & Li, Q. X. (2020). DNA damage in liver cells of the tilapia fish *Oreochromis mossambicus* larva induced by the insecticide cyantranilprole at sublethal doses during chronic exposure. *Chemosphere*, 238, 124586. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124586>
- ❖ Xu, C., Zhang, Z., Cui, K., Zhao, Y., Han, J., Liu, F., & Mu, W. (2016). Effects of Sublethal Concentrations of Cyantranilprole on the Development, Fecundity and Nutritional Physiology of the Black Cutworm *Agrotis ipsilon* (Lepidoptera : Noctuidae). *PLOS ONE*, 11(6), e0156555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156555>
- ❖ Xu, M.-Y., Wang, P., Sun, Y.-J., Wang, H.-P., Liang, Y.-J., Zhu, L., & Wu, Y.-J. (2015). Redox status in liver of rats following subchronic exposure to the combination of low dose dichlorvos and deltamethrin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 124, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.04.005>

Y

- ❖ Yan, D., Zhang, Y., Liu, L., & Yan, H. (2016). Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 6, 32222. <https://doi.org/10.1038/srep32222>
- ❖ Yang, J. S., & Park, Y. (2018). Insecticide Exposure and Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(39), 10132-10138. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03177>
- ❖ Yonar, M. E. (2018). Chlorpyrifos-induced biochemical changes in *Cyprinus carpio*: Ameliorative effect of curcumin. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 151, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.12.065>
- ❖ Yoshida, M., & McGregor, D. (2013). *CYANTRANILIPROLE*. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ZJYuBWurBWAJ:apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/Document/200+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz>

Z

- ❖ Zabre, Z. M. (2013). *Détermination des paramètres biochimiques usuels chez les petits ruminants du Burkina Faso et leurs variations chez les sujets*. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:3_94Exwr8zQJ:www.beep.ird.fr/coll ect/eismv/index/assoc/TD13-11.dir/TD13-11.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz
- ❖ Zafar, M., & Naeem-ul-Hassan Naqvi, S. (2010). Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats : A Comparative Study. *International Journal of Morphology*, 28(1), 135-142. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022010000100019>
- ❖ Zelko, I. N., Mariani, T. J., & Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family : A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine*, 33(3), 337-349. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00905-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00905-x)
- ❖ Zeng, X., Pan, Y., Song, J., Li, J., Lv, Y., Gao, X., Tian, F., Peng, T., Xu, H., & Shang, Q. (2021). Resistance Risk Assessment of the Ryanoid Anthranilic Diamide Insecticide Cyantraniliprole in *Aphis gossypii* Glover. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(21), 5849-5857. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00922>
- ❖ Zhang, H.-T., Huang, Y., Masood, A., Stolinski, L. R., Li, Y., Zhang, L., Dlaboga, D., Jin, S.-L. C., Conti, M., & O'Donnell, J. M. (2008). Anxiogenic-like behavioral phenotype of mice deficient in phosphodiesterase 4B (PDE4B). *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1611-1623. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301537>
- ❖ Zhang, W. (2018). *Global pesticide use : Profile, trend, cost / benefit and more*. 8, 1-27.
- ❖ Zhang, X., Wang, X., Liu, Y., Fang, K., & Liu, T. (2020). Residue and toxicity of cyantraniliprole and its main metabolite J9Z38 in soil-earthworm microcosms. *Chemosphere*, 249, 126479. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126479>
- ❖ Zhao, Y., Wang, D., Zhang, Y., Niu, Y., Zong, X., Ma, Y., Guo, X., & Guo, J. (2018). Cloning and Characterization of a Mitogen-Activated Protein Kinase Gene 84<i>i>KMPK<i>i>14 in Hybrid Poplar (<i>i>Populus alba<i>i> × <i>i>P. glandulosa<i>i> cv. “84K”). *American Journal of Plant Sciences*, 09(13), 2567-2579. <https://doi.org/10.4236/ajps.2018.913186>

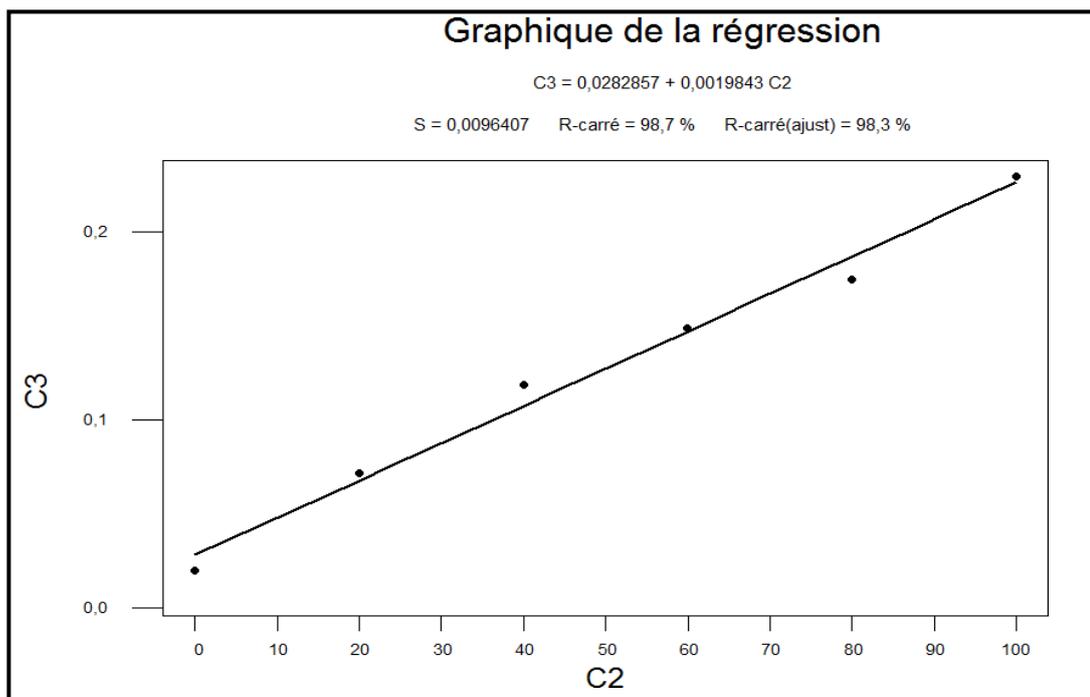
ANNEXES

The word "ANNEXES" is rendered in a bold, blue, 3D serif font. Each letter has a metallic sheen and a slight shadow on its top surface. Below the text, a soft, blue-tinted reflection is visible, creating a sense of depth and a polished appearance.

ANNEXES

1. Courbe d'étalonnage pour dosage des lipides

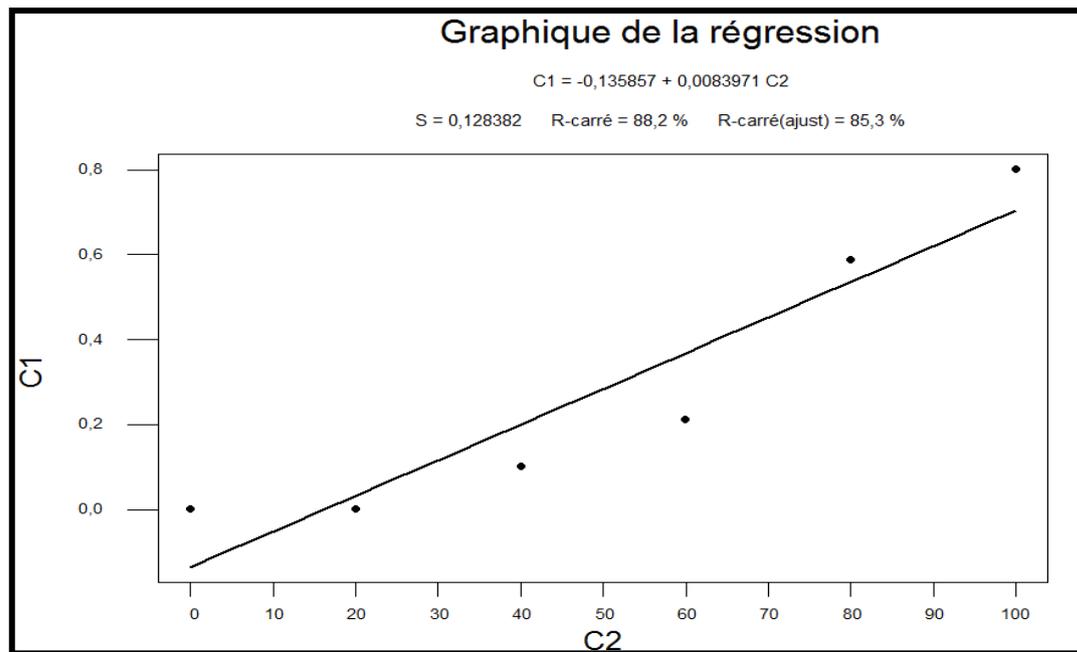
Tubes	1	2	3	4	5	6
Solutions mère de lipide (µl)	0	20	40	60	80	100
Solvant éther/chloroforme (µl)	100	80	60	40	20	0
Réactif SPV (ml)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5



Tableau/Figure (A). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des lipides

2. Courbe d'étalonnage pour dosage des protéines

Tubes	1	2	3	4	5	6
Solution mère de l'Albumine (μl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillé (μl)	100	80	60	40	20	0
Réactif BBC (ml)	4	4	4	4	4	4



Tableau/Figure (B). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines

ANNEXES

3. Matériels et appareils utilisée

- Acétylcholine
- GSH.
- -H₂O₂.- Méthanol absolu.
- -HCl.- Na₂HPO₄.
- -Huile de tournesol.- Phénol.
- -Méthanol. - Sodium phosphate dibasique.
- ASS (Acide sulfosalicylique). - Eau distillée.
- NaCl.- glucose
- BHT (Butylhydroxytoluène).- TBA.
- BSA (Albumine sérum de boeuf). -TCA
- CDNB.
- Sodium phosphate monobasique.
- -DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobénoïque).
- -EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique).
- Tris.
- éthanol.

