



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 des Sciences de la
Nature et de la Vie
Département des êtres Vivants



MEMOIRE

présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Ecophysiologie Animale

Thème :

**L'utilisation de la quercétine contre la néphrotoxicité
d'un mélange de pesticides (DELTAMETHRINE/PHOSALONE)
chez les rats**

Présenté Par :

Melle. DJEDIDI Yamina

Melle. REZKALLAH Lamia

Devant le jury :

Mme. Zeghib Assia

MCA Université de Tébessa

Président

M. Menaceur Fouad

MCA Université de Tébessa

Rapporteur

M. Gasmi Salim

MCB Université de Tébessa

Examineur

Date de soutenance : 29/06/2019

Année universitaire : 2019/2020

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet toxique des pesticides et l'effet protecteur de la quercétine, nous évaluons des paramètres de croissance (poids corporelle) et des paramètres sanguins (urée, créatinine) .

L'expérience a été menée sur 16 rats (femelles et mâle) de la souche wistar pesant entre 131 à 154 g et âgées de 7 à 8 semaines, réparties en quatre lots chaque lot contient quatre rats, Le premier lot témoin a reçu l'eau distillé seulement, les autres lots ont été traités avec une dose de 10 mg /kg /j de l'extrait quercétine, seuls ou en mélange avec les pesticides, aux doses estimées à 0.32 mg/kg/j de deltaméthrine, et à 0.27mg/kg/j pour la phosalone par voie oral pendant 15 jours.

Les résultats ont montrés une augmentation hautement significative du poids corporel chez les rats traités par les deux pesticides (DM+PHO) par rapport aux témoins, ainsi que celle exposés à l'extrait. Les lots traités par les pesticides associés à l'extrait montrent une diminution du poids par rapport aux lots traités par les pesticides.

Aussi, des changements dans les paramètres sanguins ont pu être observés avec une augmentation de la concentration plasmatique de créatinine dans les lots traités par le mélange des pesticides et leur mixture avec l'extrait (DM+PHO+QR), en plus d'une diminution de la concentration plasmatique d'urée dans le lot traité par (DM+PHO+QR).

Pour le traitement avec l'extrait Quercétine, nous avons observé une amélioration dans la majorité des paramètres étudiés, ce qui signifie que cet extrait réduit les dommages causés par le phosalone et deltaméthrine.

Abstract

The objective of this work is to study the toxic effect of pesticides and the protective effect of quercetin, we assess growth parameters (body weight) and blood parameters (urea, creatinine).

The experiment was carried out on 16 rats (female and male) of the wistar strain weighing between 131 to 154 g and aged from 7 to 8 weeks, divided into four batches each batch contains four rats, The first control batch received water distilled only, the other batches were treated with a dose of 10 mg / kg / day of quercetin extract, alone or as a mixture with pesticides, at doses estimated at 0.32 mg / kg / day of deltamethrin, and at 0.27 mg / kg / d for phosalone orally for 15 days.

The results showed a highly significant increase in body weight in rats treated with the two pesticides (DM + PHO) compared to controls, as well as that exposed to the extract. The batches treated with the pesticides associated with the extract show a reduction in weight compared to the batches treated with the pesticides.

Also, changes in blood parameters could be observed with an increase in the plasma creatinine concentration in the batches treated with the mixture of pesticides and their mixture with the extract (DM + PHO + QR), in addition to a decrease in plasma urea concentration in the lot treated with (DM + PHO + QR).

For the treatment with the Quercetin extract, we observed an improvement in the majority of the parameters studied, which means that this extract reduces the damage caused by phosalone and deltamethrin.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة التأثير السام للمبيدات الحشرية والتأثير الوقائي للكيرسيتين ، قمنا بتقييم معايير النمو (وزن الجسم) ومعايير الدم (اليوريا ، الكرياتينين) .

تم إجراء التجربة على 16 جرذ (أنثى و ذكر) من سلالة ويستار يتراوح وزنها بين 131 إلى 154 غ وعمرها من 7 إلى 8 أسابيع، مقسمة إلى أربع دفعات تحتوي كل مجموعة على أربعة جرذان، أول دفعة شاهدت تلقت الماء المقطر فقط ، تم معالجة المجموعات الأخرى بجرعة 10 مغ/كغ/ يوم من مستخلص الكيرسيتين، بمفرده أو في خليط مع المبيدات الحشرية، بجرعات تقدر بـ 0.32 مغ/كغ/ يوم من الدلتامثرين، و 0.27 مغ/كغ/ يوم من الفوسالون عن طريق الفم لمدة 15 يوماً .

أوضحت النتائج زيادة كبيرة للغاية في وزن الجسم لدى الجرذان المعالجة بالمبيدات الحشرية مقارنة بالمجموعة الشاهدة وكذلك مع الدفعات المعالجة بالمستخلص. تظهر الدفعات المعالجة بالمبيدات المرتبطة بالمستخلص انخفاضاً في الوزن مقارنةً بالدفعات المعالجة بالمبيدات الحشرية فقط.

أيضاً لاحظنا تغيرات في معايير الدم مع زيادة تركيز الكرياتينين في البلازما عند الدفعات المعالجة بخليط المبيدات الحشرية والمستخلص، بالإضافة إلى انخفاض تركيز اليوريا عند الدفعات المعالجة بخليط المبيدات الحشرية والمستخلص معا .

بالنسبة للعلاج بمستخلص الكيرسيتين، لاحظنا تحسناً في غالبية المعايير التي دراستها، مما يعني ان هذا المستخلص يقلل من الضرر الذي يسببه الفوسالون والدلتامثرين .

Remerciement

Je remercie tout d'abord "ALLAH " de m'avoir donné le courage d'entamer et de finir ce mémoire dans les bonnes conditions.

Je remercie vivement mon encadreur, Le professeur "MENACEUR Fouad", d'avoir encadré ce travail avec beaucoup de compétences :

Merci pour votre indéfectible disponibilité, votre rigueur scientifique et la confiance que vous m'avez accordée au cours de l'élaboration de ce mémoire; Merci pour l'acuité de vos critique et pour vos conseils éclairés.

Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail ,

A Madame Docteur "ZEGHIB Assia", Merci de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger ce travail, pour m'avoir transmis votre savoir et pour l'expérience que vous m'avez apportée, Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos très grandes considérations à Mr

"GASMI Salim" Maître Assistant à l'Université de Tébessa qui nous a fait l'honneur d'examiner ce mémoire et de nous faire ainsi bénéficier de sa compétence et de ses connaissances. Nous le remercions aussi pour ses conseils et son aide toute la période de réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également à mon professeur Dr: "DJALLEB Siham".

Je remercie tous les enseignants.

A tout les collègues étudiants qu'ils m'ont accompagné durant la réalisation de ce mémoire.

À tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenu ou aidé d'une façon ou d'une autre durant la réalisation de ce travail.

Dédicace

*En premier lieu je remercie Allah le tous puissant de m'avoir
donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

Je dédie cet humble mémoire avec grand amour, sincérité et

Fierté

A mes chers parents, sources de tendresse et bonheur

A mon frère AYMEN

A mes chers soeurs SANA et son mari seyf, MERJEM et CHOUCHEITE

En plus mes dédicaces serait incomplète, si ne fais pas mentionner mes grandes

Mère, mes grandes pères surtout "grande père SALAH rahimaho allah" mes

tantes

A mes cousines et mes cousins

Spécial dédicace à mes amis SOUMAYA, BOUTHAINA, LAMIA², AFRA,

RIMA

A toute ma famille, proche ou éloignée

tous ceux qui me connaissent.

A tous ceux que j'aime

DJEDIDI Yamina

Dédicace

A ma très chère **MÈRE**

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre , ta bienveillance me guide et ta présence a mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher **PÈRE**

Tu as toujours été a mes cotés pour me pour me soutenir et m'encourage.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mon très chers frères

Mon frère **ISLAM . MAAMOUN** et sa femme **IMENE**.

A mes très chères sœurs

ma sœur **SOUROUR . WISSAL . WALIDA** et son mari. **NAWEL** et son mari **ISELM** .

A mon très chers oncles

Spécialement mon deuxième père **JOUINI** et ma deuxième mère **YAMINA**.

Mon oncle **ABDE ELMALEK** et sa femme **AMEL**.

A Mes coucous

SOUFIEN . NIZAR . MOUAD . SALIL . HADIL . JANA . MALEK .

A mon adorable **MARI**

Le plus cher au monde que dieu les gardes et les protèges.

A mon binôme **YAMINA** la plus chère.

Rezkassah Samia

Liste des abréviations

µm: micro mètre

ARN : Acide ribo nucléique

Cdk2 : Cyclin-dependent kinase 2

Cl : chlore

Clona : hypochlorite

CO₂ : Dioxyde de carbone

CSH : cellule souche hématopoiétique

CSM : Cellule souche mésenchymateuse.

C° : Degrés Celsius

DBCP : dibromochloropropane

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

DL50 : Dose mortel 50

DM : Deltaméthrine

ECD: Electron capture detector

EXT: l'Extrait de la quercétine

g : gramme

GB : Globule Blanc

GLC : Gaz liquid chromatography

GR : Globule Rouge

H : Hydrogène

Liste des abréviations

H₂O : Molécule d'eau

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HB : Hémoglobine

HT : Hématocrite

IBS : Inhibiteurs de la synthèse des stérols

J : JOURS

Kg: kilo grammes

°K: Degrés kelvin

LC₅₀ : Concentration létal 50

LAL : leucémies aiguent lymphoblastiques

LNH :lymphomes non hodgkiniens

mg : Milligramme

min : Minute

mm³ : milli mètre cube

NAD⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide

ng : nano grammes

NH₃ : ammoniac

nm: Nanomètre

Liste des abréviations

OH: Radical hydroxyle

OP: organophosphorés

PH : Potentiel hydrogen

PHO: Phosalone

R : radical

RH : Radical libre oxygéné

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

T :Témoin

UV : Ultraviolet

Liste des Figures

Figures	Titres	pages
Figure01	Historique de l'évolution des grandes classes de pesticides des années 1900	04
Figure02	Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides	08
Figure03	Notion de risque d'intoxication aux pesticides	09
Figure04	Principales voies d'entrée des pesticides	12
Figure05	Structure moléculaire de la Deltaméthrine	14
Figure06	Structure generale des organophosphores	18
Figure07	classification des composés organophosphorés	18
Figure08	Structure chimique de la phosalone	20
Figure09	Voies métaboliques de la phosalone chez les plantes	22
Figure10	morphologiques des cellules sanguines	24
Figure11	Observation microscopique du réticulocyte (coloration au Bleu de crésyl brillant *500)	25
Figure12	Nomenclature des cycles et numérotation systématique des hydroxyles de la quercétine	32
Figure13	Structure de la quercétine et leurs caractéristiques	34
Figure14	Structure de la quercétine et leurs caractéristiques	39
Figure15	Conditions d'élevage des rats	40
Figure 16	Traitement des rats	41
Figure 17	mesure de poids des rats	41
Figure 18	la récupération du sang	42
<i>Figure 19</i>	L'analyseur	43
<i>Figure 20</i>	Méthode de dosage des paramètres biochimiques	46

Liste des Figures

Figure 21	différence entre le poids initial des rats en début de traitement et le poids final à la fin de traitement.	49
Figure 22	Variation de la concentration plasmatique en urée (g /l), chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.	50
Figure 23	Variation de la concentration plasmatique en créatinine (mg/l), chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.	51

Liste des Tableaux

Tableaux	Titres	Pages
Tableau 01	les principales familles chimiques des pesticides, leurs formules chimiques	05
Tableau 02	Classification des pesticides selon le cible visée	06
Tableau 03	Principales propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine	15
Tableau 04	Principales propriétés physico-chimiques de la phosalone	19
Tableau 05	Hémogrammes de rats Wistar mâles et femelles âgés de 6 à 34 semaines	28
Tableau 06	Principales caractéristiques de la quercétine	33
Tableau 07	Variation de poids corporel (g) et de gain de poids (g) chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.	48
Tableau 08	Variation de bilan rénal chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.	50

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciement

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....01

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1: les pesticides

1. Historique.....	03
2. Définition générale d'un pesticide	04
3. Classification des pesticides.....	05
3.1. Classification selon la famille chimique.....	05
3.2. Classification selon la nature de la cible visée.....	05
4. Composition des pesticides	06
5. Mode d'action de produits phytosanitaires.....	07
6. Modes possibles d'expositions de l'homme aux pesticides.....	07
6.1. Exposition professionnelle.....	08
6.2. Exposition non professionnelle.....	08
7. Résidus et toxicité des pesticides.....	08
7.1. Intoxication aiguë.....	09
7.1.1. Symptômes ou signes d'intoxication aiguë.....	09
7.2. Toxicité chronique.....	10
8. Les voies d'exposition aux pesticides.....	11

Table des matières

Chapitre 2 : Les pyréthrinoïdes

1. Généralités	13
2. Classification des pyrethrinoïdes	13
2.1. Les pyréthrinoïdes naturels.....	13
2.2. Les pyréthrinoïdes synthétiques.....	13
3. Exemple sur les pyréthrinoïdes.....	13
3.1. La Deltamethrine	13
3.2. Structure moléculaire.....	14
3.3. Propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine.....	15
3.4. Toxicité de la deltamethrine	15

Chapitre 3 : Les organophosphorés

1. Généralités sur les organophosphorés	17
2. Structure chimique des organophosphorés.....	17
3. Classification des organophosphorés	18
4. Exemple sur les organophosphorés.....	19
4.1. La phosalone.....	19
4.1.1. Propriétés physico-chimiques de la phosalone.....	19
4.1.2. Photolyse du phosalone dans l'eau.....	20
4.1.3. Biodégradabilité	21
4.1.4. Photolyse dans l'air.....	21
4.1.5. Voies métaboliques de la phosalone chez les plantes	22
4.1.6. Limite de toxicité du phosalone chez les animaux.....	23

Table des matières

Chapitre 4 : Généralité sur le tissu sanguin

1. Définition.....	24
2. Les éléments figurés du sang.....	24
2.1.Les globules rouges.....	24
2.2.Les globules blancs.....	26
2.3.Plaquettes ou thrombocytes.....	27
3. Les effets néfastes des pesticides sur le tissu sanguin	30

Chapitre 5 : La quercétine

1. Généralité	32
2. Propriétés de la quercétine	32
3. Mode d'action de la quercétine.....	33
4. Pharmacocinétique et la biodisponibilité de la quercétine	34
5. Toxicité de la quercétine	35
6. Effets de la quercétine sur l'organisme.....	35
6.1.Activité anticancéreuse	35
6.2.Activité antioxydante.....	35
6.3.Activité anti-inflammatoire.....	36
6.4.Activité antibactérienne et antivirale	36
6.5.Protection cardio-vasculaire	36
6.6.Activité anti thrombotique	36
7. Importance pharmacologique de la quercétine.....	37

PARTIE PRATIQUE

Matériels et méthodes

I. Matériel.....	38
------------------	----

Table des matières

I.1.Produits chimiques.....	38
I.1.1.Choix des doses	38
I.2.Matériel animale	38
I.2.1.Entretien des animaux.....	38
II. Méthodologie.....	40
II.1.Traitement des rats	40
II.2.Mesure de poids des Rats.....	41
II.3.Sacrifice et prélèvement sanguin.....	42
II.3.1. Sacrifice	42
II.3.2. prélèvement sanguin	42
II.3.2.1.Paramètres biochimiques.....	42
II.3.2.1.a. L'urée sanguin	42
II.3.2.1.b. la créatinine.....	42
II.3.2.2. Méthode de dosage	43
II.3.2.2.1. Dosage de l'urée sanguin	43
II.3.2.2.2.Dosage de La créatinine	44
II.4. Analyses statistiques.....	46
Résultat et discussion	
I. Résultats.....	47
I.1. Effets des pesticides et de la quercétine sur les paramètres de la croissance globale des rats.....	47
I.1.1. Poids corporel.....	47
I.2. Paramètres biochimiques sanguins.....	49
I.2.1. Bilan rénal	49

Table des matières

I.2.1.a. Effet sur l'urée	49
I.2.1.b. Effet sur la créatinine	49
II. Discussion.....	52
II.1. Effet des pesticides et de la quercétine sur l'évolution du poids corporel chez les rats.....	52
II.2. Effet du deltaméthrine et l'extrait et leur combinaison sur le taux de créatinine et l'urée chez les rats.....	53
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	55
Références bibliographiques.....	56
Annexes	

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le terme de 'pesticide' est utilisé pour désigner les produits chimiques agricoles utilisés à des fins phytosanitaires. Un pesticide est une substance qui est sensée prévenir, détruire, repousser ou contrôler tout ravageur animal et toute maladie causée par des microorganismes ou encore des mauvaises herbes indésirables (**Boland et Al., 2004**). Cependant, les pesticides peuvent aussi être très nocifs, ils peuvent endommager l'environnement et s'accumuler dans les écosystèmes; comme ils possèdent le potentiel de causer toute une gamme d'effets toxiques envers la santé humaine, dépendamment de la dose appliquée, parmi lesquels le cancer, les dysfonctions des systèmes reproductifs, des systèmes endocriniens et immunitaires, l'atteinte aiguë et chronique du système nerveux et l'endommagement des poumons (**Bouzeghoul. K, Berkani. A, 2011**).

Les polyphénols sont des micronutriments abondants dans les aliments (légumes, fruits) et certaines boissons (vins rouges, jus de fruits), mais ils sont peu abondants dans les huiles (Argan, Olive). Les polyphénols présentent une activité neuroprotectrice en particulier dans les maladies liées à l'âge associées ou non à des dysfonctionnements mitochondriaux, du stress oxydant et de l'inflammation pouvant aboutir à la mort cellulaire (**Upadhyay et Al., 2015 ; Carito et Al., 2016**).

Les flavonoïdes (la classe principale de polyphénols) sont abondants dans toutes les parties de plantes et dans les aliments d'origine végétale comme les fruits et les légumes. Ce group Comprend plusieurs sous-classes, tels que les flavonols, les flavones, les flavanones, flavanols, anthocyanes, isoflavones dihydrogénés e tchalcones. Les flavonoïdes ont des fonctions importantes dans les plantes (pigmentation, filtre UV, absorption du fer, défense Chimique contre les prédateurs, participation dans les voies menant à la fixation de N₂, Signalisation, etc.) (**Azuma et Al., 2010; El Hajji et Al., 2006**), Parmi les flavonoïdes, les flavonols sont de loin les plus abondants et largement répandus dans la nature. Les flavonols sont présents, habituellement comme divers glycosides, en quantités considérables dans notre régime alimentaire normal. Bien que les flavonols puissent être trouvés pratiquement dans tous les légumes et les fruits, les sources les plus riches comprennent les oignons, les pommes, les raisins et le thé. Le prototype des flavonols est la Quercétine, la plus abondante dans les plantes et la mieux étudiée (**Perez-Vizcaino. F, Duarte. J, 2010**).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La quercétine produit naturel est un flavonoïde majeur dans l'alimentation humaine (fruits et légumes), de fortes concentrations se trouvent dans les pommes, le thé, les oignons et le vin rouge. Des recherches antérieures ont montré que la quercétine est antitumorale, anti-inflammatoire, anti-allergique, des activités antivirales et surtout antioxydantes (**Krishnan et Al., 2004**).

