



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Labri Tébessi – Tébessa-



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie

Département : Biologie appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Option : Pharmacotoxicologie

Thème :

**Investigation histopathologique et toxicologique
après exposition subchronique à l'Exirel des rats
Wistar**

Présenté par :

Benzaim Karima

Devant le jury :

Mr	MENACEUR FOUAD	MCA	Université de Tébessa	Président
Mr	ROUABHI RACHID	Professeur	Université de Tébessa	Rapporteur
Mme	BENAMARA AMEL	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance 22/06/2019

Remerciements

*Avant toute chose, Je tiens à remercier le bon **Dieu** le tout puissant de m'avoir donné la force et la patience de mener à bien ce travail.*

*Je remercie mon promoteur, **Pr. ROUABHI RACHID**, pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance. Ce mémoire n'aurait sans doute jamais abouti sans lui.*

*Mes sincères remerciements vont également à **Monsieur: MENACEUR FOUAD** Maitre de conférence, d'avoir accepté de présider le jury de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance.*

*Je remercie **Madame BENAMARA AMEL**, maitre-assistant pour sa direction, ses orientations. Qui a bien voulu me diriger et m'aider à réaliser ce travail et de m'avoir fait l'honneur de juger et d'examiner ce mémoire. Je la remercie également pour*

sa compréhension. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

*Un grand **MERCI** pour :*

*Les ingénieures du laboratoire **Saayada Nardjess&Farhi Fawez** qui m'ont apporté leur soutien et leur aide, pour ses conseils et encouragements.*

*Mon amie l'enseignante **Chettat Hibet-Allah** qui m'a aidée à réaliser ce travail et pour sa disponibilité.*

*Médecin chef du service d'anatomopathologie hôpital de bekaria wilaya de Tébessa. **HAWEM SOULEF** pour son aide dans l'interprétations des résultats des coupes histologiques.*

Ainsi que ma tante Benzaim Zahra médecin généraliste à constantine pour son aide.

*Je tiens à remercier mes collègues **Souad, Asma, Amina, Manel, Chiraz, Moufida, Amel, Samir, et Taher** qui ont étaient toujours là pour m'encourager et me soutenir.*

*Ainsi que le personnel et tous les enseignants de la faculté de biologie Tébessaen signe d'un profond respect. Particulièrement **Bouadila Soulef, Chenikhar Hadjer** .*

*J'aimerais remercier toute l'équipe du laboratoire d'ANAPATH, hôpital de bekaria Tébessa, pour leur accueil très chaleureux et leur aide ainsi leur sympathie et gentillesse, particulièrement aux techniciens **Barrah Takwa, Brahim Khoulif, Kawthar**.*

*Je remercie mes collègues de la promotion **pharmacotoxicologie** pour les sympathiques moments qu'on a passés ensemble.*

Enfin, merci à ma famille qui a toujours fait bien plus que me soutenir et m'encourager.

Résumé

Résumé

L'utilisation des pesticides dans l'usage agricole ou domestique n'est pas sans impact négatif sur la santé humaine et animale. Ces produits chimiques sont connus pour être la cause de nombreuses intoxications pouvant conduire à l'apparition de graves maladies. L'objectif de notre étude est de déterminer l'effet du pesticide (Exirel) sur l'histologie du foie, du rein, du cerveau et du poumon des rats mâles pour ce faire, les animaux ont reçus, par gavage, des doses de (0.025,0.050,0.075,0.1/mg/kg p.c.) du Cyantraniliprole pendant 90 jours. Par la suite, le poids des rats ainsi que celui de leurs organes ont été répertoriés pour une comparaison statistique. Le foie, les reins, le cerveau ainsi que les poumons, après avoir passé les différentes étapes de préparation pour l'étude histologique, ont été observés sous microscope optique. Les résultats montrent que le traitement n'a pas eu d'effets sur le poids relatif des organes. Toutefois, De ces résultats, nous pouvons conclure que l'insecticide Exirel provoque quelques altérations hépatique, rénale et pulmonaire contrairement au cerveau qui a été caractérisé par l'absence d'une atteinte structurale, ce qui indique que les effets de ce produit chimique n'ont pas été jugés nocifs sur la santé humaine.