- Agitateur magnétique (WITEG).
- Centrifugeuse (SELECTA).
- Agitateur Vortex (THERMOS).
- Centrifugeuse sigma 1-15.
- Balance analytique
- Etuve (HERAEUS).
- Balance de précision (KERN).
- pH mètre.

- Becher.
- Pipettes graduées.
- Erlenmeyers.
- Portoirs
- Entonniers.
- Papier d'aluminium.
- Eprouvettes graduées.
- Spatule.
- Mortier + Pilon (Broyeur manuel).
- Tubes à essai.
- Micropipettes de (10µl, 100µl, 200µl et 1000µl).
- Tubes secs en verre et en plastique.
- Tubes eppendorf pour les centrifugeuses sigma.
- Verre de montre.
- Cuve et micro cuve pour la spectrophotométrie (en plastique et en quartz).
- Bain marie (MEMMERT).
- Réfrigérateur.
- Spectrophotomètre (UV mini 1240, SHIMADZU).
- Baro magnétique.
- Pissette

PRODUCTION

SCIENTIFIQUE

Neurobehavioral effects and oxidative stress regeneration by Exirel pesticide after low dose exposer in wistar rats

Aounallah Samira¹, Rouabhi Rachid², Salim Gasmi^{2*}, Brahim Benaicha²

¹Laboratory of active biomolecules, Department of Biology, University of Larbi Tebessi, Tebessa, Algeria

²Laboratory of Toxicology and Ecosystems Pathologies, Faculty of Exact Sciences and Nature and Life Sciences, Larbi Tebessi University, Tebessa, 12002, Algeria.

*Corresponding Author: Biosalim@gmail.com ; Salim.gasmi@univ-tebessa.dz Tel: +213550861697

ABSTRACT

Exirel is a second generation anthranilic diamide insecticide that has biological efficacy against insect pests and can induce the formation of reactive oxygen species (ROS). The main objective of this research is to study the neurotoxicity of an environmental contaminant in albino rats, after Exirel exposure to five concentrations (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) of oral body weight for 90 days. To our knowledge, this is the first directed study to evaluate oxidative stress in rats white *Rattus rattus* of the strain Wistar cause by Exirel. From our results the Exirel induced oxidative damage characterized by a very highly significant decrease in glutathione level (GSH), and the activity of glutathione peroxidase, and catalase in the brain compared to controls, on the other hand we observed an increase in the enzymatic activity of glutathione *s*-transferase (GST), the MDA level was used as a measure of lipid peroxidation (LPO) in a dose-dependent manner. Behavioral studies containing Classical Open Field Labyrinth and Object Recognition test, we recorded changes in the psychic behavior of rats that manifested themselves in anxiety, disruption of memory and learning disturbances at the level of acetylcholinesterase (AChE) brain. We results showed that exposure to Exirel induced damage and stress in rats.

Keywords

Neurotoxicity; Exirel; Wistar Rats; Oxidative Stress; behaviour

Introduction

Pesticides are broad-spectrum substances used in agriculture to prevent, destroy and mitigate pests such as insect pests, rodents and other harmful organisms. Today, pesticides pose a major risk to human health and the environment, the effects on the environment are frequently concerned the degradation of the quality of fresh groundwater. The contamination of natural environments and in the reduction of terrestrial biodiversity. The toxic effects of pesticides on human health understand a variety of areas: some constituents can cause irritating effects on the skin, others can influence liver or lung functions, some carcinogens and the majority of pesticides are neurotoxic especially insecticides [11] [25]. Among the systematic insecticides evolved in recent years diamide insecticides have become the fourth most exploited in the world [43]. Diamide compounds are the new large class of insecticides and its associate in group 28 of the mode of action category of the Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) [50]. And are rapidly changing other insecticides such as organophosphorus, pyrethroids, carbamates and neonicotinoids [13]. Act by activating the ryanodine receptors (RyR) is a non-voltage-dependent calcium channel located on the endoplasmic reticulum that controls the release of intracellular calcium storage necessary for the functioning of muscle cells, which induces an uncontrolled release of calcium reserves that causes muscle contraction and paralysis and promotes death [47] [7].

Exirel belongs to Diamides (modulators of ryanodine receptors) is manufactured by the company Dupont de Nemours & Co., Inc., DuPont Electronic Products, 1515 Nichols Road, Dayton OH 45418-2712, suggested to register the insecticide DuPont Exirel of the new active constituent which is cyantraniliprole (100 g/L) [5]. belongs to the family of anthranilic diamides and with the following characteristic properties: the name IUPAC 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridyl)-4'-cyano-2'-methyl-6'-(methylcarbamoyl)pyrazole-3-carboxamide (International Union of pure and applied Chemistry) with an off-white powder color nor odor. The toxicological information base of Exirel (cyantraniliprole), which consists mainly of toxicity studies carried out in rats, mice and dogs, is broad to determine the toxicological profile of Exirel (cyantraniliprole) and to define the risk to human. The insecticide DuPont Exirel (Cyantraniliprole) is an oral toxicant (LD50 > 5000 mg/kg bw) in rats and mice and less toxicity by the dermal and inhalation routes (LD50 > 5000 mg/kg bw) in rats and mice. 5000 mg/kg bw; 4-hour LC50 > 2400 mg / m3) [5].

Analytical methods are available to control cyantraniliprole residues (IN-J9Z38, IN-N5M09, IN-F6L99) in products such as pepper and coffee, tomato and bunches of the grapes under study. Based on the results of the risk assessment EFSA found that the intake of residues resulting from the use of Exirel (cyantraniliprole), it is likely that agricultural practices pose a risk to consumer health through the accumulation of residues over a long time [17] [18].

This research aims to study the toxic effects of insecticide diamide which is Exirel (Cyantraniliprole) to evaluate its ability to cause oxidative stress in rats white *Rattus rattus* of the Wistar strain as a biological model received from the Pasteur Institute of Algiers Algeria are nocturnal mammals has been used in behavioral biomedical research and toxicology [16], we analyzed chronic toxicity (90 days) and evaluation criteria that included behavioral tests(Classical Labyrinth, Open Field, object recognition test), the variation of enzymatic activities among them the GSH level that plays a role in antioxidant defense and Catalase as a first enzyme against oxidative stress, the GST and GPx then the MDA the biomarker of lipid peroxidation, also the analysis of the neurotransmitter AchE.

Materials and Methods

Chemical and dose selection

The substance used in this study is Exirel, an insecticide in the family of anthranilic diamides (C₁₂H₁₀BrClN₂O, CAS: 1392493-34-3), the active molecule denoting Cyantraniliprole were obtained by e.i. du pont Canada company agricultural products. The chemical was dissolved in distilled water before each experiment to obtain four concentrations (0.025, 0.05, 0.075 and 0.1 mg /Kg/d) prior to animal handling.

Doses were selected based on recent work; these doses are very close to reality and are likely to contaminate the general population. [40] [17] [8].

Animals

30 white male rats *Rattus Rattus* of the *Wistar* strain, weighing from 190g to 260g were obtained from the Institut de Pasteur Algeria (APA), rats are placed in the premises of the Faculty of Nature and Life Sciences at Chikh Laarbi Tebessi University at a constant temperature (25 °C) under a daily light cycle-12-hour darkness with free access to water and specific food.

Treatment Protocol

The rats were subjected to an adaptation period of 2 months, after this period the animals in summer divided into 5 groups contains 6 rats each control group receives the distilled water only, group treated with 0.025 mg/kg/d of Exirel (Cyantraniliprole), group treated with 0.05 mg/kg/d of Exirel (Cyantraniliprole), group treated with 0.075 mg/kg/d of Exirel (Cyantraniliprole), group treated with 0.1 mg/kg/d of Exirel (Cyantraniliprole) (Table 1) by mouth for 90 days between 10.00 and 11.00, from these doses a volume of 100 ul of each prepared solution is administered to the animals, using a micropipette. The treatment conditions are in accordance with international guidelines for the protection of animals used for scientific purposes.

Table 1. Concentration of Exirel administered to the five experimental batches for the study of chronic toxicity

Lot	Identification	Dose mg/kg/D	Administer volume
T	Control	/	100 ul distilled water
A	Treaty	0.025	100 ul
B	Treaty	0.050	100 ul
C	Treaty	0.075	100 ul
D	Treaty	0.100	100µl

Behavioral testing

Multiple behavioral tests can be used to assess learning, memory and anxiety; Behavior in Animal Models (Classic Labyrinth Test, Object Recognition Test, and Open Field Test). All tests were conducted during the sessions between 8:30 a.m. and 4 p.m., for 6 days.