Dans ce travail, nous examinons l'étendue de l'effet toxique des pesticides (deltaméthrine/phosalone) sur l'organisme et l'effet opposé de la quercétine sur le traitement du fonction sanguine chez les rats.

Le présent travail est structuré en deux parties, la première, fait l'objet d'une synthèse bibliographique sur les pesticides tel que les organophosphorés et les pyréthriinoïdes. Dans cette partie nous avons projeté la lumière sur la quercétine dont sans rôle protecteur est prépondérant. La deuxième partie comprend notre approche méthodologique de recherche et traite les résultats obtenus ainsi que la discussion de ces résultats.

PREMIERE PARTIE

SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

LES PESTICIDES

Historique :

L'utilisation des produits phytopharmaceutiques en agriculture existe depuis des millénaires. L'usage du soufre remonte à la Grèce antique (1000 ans avant J-C) les « vertus » de l'arsenic est recommandé par Pline, naturaliste romain, en tant qu'insecticides en 1681 (**Lhoste. J, Grison. P, 1989**). Des plantes connues pour leurs propriétés toxiques ont été utilisées comme pesticides (par exemple les Aconits, au moyen âge, contre les rongeurs), (**Clavet et Al., 2005**). Des traités sur ces plantes ont été rédigés (ex: traité des poisons de Maïmonide en 1135). Des produits arsenicaux à base de plomb (Arséniate de plomb) étaient utilisés en Amérique en 1859 et en Europe vers 1881. Les propriétés insecticides des macérats de feuilles de tabac furent découvertes par Jean de la Quintinie dès 1690 en Inde. Les jardiniers utilisaient les racines de Derris et l'onchocarpus contenant de la roténone comme insecticide, leur usage s'est répandu en Europe vers 1929 (**Lhoste. J, Grison. P, 1989**). Les fongicides à base de sulfate de cuivre se répandent, en particulier la fameuse bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux), pour lutter contre les invasions fongiques de la vigne et de la pomme de terre depuis 1878 (**Regnault-Roger, 2014**). En raison de la toxicité du mercure, ils sont interdits dans les pays de l'OCDE depuis 1991 et dès 1982 pour certains pays d'Europe de l'ouest (**Clavet et Al., 2005**). En 1944, l'herbicide 2,4-D, copié sur une hormone de croissance des plantes et synthétisé, cet herbicide était utilisé comme constituant de l'agent orange, un mélange d'herbicides utilisé durant la guerre du Vietnam et responsable de nombreuses maladies (Cancers, malformations à la naissance), (**Clavet et Al., 2005**).

L'ère des insecticides de synthèse débute vraiment dans l'année 1930, profitant du développement de la chimie organique de synthèse et de la recherche sur les armes chimiques durant la première guerre mondiale, c'est l'apparition de la première génération des insecticides, chimiquement très stable, les plus persistants utilisés entre 1940 et 1970 (**Aligon et al., 2010**). Parallèlement, l'encadrement réglementaire des pesticides date du 2 novembre 1943, validée par une ordonnance du 13 avril 1945 (**Camard et Magdelaine, 2010**). En 1950-1955 se développe aux Etats-Unis les herbicides de la famille des urées substituées (linuron, diuron) suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium quaternaire et triazines. Les fongicides du type *Benzimidazole* et *pyrimidés* datent de 1969, suivi par les fongicides *imidazoliques* et *triazoliques* dits fongicides *IBS* (inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes), (**Clavet et Al., 2005**). qui représente actuellement le plus gros marché des fongicides. Deuxième génération d'insecticides : les organophosphorés à l'inverse des organochlorés très toxiques pour l'homme et les animaux, sont peu rémanents (**Aligon et Al.,**

2010), ont été développés dès la seconde guerre mondiale, à la faveur de recherches sur les gaz neurotoxiques de combat comme le gaz sarin, (Peyronnet, 2017). Dans les années 1970/1980 apparaît une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthrinoïdes (Clavet et Al., 2005), de la Troisième génération d'insecticides : les pyréthrinoïdes de synthèse développés à partir de la structure des pyrèthres naturels, moins toxique moins persistants (Aligon et al. 2010).

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotin
1900-1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920-1940	Colorants nitrés		
1940-1950	Phytohormones...		Organochlorés Organophosphor
1950-1960	Inazines, urées Substituées,	Dithiocarbamat es Phtalimides	
1960-1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970-1980	Amino- phosphonates Propionates	Triazoles Dicarboximides Phosphites Morpholines Phénylamides	Pyréthrinoid es Benzoyl- urées (régulateurs de croissance)
1980-1990	Sulfanyl urées...	Diéthofencarbe	Imidaclopride
1990-2000	Isoxaflutole Carfentrazo	Strobilurin es	Fipronil

Figure 1: Historique de l'évolution des grandes classes de pesticides des années 1900 (Severin, 2002).

1. Définition générale d'un pesticide :

Le mot pesticide est formé de deux parties : le suffixe « cide » qui a pour origine le verbe latin « caedo » qui signifie « tuer », additionné à la racine du mot anglais « pest » et qui signifie « animal ou plante nuisible à la culture » (Aissaoui, 2013).

"Pesticides" est une appellation générique couvrant toutes les substances, molécules ou produits qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications (Ramade, 2002).

2. Classification des pesticides:

Les pesticides sont classés en fonction de la substance active selon la nature de la cible visée et la nature chimique de la principale substance active (Calvet, 2005).

3.1. Classification selon la famille chimique:

D'après (El Mrabet, 2007), cette classification tient compte de la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose les pesticides. Certains d'entre eux peuvent, en effet, être composés de plusieurs fonctionnalités chimiques. Les principales familles sont représentées dans le tableau N° 01.

Tableau 01 : les principales familles chimiques des pesticides, leurs formules chimiques (El Mrabet, 2007 ; Laurent, 2008)

Famille chimique	Exemple de molécules et application	Mode d'action/effets
Organochlorés	Procymidone (fongicide) Fruits, légumes Lindane (insecticide) céréales	Non persistants, peu sélectifs, Inhibiteurs de l'ACHE, toxiques
Organophosphorés	Dichlorvos (insecticide) Choux, pois	Interfèrent avec la fonction de Neurotransmetteur de l'acide gammaaminobutyrique(GABA). persistants, bioaccumulable : susceptibilité d'être perturbateurs endocriniens et cancérigène.
Carbamates	Chloroprothame (herbicide) Pomme de terre Aldicarde (insecticide) Asperge	Insecticides à large spectre. Toxicité par carbamylation de L'acetylcholinesterase(AchE)
pyréthrinoïdes	Déltaméthrine (insecticide) Betteraves, tomates	Analogues d'un insecticide naturel, le pyrèthre. Pesticides sélectifs, toxicité pour les espèces aquatiques

3.2 Classification selon la nature de la cible visée

Le premier critère de classification repose sur le type parasite à contrôler. Plusieurs familles de pesticides appartiennent à ce système de classification telles que les herbicides, les Fongicides et les insecticides qui représentent les trois grandes principalement catégories ainsi que d'autres regroupées dans le tableau 02 ci-après.

Tableau 02 : Classification des pesticides selon le cible visée (**Inserm, 2013**).

pesticide	Utilisation	exemple
Les insecticides	Utilisés contre les insectes nuisibles	Dichlorodiphényltrichloroéthane , déltamethrine
Les fongicides	Utilisés contre les champignons phytopathogènes ou vecteurs de mycoses animales ou humaines	Moncozébe,hexaconazol, chlorothalonil
Les herbicides	Qui détruisent les plantes adventices des cultures et de façon plus générale toute végétation jugée indésirable	2-4D, glyphosate
Les acaricides	qui détruisent les acariens	Abamectine, nicotine
Les nématicides	Employés contre les nématodes phytoparasites	Bromomethane, chloropicrine
Les molluscicides	Ou hélicides qui détruisent les gastéropodes	Methiocarbe, mercaptodiméthur
Les rodenticides	Qui tuent les rongeurs comme les rats	Warfarine, phosphure de zinc
Les avicides	Destinés à éliminer les oiseaux ravageurs	Strychnine

4. Composition des pesticides

Un pesticide comprend une ou des substances actives (matières actives) et des matières additives. Les substances actives ne sont pas utilisées telles quelles mais elles sont formulées, la formulation des pesticides vise à assurer une efficacité optimale à la substance active et à en faciliter l'application pour l'agriculture. Le produit commercial est donc un mélange de plusieurs composants il contient la substance active associée à divers formulant:

- les diluants (solvants, charges).
- les additifs (matière colorante ou odorante).
- les adjuvants (produits destinés à améliorer la performance de la substance active) qui peuvent eux-mêmes présenter une certaine toxicité pour la plante traitée et l'utilisateur (**Fournier et Al., 2002**).

5. Mode d'action de produits phytosanitaires

La grande diversité des cibles de cultures s'accompagne d'une grande variété de mode d'action de ces catégories, en lien avec leurs propriétés physicochimique, et donc toxicologiques, par exemple:

➤ **Les insecticides:** peuvent agir sur le système nerveux, la mise en place de la cuticule, la respiration cellulaire.

➤ **Les fongicides:** peuvent agir sur les processus respiratoires cellulaires, le métabolisme des glucides, la biosynthèse des protéines, la division cellulaire.

➤ **Les herbicides:** peuvent agir sur la synthèse des acides aminés, des lipides ou affecter la photosynthèse.

Donc, ces substances peuvent agir par contact, ingestion, inhalation, et absorption (AYADMOUKHTARI, 2012).

6. Modes possibles d'expositions de l'homme aux pesticides :

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence (CPP, 2002)

L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale. La figure 02 résume les possibles modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides. (Merhi, 2008 ; CPP, 2002).

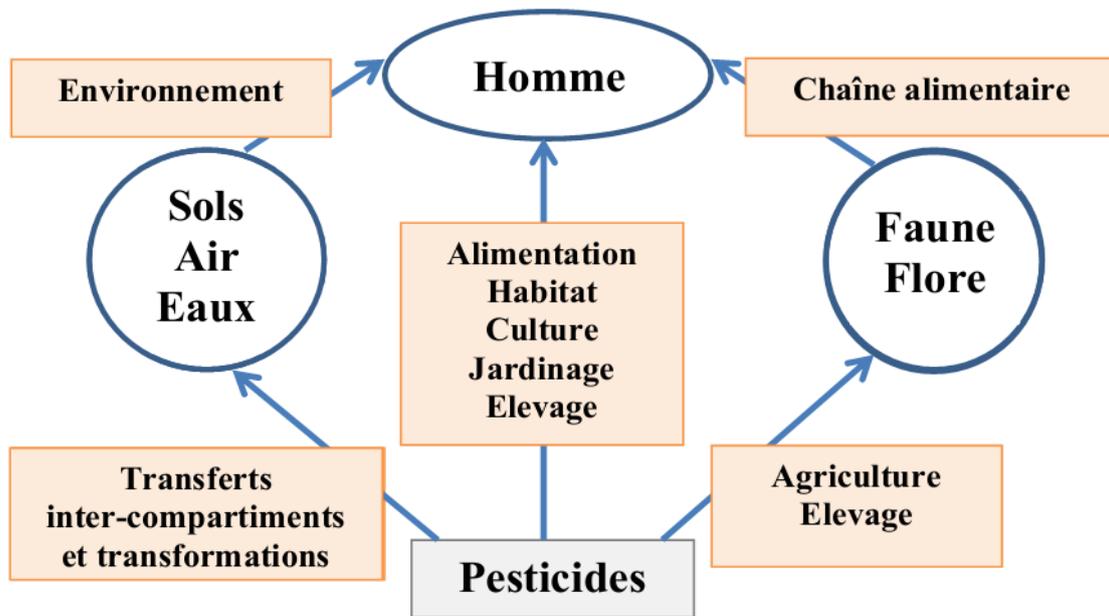


Figure02 : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (Merhi., 2008).

6.1. Exposition professionnelle:

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides. L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (Merhi, 2008).

6.2. Exposition non professionnelle:

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation. Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau (CPP, 2002).

7. Résidus et toxicité des pesticides

Le risque d'intoxication pour l'homme résulte à la fois du danger lié à la toxicité de la substance active (toxicité aiguë et chronique), et de l'exposition aux pesticides (dose journalière absorbée, quantité de résidus présents), selon la figure ci-dessous, et les expériences en laboratoire permettent de quantifier ces notions.



Figure 03 : Notion de risque d'intoxication aux pesticides (**BATSCH Dorothée, 2011**)

7.1. Intoxication aiguë:

Généralement, l'intoxication aiguë se produit immédiatement ou peu après une exposition ponctuelle ou de courte durée à un pesticide. Une intoxication aiguë pourrait par exemple survenir chez de jeunes enfants qui ont eu accès à des pesticides mal entreposés. De même, des adultes pourraient s'intoxiquer parce qu'ils ont manipulé des pesticides sans prendre toutes les précautions nécessaires. La gravité d'une intoxication aiguë peut varier selon :

- La toxicité du pesticide.
- La quantité et la concentration de l'ingrédient actif dans le produit.
- La voie d'exposition. (**Berrah, 2011**)

7.1.1 Symptômes ou signes d'intoxication aiguë :

Les symptômes ou signes les plus fréquents d'une intoxication aiguë aux pesticides sont les suivants :

- ✓ Maux de tête.
- ✓ Nausées.
- ✓ Vomissements.
- ✓ Etourdissements.
- ✓ Fatigue.
- ✓ Perte d'appétit.
- ✓ Irritation des yeux ou de la peau à l'endroit du contact avec le produit (**Berrah, 2011**).

7.2. Toxicité chronique :

Les effets chroniques sur la santé liés aux pesticides concernent les cancers et tumeurs, les troubles du système nerveux, des problèmes de reproduction, les effets sur le système immunitaire, la perturbation du système endocrinien (**Weinberg, 2009**).

- **Symptômes ou signes d'intoxication chronique :**

Les principaux symptômes ou signes qui peuvent indiquer la présence d'une intoxication chronique sont les suivants :

- ✓ Fatigue.
- ✓ Maux de tête fréquents.
- ✓ Manque d'appétit.
- ✓ Perte de poids. (**Berrah, 2011**)

a. Les effets sur la reproduction

Les troubles de la reproduction dus à l'exposition aux pesticides peuvent affecter à la fois les femmes et les hommes entraînant, par exemple, le pesticide dibromochloropropane (DBCP), récemment interdit, a provoqué un dysfonctionnement testiculaire lors d'études chez l'animal et était lié à la stérilité chez des travailleurs humains exposés au DBCP. L'exposition à des agents mutagènes (substances induisant des mutations génétiques) et tératogènes (substances induisant des anomalies congénitales) transmettent le problème à la génération suivante, causant des dommages au fœtus et posant des risques particuliers pour femmes en âge de maternité (**Pimentel et AL., 2008**).

b. Les effets neurologiques

(**Baldi et AL., 1998**) considèrent que, à moyen et long terme, trois types d'effets peuvent se produire, en liaison avec l'exposition aux pesticides; Il s'agit des poly neuropathies, des troubles neuropsychologiques et de la maladie de Parkinson. Les organophosphorés font partie de ces pesticides car la neurotoxicité est leur principal mode d'action (**Alavanja et AL., 2004**) Les effets neurotoxiques peuvent être classés en quatre groupes principaux: ceux qui causent une perte des neurones par apoptose ou nécrose (neuropathies) ; ceux qui entraînent une dégénérescence des axones (axonopathies) ; ceux qui altèrent la structure de la myéline (myélinopathies) et ceux qui affectent la neurotransmission, en interférant avec la libération ou la recapture des neurotransmetteurs, ou en agissant comme agoniste/antagoniste de récepteurs. La toxicité des insecticides sur le système nerveux central suggère aussi qu'ils peuvent induire certaines maladies neurodégénératives comme la maladie

de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique (**Thany et Al., 2013**).

C. Effets cancérogènes :

Plusieurs pesticides ont été identifiés comme cancérigènes reconnus ou probables pour l'homme par différents organismes internationaux. D'après des études épidémiologiques ou expérimentales pour la population professionnellement exposée, il semblerait que la mortalité et l'incidence de certains types de cancers soient augmentées (**Pflieger et Al., 2009**). Certains pesticides ont montré des interférences potentielles avec le bon fonctionnement des régulations hormonales et ont été baptisés perturbateurs endocriniens. Leur implication dans la genèse de certains cancers hormonodépendants (cancer de la prostate et du sein) est vraisemblable, mais toutefois pour un nombre limité de molécules (**Karamiet Al., 2011**).

8. Les voies d'exposition aux pesticides :

1. Voies d'exposition et de contamination aux pesticides

Les principales voies d'entrées directes sont (figure 04) (**Samuuel et Al., 2000**) :

- **l'inhalation** par les voies respiratoires (nez, larynx, trachée, bronches, poumons et plèvre).
- **l'absorption** cutanée, à travers la peau.
- **l'ingestion** par le tube digestif (estomac, intestins).