Mots clés : Pesticide, Cyantraniliprole, Exirel, Histologie, Foie, rein, cerveau, poumon, rat.

Abstract

The use of pesticides in agricultural or domestic use is not without negative impact on human and animal health. The objective of our study was to determine the effect of a mixture of the pesticide (Exirel) on the histology of the liver, kidney, brain and lung of male rats to do this, animals were gavaged to (0.025, 0.050, 0.075 ,0.1/mg/kg) of Cyantraniliprole to rats for 90 days. Subsequently, the weights of the rats and their organs were recorded for statistical comparison. After passing the various stages of preparation for the histological study, were observed as optical microscopy. The results show that treatment did not affect body weight and relative organ weights. However, from these results, we can conclude that the Exirel insecticide causes some damage to the kidney, liver and lungs, contrary to brain which it characterized by absence of structural lesion. This indicates that the effects of this chemical were not found to be harmful to human health.

Keywords: Pesticide, Cyantraniliprole, Exirel, histology, liver, kidney, brain, lung,rat.

ملخص

استخدام المبيدات في مجال الزراعة يتزايد باستمرار, حيث من المعروف أن هذه المواد الكيميائية تكون سببا في العديد من حالات التسمم التي يمكن أن تؤدي إلى العديد من الأمراض الخطيرة. الهدف من هذه الدراسة كانت تحديد تأثير المبيد الممثل في سينترانيلبيرول على أنسجة الكبد, الكلى, الدماغ و كذا الرئتين عند ذكور جرذان التجارب البيضاء (Wistar). وللقيام بذلك تلقت الفئران جرعات تبلغ {0.025, 0.050, 0.075, 0.100/مغ/كغ} من السينترانيلبيرول خلال 90 يوما. بعد ذلك، تم إدراج وزن الجرذان وكذلك وزن أعضائها للمقارنة الإحصائية و قد حدد كل من الكبد, الكلى, الدماغ و الرئتين لملاحظة أنسجتها تحت المجهر الضوئي . النتائج توضح أن المبيد المستعمل ليس له تأثير على الوزن التناسبي للأعضاء و ذلك لوحظ أن له تأثير على أنسجة كل من الكبد الكلى و الرئتين, بينما لوحظ عدم تأثير هذا الأخير على أنسجة الدماغ . من هذه النتائج نستخلص أن السينترانيلبيرول تسبب في تلف نسبي على أنسجة كل من الكبد الكلى و الرئتين عند الجرذان عكس ما لوحظ على مستوى الأنسجة الدماغية وهذا بعدم ظهور إي تغيرات نسيجية على مستوى هذا الأخير. مما يثبت إلى أن آثار هذه المادة الكيميائية لم تعتبر ضارة بصحة الإنسان.

الكلمات المفتاحية : مبيدات, سينترانيلبيرول, أنسجة, الكبد, الكلى, الدماغ, الرئتين, الجرذان .

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

المخلص

Table des matière

Liste Des Tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités sur les pesticides	03
1.1. Définition des pesticides	
1.2. Historique	03
1.3. Classification des pesticides	03
1.4. Les voies d'exposition aux pesticides	04
2. Effets toxiques des pesticides	04
2.1. Toxicité aigüe	05
2.2. Toxicité chronique et subchronique	
• Le Cyantraniliprole	06
1. La famille et le groupe chimique	06
2. La présentation et propriétés physico-chimiques	06
3. Le Mode d'action	08
4. Toxicocinétique et métabolisme	09
5. Profil toxicologique	09
5.1. Toxicité aigüe	09
5.2. Toxicité chronique et subchronique	10
5.2.1. Effet neurologiques	10
5.2.2. Effet cancérigènes	10