Classic Labyrinth Test

In order to assess the behavior of a stressful animal exposed over a long period of time and in very small quantities under pesticide-specific conditions Exirel (Cyantraniliprole), The Classic Maze Test (CLT) is a simple way to measure learning ability, memory and anxiety. The CLT uses a square-shaped maze with a starting point and a stopping point. Once the animal is trained, the animal is allowed to see and explore the maze freely for 10 minutes. Meanwhile, all the vertical and horizontal movements of the animal in the maze are recorded. This is a very difficult task because it requires the animal to remember the fastest path between the starting points and the end. In cases where the maze is designed so that the animal only has to walk, it's pretty easy for healthy rats, but for rats exposed to neuro-xenobiotic (drugs, pesticides), there will be disturbances on their way, We cleaned maze after each rat pass by ethanol at 10% [23].

Open Field Test

This Open Field test is a measure of behavior was used to evaluate anxiogenic activity, It is characterized by horizontal and vertical movements of animals in transparent glass box, square and open (50×50×40cm) [54], with surrounding walls preventing escape [39]. The observation of the animals begins a few seconds after the introduction of the animals into the observation cage. It is used primarily to measure motor function, but also to assess anxiety. An anxious animal avoids the centre of the field that is open, and stays at the ring road. Each rat was initially placed in one of the four corners of the Open Field, with the head facing the corner. Its behavior was observed for a few minutes to measure the distance travelled by the rats, between each test the cage is cleaned with 10% ethanol [54][25].

Object Recognition Test (NOR)

The object recognition test is used to study declarative memory in rodents. This task assesses the ability of the rat to recognize a new object relative to a familiar object in a known environment (rodent's natural tendency to preferentially explore a new element).

After a phase of habituation at the arena, the rats are treated and placed in a box (40 40cm) and are deposited two identical objects (D: 2 cm, H: 4 cm) the times spent exploring each object are recorded. During the test phase, the animals are in the presence of a familiar object (explored during the training phase) and a new object. An animal that does not have memory problems will spend its time exploring the new object Administration of an amnesiac substance will result in cognitive impairment during training and a memory failure. During the test phase, the animal will explore the familiar object as well as the new object, suggesting that it has “forgotten” its training phase [46].

Rat sacrifice and brain extraction

After the treatment period (90 days), the animals were killed by decapitation. Moreover, removed the brains and rinsed by physiological water with sodium chloride (Na Cl at 0.9%) then weighed with a scale and then kept at -80°C for the determination of oxidative stress parameters such as GSH, MDA, GST, GPx, and CAT in cytosol and assay neurotransmitters such as AchE.

Evaluation of oxidative stress parameters

Reduced glutathione (GSH) measurement

The level of glutathione at the brain level is quantified using the method of [51] based on the measurement of the absorbance of 2-nitro-5-mercapturic acid. 0.2ml of 0.25% sulfosalicylic acid solution (SSA), Centrifuge at 1000 turns/min for 5 min, Add 1 ml of tris-HCL+EDTA buffer (0.02M), PH=9.6 then Mix and add 0.025 ml of 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) to 0.01M dissolved in absolute methanol, and read absorbance at 412 nm.

Determination of glutathione peroxidase (GPx)

The enzyme activity of GPx is measured by the method of [22], based on the reduction of hydrogen peroxide (H₂O₂) in the presence of reduced glutathione (GSH). A volume of 0.2ml of supernatant is recovered in a tube containing 0.4ml of 0.1mM GSH and 0.2ml of 0.067M phosphate buffer, pH 7.8. The mixture is incubated in a 25°C water bath for 05min. 0.2ml of H₂O₂ 1.3mM is added, after 10min 1ml of TCA 1% (tri chloroacetic acid) is added and the mixture is put in the ice for 30min and centrifuged for 10min at 3000t/min. A volume of 0.48 ml of supernatant is placed in a tank to which is added 2.2ml of Na₂HPO₄ 0.32M with 0.32ml of DNTB 1mM. Absorbance is measured at 412 nm each 30 sec for 05min.

Determination of glutathione S-Transferase (GST) activity

The measurement of glutathione S-Transferase (GST) activity is determined using the [30] method. It is based on the conjugation reaction between the GST and a substrate, the CDNB (1-Chloro2, 4 di nitrobenzene), The dosage consists in reacting 200µl of the supernatant with 1.2 ml of the mixture CDNE (1mM), GSH (5 mM), The absorbance reading is performed for one minute and every 15 seconds at a wavelength of 340 nm.

Determination of Catalase enzyme activity (CAT)

Catalase activity (CAT) is performed using the method of [9]the decay of absorbance is recorded for three minutes by a spectrophotometer for a wavelength of 240nm. The reaction mixture contains: 100µl of the crude enzymatic extract, 50µl of hydrogen peroxide H₂O₂ at 0.3% and 2850µl of phosphate buffer (50 mM, pH 7.2), the reaction is triggered by the addition of hydrogen peroxide.

Determination of Lipid Peroxidation

The product of malondialdehyde lipid peroxidation (MDA) was measured by the method of [20] the principle of MDA in acid and hot medium with thiobarbituric acid, to form a pink pigment. In short, 375µl of supernatant were mixed with 150µl of TBS solution and 375µl of TCA-BHT solution (TCA 20%, BHT 1%), after mixing is Vortexed and centrifuged at 1000t/min for 10min and then sampled 400µl of the supernatant to which is added 80µl of HCL and 320µl of the tris-TBA solution is then incubated in the bain marie at 80°C for 10minutes. The absorbance of the supernatant was measured at 530 nm.

Determination of acetylcholinesterase (AChE) activity

Acetylcholinesterase (AChE) activity was measured using the method [19] to provide the enzyme with a substrate of acetylthiocholine, whose hydrolysis releases thiocholine and acetic acid. 100µl of supernatant are added to 100µl of DTNB (0.1M, pH 8) then 1ml of tris buffer (0.1M, pH 7) after 5min rest and add 100µl of acetylthiocholine substrate after reading at 412nm every 4min for 20min.

Data Analysis

The results are obtained from a single-criterion test present in form (SE ± mean), and to better visualize the results obtained the graphic representation chosen is that of the histograms using Microsoft office 2013. The Graph Pad Prism (Version 7) software was used and a unidirectional analysis of variances (ANOVA) with a significance rate of $\alpha \leq 0.05$.

Results

Behavioral study

the results of this study on behavioral testing of wistar rats after long-term Exirel exposure as shown in Fig 01, 02, 03.

Classic Labyrinth

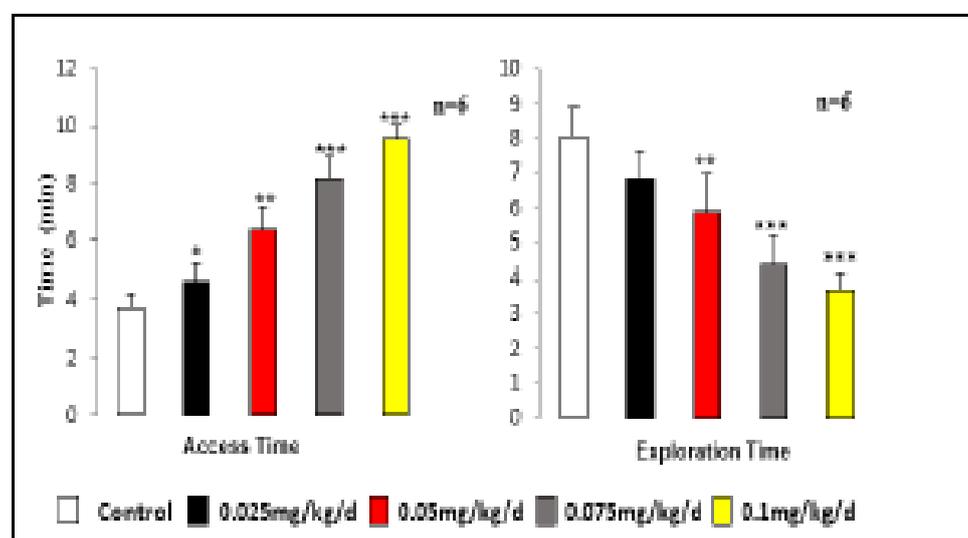


Fig. 01 Changes in access time and exploration time of control and treated rats (Classic labyrinth test) (n = 6). Mean ± SEM (*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001).

figure 01 shows a very highly significant increase ($p \leq 0.000$) in time access and a very highly significant decrease in time exploration ($p \leq 0.000$) of rats treated at different doses by Exirel compared to control rats.

Open Field Test

Figure 02 shows a very significant decrease ($p \leq 0.000$) in the number of entry into the centre of treated rats compared to controls. However, statistical analysis showed a very significant increase ($p \leq 0.000$) in the number of entering the periphery of treated rats as controls. A very highly significant decrease in the number of cells crossed in treated rats compared to controls. A very high increase significant ($p \leq 0.000$) immobility time in treated rats compared to controls.