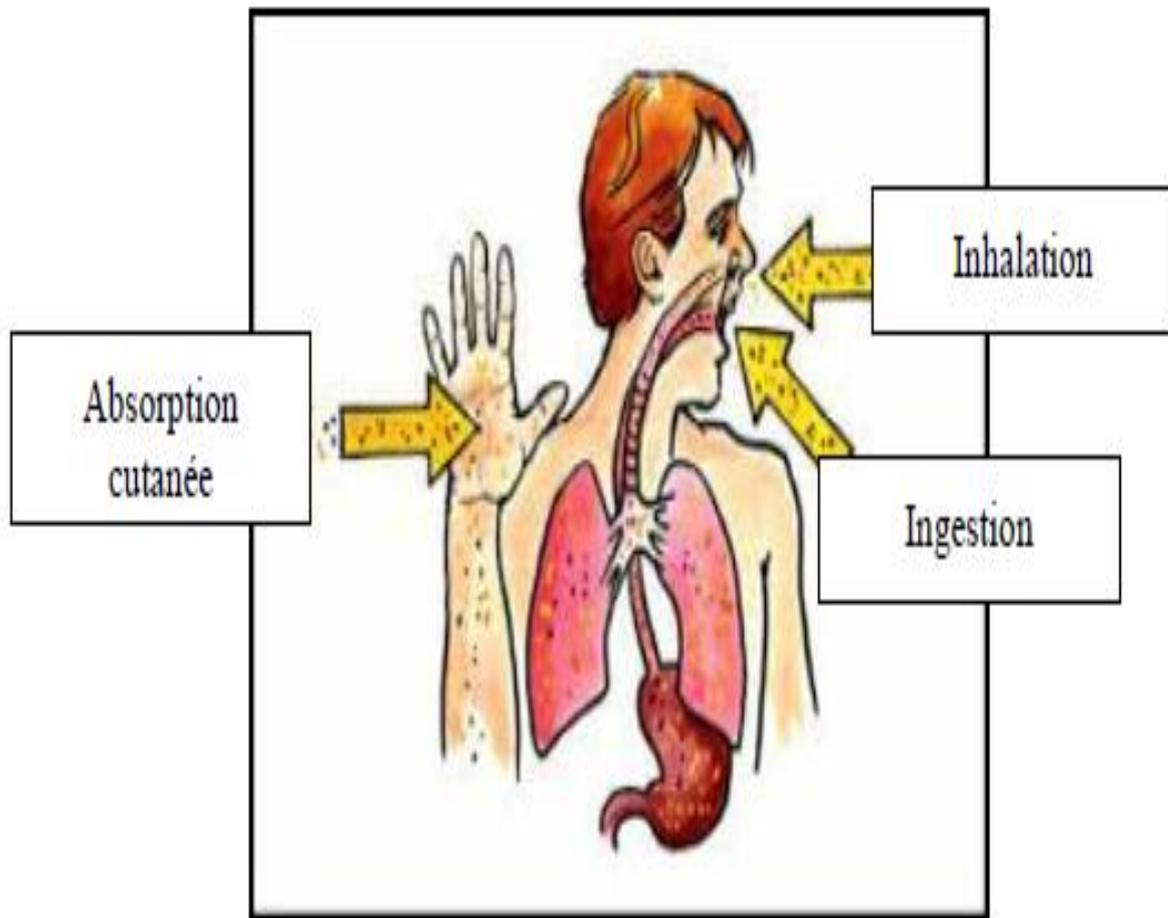


Figure 04 : Principales voies d'entrée des pesticides (Samuel et Al.,2000)

CHAPITRE II

LES PYRÉTHRINOÏDES

1. Généralités

Les pyréthrinoïdes sont des insecticides largement utilisés dans la production agricole partout dans le monde. Ces insecticides lipophiles sont appliqués en remplacement des organophosphorés, en raison de leur plus faible volatilité et leur inactivation métabolique rapide (Barr et Al., 2010). Les concentrations de pyréthrinoïdes dans les sédiments fluviaux peuvent aller de 3,8 ng/g de sédiments pour la cyperméthrine à plus 108 ng/g pour la perméthrine en Californie (Domagalski et Al., 2010). Par ailleurs, ces composés s'accumulent facilement dans les lipides (Elliott, 1976). Ils sont utilisés pour le traitement des cultures (céréales, fruits, légumes, vigne ...), pour les applications domestiques (désinsectisation à large spectre, protection du bois ...) et pour le traitement antiparasitaire à usage humain et vétérinaire. De part leur utilisation, les pyréthrinoïdes figurent parmi les substances chimiques les plus fréquemment retrouvées dans les logements (Bouvier, 2005)

2. Classification des pyrethrinoïdes :

2.1. Les pyréthrinoïdes naturels :

Sont des insecticides d'origine végétale, extraits du pyrèthre produit par *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Cette dernière est une plante herbacée, vivace, cultivée pour ses fleurs utilisées pour l'extraction d'une poudre insecticide contenant le pyrèthre, d'où l'appellation pyréthrinoïdes. Ces composés sont instables, se dégradent rapidement et perdent leur pouvoir toxique à la suite d'un contact avec la lumière, l'air ou encore la chaleur. (Schleier et Peterson, 2012).

2.2. Les pyréthrinoïdes synthétiques :

Sont divisés en deux Groupe :

a. Les composés du type I : dont la molécule ne contient pas le groupement α -cyané regroupent les composés suivants: alléthrine, bifenthrine, perméthrine, phénothrine, resméthrine, sumithrine, téfluthrine, tétraméthrine (Schleier, Peterson, 2012).

b. Les composés du type II : dont la molécule contient le groupement α -cyané, sont représentés par les composés suivants : cyfluthrine, cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine, fenvalérate, fluméthrine, fluvalinate, tralométhrine. Les composés de type II sont plus toxiques que ceux du type I et ce en fonction de la durée de leur mode d'action (Schleier, Peterson, 2012).

3. Exemple sur les pyréthrinoïdes :

3.1. La Deltaméthrine

La deltaméthrine la matière active du DECIS est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes qui agit principalement au niveau des canaux sodium des fibres nerveuses qu'elle bloque en position ouverte. (Rey, 2012). La deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier et ce depuis qu'elle a prouvé son efficacité vis-à-vis de nombreux insectes (Villarini et Al., 1998). En outre, cette molécule est utilisée pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, la cicadelle, le ver-gris, la mineuse, la légionnaire bertha, l'altise, la fausse-teigne des crucifères, la sauterelle et la punaise grise (Conseil canadien des ministres de l'environnement, 1999). La deltaméthrine est aussi utilisée dans les programmes de contrôle de la malaria dans les pays concernés (Yadav et Al., 2001). Elle y est aussi utilisée pour imprégner les moustiquaires (Darriet et Al., 1998).

3.2. Structure moléculaire :

Nom commun DECIS EC 25, et le nom Chimique [1R-[1 α (S*),3 α]-cyano (3-phenoxyphenyl) methyl 3-(2,2dibromoethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, parmi les pyréthrinoïdes, celle-ci est considérée comme la plus toxique, car elle n'est ni jamais complètement dégradé ni rapidement métabolisée et de ce fait s'accumule dans les lipides (Sayeed et Al., 2003).

La deltaméthrine a un temps de demi-vie compris entre 32 et 53 jours, mais dans une eau de mare faiblement acide (pH=5), ce temps dépasse 3 ans (Adamou et Al., 2010).

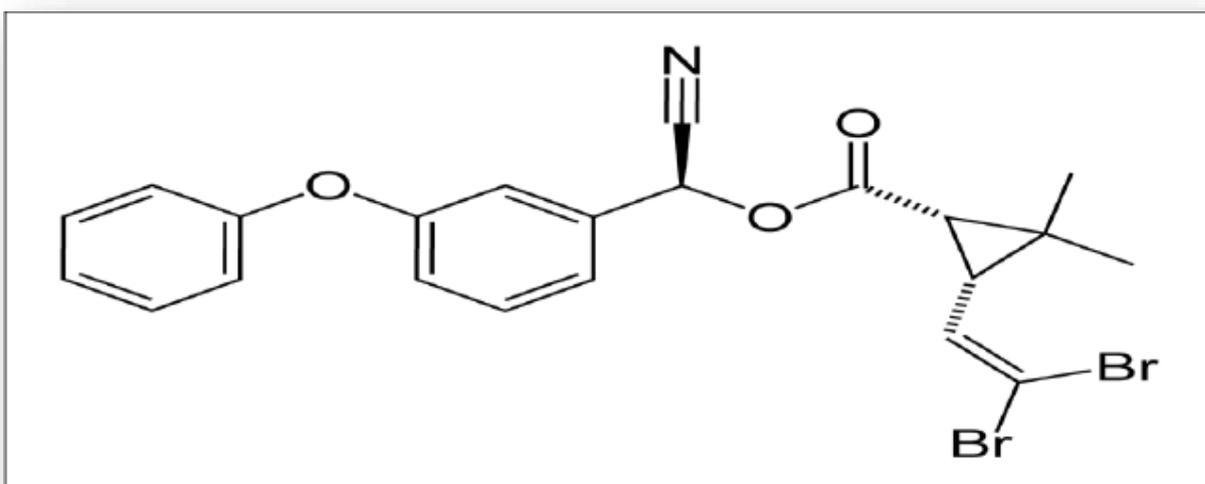


Figure 05 : Structure moléculaire de la Deltaméthrine (Anses, 2010).

3.3. Propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine (Tableau 03) :

Tableau 03 : Principales propriétés physico-chimiques de la deltaméthrine (Héla toumi, 2013).

Caractéristiques	
Nom chimique	(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate de (S)- α -cyano-3-phénoxybenzyle
Formule chimique	$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$
Type de pesticide	Insecticides et ecto-parasiticide
Groupe chimique	Pyréthriinoïde
Masse molaire (g/mol)	505,20*
Point de fusion (°C)	90°C*
Solubilité dans l'eau (mg L⁻¹)	<0,0002 à 25 °C*
Point d'ébullition (°C)	Se décompose à partir de 270 °C (avant le point d'ébullition)**
Etat physique	Cristaux blancs*
Solubilité aqueuse (mg L⁻¹)	<0,002 à 25 °C*
Pression de vapeur (mm Hg)	9,3 10 ⁻¹¹ (25 °C)*
Constante d'absorption (Koc)	204 000 à 577 000****
Coefficient de partage octanol-eau log kow	6,20*
Constante de Henry (Pa m³ mol⁻¹)	4,99 10 ⁻⁶ à 25 °C*

3.4. Toxicité de la deltaméthrine :

Une abondante littérature disponible sur la toxicocinétique de cet insecticide révèle que, chez les mammifères, l'étape primaire de détoxification est le clivage de l'ester suivi de l'hydroxylation (Casida et Al., 1983). En solution, dans un solvant non aqueux, la deltaméthrine présente sa plus faible DL50 de 19mg/kg par voie orale chez la souris et d'environ 130 mg/kg/j chez le rat (IPCS, 1990). La toxicité de DM par voie cutanée est faible; la DL50 correspondante est supérieure à 800mg/kg chez le rat et supérieure à 2000 mg/kg chez le lapin (INRS, 2016). La deltaméthrine provoque une salivation excessive, secousses cloniques, mouvements involontaires, convulsions toniques et cloniques. On a noté aussi des altérations neurologiques avec démyélinisation (Scassellati et Al., 1994 ; Toumi,

2013). L'intoxication aiguë se manifeste chez le rat et la souris par les signes suivants: hypersalivation, diarrhée, dyspnée, faiblesse, défaut de coordination motrice, hypotonie, tremblements, mouvements cholériformes, tachycardie, difficultés respiratoires et convulsions cloniques. Les paralysies des muscles respiratoires sont susceptibles de conduire à la mort. La sévérité des symptômes est corrélée à la concentration de DM dans le cerveau (**He et Al., 1989 ; INRS, 2016**).

CHAPITRE III

LES ORGANOPHOSPHORÉS

1. Généralités sur les organophosphorés :

Les composés organophosphorés sont des produits chimiques qui ont d'abord été développés pour des usages militaires en tant que gaz de combat, et qui sont maintenant largement utilisés au niveau domestique en tant que pesticides, médicaments et biocides. Ils sont également utilisés en milieu industriel en tant que solvants, lubrifiants, plastifiants ou retardateurs de flamme. De ce fait, la population humaine est très largement exposée à ces composés qui constituent ainsi une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement avec des produits chimiques à l'échelle mondiale. Le trouble le plus connu induit par une exposition à ces produits est le syndrome cholinergique (**Jamal et AL., 2002**) Celui-ci est observé dans le cas d'une intoxication aiguë par des concentrations importantes d'organophosphorés et se traduit par une symptomatologie qui est directement liée à l'inhibition irréversible de l'activité de l'acétylcholinestérase (**Dvir et AL., 2010**), Les capacités neurotoxiques de ces substances furent découvertes d'abord chez l'Homme par le Dr. Schrader, quelques années avant la guerre 40-45, lors de l'élaboration de gaz de combat neurotoxiques comme le sarin, le soman et le tabun (**Sidell, 1974**) Les organophosphorés (OP) forment un vaste groupe de produits chimiques utilisés au cours des 60 dernières années (**Elersek, Filipic, 2011**). Les tous premiers organophosphorés ont été synthétisés au 19^{ème} siècle, mais leur usage ne s'est développé qu'au XX^{ème} siècle, plus exactement au début de la seconde guerre mondiale. Ce n'est qu'ensuite que l'étude des organophosphorés a été orientée vers le développement de composés moins toxiques (**Gupta, 2006**)

2. Structure chimique des organophosphorés :

Les organophosphorés présentent une structure générale incluant un groupe P=O ou P=S, un groupe R₃ partant, sensible à l'hydrolyse et échangeable avec des réactifs nucléophiles, deux substituant R₁ et R₂ possédant une stabilité accrue vis-à-vis de l'hydrolyse (Figure 06).

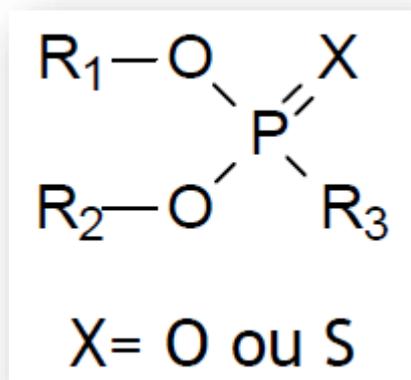


Figure 06 : Structure générale des organophosphorés.

La plupart des insecticides organophosphorés sont des organothiophosphates et nécessitent une activation métabolique qui transforme le P=S en P=O (Costa, 2003)

3. Classification des organophosphorés :

Les organophosphorés sont classés en 4 catégories :

- a. les phosphates
- b. les phosphorothiolates
- c. les phosphorothionates
- d. phosphorodithioates (Figure 07),

Répartis en fonction du nombre et de la place des atomes de soufre autour du phosphore. La forme P=O d'un phosphorothioate ou d'un phosphorodithioate est définie comme sa forme oxon, terme souvent incorporé dans son nom usuel (exemple : l'azinphos-méthyle et sa forme P=O l'azinphos-méthyle oxon). (Pehkonen et Al., 2002)

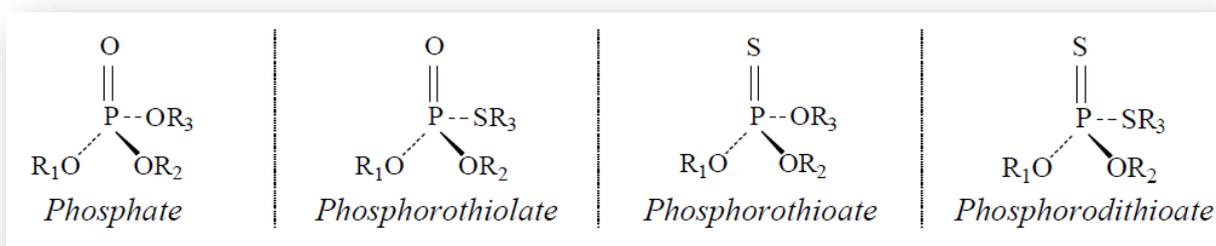


Figure 07 : classification des composés organophosphorés (Pehkonen et Al., 2002)

Depuis lors, plus de cent composés ont été synthétisés et commercialisés comme pesticides systémiques et non systémiques pour les plantes et les sols utilisés par fumigation ou contact direct (Floesser-Mueller et AL., 2001), En quelques années, ils ont pris la place des pesticides organochlorés interdits du fait de leur grande rémanence dans l'environnement et de leur bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire (Wandiga et AL., 2003 ., Allen et AL., 2002)

4. Exemple sur les organophosphorés :

4.1. La Phosalone

la PHO est un insecticide et acaricide non systémique, a large spectre, sur les légumes du jardin utilise, sur les arbres a fruits décidues, les pommes de terre et sur le coton (Gallo, Lawryk, 1991). De plus, l'activité des insecticides peut durer de 12 à 20 jours (Thomson, 1992).

Nom pour utilisation professionnelle : Azonfene, Benzofos, Rubitox, Zolone and RP 11974

4.1.1. Propriétés physico-chimiques de la phosalone

Tableau 04 : Principales propriétés physico-chimiques de la phosalone (Haynes, 2015).

Propriétés	
Formule chimique	$C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$
Masse molaire	$367.80 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect	Cristal incolore
Odeur	Ail
Densité	1.39 g cm^{-3}
Point de fusion	47.5 to 48 °C (117.5 to 118.4 °F; 320.6 to 321.1 K)
solubilité dans l'eau	3.05 mg/L
Solubilité	de nombreux solvants organiques

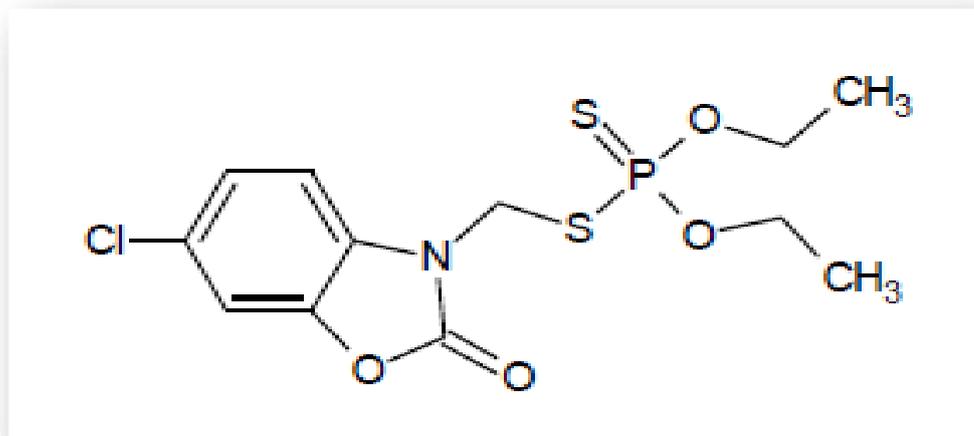


Figure 08 : Structure chimique de la phosalone

4.1.2. Photolyse du phosalone dans l'eau :

La photo dégradation de la phosalone à une concentration de 1 mg / l dans l'eau tamponné à pH 5 à 25 ° C. La phosalone est plus stable à l'hydrolyse à pH 5 (moins de 10% de dégradation après un mois). La source lumineuse était un arc à vapeur de mercure, avec des longueurs d'onde inférieures à 290 nm filtrées en dehors. La puissance dans la bande UV (290-400 nm) était d'environ 9 W. La cinétique de dégradation a été examinée à la fois de l'eau distillée et de l'eau tamponnée à pH 5 à l'aide de phosalone technique (non radiomarké), avec niveaux déterminés par GLC avec un ECD. La phosalone s'est décomposée très rapidement, avec une demi-vie de 15-20 minutes dans l'eau distillée et la solution tamponnée. L'ajout d'acétone (2%) a réduit le taux de dégradation d'un facteur de 1,5 à 2 mais a également modifié la quantité et la nature des les produits de dégradation.