5.2.3. Effet sur la reproduction	11
5.2.4. Effet sur le système endocrinien	11
5.2.5. Effet sur le système immunitaire	11
5.2.6. Effet tératogène	12
5.2.7. Effet sur l'environnement	12
6. Le cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme	13
6.1. L'absorption	
6.2. La distribution	
6.3. Le métabolisme/biotransformation	13
6.4. L'élimination et excrétion	14
7. Le foie	15
7.1. Structures et organisation fonctionnelle	18
7.2. Les types cellulaires hépatiques	
7. Le rein	20
8.1. Morphologie générale	20
8.2. Anatomie des reins	21
8.2.1. Aspect morphologique des reins	21
8.3. Fonctions des reins	23
9. Le cerveau	24
9.1. Structure du cerveau	24
9.2. fonction du cerveau	25
9.3. Les différents lobes du cerveau et leurs fonctions	26
10. Le poumon	27
10.1. Anatomie pulmonaire	27
10.2. Le rôle du poumon	30

III. MATERIEL ET METHODES

1. Matériel biologique et conditions d'élevage	31
2. Méthode	32
2.1. Pesticide d'expérimentation	32
2.2. Etude de la toxicité subchronique et traitement des animaux	32
2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes	33
3. Etude histologique	36
3.1. Fixation et incubation	36
3.1.1. Déshydratation des échantillons	37
3.1.2. Clarification	37
3.1.3. Inclusion (Imprégnation)	37
3.2. Enrobage et confection des coupes	38
3.3. Coupe et étalement des échantillons	39
3.4. Déparaffinage et hydratation	39
3.5. Coloration et montage des coupes	40
3.6. Observation microscopique	41
4. Etude statistique	43

III. RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

1. Effet d'Exirel sur la Variation du poids relatif des organes	44
2. Effet d'Exirel sur l'histologie des organes des rats	45
2.1. Le foie	46
2.2. Le rein	48
2.2. Le cerveau	49
2.3. Le poumon	50

<i>IV. DISCUSSION</i>	52
------------------------------	-----------

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
01	Classement du groupe chimique des diamides anthranilique .	06
02	Propriétés physico-chimiques de Cyantraniliprole	07
03	Concentration de l'Exirel administré aux cinq lots expérimentaux pour l'étude de la toxicité subchronique.	14
04	Produits, instruments et appareils utilisés lors des différentes étapes de l'histologie.	18
05	Effet d'Exirel sur le poids relatif des organes ($m \pm SEM$, n= 6 répétitions)	26

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre	Page
1	Structure chimique du Cyantraniliprole.	07
2	Mode d'action du Cyazypyr, substance active d'Exirel.	08
3	Structure globale du foie.	16
4	Représentation de la structure d'un lobule du foie.	17
5	Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire .	17
6	localisation des rein au sein de l'organisme.	21
7	Anatomie du rein et du néphron .	22
8	Filtration glomérulaire (vue externe).	23
9	structure du cerveau (vue externe).	25
10	les différents fonctions des lobes du cerveau.	27
11	anatomie du poumon	29
12	vascularisation pulmonaire .	29
13	Photo a , b représentant : l'élevage des animaux d'expérimentation	31
14	Photo représentant le traitement d'un rat par voie orale.	33
15	Photo représentant : a : pesé des rats, b : dissection, c : prélèvement des organes, d : pesé des organes.	34
16	Schéma récapitulatif du protocole expérimental.	35
17	Photo représentant a : Conservation des organes, b : Organes découpés.	37
18	Photo a, b originale représente : Fixation et incubation des échantillons.	38

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre	Page
19	Photo a , b représentant : Enrobage et confection des coupes.	38
20	Photo a , b représentant : Coupe et étalement des échantillons.	39
21	Photo a, b, c, d représentant Coloration et montage des coupes .	40
22	Photo représentant l'observation microscopique.	41
23	Schéma des différentes étapes pour la réalisation des coupes histologiques..	42
24	Histogramme représentant la comparaison des valeurs du poids relatif des organe des lots témoins et traités.	45
25	Photo représentant les coupes histologique transversale du foie des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E	47
26	Photo représentant les coupes histologique transversale du rein des rats témoins et traités .Coloration à l'H&E	49
27	Photo représentant les coupes histologique transversale du cerveau des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E	50
28	Photo représentant les coupes histologique transversale du poumon des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E	51