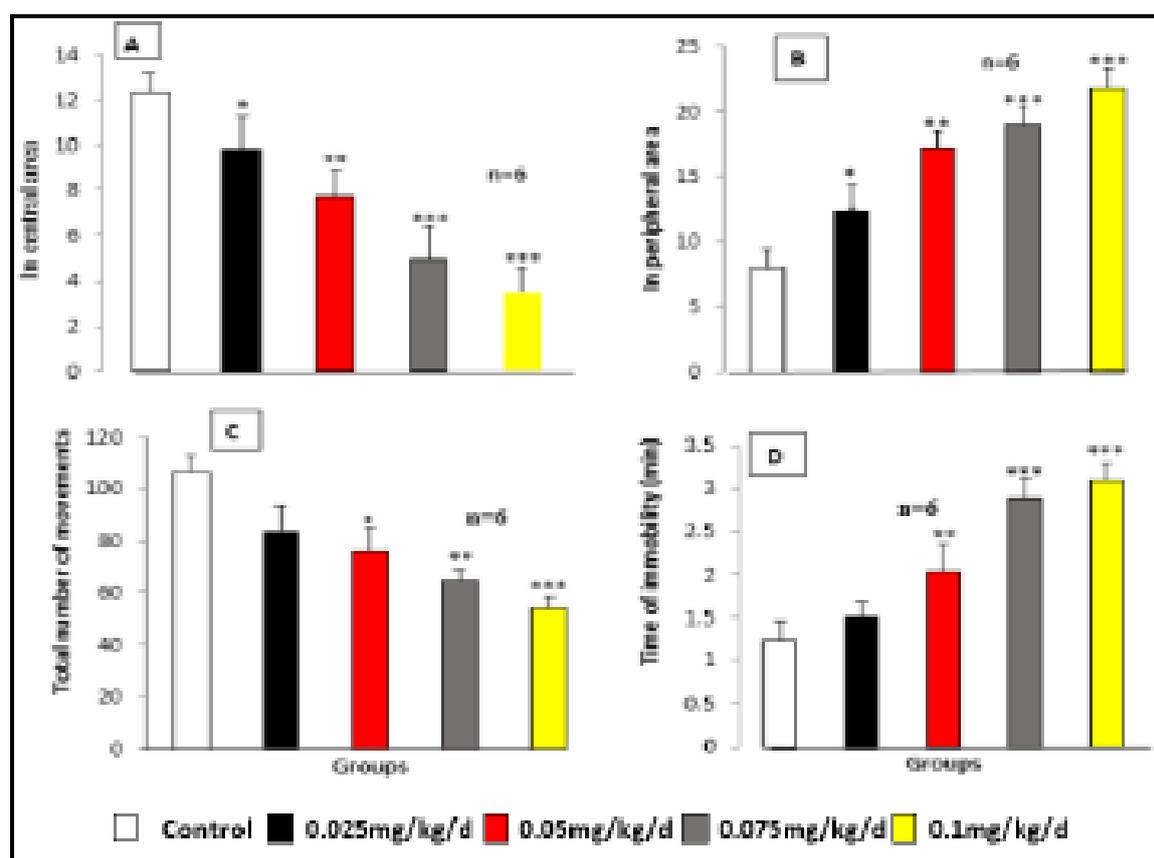


Fig. 02 Variation in Open Field test data in control and treated rats after 90 days of treatment
 A: CA B: IPA C: TNM D: TI

Object recognition test

Treated rats spent less time exploring the new organism than a family object, unlike control groups that did not remember the familiar object. The statistical study shows that there is a very highly significant ($p \leq 0.000$) Fig 03.

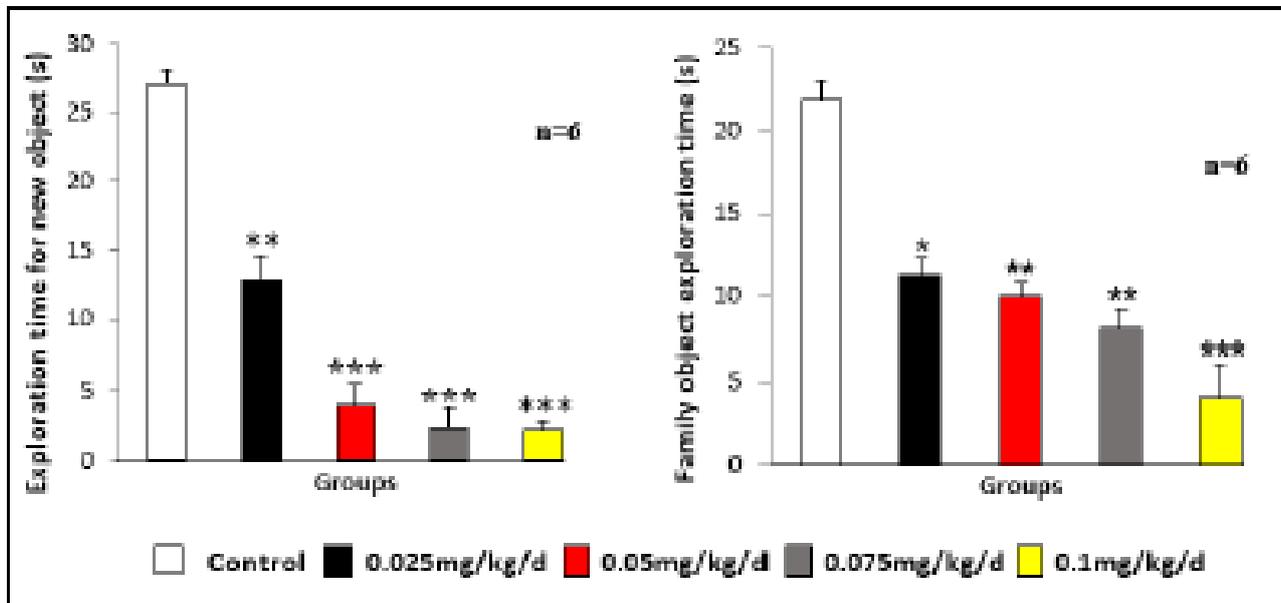


Fig. 03 Variation in Object recognition test data in control and treated rats after 90 days of treatment

AchE Activity

The results in Figure 04 show a significant decrease ($p \leq 0.05$) in AchE levels in the brains in batches treated with Exirel at a dose of 0.1mg/kg/d compared to controls.

However, there was a highly significant decrease ($p < 0.01$) in AchE levels in batches treated with Exirel at a dose of 0.075 mg/kg/d compared with controls, whereas in the other groups (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d) no statistical significance compared controls.

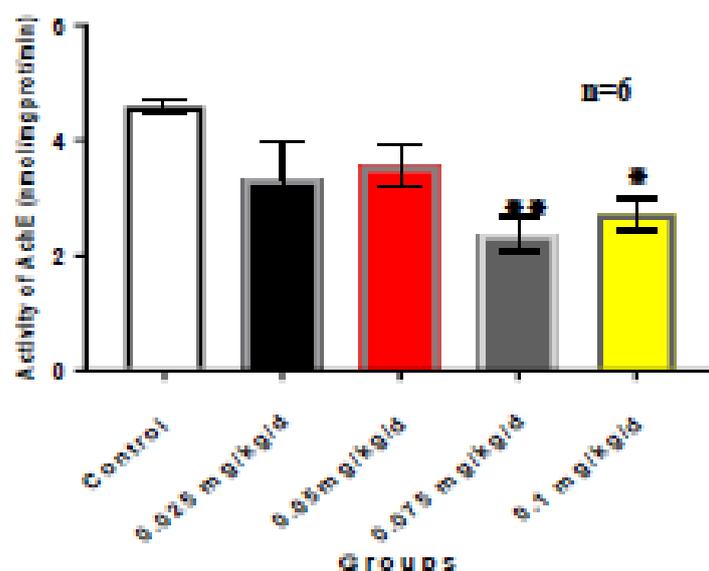


Fig. 04 Change in AchE activity in the brain after 90 days of Exirel treatment
Mean \pm SEM (* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001).

Antioxidant enzymes activities

Evaluation of MDA levels

Figure 05 shows a very highly significant ($p < 0.000$) increase in MDA levels in Exirel-treated rats (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) compared to controls.

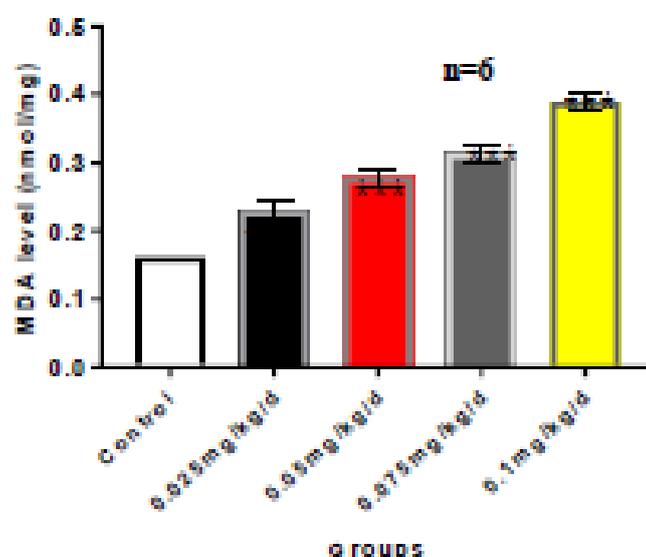


Fig. 05 Variation in MDA content in the brain in control and treated groups
Mean \pm SEM (* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001).