Les produits de dégradation photolytique ont été déterminés à l'aide de [¹⁴C] phosalone dans une solution tamponnée (pH 5) sans acétone. Les échantillons ont été irradiés pendant des durées estimées à 25%, 50% et 75% dégradation. Les solutions irradiées ont été extraites avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Le la récupération globale était > 96%. Dans la solution avec 75% de dégradation (confirmée par analyse GLC) 0,25% de la radioactivité a été récupérée dans les pièges pour les substances volatiles et 4,4% de la solution aqueuse résiduelle L'extrait organique contenait 92,2% de la radioactivité appliquée sous forme de phosalone, d'hydroxyphosalone, et environ 20 autres produits de dégradation dont aucun ne

dépassait 5% (0,05 mg / kg équivalents de phosalone). Les analyses ont été effectuées par CCM dans divers systèmes avec comptage à scintillation liquide (LSC) et confirmation des identités par IR, MS et RMN. Les échantillons en solution tampon avec de l'acétone ont été irradiés pendant des durées estimées à 25%, Dégradation de 40% et 68%. La récupération globale était > 85%. Dans la solution avec 68% de dégradation (confirmé par GLC) 14,5% de la radioactivité ont été récupérés dans les pièges volatils et 20,7% la phase aqueuse résiduelle. Les produits mineurs hydroxy-phosalone, phosalone oxon et 6- chlorobenzoxazolone ont été trouvés dans l'extrait organique, qui contenait 50,5% de l'application radioactivité. **(Laurent et Al., 1977)**

(Maestracci, 1995) a calculé la demi-vie photolytique environnementale du phosalone dans un milieu naturel système aquatique. Le coefficient d'extinction molaire dans la gamme 292,5-800 nm a été déterminé par **(Jendrzczak, 1994)**. La demi-vie du phosalone dans un système aquatique naturel en Europe (52 ° nord latitude) variait de 49 heures en juillet à 1354 heures en décembre.

4.1.3. Biodégradabilité :

(Muttzall, Hanstveit, 1989) ont signalé la biodégradabilité inhérente du phosalone pendant une période de six semaines dans une boue activées prélevées dans un fossé d'oxydation. En raison de la faible solubilité dans l'eau de la phosalone, [14C] la phosalone, appliquée à des concentrations de 1 et 2 mg / l, a été utilisée en plus de phosalone afin de mesurer la dégradation de manière adéquate. La radioactivité dans les pièges à CO₂ était déterminée à 1, 2, 3, 4 et 6 semaines. Environ 20% de la radioactivité initiale ont été détectés sous forme de ¹⁴CO₂ à la fin de la sixième semaine.

4.1.4. Photolyse dans l'air

(Maestracci, 1994) a estimé le taux de transformation photochimique de la phosalone dans la troposphère, la principale réaction étant entre les radicaux hydroxy et le groupe contenant du phosphore.

La constante de réaction estimée à 298 ° K était de $9,34 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 74 secondes de lumière du jour.

4.1.4. Voies métaboliques de la phosalone chez les plantes :

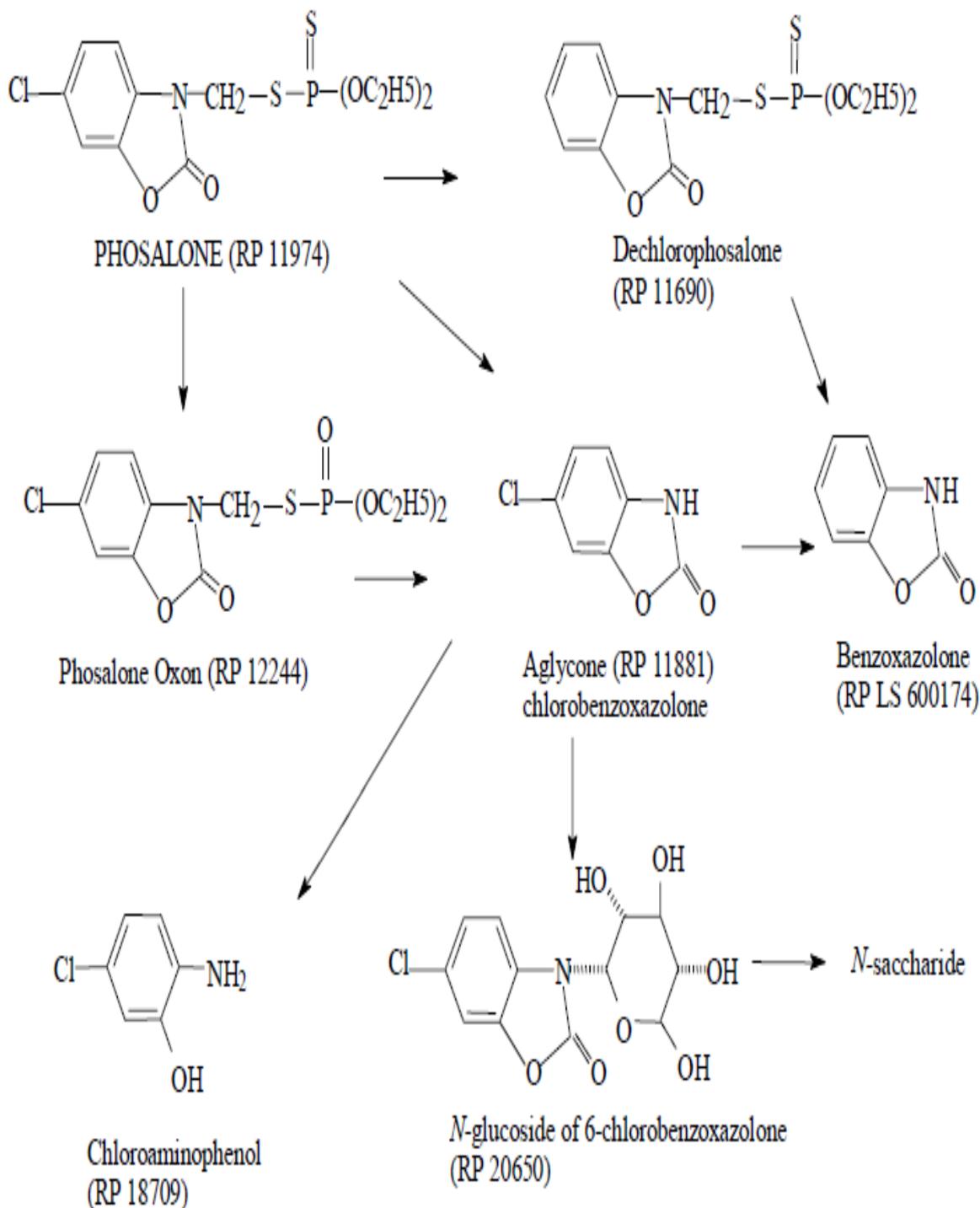


Figure 09 : Voies métaboliques de la phosalone chez les plantes (FAO, 1996)

4.1.6. Limite de toxicité du phosalone chez les animaux :

Chez les mammifères, la toxicité aiguë est modérée. La LD50 de la PHO par voie orale se trouve entre 82 et 205 mg/kg chez les rats males et entre 90 et 170 mg/kg pour les rats femelles. Elle est comprise entre 73 et 205 mg/kg chez la souris et a été établie à 2000 mg/kg chez les lapins. Chez les rats, en exposition chronique par voie orale, 2,4 mg/kg.jour est répertorié comme le niveau le plus bas sans effet sur l'activité de l'AChE plasmatique et 7,5 mg/kg.jour durant 1 mois paraît ne pas donner d'effet systémique observable. La toxicité est très forte pour les organismes aquatiques. Par exemple, la LC50 pour la truite arc-en-ciel est de 0.3 à 0.63 mg/l. (**Grandjean, Landrigan, 2006**).

CHAPITRE VI

GÉNÉRALITÉ
SUR LE TISSU
SANGUIN

I. Généralité sur le tissu sanguin :

1. Définition :

Le sang est un tissu conjonctif : il se compose d'éléments solides, appelés éléments figurés, qui sont dispersés dans un fluide, le plasma. L'ensemble est véhiculé dans les vaisseaux sanguins. Il est relativement visqueux (5 fois la viscosité de l'eau) et possède une densité de 1,05 (Benallal. H, 2016).

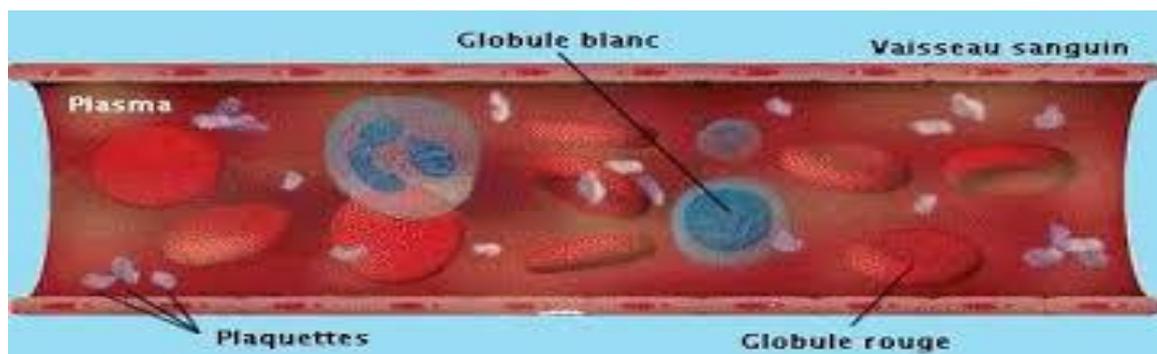


Figure 10 : Aspects morphologiques des cellules sanguines (Benallal. H, 2016)

2. Les éléments figurés du sang :

On va décrire ici les principales caractéristiques morphologiques des éléments figurés du sang circulant.

2.1. Les globules rouges :

- **Réticulocyte :**

C'est une cellule anucléée qui a un diamètre supérieur à celui de l'érythrocyte et qui apparaît bleutée sur un frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa, On peut aussi les identifier grâce à une coloration vitale au bleu de crésyl brillant ou au bleu de méthylène, coloration qui fait apparaître des granulations ou un réseau diffus de fibrilles présents dans le cytoplasme et correspondant à des résidus d'ARN. Sont des cellules immatures qui, chez le rat, finissent leur maturation dans le sang.

On a cherché à classer les réticulocytes selon leur stade de maturation. Ulich et Del Castillo en distinguent ainsi quatre types tandis que Fuchs et Eder ont établi à l'aide d'un cytomètre (Sysmex R-1000) dix classes de réticulocytes. La classe numéro 10 correspond aux réticulocytes les plus jeunes c'est-à-dire qui contiennent le plus d'ARN et la classe numéro 1 correspond aux réticulocytes plus âgés et plus matures contenant moins d'ARN. Chez le rat la

classe la plus représentée est la première car le compartiment sanguin renferme beaucoup de réticulocytes matures. Cependant, le quotient de distribution, qui correspond au rapport des classes 3 à 10 sur les classes 1 et 2, est supérieur à 1 : ce qui montre que tous les stades de maturation sont représentés dans le sang et que l'on peut par conséquent qualifier cette maturation d'humorale. (Andro, 2002)

les réticulocytes

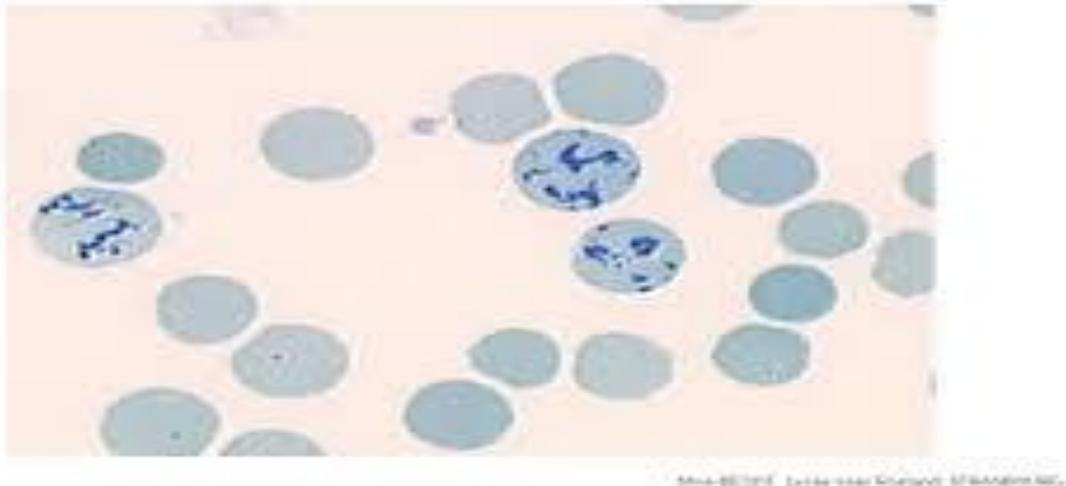


Figure 11 : Observation microscopique du réticulocyte (coloration au Bleu de crésyl brillant *500) (site SVT-Académie de versailles 2011)

- ✓ La moelle osseuse libère dans le sang des hématies immatures : les réticulocytes. L'utilisation du bleu de crésyl brillant permet de distinguer sur un frottis les réticulocytes des hématies car ils contiennent des ARN ribosomiaux qui apparaissent colorés en bleu.

- **Erythrocyte ou hématie :**

C'est une cellule anucléée en forme de disque biconcave aplati en son centre, avec un diamètre de 5,5 à 7 μm (Benallal, H, 2016.) , les jeunes rats de 2 à 4 semaines ayant des érythrocytes plus gros que ceux des adultes de plus de 8 semaines. La durée de vie moyenne des globules rouges du rat est de 45 à 68 jours, ce qui est beaucoup plus faible que chez l'homme (127 jours) mais cette durée de vie réduite est compensée par un plus grand nombre de globules rouges circulants. Comme chez les autres mammifères il existe plusieurs sortes d'hémoglobines : il n'y a pas d'hémoglobine embryonnaire mais au moins un type

d'hémoglobine fœtale (1 ou 2 selon les auteurs) et au moins 4 types chez l'adulte.

L'architecture générale comporte cinq chaînes de globines : 2 alpha et 3 bêta (Andro, 2002).

2.2. Les globules blancs :

- **Granulocyte neutrophile ou polynucléaire neutrophile :**

Il mesure de 9 à 14 μm , Le cytoplasme presque incolore a un aspect poussiéreux dû aux petites granulations neutrophiles rose pâle qui sont moins visibles et moins abondantes que chez l'homme.

Le noyau violet foncé est généralement plurilobé dans le sang circulant, mais on peut rencontrer de jeunes cellules immatures possédant encore un noyau en forme d'anneau.

Lorsqu'il est lobulé, les filaments de chromatine reliant chaque segment ou lobule sont beaucoup plus épais que chez l'homme. (Andro, 2002)

Les polynucléaires neutrophiles ont un rôle dans l'élimination par phagocytose des particules étrangères en particulier les bactéries.

- Chiffres normaux : 2000 à 7500/mm³ (Vandjiguiba Diaby, 2017) .

- **Granulocyte éosinophile ou polynucléaire éosinophile :**

Son diamètre est de 12 à 19 μm . Son noyau est annulaire (ou en U si l'anneau n'est pas fermé) mais n'atteint presque jamais le stade de segmentation ou de lobulation. Le cytoplasme est bien coloré car il contient de nombreuses granulations spécifiques orangées et plus grosses que les granulations neutrophiles. Ces granulations sont cependant beaucoup moins lumineuses au microscope que celles des éosinophiles humains. (Andro, 2002)

Les polynucléaires éosinophiles ont un rôle dans l'allergie et la lutte antiparasitaire.

- Chiffres normaux : 100 à 500/mm³ (Vandjiguiba Diaby, 2017)

- **Granulocyte basophile ou polynucléaire basophile :**

Les avis sont très partagés selon les auteurs à propos de la présence de polynucléaires basophiles sur des frottis sanguins de rat. Ulich et Del Castillo ainsi que Bailly et Duprat n'en ont jamais identifié, ni dénombré, dans le sang périphérique. Par contre Furuham, Hasegawa, et Jain en décrivent, tout en précisant qu'ils sont rarement observés dans le sang, toujours en

très petit nombre, et que ce sont souvent des cellules fragmentées ou abîmées car leurs granulations sont fragiles et solubles. Si on en rencontre, le basophile est un granulocyte de même taille que le neutrophile. Son noyau est lobulé et son cytoplasme présente des grosses granulations violet foncé de taille uniforme. Et il ne faut alors pas le confondre avec un mastocyte que l'on peut parfois identifier sur des prélèvements cardiaques. (**Andro, 2002**)

Les polynucléaires basophiles ont un rôle dans l'hypersensibilité immédiate.

- Chiffres normaux : 0 à 150/mm³ (**Vandjiguiba Diaby, 2017**)

- **Monocyte :**

Ce sont les plus grands des leucocytes normaux (12 à 20 µm). Leur noyau est volumineux, central ou périphérique, réniforme ou indenté. Leur cytoplasme est caractérisé par des expansions cytoplasmiques et par la présence de grains azurophiles correspondant à des lysosomes primaires. (**Benallal. H, 2016**).

Les monocytes ont un rôle dans la phagocytose et l'immunité.

- Chiffres normaux : 200 à 1000/mm³ (**Vandjiguiba Diaby, 2017**).

- **Lymphocytes :**

Les lymphocytes se caractérisent par : leur forme, régulière, arrondie ; leur taille, le plus souvent petite (voisinent de celle d'un globule rouge) (**Benallal. H, 2016**). Ils mesurent de 6 à 8 µm de diamètre et se caractérisent par un noyau rond à chromatine très dense et une fine bande de cytoplasme bleu clair (**Andro, 2002**). Toutefois, à côté de ces petits lymphocytes on distingue des moyens et des grands lymphocytes, de taille plus grande leur diamètre 12 à 15 µm ; leur noyau, sphérique, foncé, sans nucléole visible, occupant la presque totalité du volume de la cellule ; leur cytoplasme, réduit à une mince couronne contenant les organites cellulaires habituels en quantité très restreinte. Ce sont les cellules effectrices du système immunitaire (**Benallal. H, 2016**).

2.3. Plaquettes ou thrombocytes :

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont des fragments cellulaires anucléés (2 à 5 µm de diamètre) contenant des mitochondries, des vésicules à cœur dense et un cytosquelette riche en protéines contractiles. Leur durée de vie est de 8 à 12 jours. Les plaquettes proviennent de la fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs médullaires, les

mégacaryocytes. Elles jouent un rôle fondamental dans les processus de l'hémostase et de la coagulation. La rate met en réserve environ 30 % des plaquettes formées et les restitue en cas de besoin (**Benallal, H, 2016**).