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la santé
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
OC	Organochlorés
OP	Organophosphorés
RyR	récepteurs de ryanodine
P.C	Poids Corporel
DL50	Dose létale à 50%
CL50	Concentration létale à 50%
SO	stress oxydant
PNN	poly nucléaire neutrophiles
Cd	cadmium
Na Cl	chlorure de sodium
ADME	Absorption, distribution, métabolisme, excrétion.
H&E	Hématoxyline et éosine

Introduction

Introduction

De nos jours, le besoin de produire sans cesse des aliments en grande quantité et de meilleure qualité nécessite l'emploi de manière fréquente et intensive de pesticides. Ces derniers sont des produits chimiques généralement utilisés dans le domaine agricole pour lutter contre les ravageurs (**Garcia et al., 2012**). Les pesticides sont le plus souvent classés, selon leurs cibles biologiques et selon leurs natures chimiques, en plusieurs familles (**Baldi et al., 2013**).

L'une des familles utilisée est celle des Diamide anthranilique. L'usage intensif de ces produits chimiques, individuellement ou sous forme de mélange entraîne leur dispersion dans l'environnement (**Baldi et al., 2013**). Cela conduit à l'élévation du risque d'exposition humaine aux pesticides (**Joshi et al., 2007**). Ces derniers ont été incriminés dans l'apparition de diverses pathologies allant des troubles de la reproduction à des troubles neurologiques en passant par diverses maladies hépatiques et immunologiques et une multitude de cancers tant chez les consommateurs, généralement par l'alimentation, que chez les agriculteurs dû à un mauvais emploi de ces produits chimiques. Ils sont responsables d'environ un million d'intoxications aiguës par an avec un taux de mortalité de 0,4 à 1,9% d'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Garcia et al., 2012**).

Le pesticide utilisé dans notre étude est l'Exiler. Il a été sélectionné par rapport à son utilisation intensive sur le marché agricole mondiale et leur impact sur la santé. En ce qui concerne les organes étudiés, notre choix s'est porté sur le foie, les reins, le cerveau et les poumons. Le foie qui est le principal organe de détoxification et du métabolisme des xénobiotiques, dont font partie les pesticides, et le rein qui est l'organe d'élimination des toxines, est connu pour être la cible de nombreux pesticides, le cerveau qui est le principal organe du système nerveux et la cible des effets neurotoxiques des pesticides, et le poumon qui est l'organe intra thoracique pair de l'appareil respiratoire, et voie d'entrée de nombreux xénobiotiques.

Introduction

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet subchronique d'un pesticide cité précédemment sur l'histologie du foie, des reins, du cerveau et des poumons des rats wistar mâles suite à une exposition de dose sublétales par voie orale. Les résultats de l'observation anatomopathologique de ces deux organes permettront d'avoir un aperçu de l'action combinée de ce pesticide sur la santé humaine.

Ce manuscrit se décline en trois parties ; la première consiste en une étude bibliographique assez élargie aux études effectuées par des chercheurs renommés et dont les résultats font référence dans le domaine.

Dans la 2ème partie nous développons les méthodes utilisés dans l'étude de l'effet du pesticide sur, la fonction hépatique, rénale, neurologique et respiratoire chez les rats.

La 3ème partie est enfin consacrée aux résultats obtenus. Une discussion générale est engagée et les perspectives de notre travail sont clarifiées. Dans cette partie, nos résultats sont commentés et des comparaisons sont faites par rapport à des recherches antérieures et à d'autres qui font référence dans le domaine.

Revue

Bibliographique

1. Generalities sur les pesticides

1.1. Définition des pesticides

L'étymologie du terme pesticide est composée de l'anglais « *Pest* » qui signifie « ravageurs » et du suffixe « *cide* » (*cide* en latin) qui signifie « tuer » (**Foubert., 2012**).