Evaluation of GSH level

According to Table 02 and Figure 06 treatment of rats with Exirel at different doses (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1mg/kg/d) results in a very highly significant decrease ($p \leq 0.000$) in glutathione levels (GSH) in the brain compared to controls.

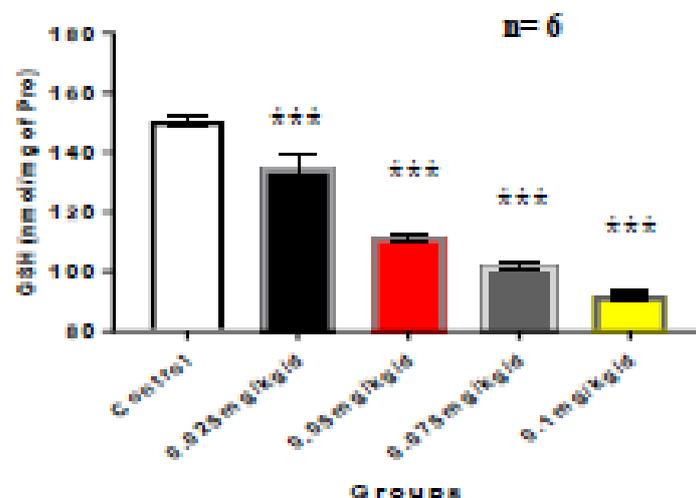


Fig 06. Change of GSH levels in the brain of control rats and rats treated with Exirel after 90 days of treatment
Mean \pm SEM (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

Evaluation of the enzymatic activity of GPx

Treatment of rats with Exirel at doses (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1mg/kg/d) causes a very highly significant decrease ($p \leq 0.000$) in the enzyme activity of glutathione peroxidase (GPx) in all treated groups compared with the control groups (Tab2, fig 07).

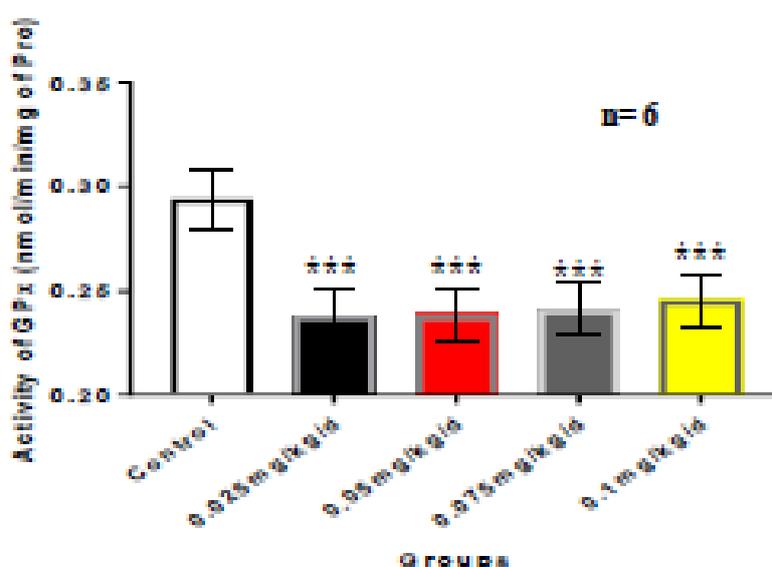


Fig 07. Activity of GPx in the brain of control rats and rats treated with Exirel after 90 days of treatment
Mean \pm SEM (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

Evaluation of the enzymatic activity of GST

Table 02 and Figure 08 show the variation in enzymatic activity of GST due to the administration of Exirel, which causes a very highly significant increase ($p \leq 0.000$), observed in the treated groups (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1mg/kg/d) compared control rats.

Evaluation of the enzymatic activity of catalase

Table 02 and Figure 09 show the enzymatic variation of catalase in the brain, the results obtained show a very highly significant decrease ($p \leq 0.000$) of catalase in rats treated with Exirel (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1mg/kg/d) compared to the control rats.

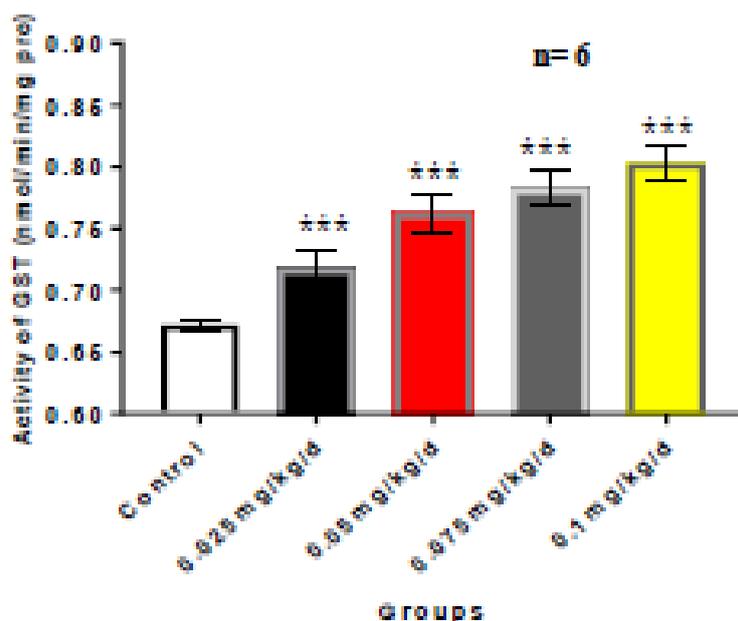


Fig 08. Change of the GST activity in the brain of control rats and rats treated with Exirel after 90 days of treatment Mean \pm SEM (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$).

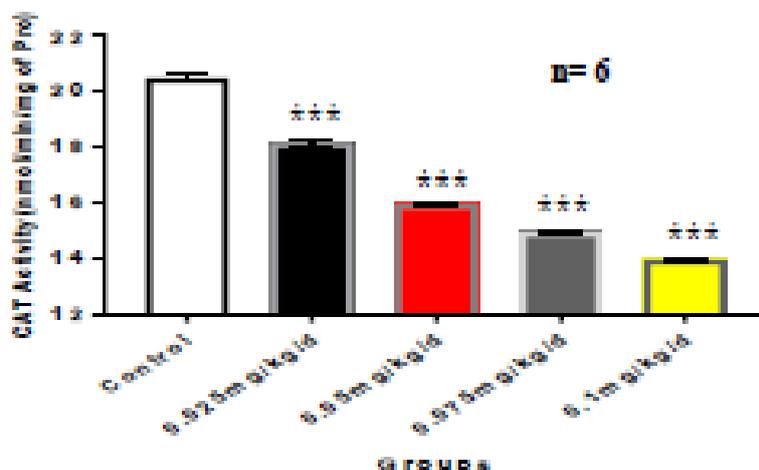


Fig 09. Change of the CAT activity in the brain of control rats and rats treated with Exirel after 90 days of treatment

Mean ± SEM (**P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001).

Table 2. Effect of Exirel on antioxidant enzyme activities in the brains of control and experimental rats after 90 days of treatment

Parameters	Control	0.025mg/kg/d	0.05mg/kg/d	0.075mg/kg/d	0.1mg/kg/d
GSH ($\mu\text{mol/mg pro}$)	150,55 ±1,67	135,04±4,15 **	111,68 ± 1,16 ***	101,68 ±1,16 ***	91,68 ± 1,16 ***
GPX ($\mu\text{mol/min/mg pro}$)	0,29 ± 0,01	0,23 ± 0,01 **	0,23 ± 0,01 ***	0,24 ± 0,01 ***	0,24 ± 0,01 ***
GST ($\mu\text{mol/min/mg pro}$)	0,67 ± 0,003	0,71 ± 0,013 **	0,76 ± 0,014 ***	0,78 ± 0,014 ***	0,80 ± 0,014 ***
CAT ($\mu\text{mol/min/mg pro}$)	20,45 ± 0,13	18,14 ± 0,08 **	15,94 ± 0,08 ***	14,94 ± 0,08 ***	13,94 ± 0,08 ***

Discussions

Exirel Insecticide is an anthranilic diamide insecticide is a new class of insecticide used to control insect pests in fruit crops, the results of our study show that Exirel causes oxidative stress in male wistar rats after chronic exposure. Our work to test the ability of this insecticide to induce oxidative stress in male rats by toxicological study and is the first study by the fact that few studies are interested in the appearance of toxic effects of this insecticide on mammals.

Our results show that exposure to Exirel at different concentrations (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) for 90 days, causes several brain-level adverse effects by studying behavioral enzyme parameters.

Effects of Exirel on animal behavior

This is the first work to investigate the effect of exirel on the behavior of rats at different doses by exposing them to multiple tests, saving standard values for future studies. The set of behavioral tests on animals presents a main approach to strengthen our understanding of the brain structure and function behavioral testing plays a central role in understanding neurodevelopmental and behavioral effects [29]. The classical labyrinth test is one of the most essential behavior patterns for memory and learning anxiety [31].