Tableau 05 : Hémogrammes de rats Wistar mâles et femelles âgés de 6 à 34 semaines. (**Andro, 2002**)

Age (mois)	6 – 8 semaines		19 – 21 semaines		32 – 34 semaines	
Nombre	170	170	30	29	15	15
SEXE	M	F	M	F	M	F
GR (1012/l)	6.46 5.79-7.14	6.92 6.2-7.64	8.31 7.37-9.25	7.81 6.86-8.75	8.4 7.74-9.72	7.8 6.92-8.78
Ht (%)	36 32-40	38 34-42	41 36-46	40 35-44	42 39-48	40.7 35-44
Hb (g/dl)	13.5 12.2-14.8	14.1 12.9-15.3	16 14.4-17.6	15.6 14.1-17.1	15.5 14.7-18	16.3 15.2-19.3
VGM (fl)	56 53-59	55 52-59	50 47-52	53 49-56	50.1 48-53	52.4 50-57
TCMH (pg)	20 18-22	20 19-21	19 17-21	20 18-22	18.6 17-20	21 18-23
CCMH (g/dl)	37 33-41	36 34-39	39 35-43	38 34-42	37 34-38	40.3 36-45
Plaquettes (109/l)	700 estimé	700 estimé	700 estimé	700 estimé	700 estimé	700 estimé
GB (109/l)	8.66 5.1-12.1	6.96 4.19-9.73	9.37 6.19-12.55	8.43 4.77-12.08	7.8 5.29-10.8	6 4.6-13

Neutrophiles (%)	12 2-22	13 1-25	15 1-29	17 1-32	18 12-34	23 10-40
Lymphocytes (%)	85 76-98	84 74-89	82 70-99	80 67-98	80 65-86	75 59-90
Eosinophiles (%)	1 0-3	1 0-3	1 0-3	1 0-3	2 0-3	2 0-6
Monocytes (%)	2 0-6	2 0-6	2 0-6	2 0-6	0 0-0	0.1 0-1
Basophiles (%)	0 0-2	0 0-2	0 0-2	0 0-0	0 0-0	0 0-0
GR nucléés pour 100GB	0 0-2	0 0-2	0 0-2	0 0-0	0 0-1	0 0-0

Les valeurs principales sont les moyennes de chaque échantillon sous lesquelles sont indiqués les intervalles de confiance correspondants, sauf pour les plaquettes pour lesquelles il s'agit d'une estimation. (**Andro, 2002**)

1. Les effets néfastes des pesticides sur le tissu sanguin :

L'hématopoïèse est un ensemble de processus qui concourent à la production journalière de millions de cellules sanguines aussi différentes dans leur morphologie que dans leurs fonctions. Des travaux épidémiologiques suggèrent des liens entre certaines pathologies hématopoïétiques, en particulier des cancers, et l'exposition aux pesticides. (**Isabelle Baldi et Al., 2013**) telles que les cancers des Lèvres, de la prostate, de l'estomac, des reins, du cerveau, mais également la plupart des cancers du système hématopoïétique (leucémies, myélomes multiples et surtout les lymphomes non hodgkiniens) (**Merhi. M, 2008**)

Lymphomes :

Les lymphomes sont des tumeurs du système lymphatique. Ils sont constitués par les lymphocytes des ganglions, de la rate, des amygdales et ceux présents dans tous les organes (en particulier la moelle osseuse, l'intestin, les glandes...). Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) résultent des proliférations de cellules tumorales issues des lymphocytes B (type le plus courant), T (CD4, CD8) ou NK, et bloquées à un stade de différenciation plus ou moins précoce. (**Cuenca, coll, 2009**)

Myélomes :

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse. Elle s'accompagne, en général de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète (chaînes lourdes et légères) ou bien seulement d'une chaîne légère. (**Cuenca, coll, 2009**)

Leucémies myéloïdes :

Les leucémies myéloïdes concernent la transformation et la prolifération de précurseurs hématopoïétiques des lignées myéloïdes (granulocytaire et monocytaire). Les leucémies myéloïdes chroniques proviennent d'une prolifération sans blocage de la différenciation, de la cellule souche hématopoïétique et de la lignée granuleuse. (**Cuenca, coll, 2009**)

Leucémies lymphoïdes :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), sont de plusieurs sous-types en fonction des différents réarrangements chromosomiques. Elles sont issues de la prolifération de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce (lymphoblaste).

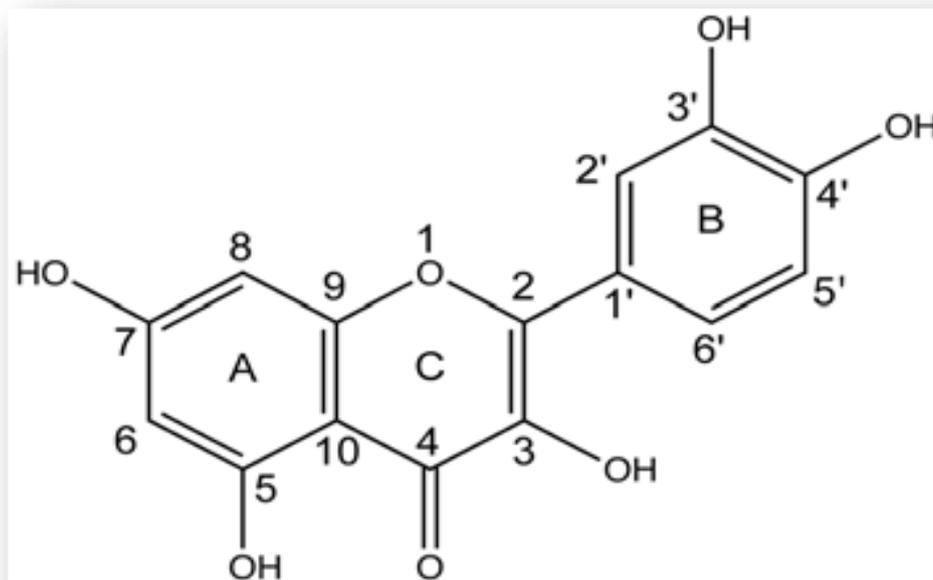
La leucémie lymphoïde chronique (LLC), caractérisée par la prolifération de lymphocytes est la leucémie la plus fréquente. **(Cuenca, coll, 2009)**

CHAPITRE III

LA QUERCÉTINE

1. Généralité :

La quercétine est un flavonoïde polyphénolique appartenant à la classe des flavonols. La Structure chimique de la quercétine comporte un noyau commun flavone composé de deux cycles Benzéniques A et B reliés entre eux par un pyrane hétérocycle C (Figure 12).



F

Figure 12 : Nomenclature des cycles et numérotation systématique des hydroxyles de la quercétine. (Christelle BIDOUIL., 2012.)

La quercétine est l'un des composés les plus représentatifs de la famille des flavonoïdes et elle est consommée quotidiennement par l'être humain vu sa distribution étendue dans l'alimentation. Ce flavonol se trouve principalement sous forme glycosylée dans une grande variété de fruits, de légumes et de boissons (Jus de tomate, Abricot, Oignon, Pomme, Thé....) (Christelle, 2012)

Elle a une importance en termes d'ethnopharmacologie tels que son utilisation comme antioxydant, anticancéreux et neuroprotecteur (Beggat. Kh, Korti. N, 2016)

2. Propriétés de la quercétine :

Le tableau 06 présente les principales caractéristiques physico-chimiques et Biologiques de la quercétine. (Leclerc, 2012 ; Godoy et Al., 2016).

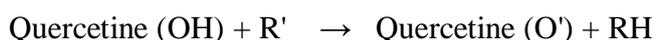
Tableau 06 : Principales caractéristiques de la quercétine (Leclerc, 2012 ; Godoy et Al., 2016).

Nom et Formule chimique **3,3',4', 5,7-pentahydroxy-2-phénylchromén-4-one**
(C₁₅H₁₀O₇)

Propriétés Physicochimiques	Poudre blanche peu hydrosoluble (3 à 4 g/L selon pH) et non volatile (tension de vapeur < 1 µPa à 25°C).
Classement réglementaire	T : Directive 67/548/EEC.
Persistance d'action	Demi-vie sur le sol comprise entre 4 a 6 jours. Délai d'emploi avant récolte selon le type de culture
Teneurs max en résidus dans et sur les denrées	0,03 (Thé noir) à 1800 (Câpre) mg/kg selon le type de culture
DL50	161 mg/kg/j (oral chez les rats)
Organes cibles	SNC : ataxie et trémulations. Foie : hypertrophie lobulaire
Génotoxicité	Résultats équivoques sur tests in vitro, négatifs sur tests in vivo.
Reprotoxicité	Pas d'effet teratogène ni foetotoxique (rat, lapin)

3. Mode d'action de la quercétine :

La quercétine peut d'abord piéger directement un radical libre et réagir avec lui pour le stabiliser, selon l'équation suivante :



Où le **R'** est le radical libre et le **RH** est le radical libre oxygéné. Ici, c'est le groupement Hydroxyle (OH) de la quercétine qui réagit avec le radical libre (O°). Il en résulte une oxydation de la quercétine par le radical libre qui lui devient inactif (Nijveldt et Al., 2001). Ce sont les Deux hydroxyles du groupement catéchol, ainsi que accéder au paramètre de

L'insaturation en 2,3, conjugué à la fonction 4-oxo, du noyau C qui sont responsables de la

- capacité antioxydante de ce flavonoïde (**Bors et Al., 2001**). Une manière de palier à ce manque de solubilité consiste à conjuguer la quercétine pour former un complexe capable de rester en suspension dans le milieu aqueux. Elle est aussi capable d'associer avec certaines molécules solubles comme la cyclodextrine (**Ficarra et Al., 2002 ; Calabrô et Al., 2004**).

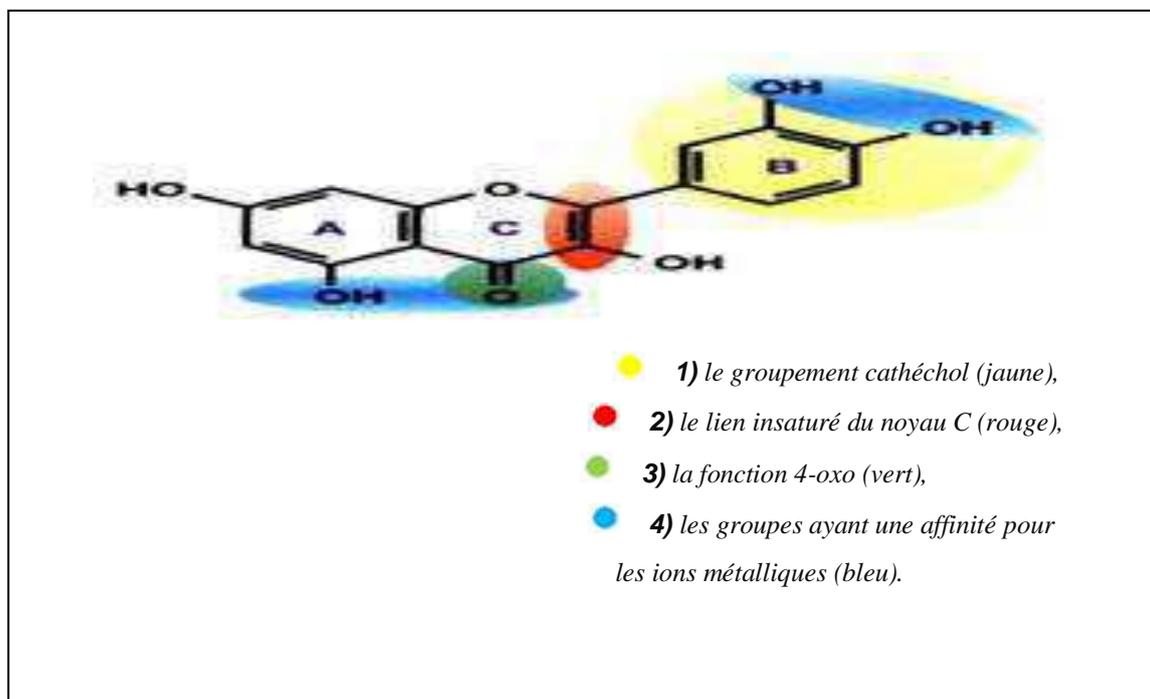


Figure 13 : Structure de la quercétine et leurs caractéristiques (**Williams et al., 2004**).

4. Pharmacocinétique et la biodisponibilité de la quercétine :

La quercétine circule dans le plasma uniquement sous forme conjuguée (**Graefe et Al., 2001**). Des groupes acides glucuronique, le sulfate ou le méthyle, sans des quantités importantes de quercétine libre. Elle a été trouvée pour atteindre 0,1 à 10 $\mu\text{mol/l}$ dans la circulation. Sa concentration est principalement due à la présence de métabolites de quercétine plutôt que son aglycone (**Murota, Terao, 2003**). En ce qui concerne la pharmacocinétique des glucosides conjugués de la quercétine, il semble que le principal déterminant de l'absorption de ces conjugués est la nature de la fraction sucre. Par exemple, la quercétine glucoside est absorbé par l'intestin grêle, tandis que la quercétine rutinosides est absorbé dans le côlon après l'élimination du fragment d'hydrate de carbone par des enzymes bactériennes (**Parul, Deepak, 2007**).

Après avoir été absorbé dans l'intestin grêle, la quercétine est transporté vers le foie par la circulation portale, où il subit un métabolisme de premier passage. Ensuite, elle est distribuée

avec ses métabolites dans différents tissus du corps. Elle est fortement liée à l'albumine dans le plasma avec un niveau plasmatique maximale atteint en 0,7 h à 7,0 heures après son ingestion et un demi-vie d'élimination d'environ 25 heures (**Young et Al., 1999**).

5. Toxicité de la quercétine :

A plus fortes doses (>40 µm), la quercétine aurait un effet pro-oxydant en favorisant la formation de radicaux libres (**Sakao et Al., 2009**). Ce stress oxydatif entraînerait des dommages à l'ADN irréversibles, conduisant au déclenchement de l'apoptose (**Manouchehri et Al., 2016**). La quercétine utilisée à de telles concentrations aurait donc un effet thérapeutique, et préventif (**Turner et Al., 2016**). De façon surprenante, cet effet proapoptotique de la quercétine cible spécifiquement les cellules malignes en épargnant les cellules saines. L'origine de cette spécificité n'est pas encore clarifiée (**Guillaume et Al., 2010**).

6. Effets de la quercétine sur l'organisme :

La quercétine est très reconnue comme produisant des différents effets sur l'organisme.

6.1. Activité anticancéreuse :

Une équipe a étudié à quel stade de la division cellulaire la quercétine est capable d'agir pour bloquer la prolifération des cellules tumorales. Ils ont constaté que l'ajout de quercétine réduisait la quantité de Cdk2. Cette cycline régit la phase S de la division cellulaire. De cette façon, la quercétine est capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales (**Geneviève, 2006**).

6.2. Activité antioxydante :

Un grand nombre de preuves indiquent que la quercétine possède de puissantes propriétés antioxydantes. Ces dernières années, une importance particulière a été accordée aux propriétés antioxydantes des flavonoïdes qui sont attribuées à leur capacité de piéger directement les radicaux libres, de chélater les ions métalliques impliqués dans la production des ROS *via* les réactions de Fenton et Haber-Weiss, d'inhiber quelques enzymes en particulier les oxydases, d'activer les enzymes antioxydantes. Il semble qu'un grand nombre des effets biologiques de la quercétine et d'autres flavonoïdes puisse être expliqué par leur activité antioxydante et leur capacité à détruire les radicaux libres. La fonction antioxydante de la quercétine est renforcée par la vitamine C. Ce renforcement est attribué à la capacité de la vitamine C à réduire la quercétine oxydée. Des effets bénéfiques encore plus puissants de la quercétine comme destructeur de radicaux libres et/ou comme inhibiteur de la peroxydation lipidique ont été observés en association avec la vitamine E et la vitamine C (**SAHLI. C, RIM. M, 2015**).

6.3. Activité anti-inflammatoire :

Sous l'action de la cycloxygénase et la lipoxycgénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotriènes induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Une étude de Landolfi et son groupe a montré que certains polyphénols sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes (**Plouffe, 2010**). La quercétine est indiquée dans toutes les situations inflammatoires parce qu'elle inhibe la formation des médiateurs de l'inflammation : les prostaglandines et les leucotriènes, en même temps que la libération de l'histamine. Cette activité est particulièrement intéressante dans le cas de l'asthme, le leucotriène B₄ étant un puissant constricteur bronchique. La quercétine aide également à diminuer la formation et la libération de prostaglandines pro-inflammation et de thromboxanes tout en ralentissant les substances réactives de l'anaphylaxie, un déclencheur-clé de l'asthme (**Boots et Al., 2008**).

6.4. Activité antibactérienne et antivirale :

Des flavonoïdes ayant une activité antivirale ont été identifiés depuis 1940, mais des tentatives ont été faites récemment, pour faire des modifications synthétiques pour améliorer leur activité antivirale. D'après (**Dos Santos et Al., 2014**). La quercétine and quercétine 3-O-glycosides possèdent une activité antivirale contre un arbovirus qui induit la fièvre de Mayaro. La quercétine aussi exerce un effet antibactérien en empêchant la croissance du *Helico bacter pylori* (**Ramos et Al., 2006**).

6.5. Protection cardio-vasculaire :

- La quercetine a une influence anti-thrombotique ; elle empêche la coagulation des plaquettes.
- La quercetine agit de façon décontractante sur les cellules du tissu musculaire lisse, ce qui se répercute positivement sur la tension artérielle.
- La quercetine et l'EGCG ont un effet synergique positif sur la biodisponibilité de monoxyde d'azote, un facteur endogène important, qui permet la dilatation des vaisseaux sanguins. Ceci a également un effet positif sur la normalisation de la tension artérielle. (**Bessaoud. S, 2014**)

6.6. Activité anti thrombotique :

Les chercheurs ont conclu que la quercétine exerçait ses effets anti thrombotiques en se liant de façon sélective aux plaquettes des thrombus dans les parois des vaisseaux sanguins et en restaurant une synthèse normale des facteurs décontractants dérivés de l'endothélium et de la prostacycline. Cette dernière inhibe l'agrégation plaquettaire et est un puissant vasodilatateur. La coagulation commence lorsque des plaquettes sanguines se fixent ensemble, un processus appelé agrégation plaquettaire. Le déclenchement courant de l'agrégation plaquettaire se fait par du collagène exposé lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, notamment par une

plaque artérielle. Une récente étude a évalué les effets de la quercétine sur une agrégation plaquettaire induite par du collagène (**Kaneider et Al., 2004**). La quercétine combat aussi les maladies cardiovasculaires par l'inhibition de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses qui tapissent les artères coronaires (**Pace- Asciak et Al., 1995**). Des études épidémiologiques ont montré une réduction de la mortalité à long terme par maladie coronarienne chez les personnes ayant une alimentation riche en flavonoïdes incluant la quercétine. Les chercheurs ont constaté que la quercétine préservait le fonctionnement énergétique dans les cellules du cœur après les lésions d'ischémie-reperfusion (**Barteková et Al., 2010**).

7. Importance pharmacologique de la quercétine :

La quercétine est reconnue pour ses propriétés d'antioxydant. Les propriétés antioxydants des composés phénoliques sont liées par leur capacité à transférer un atome d'hydrogène ou un électron, ainsi la chélation d'ions métalliques et l'inhibition de l'activité des oxydases. La quercétine est aussi capable de chélater des métaux de transitions, comme le fer. On sait que le fer est impliqué dans la réaction de type Fenton avec le H₂O₂ pour produire les radicaux libres la section. Ainsi, la capacité de la quercétine à capter le fer permet de réduire la formation de radicaux libres et il semble que le groupe cathécol de la quercétine participerait à la chélation des métaux. De plus, la quercétine est capable d'inhiber la peroxydation lipidique. Ainsi, la quercétine est un neuroprotecteur, elle a des effets bénéfiques contre les maladies neuro-dégénératives. Aussi, elle est un hépato-protecteur, et anticancéreuse, et joue un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires (**Boumella. A, Gori el-hadj. A, 2018**).