Ce mot est une appellation générique regroupant diverses substances (molécules) et produits (formulations) (**Bolandet al., 2004**). Leurs rôle est de contrôler les nuisibles (insectes transmetteurs de maladies, ravageurs et mauvaises herbes) ainsi que les produits du domaine médical et vétérinaire (**Periquet et al., 2004**).

Les pesticides sont commercialisés sous plusieurs formulations composées de mélanges de substance active, de solvants, d'adjuvants, de surfactants, de vecteurs, de coloris et de marqueurs olfactifs (**Hurstet Kirby, 2004**).

Les pesticides servent à beaucoup d'objectifs utiles et sont couramment employés dans l'agriculture, d'autres usages professionnels ou domestiques. Néanmoins, du moment que ces agents sont biologiquement actifs, de ce fait ils peuvent potentiellement causer des effets néfastes aux humains, à la faune et à la flore (**Vophamet al, 2017**).

1.2. Historique

Depuis des siècles, les pesticides étaient utilisés pour lutter contre les maladies mais surtout pour lutter contre les ravageurs des cultures. Ces produits étaient dérivés de composés minéraux ou végétaux tels que l'arsenic et le sulfate.

Vers les années 1940, le secteur des pesticides a commencé à se développer grâce à l'évolution de la chimie organique, ce qui donnera naissance au premier pesticide de synthèse qui est le dichlorodi-phényltri-chloroéthane (DDT). Toutefois au cours des années 1950, les scientifiques se sont aperçus de la dangerosité de l'utilisation excessive de ces produits chimiques, ce qui conduit à l'élaboration de diverses recherches pour la prévention des

risques. Malgré cela, la production des pesticides n'a cessé d'augmenter jusqu'à nos jours (Bolandet *al.*, 2004).

1.3. Classification des pesticides

Il existe plusieurs types de classifications des pesticides, parmi eux la classification basée selon leurs cibles biologique et celle basée selon leurs nature chimique (Garcia *et al.*, 2012).

► **La nature des cibles visées**; il existe principalement trois grandes familles : Les herbicides: contre les mauvaises herbes, les fongicides: contre les champignons et les moisissures et les insecticides: contre les insectes nuisibles.

► **La nature chimique de la substance active** ; Il existe plusieurs familles de pesticides appartenant à cette classification telles que : Les pyrethrinoides, les thiocarbamates les triazines, les phtalimides, les Chlorantraniliproles, les Flubendiamides et les Cyantraniliproles.

Les trois principales familles de cette classification :

- **Les organochlorés (OC)** : Les OC étaient les premiers insecticides synthétisés et utilisés à grande échelle (Lanoixet Roy, 1976). Ils sont composés de carbone, d'hydrogène et de chlore (Periquet *et al.*, 2004).

- **Les carbamates**: les pesticides de cette famille sont des esters dérivés de l'acide carbamique. (Periquet *et al.*, 2004). Ils sont utilisés autant qu'insecticides, fongicides, herbicides et nématicides (Garcia *et al.*, 2012).

- **Les organophosphorés (OP)** : sont des composés possédant au moins un atome de phosphore (P) ils constituent le plus grand groupe d'insecticides vendus dans le monde (Hatcheret *al.*, 2017).

1.4. Les voies d'exposition aux pesticides

Que ce soit les agriculteurs ou les consommateurs, l'Homme peut être exposé, volontairement ou non, aux pesticides par : voie orale (alimentation), voie cutanée (contact avec la peau) et la voie pulmonaire (inhalation) (Alavanjaet *al.*, 2004)

2. Effets toxiques des pesticides

Quel que soit leur rang taxonomique, les êtres vivants ont divers processus et mécanismes physiologiques en commun. Ce qui fait que les pesticides ont un pouvoir de toxicité envers les organismes non ciblés tel que l'Homme (**Baldi et al., 2013**).

Certaines substances sont rapidement éliminées par différentes voies, provoquant une toxicité aigüe, et d'autres peuvent s'accumuler dans l'organisme, ce qui peut conduire à l'apparition d'effets toxiques à long terme (**Tron et al., 2001**).