About the classical labyrinth test, the results obtained in this study show that repeated oral exposure to Exirel at different doses (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) causes an increase in arrival time and time spent and a highly significant decrease in exploration time in the medium in rats treated with Exirel compared to control rats, this behavioral change explains negative emotions like loss of learning and memorization also increases anxiety [26]. Anxiety is one of the disorders that effect of a large number of population, which leads to disturbances of the physiological balance of the body such as nervous, endocrine systems... [28]. These results are in line with recent work [26] following chronic exposure of *wistar* rats by the pesticide deltamethrin (0.32 mg/kg/d) which causes a sharp decrease in memory and an increase in anxiety. In addition, the onset of anxiety and disorders of locomotors activity and memorization can illustrate with changes in neurotransmitter systems (glutamnergic, gabaerogic, serotonnergic and dopaminergic) [45], so learning and memory are largely affected by the stress generated by these pesticides such as the Exirel. Acute or chronic stress experiences may be more significant to memory deficiencies than non-stressful cases [48] [27]. For the Open field test, record a highly significant increase in the locomotors activity of rats in the peripheral and a highly significant decrease in the activity of rats in the center an increase in the time of immobility in a way highly significant for 10min

compared to control rats. This change showed that the lowest doses of the Exirel cause depressive behavior [49] through increased anxiety, nervousness, fear and loss of memory and inability to think... Previous studies have done a lot of research and found that the progressive increase of mitochondrial ROS, as well as the onset of disorders of neural flexibilities in the brain disturbs memory, learning, and locomotion in rats [11] [42] [28] already cited. Other study of the effects of treatment with Malathion to measure anxiety and depressive behaviors this study found that the administration of repeated doses of Malathion Modified locomotor activity in rats in the open field test, thus motor alteration following chronic exposure by Malathion [4]. From these studies, chronic exposure of pesticides such as Exirel induces neurostimulation that disrupts locomotion, memory and learning [27]. With respect to the object recognition (NOR) test, control subjects exploring both objects in the same way, while those receiving the Exirel show a decrease in operating time for familiar objects and new objects, these results reveal that the pesticide the Exirel alters spatial memory and recognition and learning of rats. In another study the treatment of mice by OP dazinon presents a slight distinction between new and familiar objects during the object recognition test (NOR), in this context of lesions at the perihinal cortex and hippocampus induces behavioral changes because these latter regions play important roles in spatial memory and recognition of objects therefore damage that affects these regions of the brain causes less recognition and memory damage. In addition, exposure of *Wistar* male rats by Exirel or OPs such as diazinon, CPF and parathion may be due to inhibition of activity in the hippocampus resulting in oxidative stress and inflammatory responses [52] [3] [44].

Behavioral testing also plays a central role in understanding neuro-developmental and long-term behavioral effects, Although research on the pesticide is insufficient and very limited, it has greatly affected the behavior of rats due to the results obtained.

Effect of Exirel on oxidative stress parameters

Toxic accidents due to pesticides certainly associated the increase in the generation of reactive species of oxygen at the level of the brain that causes inflammation, chronic and acute diseases such as diabetes, neuropathology and cancer also Alzheimer's disease [38] [41]. The antioxidant system recognized as the first line of defense of the body against free radicals [32]. Glutathione (GSH) is a non-enzymatic endogenous antioxidant present in the cytoplasm, nucleus and mitochondria with high cellular concentrations, and the first defense against oxidative stress [2]. Several important roles of glutathione are the reduction of ROS with the formation of glutathione disulfide (GSSH) and the conjugation of GSH thus reduces the elimination of xenobiotic [26]. Here, the concentration of encephalic GSH decreased in dose- dependent and significant manner ($p \leq 0.000$) in Exirel treated rats (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) compared to controls during 90 days of treatment. These results are consistent with another study [37] [2] [1] which found a decrease in GSH levels in the brains of rats by different pesticides (Malathion and Deltamethrin). The decrease because of the increase in super oxide and free radicals. The decrease because of the increase in super oxide and free radicals. Results of a study on the toxicity of acetamiprid insecticide in albino male rats showed a significant decrease in GSH in the brain due to high levels of super oxide and free radicals (GSH is converted to GSSG) (oxidized glutathione) [26]. Another study showed that glutathione and enzymatic work bound to glutathione in combination to capture free radicals such as reactive oxygen species (ROS) and/or neutralize their toxic oxidizing effect, Once chronic oxidative stress attacked some tissues, as proposed in toxicity by pesticides, This would cause buffer changes by greatly increasing GSSG levels due to the inability of cells to restore GSSG to GSH effectively as normal. Thus, the

GSH/GSSG ratio would also decrease [33]. The first line of defense against oxidative stress consists of the antioxidant enzyme GPx, CAT which transform superoxide anions into hydrogen peroxide and then into water and molecular oxygen [53]. According to Table 02 and Fig. 02, the treatment of *wistar* rats with Exirel resulted in a very highly significant decrease ($p < 0.000$) in the enzyme activity of glutathione peroxidase (GPx) in the brain for all concentrations tested against control rats. GPx among antioxidant enzymes that control the content of ROS (which converts H_2O_2 into oxygen and water but also oxidation of hydroperoxides of unsaturated fatty acids) and ensures cells against alterations by toxic doses of diamides (Exirel) [26]. Based on our results, the accumulation of ROS content [13] may cause a decrease in the enzymatic activity of cerebral GPx in rats treated with Exirel, due to overproduction of hydrogen peroxide [26] and as an exceeded antioxidant capacity after exposure to diamide insecticides [13]. Previous studies that conducted toxicity studies on various insecticides such as Malathion and chlorpyrifors [53] [1] reported that decreased enzyme activity (GPx) results from the depletion of antioxidant cellular defense mechanisms against ROS generated by these pesticides also biotransformation (Malathion) catalyzed by cytochromes P450 resulted in significant concentrations of ROS that may exceed neutralization of endogenous antioxidant enzymes. Glutathione-S-transferase (GST) is a multifunctional enzyme of a multigenic family present in all the body involved in the detoxification of endogenous (intracellular metabolites) and exogenous substances (drugs, pesticides, heavy metals, etc.), this enzyme plays a role in the conjugation of electrophilic compounds integrated into cell biotransformation [53]. However, catalyzing the conjugation of GSH with certain substrates has a phase in the formation of less toxic and water-soluble components this step is the key to metabolic detoxification is followed by elimination [26] [6] and also involved in the defense against oxidative damage and peroxidants whose lipids and nucleic acids are the target [53].

For the purposes of our study, the activity of this enzyme (GST) was measured in brain cells after stress induced by Exirel. Fig 3 and Tab 2 showed very significant cytosolic GST enzyme activity ($p < 0,000$) in rats treated with Exirel at different concentrations (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d), the results of our study Following previous studies in land glass and fish, rats [53] [26] [6] [14] [43] which revealed that exposure to the Xenobiotic family such as CPF and Malathion, deltamethrin may induce an increase in cytosolic activity of GST, The induced GST activity can illustrate the role of this enzyme in protecting against the toxicity of lipid peroxidation induced by xenobiotic also explained the high levels of concentration of xenobiotic present in the environment or the induction of stress oxidative causing an increase in ROS production, These probable explanations may indicate that the diamide tested induced oxidative stress. The mechanism of correlation of Exirel with CAT remains poorly understood; however, information on the effects of diamides such as Exirel on biomarkers has remained limited to aquatic organisms and on pests [13] [43]. The enzyme catalase of the endogenous antioxidant system direct to neutralize the ROS localized mainly in the peroxysome that catalyzes the reduction of high H_2O_2 oxygen and water contents, thus preventing oxidative damage at the peroxysome level. Indeed, catalase is considered one of the main sensitive biomarkers of oxidative stress induced by chemical pollution influencing the environment [10] [26] [6] [1]. The results of our experiment showed a very highly significant dose-dependent decrease in brain cytosolic catalase this for all tested concentrations of diamide Exirel compared to controls. This result indicated that Exirel may cause an increase in H_2O_2 so oxidative stress state also this decrease related to excessive production of ROS caused by Exirel which impaired the ability to suppress both enzymes (CAT and SOD) these results in accordance with the tests of [26] on rats which after 90 days of treatment induces a decrease in the enzymatic activity of catalase [34] on fish exposed to Del after 28 d showed a