DEUXIÈME PARTIE

PARTIE
EXPÉRIMENTALE

MATÉRIELS

ET

MÉTHODES

I. Matériel :

I.1. Produits chimiques :

Pour réaliser cette étude nous avons utilisé la quercétine a été préparée à partir de quercétine pourchassée de *Sigma Aldrich, Germany* ; et un mélange de deux pesticides : deltaméthrine de la famille Pyrethrinoïdes est préparée a partir de sa forme pure (*Deltamethrin®*) fabriqué p par *Averstarindustrial Co., Ltd, Sz, La Chine*, que l'on dilue dans l'eau distillée.

Phosalone de la famille organophosphoré est élaborée a partir de la solution commerciale *Zolone®*, (Cheminova, 500g de matière active par litre, Lemvig, Danemark).

I.1.1. Choix des doses :

Dans notre étude, nous avons utilisé un mélange de deux pesticides (Deltaméthrine/phosalone) en mixture à des doses respectivement de 0.32 mg/kg/j pour Deltaméthrine et 0.27 mg/kg/j pour la Phosalone administrées par voie orale « gavage »,

Par ailleurs, la dose de l'extrait quercétine en traitement préventif des animaux contre la toxicité des pesticides utilisés était 10 mg/kg/j, selon des études récentes.

I.2. Matériel animale :

Les animaux utilisés dans cette expérience sont des rats mâles et femelles *Rattus Rattus* de la souche Wistar au nombre de 16 rats, provenant de l'institut Pasteur d'Alger, âgés de 7 à 8 semaines pesant environ 131- 154g au début de l'expérimentation. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs. Largement utilisés dans divers domaines de la recherche expérimentale.

I.2.1. Entretien des animaux :

Les rats ont été répartis en quatre (04) lots à raison de quatre (04) rats par lot. Ces animaux sont mis à l'animalerie de la Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Tébessa. La température ambiante est de $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle 12/12H, pendant la durée de l'expérimentation (25 jours), 10 jours adaptation et 15 jours traitement.



Figure 14 : les rats « Rattus Rattus » (photo personnelle 2020)

Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène (04 rats pour chaque cage) munies d'une mangeoire et d'un biberon d'eau qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées et la litière est changée quotidiennement jusqu'à la fin de l'expérimentation, et ils sont marqués d'une étiquette porte le type de traitement et le numéro donné pour chaque rat.



Figure 15 : Conditions d'élevage des rats (photo personnelle 2020)

II. Méthodologie :

II.1. Traitement des rats :

Les rats sont divisés en 04 lots, chaque lots contient 04 rats, il s'agit de :

Lot 1 : Témoin (T) : reçoit l'eau distillée pendant 15 jours.

Lot 2 : mélange des pesticides (Phosalone + Deltamethrine): reçoit la concentration 0.32 mg/kg/j de **DM** et la concentration 0.27 mg/kg/j de **PHO** pendant 15 jours.

Lot 3 : Extrait (la Quercétine) : reçoit la concentration 10mg/kg/j pendant 15 jours.

Lot 4 : Extrait/ pesticides (DM+PHO+QR) : reçoit la concentration 10mg/kg/j de l'**Ext** après quelque minute reçoit la concentration 0.32 mg/kg/j de **DM** et la concentration 0.27 mg/kg/j de **PHO** en mixture pendant 15 jours.



Figure 16 : Traitement des rats (photo personnelles 2020)

II.2.Mesure de poids des Rats: La mesure de poids des rats témoins et traités a été effectuée avant chaque gavage afin de déduire la dose de pesticides à administrer et de connaître l'effet de ces derniers sur le poids des rats, à l'aide d'une balance électronique.



Figure 17 : mesure de poids des rats (photo personnelle 2020)

II.3.Sacrifice et prélèvement sanguin :

II.3.1. Sacrifice :

Le sacrifice se fait après 19 heures du jeûne. Ce processus se fait par un lame de bistouris et à l'aide de deux personnes.

II.3.2. prélèvement sanguin :

Les prélèvements du sang sont réalisés immédiatement avec des tubes à essai secs et héparinés portant des étiquettes identifiées au moment de l'abattage (01 tube secs et 01 tube héparinés pour chaque rat). Au même temps protéger le support des tubes par des poches de glace, les tubes héparinés ont été centrifugés rapidement, puis le plasma collecté de chaque rat était distribué dans les tubes secs et une partie des dosages sont fait immédiatement et avait rejeté le culot, (les différents dosages ont été fait dans les laboratoires de L'HOPITAL ALIA SALAH Tébéssa)



Figure 18: la récupération du sang

II.3.2.1. Paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques mesurés sont les suivants:

- a. L'urée sanguin
- b. la créatinine

Le dosage effectué par des micropipettes et des tubes secs, en va faire par la suite une incubation à 37°C dans le bain marie, enfin en va effectué la lecture sur l'analyseur.



Figure 19 : L'analyseur (photo personnelle 2020)

II.3.2.2.Méthode de dosage :

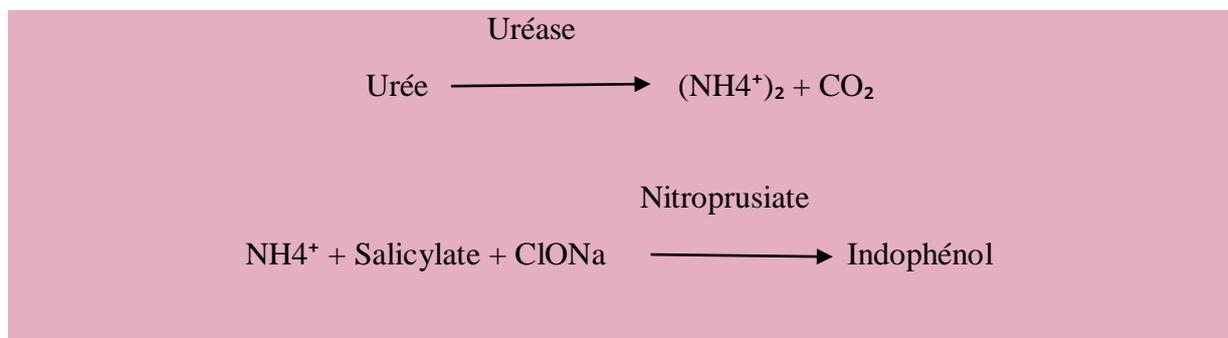
Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé par des kits fournis par Spinreact, Espagne.

II.3.2.2.1. Dosage de l'urée sanguin :

a. PRINCIPE DE LA METHODE :

L'uréase catalyse l'hémolyse 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 (ClONa), en présence du catalyseur nitroprusiate, pour former un indophénol vert :



L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé (**Kaplan, 1984**).

b. PROCEDURE :

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes: 580 nm

Cuvette: 1 cm d'éclairage

Température: 37/15-25°C

2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée

3. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon ^(Remarque 1,3,4) (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

4. Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante.

5. Pipeter:

	Blanc	Étalon	Echantillon
R 2 (mL)	1,0	1,0	1,0

6. Mélanger et incuber 5 min. à 37°C ou 10 min. À température ambiante.

7. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes à 15-25°C.

c. CALCULS

$$\frac{(A)\text{Échantillon} - (A)\text{Blanc} \times 50 (\text{étalon conc.})}{(A)\text{Étalon} - (A)\text{Blanc}} = \text{mg/dl d'urée dans l'échantillon testé}$$

$$10 \text{ g/L d'urée BUN divisé par } 0,466 = 21 \text{ mg/L d'urée} = 0,36 \text{ mmol/L d'urée.}$$

II.3.2.2.2. Dosage de La créatinine :

a. PRINCIPE DE LA MÉTHODE :

Dans la première réaction, la créatinase et la sarcosine oxydase ont été utilisées dans l'hydrolyse enzymatique de la créatine endogène pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est éliminé par la catalase. Dans la deuxième réaction, la catalase est inhibée par l'azide de sodium, et de la créatinase et de la 4-aminoantipyrine (4-AA) ont été ajoutées, et seule la créatine générée à partir de la créatinine par la créatininase a été hydrolysée séquentiellement par la créatinase et la sarcosine oxydase pour produire du peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde d'hydrogène nouvellement formé était mesuré dans une réaction couplée catalysée par la peroxydase, avec la N-éthyl-n-sulfopropyl-mtoluidine (TOPS) / 4-AA comme chromogène.

(Young, 1995)

b. PROCÉDURE :

1. Conditions de test :

Longueur d'onde:..... 545 nm (525-565)

Cuvette:..... Chemin lumineux de 1 cm

Température:..... 37°C (± 0,1°C)

2. Réglez l'instrument à zéro avec de l'eau distillée.

3. Pipeter dans une cuvette :

	Blank	Standard (Note 1,2)	Sample
R1 (µL)	450	450	450
Sample (µL)	10	10	10

4. Mélanger et incuber 5 minutes.

5. Lisez l'absorbance (A1) de l'étalon et des échantillons, à 545 nm contre le blanc.

6. Ajoutez:

	Blank	Standard	Sample
R2 (µL)	150	150	150

7. Mélanger et incuber 5 minutes.

c. CALCULS :

$$\text{Créatinine} = \frac{\Delta A_{\text{Sample}} \times k - \Delta A_{\text{Blank}} \times k}{\Delta A_{\text{Standard}} \times k - \Delta A_{\text{Blank}} \times k} \times C = \text{mg/dL de créatinine dans l'échantillon}$$

$$K = 0,754 = 460 \mu\text{L} / 610 \mu\text{L}$$

C = Concentration de l'étalon

$$\Delta A = A_2 - A_1$$



Figure 20 : Méthode de dosage des paramètres biochimiques.

II.4 Analyses statistiques

L'évaluation statistique est effectuée par le test T de student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes \pm écart-types pour 16 rats répartie en quatre groupes de 4 rats chacun, et le test statistique a été considéré comme :

* $P \leq 0.05$ significative.

** $P \leq 0.01$ hautement significative.

*** $P \leq 0.001$ très hautement significative.

Alors, on utilise un logiciel **PRISM** et **EXCEL** qui nous aide pour faire les tests.

**RÉSULTATS
ET
DISCUSSIONS**

I. Résultats

Notre étude a été portée sur 16 échantillons des Rats; 04 témoins et 12 pour le traitement, l'âge moyen de ces animaux est de 7 à 8 semaines, de poids de 128g à 154g. Cette étude est concernée par :

- ✓ **l'effet des pesticides et de la quercétine sur les paramètres de la croissance**
- ✓ **le mesure des paramètres biochimiques (urée sanguin et créatinine) .**

I.1. Effets des pesticides et de la quercétine sur les paramètres de la croissance globale des rats :

Les résultats obtenus lors de l'évaluation des paramètres de croissance en terme de poids corporel et le poids initial et final durant les 15 jours de traitement des différents groupes de rats par la phosalone et la Deltaméthrine, leur mixture et la quercétine seul ou associé avec les pesticides sont illustrés par les figures 16 et 17 .

I.1.1. Poids corporel :

Le poids corporel des rats exprimé en (g) des quatre lots expérimentaux a été pris quotidiennement et présenté au début et à la fin de l'expérimentation.

Après 12 jours de traitement, nos résultats montrent une augmentation hautement significative du poids corporel chez les rats traitées par les deux pesticides (DM+PHO) par rapport aux témoins (figure 21 et 22, tableau 07). Les lots traités par les pesticides associés à l'extrait montrent une diminution du poids par rapport aux lots traités par les pesticides, et celui traité par l'extrait enregistré une augmentation très hautement significative du poids par rapport au lot témoin.

Tableau 7 : Variation de poids corporel (g) et de gain de poids (g) chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.

Paramètres	Lots expérimentaux			
	T	DM+PHO	DM+PHO+QR	QR
Poids initial (g)	111 ±61,61	116,8 ±64,97	105,4 ±58,41 *	118,6 ±65,88 *
Poids final (g)	129 ±67,06	138,4 ±74,95	130,8 ±69,91	145 ±76,05 *
Gain de poids (g)	18±5,44	21,6±9,98	25,4±11,5	26,4±10,17

Les valeurs représentent la moyenne ± écart-type. (n=16 Rats).

La différence significative (*P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001) par rapport aux témoins.

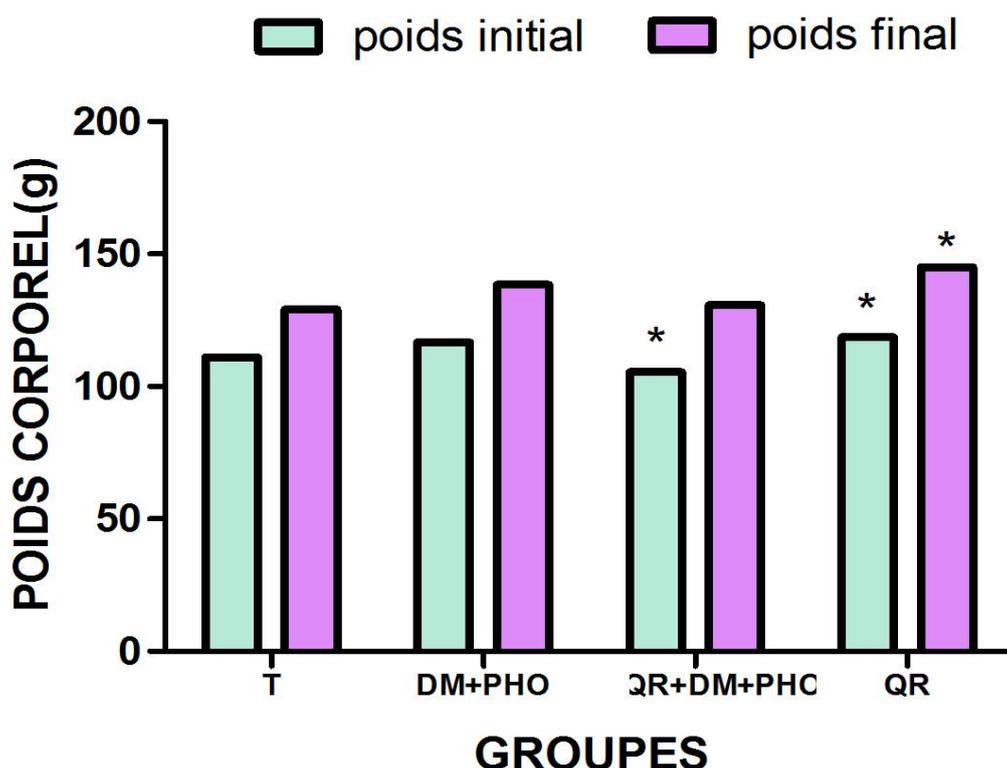


Figure 21 : différence entre le poids initial des rats en début de traitement et le poids final à la fin de traitement.

I.2. Paramètres biochimiques sanguins :

Le tableau 9 présente quelques paramètres biochimiques des rats témoins et traités après 15 jours de traitement

I.2.1. Bilan rénal :

I.2.1.a. Effet sur l'urée :

La concentration plasmatique d'urée a été augmentée chez les rats du lot DM+PHO comparativement aux témoins. Cette concentration a diminué d'une façon très hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les animaux du lot DM+PHO+QR par rapport au groupe T. et aussi une diminution significative ($P \leq 0,01$) chez les rats traités par la QR par rapport au lot T. (tableau 08, figure 23).

I.2.1.b. Effet sur la créatinine

Nous constatons un peu d'augmentation de la concentration plasmatique de créatinine chez les animaux du lot DM+PHO et les animaux du lot DM+PHO+QR par rapport aux T. mais le lot

traité par la QR nous constatons une augmentation plus élevée par rapport au lot T. (Tableau 08, Figure 24)

Tableau 08 : Variation de bilan rénal chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.

paramètres	Témoin	DM+PHO	QR+DM+PHO	QR
Urée (g/l)	0,43±0,06	0,50±0,09	0,26±0,02 ***	0,31±0,04 **
Créatinine (mg/l)	5,99±0,56	6,24±1,09	6,7±0,36	7,44±1,31

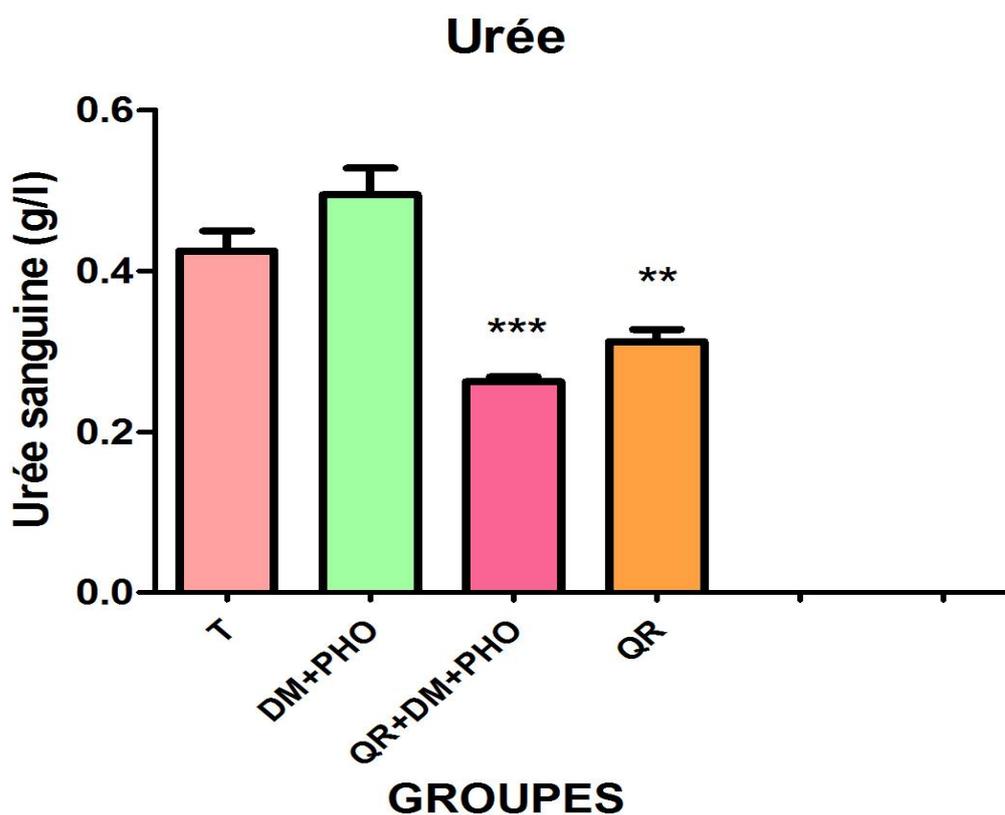


Figure 22 : Variation de la concentration plasmatique en urée (g/l), chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement

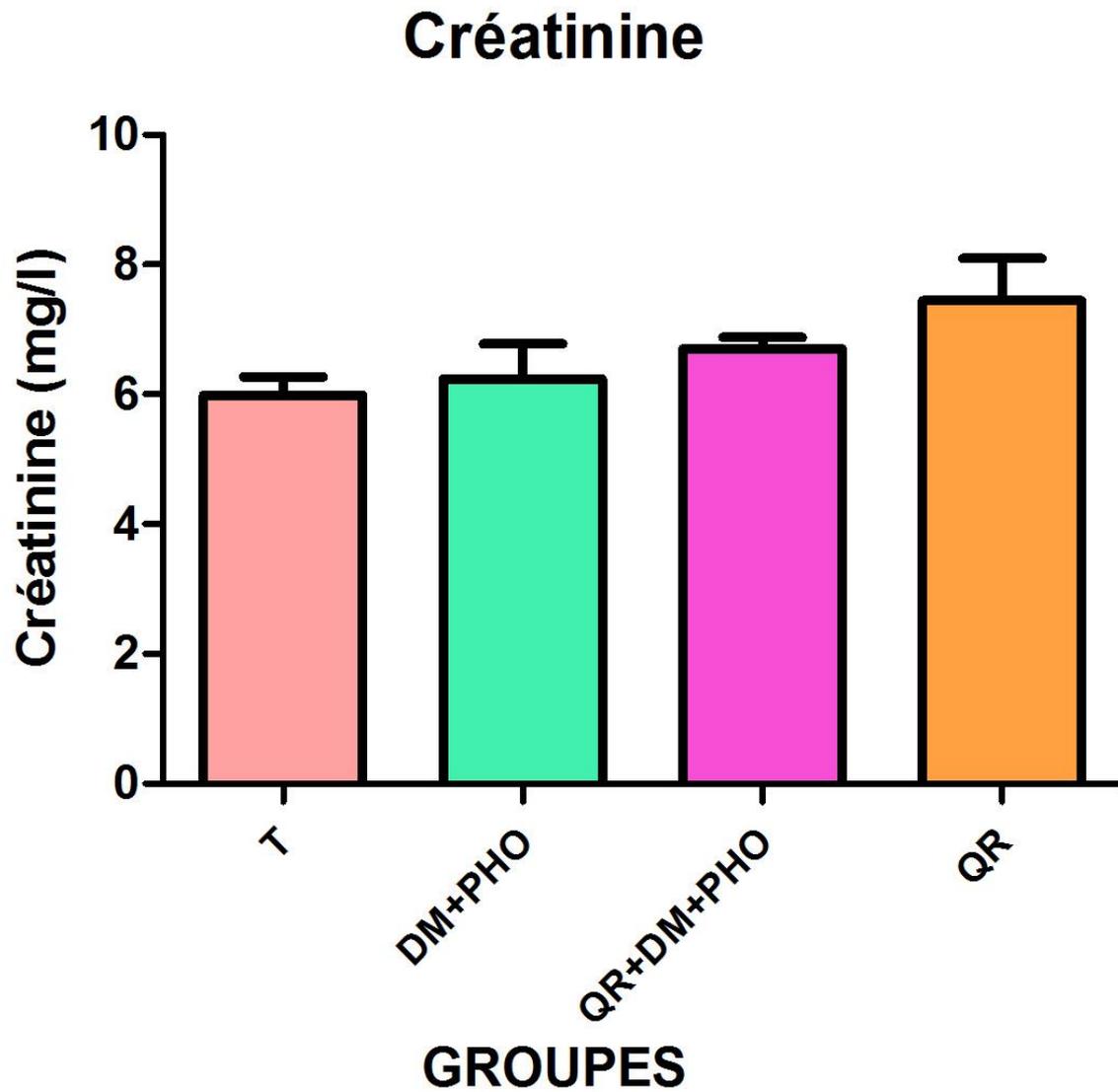


Figure 23 : Variation de la concentration plasmatique en créatinine (mg/l), chez les rats témoins et traités après 15 jours de traitement.

II. Discussion

L'objectif de cette étude était en premier lieu la mise en évidence d'une éventuelle toxicité de ces deux pesticides sur le système rénal des rats en termes de paramètres de croissance, paramètres biochimiques.

Le deuxième objectif était de démontrer l'effet protecteur de l'extrait la Quercétine contre cette toxicité.

Les composés organophosphoré sont largement utilisés dans l'agriculture, au ménage ainsi que dans les programmes de santé publique (**Chevalier et AL., 1984**). La Phosalone est utilisé pour contrôler diverses espèces d'insectes sur amandes, pommes, abricots, cerises, raisins, pêches, poires et prunes en Algérie (**USEPA, 2006**). Le Deltaméthrine est un pyréthrianoïde synthétique qui a été utilisé pour lutter contre les infestations parasitaires de nombreuses cultures telles que le coton, le café, la tomate et les céréales. Il est également largement utilisé dans les programmes de lutte anti vectorielle. C'est l'un des groupes d'insecticides les plus efficaces contre les moustiques vecteurs du paludisme (**Husain et AL., 1994 ; Juliet et AL., 2001 ; Kowalczyk - Bronisz et AL., 1990 ; Mestres et Mestres, 1992**).

La quercétine est un flavonoïde antioxydant naturel appartenant à la famille des biflavonoïdes. Elle se trouve dans les fruits et les légumes (les pommes, les oignons, les brocolis et le thé). La quercétine est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate, intervenant dans le blocage de la sécrétion des histamines dans le corps (antihistaminique naturel), la protection contre le développement des inflammations, les radicaux libres et la dégénération musculaire. Elle réduit les risques des maladies cardiaques par la prévention contre l'accumulation des macrophages dans les artères. Elle ne peut être synthétisée par l'organisme, qui doit donc l'apporter d'origine extérieure (**Milane, 2004**).

II.1. Effet des pesticides et de la quercétine sur l'évolution du poids corporel chez les rats :

L'estimation du poids corporel est un critère important pour évaluer la toxicité de nombreux composés.

Les pesticides au phosphore provoquent une perte de poids, un gain de poids et le poids de certains organes des rats expérimentaux avec une diminution de la consommation alimentaire.

Où il a été prouvé (**Yusuf et AL., 2006**) que le poids des animaux a diminué après 3-4 semaines de traitement avec le pesticide Diazinone, tandis que (**Baha et AL., 2006**) a

enregistré une diminution du poids gagné des rats traités au CPF après quatre semaines, et la perte de poids a été attribuée - dans ces essais - au faible taux de consommation pour lequel le CPF était une cause.

Contrairement aux résultats de cette étude, à travers laquelle nous n'avons pas initialement enregistré de perte de poids de rats après traitement de 15 jours avec une dose de 50 Mg, ce qui était similaire aux résultats précédents

(**Radhey et Al., 2007**) mais une augmentation du poids des animaux des quatre groupes a été observée, où le plus grand pourcentage de gain de poids a été enregistré dans le groupe extrait, suivi par le groupe extrait + pesticide, le pesticide et enfin le groupe témoin.

II.2. Effet du deltaméthrine et l'extrait et leur combinaison sur le taux de créatinine et l'urée chez les rats :

Des résultats semblables ont été également retrouvés par des auteurs sur d'autres pesticides (**Garoui et Al., 2011 ; Salem, 2011 ; Renugadevi et Milton., 2009**), qui ont montré l'augmentation de la créatinine et l'urée par différents types de pesticides avec altération de la fonction rénale. (**Saafi-Ben Salah et Al., 2012**) montrent que l'administration du diméthoate par voie orale pendant deux mois chez les rats provoque une nette insuffisance rénale caractérisée par une augmentation du taux de la créatinine et de l'urée sériques.

Une autre étude montre que le pesticide contenant le cobalt provoque l'augmentation des taux plasmatiques de créatinine et d'urée reflétant le diagnostic de l'insuffisance rénale chez les rats (**Fetoui et Al., 2010 ; Donadio et Al., 1997**).

En plus, l'augmentation en urée et créatinine plasmatique indique la capacité diminuée des reins de filtrer les déchets du sang et de les excréter dans l'urine. Une association entre l'hyperuricémie et les dommages rénaux a été rapportée par (**Feig et Al., 2006**). De même (**El Feki, 1981 ., Stengel, 1996 ., Smaoui et Al., 2000 ., Zuhair, 2006**), ont observé que les pesticides induisaient un dysfonctionnement tubulaire ou une néphropathie tubulo-interstitielle évoluant vers une insuffisance rénale.

(**EL-NEKEETY et Al., 2009**) En revanche, le traitement des rats par la quercétine conduit à restaurer la fonction rénale c'était pour ce matériel effet protecteur a été reflété par la diminution des concentrations sériques de l'urée et créatinine chez les rats traitées par ces

DISCUSSION

molécules par rapport aux rattes exposées au pesticide. Cela explique la capacité de ces molécules à protéger contre les dommages rénaux induits par les pesticides.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

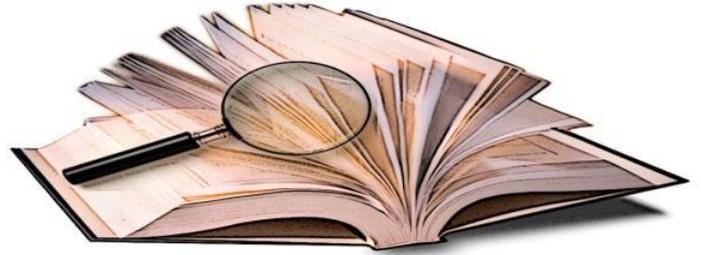
L'objectif de la présente étude était d'évaluer les paramètres métabolique (poids corporelle) et les paramètres sanguins (urée, créatinine) chez les rats de deux pesticides (déltaméthrine, phosalone) et l'effet préventif d'un polyphénol (Quercetine) sur cette toxicité. Nos résultats indiquent que ces deux pesticides qui appartiennent consécutivement à la famille de pyréthriinoïdes et des organophosphorés peuvent causer de multiples troubles aux paramètres sanguins(urée,créatinine) Par conséquent, l'utilisation de la quercétine qui est le flavonoïde le plus abondant dans l'alimentation humaine, comme agent protecteur a abouti à des résultats positifs sur l'organisme leur effet protecteur a été reflété par la diminution des concentrations sériques de l'urée chez les rats traitées par ces molécules .

Pour améliorer notre objectif nous somme procéder à une série d'analyse de paramètres de croissance (poids corporelle), et sanguins (urée, créatinine).

A la lumière des résultats obtenus on a constaté une augmentation significative des indicateurs de croissance tels que le poids corporel chez les rats traité au mélange de deux pesticides, avec une augmentation de La concentration plasmatique d'urée et de créatinine chez les rats traité par (DM+PHO).

Sachant que l'utilisation massive de ces pesticides dans notre pays donc il faut rechercher bien sur les détails de ces molécules pour éviter tous les forme d'intoxication ou des problèmes sanitaires liées avec ces pesticides, de cet effet, ce travail de thème peut être Complété par des études plus mécanistiques et comme perspectives on propose de :

- ✓ Développer d'autre paramètres sanguins (FNS, billuribine, acide urique, vs.....)
- ✓ Développer une dose spécifique et plus efficace de la quercetine, capable d'utilisé comme antidotes spécifiques contre les différents types d'intoxication par ces pesticides (hépatotoxique, neuro, néphro et pneumotoxique).



RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

Référence Bibliographique

A

- Adamou A, Abdoulaye A, Soumaïla M, Moussa I, Coly A, Tine A & Ikhiri K, 2010.** Dégradation abiotique de la Deltaméthrine et de l'Etofenprox dans les eaux naturelles du Niger : Abiotic degradation of Deltamethrin and Etofenprox in Niger natural waters. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*, 29, 45–54.
- Aissaoui. A,** Evaluation du niveau de contamination des eaux de barrage hammam Grouz de la région de Oued Athmania (wilaya de Mila) par les activités agricoles, Université Mouloud Mammeri, thèse de l'obtention de Mémoire de magister en biologie. Tizi Ouazou, 75p.
- Alavanja, MCR, Hoppin JA, Kamel, F., 2004.** Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity: *Public Health*, 25: 155–97.
- Allen M. J, Moore S. L, Weisberg S. B, Groce A. K, and Leecaster M. K., 2002.** *Comparability of bioaccumulation within the sanddab guild in coastal southern California.* *Marine Pollution Bulletin.* 44(6): p. 452-458
- Aligon D, Bonneau J, Garcia J, Gomez D, & Legoff D., 2010.** Projet d'estimation des risques sanitaires. Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : Les organochlorés, Les organophosphorés et les pyréthriinoïdes. Ecole des hautes études en santé publique, p.p. 8-9.
- ANDRO, 2002 .**HEMATOLOGIE DU RAT : HEMOGRAMME ET MYELOGRAMME, thèse de doctorat, université du Toulouse .109p.
- ANSES., 2010.** Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Co-exposition des professionnels de la lutte antivectorielle au deet et aux insecticides : Avis de l'anse et de l'AFSSAPS. Rapport d'expertise collective.
- AYAD-MOUKHTARI N., 2012.** Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes de l'environnement liés, Mémoire Magister : Laboratoire de synthèse organique appliquée (LSOA), Université Oran, 86p
- Azuma K, Ippoushi K, Terao J., 2010.** Evaluation of tolerable levels of dietary quercetin for exerting its antioxidative effect in high cholesterol-fed rats, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1117–1122.

Référence Bibliographique

B

- Baha, O ; Mehmet, G ; Hilmi, D ; Meltem, O ; Seren ,G G ; Gulnur, T ; Tamer M; Irfan A., 2006.** Endometrial damage and apoptosis in rats induced by dichlorvos and ameliorating effect of antioxidant Vitamins E and C: *Reproductive Toxicology* 22 783–790.
- Baldi I., Mohamed-Brahim B, Dartigue J-F, Salomon R., 1998.** Effets retardés des pesticides sur la santé: Etat des connaissances épidémiologiques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 46 :134-142 .
- Barr D. B, Olsson A. O, Wong L. Y, Udunka S, Baker S. E, Whitehead R. D, . . . Needham L. L., 2010.** Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environ Health Perspect*, 118(6), 742-748 pp.
- Barteková M, Carnická S, Pancza D, Ondrejčáková M, Breier A, Ravingerová T.,** Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia: *Can. J.Physiol.Pharmacol.*88 (4):465-471.
- BATSCH Dorothée., 2011.** L'impact des pesticides sur la santé humaine, thèse pour obtenir le Diplôme de Docteur d'Etat en Pharmacie, Université Henri Poincare - Nancy 1P 40
- Beggat Kh, Korti N., 2016.** Etude de l'effet toxique des nanoparticules de l'oxyde de fer et l'effet antidote du quercétine chez les lapins, thème de master, université El OUED .104 p
- Benallal Hanane., 2016.** Contribution a l'analyse de quelque paramètres hématologiques chez les rats obèses supplimente aux micro-algues, thème de master,université de tlemcen.59p
- BerrahAwatef., 2011.** Etude sur les pesticides : Op.cit, P4.
- BESSAOUD Sarra., 2014.** Evaluation de quelques paramètres de la balance oxydants / antioxydants chez des rats diabétiques recevant de la quercétine, thème de master, université de Tlemcen.71p.
- Boland J, Koomen I, Lidth De Jeude J. V, Oudejans J., 2004.** Les pesticides: composition, utilisation et risques,Ed : AgromisaFoundation, Wageningen , 124p.
- Boots AW, Wilms LC, Swennen EL, Kleinjans JC, Bast A, Haenen GR.,2008.** In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy: volunteers.*Nutrition*.24 (7-8), 703-710

Référence Bibliographique

- Bors W, Michel C, Stettmaier K., 2001.** Structure-activity relationship governing antioxydant capacities of plant polyphenols: *Methods in Enzymology*, 335: 166-180
- BOUMELLA Amina, GORI EL-HADJ Amara., 2018.** Etude de l'effet toxique des nanoparticules d'oxyde de fer et l'effet antidote de la quercétine sur l'activité mitochondriale chez les rattes Wistar Albinos, thème de master, l'université d'el oued .133p.
- Bouvier G., 2005.** Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides, Université René Descartes – Paris 5.
- BOUZEGHOUL Karima., BERKANI Asma ., 2011.** L'effet des pesticides (cas de Thiaméthoxame) sur *Saccharomyces cerevisiae*, thème de master : université de Guelma .80p.

C

- Calabrô ML, Tommasini S, Donato P, Raneri D, Stancanelli R, Ficarra P, Ficarra R, Costa C Catania S, Rustichelli C, Gamberini MC., 2004.** Effects of α - and β -cyclodextrins complexation on the physicochemical properties and antioxydant activity of some 3-hydroxyflavones: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35: 365-377.
- Camard J- P & Magdelaine G., 2010.** Produits phytosanitaires Risque pour l'environnement et la santé, p55.
- Carito V. C. M., 2016.** Neurotrophins' modulation by olive polyphenols, *Curr Med Chem*, 23, 3189–3197.
- Casida JE, Gammon DW, Glickman AH, Lawrence LJ., 1983.** Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides: *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol*, 23 413-438.
- Schleier , Peterson.,2012,** Channels open for a longer period than type I pyrethroid
- Chevalier G, Henin JP, Vannier H, Canevet C, Cote MG, et Le Bouffant L., 1984.** Pulmonary toxicity of aerosolized oil-formulated fenitrothion in rats: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 349-355.
- Chouaib SAHLI, Manel RIM., 2015.** Effet préventif de la quercétine vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par la rifampicine et l'isoniazide, université du constantine, 65p.
- Christelle BIDOUIL., 2012.** Modélisation Moléculaire de l'Acétylation de la Quercétine par des Lipases : Étude des Interactions Enzyme-Substrat, thèse de doctorat, université DE LORRAINE. 216p

Référence Bibliographique

- CLAVET R, BARRIUSO E, BEDOS C, BENOIT P, CHARNAY M.-P, COQUET Y.,2005.** Les pesticides dans le sol conséquences agronomiques et environnementales : France Agricole, Paris. 637 p.
- CPP., (2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires : *Comité de la Prévention et de la Protection*. 47p.
- CUENCA X, XHAARD A, MOUNIER N, et coll., 2009.** Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes de Hodgkin, *Bull Cancer*, 96 : 461-473

D

- Darriet F, Guillet P, N'Guessan R, Doannio J.M.C, Koffi A, Konan L.Y, Carnevale P., 1998.** Impact de la résistance d'*Anopheles gambiae* S.S. à la perméthrine et à la deltaméthriure sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées :*Médecine Tropicale*, 58, 349-354. Also issued in French, pp. 17 and English, pp. 20 as document WHONBC/99.1002 and WHO/MAL/99.1088. World. Health Organization, Geneva.
- Domagalski JL, Weston DP, Zhang M, Hladik M., 2010.** Pyrethroid insecticide concentrations and toxicity in streambed sediments and loads in surface waters of the San Joaquin Valley: California, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29:813-823.
- Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, Bianchi C., 1997.** Créatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function, kidney. *Inter Suppl* . 63: 166–8.
- Dos Santos AE, Kuster RM, Yamamoto KA, Salles TS, Campos R, de Meneses MD, Soares MR, Ferreira D1., 2014.** Quercetin and quercetin 3-O-glycosides from *Bauhinia longifolia* (Bong.), *Parasit.Vector*, 28(7):130-136.
- Dvir H, Silman I, Harel M_ et Al., 2010.** Acetylcholinesterase: from 3D structure to function, *Chem Biol Interact*, 187: 10-22.