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme sont : la dose, la voie d'exposition, le degré d'absorption, les effets de la matière active ainsi que ses métabolites, l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme. L'état de santé de la personne exposée est aussi un facteur influençant la toxicité du pesticide (**Tron et al., 2001**).

2.1. Toxicité aigüe

La littérature décrivant l'effet aigüe des pesticides note principalement : des brûlures chimiques au niveau oculaire, des lésions cutanées, des troubles au niveau du foie et des effets neurologiques. Une forte intoxication peut conduire à de graves effets pouvant aller jusqu'à la mort chez certains individus, alors que pour d'autres seuls des symptômes biochimiques pouvaient témoigner l'intoxication (**Tronet al., 2001**).

2.2. Toxicité chronique et subchronique

La majorité des effets chroniques et sub chroniques apparaissent après des expositions répétées à de faibles doses de pesticides dans l'organisme (**Periquet et al., 2004**).

Les troubles neurologiques, les troubles de la reproduction, les altérations du développement et les cancers font partie des pathologies les plus étudiées pour démontrer les effets chroniques des pesticides sur l'être humain. Cependant d'autres effets ont été répertoriés tel que l'effet mutagène (**Baldi et al., 2013**).

Dans ce travail, nous sommes intéressés à un Diamide anthranilique : le Cyantranilprole (Exirel)

✓ leCyantraniliprole

1.La famille et le groupechimique

Le cyantraniliprole est un insecticide de la famille des diamides qui sont une famille d'insecticides au mode d'action unique, touchant exclusivement les invertébrés. Ils agissent en activant les récepteurs de ryanodine (RyR), libérant le calcium stocké dans les fibres musculaires, ce qui perturbe la régulation de la contraction musculaire et entraîne rapidement la paralysie et la mort des insectes .Ces composés constituent le groupe 28 du classement des insecticides par un mode d'action établi par la Comité d'action contre la résistance aux insecticide.**Tableau 1.**

Tableau 1. :classement du groupe chimique des diamides anthranilique .(Fernandez, lisa.,2015)

Groupes	Modes d'action	Familles chimiques	Substances actives	Exemples de produits commerciaux
28	Modulateurs des récepteurs de la ryanodine	Diamide anthranilique	Chlorantraniliprole	Rynaxypyr, Altacor, Coragen
			Cyantraniliprole	Cyazypyr, Exirel, Fortenza
			Flubendiamide	Belt

2.la Présentation et propriétés physico-chimiques

Le Cyantraniliprole est un insecticide de la famille des diamides qui appartient au groupe de mode d'action 28, Il est également appelé 3-bromo-1- (3-Chloro-2-pyridinyl) –N – [4-cyano-2-méthyl-6- (méthylcarbamoyle) phényl]-1 H -pyrazole-5-carboxamide. sa formule chimique est C₁₉H₁₄BrClN₆O₂(**Figure.1**)

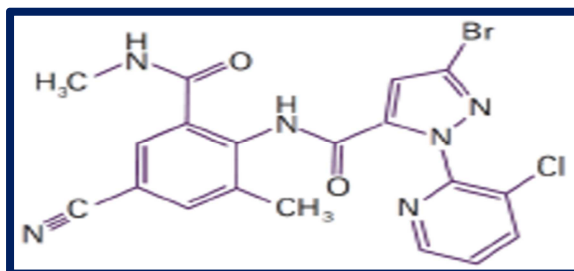


Figure.1 : Structure chimique du Cyantraniliprole.(New active ingredient review NAIR.,2014).

Une autre version de ce principe actif est connue comme Cyazypyr sous le nom commercial Exirel, il est approuvé pour lutter contre les insectes nuisibles dans les cultures fruitières, les noix, les cultures oléagineuses, le coton, le raisin, le riz, les légumes, les plantes ornementales et le gazon partout dans le monde

Les propriétés physico-chimiques de Cyantraniliprole sont répertoriées dans le tableau suivant .