decrease in catalase activity, and [43] on earthworms were exposed to cyantraniliprole for 7 and 14 days also causes a decrease in activity of and enzyme. Other authors revealed in experiments tested the effect of certain types of pesticides on quail (*Coturnix japonica*) [14] and *Daphnia magna* [13] showed an increase in the enzymatic activity of the brain catalase, this high CAT activity results in a decrease in the production of hydrogen peroxide (H_2O_2) in cells and prevents the creation of oxidative cellular damage also can be caused to a repair mechanism to remove excess H_2O_2 during decreased GPx activity. Cell membranes contain polyunsaturated fatty acids that are sensitive to the action of free radicals that trigger the peroxidation of membrane lipids. Malondialdehyde (MDA) the final product of lipid peroxidation (which are an initial oxidation of a number of lipid molecules) is used as a marker to identify oxidative tissue damage caused by pesticides [2] [15]. The current study showed that **fig05. Table2** treatment with Exirel in four concentrations (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) very highly significantly increases the MDA (lipid peroxidation) level in rats treated in comparison controls, The results of this study were consistent with previous research on different pesticides [1] [37] have reported that malathion increases lipid peroxidation in brain tissues this increase may be explained by the higher production of reactive oxygen and nitrogen species, in addition the increase in MDA levels may be the consequence of inhibition of antioxidant enzymes by pesticide-induced free radicals [2]. Another study on rats showed that chlorpyrifos causes lipid peroxidation by causing overproduction of MDA (Ceylon T and al. 2021), the elevation of lipid peroxidation by the effect of pesticides is very troubling for all tissues such as nervous tissues that can cause the destruction of the membrane barrier function to cell lysis and finally to cell death because lipid peroxidation it has an effect the reduction of fluidity and the increase of the ion permeability of the membrane which plays an essential role in energy metabolism and neuronal conduction [15]. After chronic exposure to environmental xenobiotics in determined doses is able to damage brain functions and disrupt the learning and memorization of the animal organism, neurotransmitters is among the neuronal molecules susceptible altered by oxidative stress by triggering neurobehavioral disorders. Acetylcholine among the neurotransmitter that monitor movement, the decrease in the latter causes disturbances in muscle contraction, memory loss, weak concentration. This neuromediator is degraded by acetylcholine esterase (AChE) at the synaptic cleft into two molecules: acetate and choline [24]. Studies of the toxic effects of diamides such as Exirel on neurotransmitters remained limited to mammals, We noticed the results of our study AChE activity (**Fig04**) which showed a significant decrease in the brain after administration of Exirel at several concentrations (0.025 mg/kg/d, 0.05 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) orally for 90 days in rats, this significant decrease observed in batches treated with doses (0.025 mg/kg/d, 0.075 mg/kg/d, 0.1 mg/kg/d) but the two lots remain(0.025 mg / kg / d, 0.05 mg / kg / d) there was a non-significant decrease compared to controls, the results of this study were consistent with previous research [15] [37] [14] have revealed that inhibition of AChE activity is an indicator of neurotoxicity in chronic exposure induced by various pesticides such as Malathion and imidacloprid, chlorpyrifos in rats, mice and fish. Another study on organophosphorus pesticides (OP) showed that chronic exposure to OP causes prolonged inhibition of AChE is consequently the appearance of anxiety and depression, neurofibrillary degeneration which responsible for several neurological diseases, including Parkinson's Disease, seizures, depression and Alzheimer's disease [21], the decrease in ACHE could modulate motor activity, learning capacity and memory [35]. Studies on OP and carbamates showed that exposure to carbaryl (5 or 20 mg/kg) causes a significant decrease in AChE activity compared to controls [36], so our results are consistent with our previous study on rat behavior.

Conclusion

In this research, the toxic effects of the novel insecticide Exirel were investigated using several biomarkers. Based on our results, the administration of Exirel at different concentrations (0.025mg/kg/d, 0.050mg/kg/d, 0.075mg/kg/d, 0.1mg/kg/d) of body weight in adult male rats induced behavioural disturbances. (open field test, maze test, object recognition test), a hypoactivity of AChE which affects the normal level of acetylcholine (Ache) and therefore reduce the capacity of this neuromediator included memorization (Alzheimer's disease). Also causes stress results from increased levels of ROS, increased GST activity and may induce lipid peroxidation, as indicated by high levels of MDA in all treatment concentrations assessed. a depletion of the glutathione detoxification system, a decrease in the activity of glutathione peroxidase, catalase. Finally, this research found that Exirel increases the risk of chronic toxicity in male rats at certain doses of the insecticide.

Limitations and Future Studies

This research is the first study of the insecticide Exirel in rats, and through our findings we have found that it has very serious toxic effects on the nervous and behavioral system. In future, it will be desirable to develop this research by: Look for biomarkers of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Quantification of cytochromes, enzyme parameters of mitochondria such as GP_{xm}, GST_m..., study the protective effect of natural antioxidants against toxicity induced by Exirel in rats or other experimental models.

Acknowledgement

This work was carried out at the Laboratory of Active Applied Biomolecules of the University of Tebessa, we thank everyone who helped us accomplish it and all the toxicology teachers.

References

- [1] Abdel-Daim, M., Abushouk, A. I., Bungău, S., Bin-Jumah, M., El-kott, A., Shati, A., Aleya, L., & Alkahtani, S. (2020). Protective effects of thymoquinone and diallyl sulphide against malathion-induced toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(10), 10228-10235. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07580-y>
- [2] Ahmed, W. M. S., Abdel-Azeem, N. M., Ibrahim, M. A., Helmy, N. A., & Radi, A. M. (2021). Neuromodulatory effect of cinnamon oil on behavioural disturbance, CYP1A1, iNOS transcripts and neurochemical alterations induced by deltamethrin in rat brain. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111820. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111820>
- [3] Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: Neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93-110. <https://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>
- [4] Assini, F. L., Zanette, K. D., Brocardo, P. S., Pandolfo, P., Rodrigues, A. L. S., & Takahashi, R. N. (2005). Behavioral effects and ChE measures after acute and repeated administration of malathion in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20(3), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.05.007>

- [5] Authority, A. P. and V. M. (2015, mars 24). *Cyantraniliprole in the Product DuPont Exirel Insecticide* [Text]. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. <https://apvma.gov.au/node/13646>
- [6] Belaid, C., & Sbartaï, I. (2021). Assessing the effects of Thiram to oxidative stress responses in a freshwater bioindicator cladoceran (*Daphnia magna*). *Chemosphere*, 268, 128808. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128808>
- [7] Bielza, P., & Guillén, J. (2015). Cyantraniliprole: a valuable tool for *Frankliniella occidentalis* (Pergande) management. *Pest management science*, 71(8), 1068-1074.
- [8] Brancato, A., Brocca, D., Lentdecker, C., Erdos, Z., Ferreira, L., Greco, L., Jarrah, S., Kardassi, D., Leuschner, R., Lythgo, C., Miron, I., Molnar, T., Nougadère, A., Pedersen, R., Reich, H., Sacchi, A., Santos, M., Stanek, A., & Villamar Bouza, L. (2017). Setting of maximum residue levels for cyantraniliprole in raspberries and blackberries. *EFSA Journal*, 15. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5061>
- [9] Cakmak, I., & Horst, W. J. (1991). Effect of aluminium on lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities in root tips of soybean (*Glycine max*). *Physiologia Plantarum*, 83(3), 463-468. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.1991.tb00121.x>
- [10] Ceylan, T., Kaymak, E., Akin, A., & Yakan, B. (2021). The Ameliorative Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity : Assessment of the Oxidative Stress and Inflammation. *International Journal of Morphology*, 32, 612-618.
- [11] Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C., & Kumugi, H. (2012). Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(1), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018>
- [12] Costa, L. G., Giordano, G., Guizzetti, M., & Vitalone, A. (2008). Neurotoxicity of pesticides : A brief review. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, 1240-1249. <https://doi.org/10.2741/2758>
- [13] Cui, F., Chai, T., Qian, L., & Wang, C. (2017). Effects of three diamides (chlorantraniliprole, cyantraniliprole and flubendiamide) on life history, embryonic development and oxidative stress biomarkers of *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 169, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.11.073>
- [14] Ćupić Miladinović, D., Prevendar Crnić, A., Peković, S., Dacić, S., Ivanović, S., Santibanez, J. F., Ćupić, V., Borozan, N., Antonijević Miljković, E., & Borozan, S. (2021). Recovery of brain cholinesterases and effect on parameters of oxidative stress and apoptosis in quails (*Coturnix japonica*) after chlorpyrifos and vitamin B1 administration. *Chemico-Biological Interactions*, 333, 109312. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109312>
- [15] Devan, R. K. S., Mishra, A., Prabu, P. C., Mandal, T. K., & Panchapakesan, S. (2015). Sub-chronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(9), 1236-1252. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1092542>

- [16] Djonini, A., Haloui, M., Bakeche, A., Boutefnouchet, I., Bairi, A., & Tahraoui, A. (2017). *Approche quantitative des comportements nocturnes chez le rat wistar*. -. <http://docplayer.fr/71873514-Approche-quantitative-des-comportements-nocturnes-chez-le-rat-wistar.html>
- [17] EFSA. (2016). *Modification of the existing maximum residue level for cyantraniliprole in table grapes* -. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2016.4553>
- [18] EFSA. (2018). *Setting of a maximum residue level for cyantraniliprole in leeks* | *European Food Safety Authority*. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5124>
- [19] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- [20] Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology & Medicine*, 13(4), 341-390. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90181-f](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-f)
- [21] Farkhondeh, T., Mehrpour, O., Forouzanfar, F., Roshanravan, B., & Samarghandian, S. (2020). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: A review. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(20), 24799-24814. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09045-z>
- [22] Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, 105, 114-121. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05015-1)
- [23] Gasmi, S. (2018). *Classic Labyrinth Test for Neurobehavioral Evaluation in ...* <https://bio-protocol.org/e3007>
- [24] Gasmi, S. (2020). Neurotransmission dysfunction by mixture of pesticides and preventive effects of quercetin on brain, hippocampus and striatum in rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 12(3), 203-212.
- [25] Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Boussekine, S., Salmi, A., Tualbia, N., Taib, C., Bouteraa, Z., Chenikher, H., Henine, S., & Djabri, B. (2017). Effects of Deltamethrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24(19), 16440-16457. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9218-8>
- [26] Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Salmi, A., Boussekine, S., Tualbia, N., Taib, C., Henine, S., Bouteraa, Z., & Djabri, B. (2016). Neurotoxicity of Acetamiprid in Male Albino Rats and the Opposite Effect of Quercetin. *BioTechnology: An Indian Journal*, 12(12).
- [27] Ghasenmejad-Berenji, M., Nemati, M., Pourheydar, B., Gholizadeh, S., Karimipour, M., Mohebbi, I., & Jafari, A. (2021). Neurological effects of long-term exposure to low doses of pesticides mixtures in male rats: Biochemical, histological, and neurobehavioral evaluations. *Chemosphere*, 264, 128464. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128464>
- [28] Guedri, K., Frih, H., Chettoum, A., & Rouabhi, R. (2017). Chronic restraint stress induced neurobehavioral alterations and histological changes in rat. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 9, 123-129. <https://doi.org/10.1007/s13530-017-0312-6>