E

- Elersek T, & Filipic M., 2011.** Organophosphorous Pesticides - Mechanisms of Their Toxicity, *Pesticides - The Impacts of Pesticides Exposure*, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.), ISBN: 978-953-307-531-0, InTech, Available from:

Référence Bibliographique

[http://www.intechopen.com/books/pesticides-the-impacts-of-](http://www.intechopen.com/books/pesticides-the-impacts-of-pesticidesexposure/Organophosphorous-pesticides-mechanisms-of-their's-toxicity)

[pesticidesexposure/Organophosphorous-pesticides-mechanisms-of-their's-toxicity](http://www.intechopen.com/books/pesticides-the-impacts-of-pesticidesexposure/Organophosphorous-pesticides-mechanisms-of-their's-toxicity)

•**El Feki A, Gribaa S, Gharbi Lasseram N, et Kammoun A., 1981.** « Taux de catabolisme hépatique de la corticostérone chez les rats soumis à diverses agressions », *J. Physiol. (Paris)* 77 17A.

•**El Hajji H, Nkhili E, Tomao V, Dangles O., 2006.** Interactions of quercetin with iron and copper ions: complexation and autoxidation, *Free Radical Research*, 40: 303–320.

•**Elliott M., 1976.** Properties and applications of pyrethroids, *Environmental Health Perspectives* 14:1-13.

•**El Mrabet, K., 2007.** Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé, Thèse de doctorat: Université pierre et marie curie, 292 p.

•**El-Nekeety A.A, El-Kady A.A, Soliman M.S, Hassan N.S. & Abdel-Wahhab M.A., 2009.** Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats: *Food and Chemical Toxicology*, 47(9). doi: 10.1016/j.fct.2009.06.019.

F

•**Feig D. I, Mazzali M, Kang D. H, Nakagawa T, Price K, Kannelis J., 2006.** Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? , *Journal of the American Society of Nephrology*. 17: S 69-73.

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

•**Ficarra R, Tommasini S, Raneri D, Calabrô ML, Di-Bella MR, Rustichelli C, Gamberini MC, Ficarra P., 2002.** Study of flavonoids/β cyclodextrins inclusion complexes by NMR, FT-IR, DSC, X-ray investigation, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29: 1005-1014

•**[file:///F:/PESTInfos_%20Insecticides.html](#). Olivier Peyronnet., 201**

Référence Bibliographique

- Floesser-Mueller H, and Swack W., 2001.** Photochemistry of organophosphorus insecticides, *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 172: p. 129-228.
- Food and Agriculture Organization., 1996.** FAO, specifications for plant protection products.
- FOURNIER J, VEDOVE A.D, ET MORIN C., 2002.** Formulation des produits phytosanitaire : In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement, Edition ACTA, Paris, 473-495 p.

G

- Garoui E. M, Fetoui H, Ayadi Makni F, Boudawara T, Zeghal N, Cobalt., 2011.** Chloride induces hepatotoxicity in adult rats and their suckling pups, *Experimental and Toxicologic Pathology*, P 9-15.
- GENEVIÈVE BUREAU., 2006.** Deux phyto estrogènes, le resvératrol et la quercétine, réduisent la mort neuronale induite par le stress oxydatif et l'inflammation, université Québec, 108 p.
- Godoy JA, Lindsay C, Quintanilla RA, Carvajal FJ, Cerpa W, Inestrosa WC., 2016.** Quercetin Exerts Differential Neuroprotective Effects Against H₂O₂ and a β -Aggregates in Hippocampal Neurons: the Role of Mitochondria, *Mol Neurobiol*. Doi: 10.1007/s12035-016-0203-x
- Graefe E.U, Wittig J, Mueller S, Riethling A.K, Uehleke B, Drewelow B, Pforte H, Jacobasch G, Derendorf H, & Veit M., 2001.** Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in human, *J Clin Pharmacol*, 41(5), 492-499.
- Grandjean P, et Landrigan P. J., 2006.** Developmental neurotoxicity of industrial.
- Guillaume J, Sarah S, Olivier Mh., 2010.** Combining naturally occurring polyphenols with TNF-related apoptosis-inducing ligand: a promising approach to kill resistant cancer cells? *Cellular and Molecular Life Sciences*, Doi: 10.1007/s00018-010-0407-6
- Gupta R.C., 2006.** Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compound, Elsevier Academic Press.

Référence Bibliographique

H

- Haynes WM.,2015.** CRC Handbook of Chemistry and Physics (96th ed.), Boca Raton, FL: CRC Press, ISBN 978-1-4822-6096-0.
- He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, & Sun J., 1989.** Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning, Arch. Toxicol, **63**, 54–58.
- Héla Toumi.,2013.** Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna* (Crustacea,Cladocera): apport de la protéomique dans la recherche de nouvelles cibles cellulaires, L'université de Lorraine & l'université de Carthage.44 p.
- Husain R, Malaviya M, Seth PK, Husain R., 1994.** Effect of deltamethrin on regional brain polyamines and behaviour in young rats, Pharmacol. Toxicol, **74**, 211–215.

I

- Inserm., 2013.** (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Expertise collective. Pesticides, effets sur la santé, Disponible sur : <http://editions.inserm.fr/zh5/109743>
- Institut national de la recherche scientifique., 2016.** Deltamethrine. Base de données fiches toxicologiques, 07pp. <http://www.inrs.fr/fichetox>.
- IPCS INCHEM., 1990.** Deltamethrin. Environmental health criteria EHC 97, WHO. Consultable sur le site: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc97.html/
- Isabelle Baldi, Sylvaine Cordier, Xavier Coumoul, Alexis Elbaz, Laurence Gamet-Payrastre, Pierre Lebailly, Luc Multigner, Roger Rahmani, Johan Spinosi, Geneviève van Maele-Fabry., 2013.** Pesticides : Effets sur la santé, [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM).162p.

J

- Jamal GA, Hansen S, Julu PO., 2002.** Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity, 181-182 : 23-33.
- Jendrzajac., 1994.** Molar extinction coefficient of phosalone, 290-800 nm.
- Juliet S, Chakraborty AK, Koley KM, Mandal TK, Bhatta-charyya A., 2001.** Toxicokinetics, recovery efficiency and micro-somal changes following administration of deltamethrin to black Bengal goats, Pest. Manag. Sci, **57**, 311–319.

Référence Bibliographique

K

- Kaplan A, Urea Kaplan A et AL.,1984.** Clin Chem the C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton ; 1257-1260 and 437 and 418.
- Karami-Mohajeri S, Abdollahi M., 2011.** Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review, Hum. Exp. Toxicol, 30: 1119-1140
- Kowalczyk-Bronisz SH, Gieldanowski J, Bubak B., 1990.** Im-munological profile of animals exposed to pesticide deltamethrin, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 38, 229–238.
- KRISHNAN HARI-NAIR, KESAVA V K RAO, STANLEY A SCHWARTZ., 2004.** Inhibition of Prostate Cancer Cell Colony Formation by the Flavonoid Quercetin Correlates with Modulation of Specific Regulatory Genes, Clin diagn lab immunol jan, 11 (1): 63-69.

L

- L.G. Costa, R. J. Richter, W-F Li, T. Cole, M. Guizetti, C.E. Furlong., 2003.** Biomarkers, 8, 1.
- Laurent E., 2008.** Matériaux mésomorphes a empreinte moléculaire pour le développement d'un capteur de pesticides, Thèse de doctorat: Université Toulouse III- Paul Sabatier, 264p.
- Laurent M, Buys M, and Chabassol Y., 1977.** Phosalone Photodegradation in the water-dissolved state, Report No. RP/RD/CNG/AN/3131, Rhône- Poulenc (CRV), 29 pp.
- Leclerc PL., 2012.** Elaboration de nanoparticules de protéines de lactosérum comme système d'administration de quercétine en système gastro-intestinal, Thèse doctorat en Sciences et technologie des aliments (Ph.D.) : Université Laval Québec, 12-44, 57-110
- Lhoste J. & Grison P., 1989.** La phytopharmacie française. Chronique historique,INRA. Paris, p.p. 34- 35.

M

- Maestracci M., 1995.** Calculation of environmental photolytic half-life of phosalone in water,Report No, R&D/CRLD/AN/9515814:Rhône-Poulenc Agro (CRLD), 14 pp.

Référence Bibliographique

- Maestracci M.P., 18 Nov 1994.** Phosalone - estimation of the rate of photochemical transformation in the atmosphere under tropospheric conditions, Study No. 94-123, Document No. R&D/CRLD/AN/9416675: Rhone-Poulenc Agro (CRLD), 14 pp.
- Manouchehri MJ, Kalafatis M, Lindner D., 2016.** Evaluation of the efficacy of TRAIL plus quercétine as a potential breast carcinoma therapeutic, Doi : 10.1158/1538-7445
- Merhi M., 2008.** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses: caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin, Thèse doctorat Pathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition : Université De Toulouse, 249p.
- Mestres R, Mestres G., 1992.** Deltamethrin: uses and environmental safety. Rev, Environ. Contam. Toxicol, 124, 1–18.
- Milane H., 2004.** La quercétine et ses dérivés ; molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres ; étude et applications thérapeutiques, Thèse de Doctorat : Université Louis Pasteur. Strasbourg 1.
- Murota K, & Terao J., 2003.** Antioxidative flavonoid quercetin: Implication of its intestinal absorption and metabolism: *Arch Biochem Biophys*, 417, 12-17.doi:10.1016/S0003-9861(03)00284-4
- Muttzall P.I., and Hanstveit A.O., 1989.** Biodegradability of phosalone according to OECD Guideline 301B (modified Sturm test), TNO report no. R 88/428: Netherlands Organization for Applied Scientific Research, 29 pp.

N

- Nijveldt RJ, Nood VE, Van Hoom DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA., 2001.** Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, *American Journal of Clinical Nutrition* 74: 418-425

P

- Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM.,1995.**The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis, *Clin.Chim.Acta*, 235(2): 207-219.

Référence Bibliographique

- Parul L, & Deepak R.,2007.** Quercetin: A Versatile Flavonoid, *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37. doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851
- Pehkonen S.O, and Zhang Q., 2002.** The degradation of organophosphorus pesticides in natural waters: A critical review, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 32(1): p. 17-72.
- Perez-Vizcaino F, Duarte J ., 2010.** Flavonols and cardiovascular disease, *Molecular Aspects of Medicine*, 31: 478–494.
- Pflieger M., 2009.** Etude de la dégradation photochimique des pesticides adsorbés à la surface de particules atmosphériques, Thèse de doctorat en Biosciences de l'environnement, chimie, santé : université de Provence, France, 261 p.
- Pimentel D, Huang X, Cordova A, Pimentel M., 1997.** Impact of Population Growth on Food Supplies and Environment, *Population and Environment*.19 (1).
- Plouffe M., 2010.** Etude du potentiel anti-inflammatoire de la quercétine et de la sésamine sur les microgliales activées par les neurotoxines, thèse de doctorat : l'université du Québec, p62.

R

- Radhey S, Verma A .M, Nalini S., 2007.** In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: Attenuation by antioxidant vitamins *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88 191–196.
- Ramade F., 2002.** Dictionnaire encyclopédique de l'écologie et des sciences de l'environnement, 2ème édition, Edition Dunod.
- Ramos FA1, Takaishi Y, Shirotori M, Kawaguchi Y, Tsuchiya K, Shibata H, Higuti T, Tadokoro T, Takeuchi M., 2006.** Antibacterial and antioxidant activities of quercetin oxidation products from yellow onion skin, *J. Agric. Food.Chem*, 54(10):3551-3557.
- Regnault-Roger C., 2014.** Produits de Protection des Plantes. Innovation et sécurité pour une agriculture durable, Lavoisier Paris, p.p. 2-23.
- Renugadevi J. S, Milton P., 2009.** Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats, *Toxicology*, 256: 128–134.

Référence Bibliographique

•**Rey R., 2012.** La disparition des abeilles (Colony Collapsus Disorder). Etat des lieux, analyse des causes et des conséquences, Thèse de doctorat en pharmacie : Université Victor Segalen – Bordeaux 2, 115p.

S

•**Saafi-Ben Salah E. B, El Arem A, Louedi M, Saoudi M, Elfeki A, Zakhama A, Najjar M. F, Hammami M, Achour L., 2012.** Antioxidant-rich date palm fruit extract inhibits oxidative stress and nephrotoxicity induced by dimethoate in rat, *J Physiol Biochem*, 68(1): 47-58.

•**Sakao K, Fujii M, Hou DX., 2009.** Clarification of the role of quercetin hydroxyl groups in superoxide generation and cell apoptosis by chemical modification, *Biosci Biotechnology Biochem* 73: 2048-2053

•**Salem M. M., 2011.** Toxic effects of mancozeb containing formulations and neemix pesticides on kidney function and ultrastructure of albino rats, *Egypt: Acad. J. Biol. Sci*: 3 p17–30.

•**Samuuel O, Michaud L.** L'utilisation de pesticide en milieu urbain : Risque à la santé et alternatives, *Bulletin d'information toxicologique*. Publication du centre de toxicologique du Québec et du centre Anti-poison du Québec. vol.16.numéro 2.2000, page 5-16.

•**Sayed I, Parvez S, Pandey S, Bin-Hafeez B, Haque R, Raisuddin S., 2003.** Oxidative stress biomarkers of exposure to deltamethrin in freshwater fish, *Channa*

•**Scassellati SG, Moretti M, Villarini M, Angeli G, Pasquini R, Monarca S, Scarselli R, Crea MG, and Leonardis C., 1994.** An evaluation of toxic and genotoxic risk from work-related exposure to chemical compounds, *Prevenzione Oggi* 6: 125-138.

•**Severin F., 2002.** Risques éco-toxicologiques des pesticides. Dynamique des produits dans les agrosystèmes. In *Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement*, Edition ACTA, Paris, 976 p.

•**Sidell F. R.,1974.** Soman and sarin: clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates, *Clin Toxicol* 7, 1-17.

•**Site SVT-Académie de versailles .,2011.** Réticulocyte (coloration au Bleu de crésyl brillant). <https://svt.ac-versailles.fr/article600#>

Référence Bibliographique

•**Smaoui M, Fatma G, Manel B, Fatma M. A, Abdel Fattah E., 2000.** Impact de l'exposition chronique aux gaz d'échappement d'origine automobile sur certains biomarqueurs touchant la fonction hormonale sexuelle mâle, la fonction rénale et l'hémogramme chez le rat, *Pollution Atmosphérique*, 167 : 439-449.

•**Stengel B., 1996.** Maladies d'origine toxique professionnelle'.*Néphrologie-Urologie*, 18-067-A-10, 8.

T

•**Thany S H, Reynier P, Lenaers G., 2013.** Neurotoxicité des pesticides : Quel impact sur les maladies neurodégénératives? *Médecine/sciences*, 29:273-277.

•**Toumi H., 2013.** Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de *Daphnia magna*, Thèse doctorat, 208p.

•**Turner K, Lindner D, Kalafatis M., 2016.** Sensitization of malignant melanomas to TRAIL-induced apoptosis by quercetin, Doi: 10.1158/1538-7445

U

•**Upadhyay S, D. M., 2015.** Role of Polyphenols and Other Phytochemicals on Molecular Signaling, *Oxid Med Cell Longev*, 504253.

•**USEPA., 2006.** Finalization of Interim Reregistration Eligibility Decisions (IREDs) and Interim Tolerance Reassessment and Risk Management Decisions (TREDs) for the Organophosphate Pesticides, and Completion of the Tolerance Reassessment and Reregistration Eligibility Process for the Organophosphate Pesticides

V

•**Vandjiguiba Diaby ., 2017.** Etudes biochimique, hématologique et histologique dusulfate de cadmium chez les rats WISTAR, thèse de doctorat : université de COTED'IVOIRE, 196p.

•**Villarini M, Moretti M, Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Fatigoni C, Silvano Monarca M.M, Rodriguez A.V., 1998.** In vitro genotoxic effects of the insecticide deltamethrin in human peripheral blood leukocytes: DNA damage ('Comet assay') in relation to the induction of sister chromatid exchanges and

Référence Bibliographique

Micronuclei, *Toxicology*, 130,129–139.

W

•**Wandiga S. O, Jumba I. O, Mutaaga W. G, and Lalah J. O., 2003.** The distribution, metabolism and toxicity of ¹⁴C-DDT in model aquarium tanks with fish and sediment simulating a tropical marine environment, *Toxicological and Environmental Chemistry*, 85(4-6): p. 253-268.

•**Weinberg, J., 2009.** Un guide pour les Organisation non gouvernementale (ONG) sur les pesticides dangereux et l'approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) : Un cadre d'action pour la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les pesticides dangereux, 58 p.

•**Williams RJ, Spencer JPE, Rice-Evans C., 2004.** Serial review: Flavonoids and isoflavones: Absorption, metabolism and bioactivity, *Free Radical Biology and Medicine* 36: 838-849. figures

Y

•**Yadav R.S, Sampath R.R, Sharma V.P., 2001.** Deltamethrin treated bednets for control of malaria transmitted by *Anopheles culicifacies* (Diptera: Culicidae) in India. *J. Med. Entomol*, 38, 613–622.

•**Young J, Nielsen S, & Haraldsdottir J., 1999.** Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status, *Am J Clin Nutr*, 6, 87-94.

•**Yusuf K ,Meltem U , Ayse O ,Fatma A , Suna. Kalender., 2006.**Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of Vitamin E, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 22 46–51.

Z

•**Zuhair Y. A. L, and Sahhaf., 2006.**«Toxicity of Sumithion in albino Rats: Hematological and Biochemical studies», 6: 2959-2962.

ANNEXES

Annexe 01 : Matériels et Appareils utilisée :

-Centrifugeuse (SELECTA)	- Les gants
- Balance de précision	- Tubes (sec et hépariné)
- Agitateur	- des étiquettes
- Réfrigérateur	- Micropipette
- Portoirs	- Bain marie
- Papier absorbant	- Analyseur
	- Papier d'aluminium

Annexe 02 : Matériels de décapitation :

- Lame de bistouri	
- Tubes héparines	- Pissette
- Portoirs	- Papier absorbant
- Gants	- ciseaux