Tableau 2. Propriétés physico-chimiques de Cyantraniliprole(I'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada ARLASC.,2013) .

Paramètre	Désignation/ Valeur
Aspect	Poudre solidenon volatil
Couleur	Blanchâtre
Solubilité dans l'eau	1% à température ambiante
pH	5,6
odeur	Aucune odeur caractéristiques
Point de fusion (intervalle)	217–219 °C
Point d'ébullition (ou intervalle)	Se décompose à 350°C avant d'atteindre le point d'ébullition
Masse volumique	1,38 g/cm-3
Masse moléculaire	473,7 g/mol

L'insecticide Exirel est une suspension qui peut être appliquée comme pulvérisation foliaire par voie terrestre ou aérienne pour supprimer beaucoup d'insectes parasites importants. Il est préparé spécifiquement pour l'application foliaire. L'insecticide Exirel est mélangé à l'eau pour l'application. (Portillo *et al*, 2016).

3. le Mode d'action

Le mode d'action de l'Exirel implique l'activation non réglée de chaînes (canaux) de récepteur ryanodine, menant à l'épuisement de magasin (dépôt) de calcium interne qui détériore le règlement de contraction de muscle. Cela aboutit à la léthargie et la paralysie de muscle des insectes, menant à la mort finale (Figure.2) (Portillo *et al*, 2016).

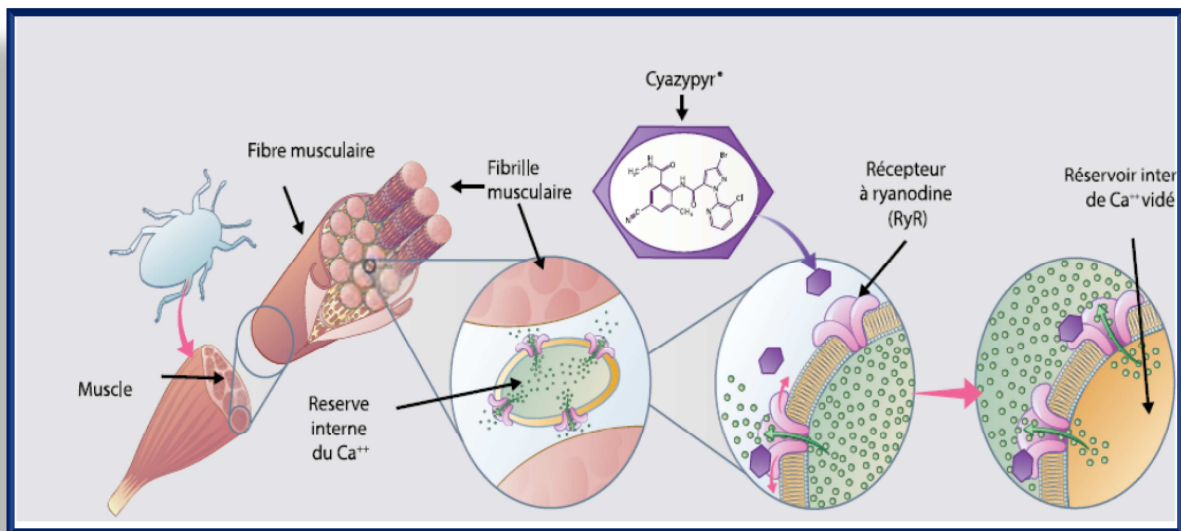


Figure.2 Mode d'action du Cyazapyr, substance active d'Exirel. (Dupont Exirel, DE., 2015).

4. Toxicocinétique et métabolisme

L'absorption de Cyantraniliprole après l'administration d'une seule faible dose par voie orale était modérément élevée, avec 62,6 à 80,4 % de la matière absorbée après l'administration d'une faible dose (10 mg/kg poids corporel), L'administration orale d'une dose élevée (150 mg/kg p.c.) a entraîné une absorption globale plus faible (31,4 à 40 %). Le Cyantraniliprole absorbé a été largement distribué dans l'organisme et éliminé rapidement, avec des concentrations très faibles (1 %) de la dose administrée restante dans les tissus individuels 7 jours après l'administration. L'élimination du Cyantraniliprole était à peu près équivalente par les voies urinaire et biliaire.