- [29] Gümüş, H. G., Agyemang, A. A., Romantsik, O., Sandgren, R., Karlsson, H., Gram, M., Vallius, S., Ley, D., van den Hove, D. L. A., & Bruschetti, M. (2018). Behavioral testing and litter effects in the rabbit. *Behavioural Brain Research*, 353, 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.032>
- [30] Habig, W., Pabst, M., & Jakoby, W. (1974). Glutathione S-Transferases: THE FIRST ENZYMATIC STEP IN MERCAPTURIC ACID FORMATION. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)42083-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42083-8)
- [31] Haouli, A., Djemli, S., & Tahraoui, A. (2019). THE COMBINED EFFECT OF DEXAMETHASONE AND BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN ON THE NEUROBEHAVIORAL ASPECT IN MALE MICE (MUS MUSCULUS). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 195-201. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i18.32609>
- [32] Ibrahim, H. Z., El Banna, S., G., & El Rafea, A., A. (2020). Acetamiprid, Insecticide-Induced Oxidative Damage on Reproductive Parameters Male Rats -. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 64(1), 63-68.
- [33] Jusup, I., Batubara, L., Ngestiningsih, D., Fulyani, F., Paveta, D. A., & Bancin, P. T. L. A. (2021). Association between Malondialdehyde, GSH/GSSG Ratio and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 5(1), 13-17. <https://doi.org/10.21705/mcbs.v5i1.157>
- [34] Kong, Y., Li, M., Shan, X., Wang, G., & Han, G. (2021). Effects of deltamethrin subacute exposure in snakehead fish, *Channa argus*: Biochemicals, antioxidants and immune responses. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111821. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111821>
- [35] Gasmi, S., Chafaa, S., Lakroum, Z. et al. (2019). Neuronal Apoptosis and Imbalance of Neurotransmitters Induced by Acetamiprid in Rats. *Toxicol. Environ. Health Sci.* 11, 305–311.
- [36] Lee, I., Eriksson, P., Fredriksson, A., Buratovic, S., & Viberg, H. (2015). Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and biomolecular studies on chlorpyrifos and carbaryl. *Toxicology and applied pharmacology*, 288(3), 429-438.
- [37] Mohammadzadeh, L., Hosseinzadeh, H., Abnous, K., & Razavi, B. M. (2018). Neuroprotective potential of crocin against malathion-induced motor deficit and neurochemical alterations in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0842-0>
- [38] Ncir, M., Ben Ali, M., Sellami, H., Allagui, M. S., Lahyani, A., Makni Ayadi, F., Boudawara, T., Allouche, N., El Feki, A., & Saoudi, M. (2020). Protective effects of *Allium sativum* essential oil rich in disulfides against deltamethrin induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/7070928>
- [39] Nordquist, R. E., Meijer, E., van der Staay, F. J., & Arndt, S. S. (2017). Pigs as Model Species to Investigate Effects of Early Life Events on Later Behavioral and Neurological Functions. In *Animal Models for the Study of Human Disease* (pp. 1003-1030). Academic Press .

- [40] Gasmi, S., Benaicha, B., Rouabhi, R., Kebieche, K. (2021). Hematotoxicity Resulting from Chemotherapy in Patients with Breast Cancer in eastern Algeria. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(6), 20308–20319.
- [41] Patel, S. (2018). 4 - Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides : Scopes and Challenges in Implication in Health Care. In Y. Qin (Éd.), *Bioactive Seaweeds for Food Applications* (p. 71 -93). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813312-5.00004-2>
- [42] Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats : A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379- 391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- [43] Qiao, Z., Zhang, F., Yao, X., Yu, H., Sun, S., Li, X., Zhang, J., & Jiang, X. (2019). Growth, DNA damage and biochemical toxicity of cyantraniliprole in earthworms (*Eisenia fetida*). *Chemosphere*, 236, 124328. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.07.059>
- [44] Sahay, A., Scobie, K. N., Hill, A. S., O'Carroll, C. M., Kheirbek, M. A., Burghardt, N. S., Fenton, A. A., Dranovsky, A., & Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 472(7344), 466-470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
- [45] Samih, M., & Ahami, A. O. T. (2019). Effects of Nettle on Locomotor Activity and Anxiety Behavior in Male Wistar Rats After Pesticide Intoxication. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 22(4), 196-200. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.196.200>
- [46] Sanderson, D. J., Hindley, E., Smeaton, E., Denny, N., Taylor, A., Barkus, C., Sprengel, R., Seeburg, P. H., & Bannerman, D. M. (2011). Deletion of the GluA1 AMPA receptor subunit impairs recency-dependent object recognition memory. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 18(3), 181-190. <https://doi.org/10.1101/lm.2083411>
- [47] Selby, T. P., Lahm, G. P., & Stevenson, T. M. (2017). A retrospective look at anthranilic diamide insecticides: discovery and lead optimization to chlorantraniliprole and cyantraniliprole. *Pest management science*, 73(4), 658-665.
- [48] Sergievich, A. A., Khoroshikh, P. P., Artemenko, A. F., Zakharenko, A. M., Chaika, V. V., Kodintsev, V. V., Stroeveva, O. A., Lenda, E. G., Tsatsakis, A., Burykina, T. I., Agathokleous, E., Kostoff, R. N., Zlatian, O., Docea, A. O., & Golokhvast, K. S. (2020). Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. *Science of The Total Environment*, 727, 138491. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138491>
- [49] Rouabhi R, Gasmi S, Boussekine S, Kebieche M. Hepatic oxidative stress induced by zinc and opposite effect of selenium. *Journal Environ Anal Toxicol*. 2015; 289-298.
- [50] Teixeira, L. A., & Andalaro, J. T. (2013). Diamide insecticides : Global efforts to address insect resistance stewardship challenges. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(3), 76-78. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.01.010>
- [51] Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Boussekine, S. (2017). Effects of Deltamethrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats. *Environ Sci Pollut Res*. DOI 10.1007/s11356-017-9218-8.

- [52] Win-Shwe, T.-T., Nakajima, D., Ahmed, S., & Fujimaki, H. (2013). Impairment of novel object recognition in adulthood after neonatal exposure to diazinon. *Archives of Toxicology*, 87(4), 753-762. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0989-x>
- [53] Yonar, M. E. (2018). Chlorpyrifos-induced biochemical changes in *Cyprinus carpio*: Ameliorative effect of curcumin. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 151, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.12.065>
- [54] Zhang HT, Huang Y, Masood A, Stolinski LR, Li YF, Zhang L, Dlaboga D, Jin SLC, Conti M, O'Donnell JM (2007) Anxiogenic-like behavioral phenotype of mice deficient in phosphodiesterase 4B. *Neuropsychopharmacology* 33: 1611-1623.

Communications nationales

- 1) **Aounallah S., Rouabhi R., Gasmi S., Ben aicha B.** (2020). Evaluation Of The Toxic Effects Of Pesticide Exirel In The Mitochondrial Respiratory Chain And On Apoptotic Parameters In The Liver Of Wistar Rats . la première journée scientifique sur la biologie des plants médicinales 22- janvier 2020, Tébessa. Algérie
- 2) **Aounallah S., Rouabhi R., Gasmi S., Ben aicha B.** (2019). Etude Comportementale Après Toxicité Par Le Pesticide (Exirel) Chez Les Rats *Wistar*. 1^{er} séminaire national de toxicologie (Perturbateurs Endocriniens : Risques Et Impact Sur La Santé). 18 september 2019. Annaba. Algérie
- 3) Gasmi S., Ben aicha B. Menaceur F. **Aounallah S.** Afafe Beghoul. KEBIECHE M. Rouabhi R. (2019). The first national seminar of biodeversity and valorisation of biological products in dry and semi-arid areas. March 2019. El Oued. Algeria

Communications internationals

- 1) **Aounallah S., Rouabhi R., Gasmi S., Ben aicha B.** (2020). Contribution A L'étude Toxicologique De l'Exirel Chez Les Rats *Wistar*.Third International Sumposium Medicinal Plants and Materials (MPM-2020). 25,27 February 2020. Tebessa.Algeria
- 2) **Aounallah S., Rouabhi R., Gasmi S., Ben aicha B.** (2019). Etude Des Perturbateurs Neurologiques Et Comportementales Après Toxicité Par Le Pesticide (Exirel) Chez Les Rats *Wistar*. The international Sumposium on Toxicologie, Food and Envirenmental Health in ISSAT. 26-27 2019 Mahdia. Tunisia.
- 3) **Aounallah S., Rouabhi R.,** (2020). Etude Histo-Pathologiqueaprès Une Exposition Subchronique A Un Pesticide (Cyantraniliprole) Chez Les Rats *Wistar*. Third International Sumposium Medicinal Plants and Materials (MPM-2020). 25,27 February 2020. Tebessa. Algeria.