Le métabolisme du Cyantraniliprole était important et comprenait des processus d'hydroxylation, de N-dés alkylation, d'oxydation et de conjugaison. Aucune différence de métabolisme liée au sexe ou à la dose n'a été observée, et le profil métabolique des expériences marquées au ¹⁴C-cyano ou au ¹⁴C-pyrazol-carbonyle était similaire. Aucune preuve de bioaccumulation ou de persistance n'a été observée, avec des demi-vies tissulaires et des rapports tissus: plasma dans l'étude répétée à faible dose (10 mg/kg p.c., 14 jours) indiquant une faible accumulation de tissus.

L'absorption cutanée de la formulation de Cyantraniliprole était faible, avec une absorption humaine in vivo estimée de 0,2 à 0,8 % pour des concentrations de 1 à 100 g/L de Cyantraniliprole.(ARLASC.,2013) .

5.Profil toxicologique

5.1.Toxicité aigüe

La toxicité aigüe du Cyantraniliprole change selon l'espèce et la voie d'exposition (Elsharkawy *et al.*, 2012).

Une étude a déduit que ce dernier présente une faible toxicité aiguë, administré par voie orale chez les rats avec la dose létale DL50 (DL50 > 5 000 mg/kg p.c.), et par voie cutanée (DL50 > 5 000 mg/kg p.c.) et par inhalation avec la concentration létale CL50 (CL50 > 5 200 mg/m³).L'insecticide Exirel (une formulation à émulsion de suspension contenant 100 g/L de Cyantraniliprole) est un toxique cutané aigu faible chez le rat (DL50 > 5000 mg/kg p.c.) et

une substance toxique par inhalation aiguë faible chez le rat (CL50 après 4 heures > 2 400 mg/m³). C'est un irritant cutané modéré chez le lapin, un léger irritant oculaire chez la même espèce. L'exposition aiguë à cet insecticide provoque des effets sur la thyroïde (hypertrophie/hyperplasie) des augmentations dans cytochrome hépatique P450 qui sont des indices de toxicité hépatique,). En général il est peu probable que les découvertes surrénales observées avec l'administration Cyantraniliprole à de tels hauts niveaux de dose étaient toxicologiquement significatives. (**Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. APVMA., 2013**).

5.2. Toxicité chronique et subchronique

La majorité des effets chroniques et subchroniques apparaissent après des expositions répétées à de faibles doses de pesticides dans l'organisme. Les troubles neurologiques, les troubles de la reproduction, les altérations du développement et les cancers font partie des pathologies les plus étudiées pour démontrer les effets chroniques du Cyantraniliprole sur l'être humain. Cependant d'autres effets ont été répertoriés tel que ;

5.2.1. Effet neurologiques

Les troubles neurodégénératifs peuvent avoir diverses origines, mais les pesticides semblent être les principaux facteurs environnementaux liés à leur déclenchement. (**ARLASC., 2013**). Le Cyantraniliprole n'était pas neurotoxique dans les études de neurotoxicité aiguë et subchronique de 13 semaines chez le rat. (**Midori, Douglas., 2013**)

5.2.2. Effet cancérogènes

L'administration de Cyantraniliprole n'a pas entraîné une augmentation de la formation de tumeurs dans les études de toxicité orale à doses répétées à long terme chez les rats. (**APVMA., 2013**).

5.2.3.Effet sur la reproduction

Les pesticides peuvent être en cause de divers troubles de la reproduction, surtout rapportés chez les personnes travaillant avec ces produits, tels que l'infertilité, la stérilité ou encore les avortements spontanés (**Periquet et al., 2004**).

L'effet de certains pesticides sur le système endocrinien (tel que le DDT) sont susceptibles d'être à l'origine de ces troubles de la reproduction (**Nishi et Hundal, 2013**).

Chez les rats, il n'y avait aucune indication d'effets sur la fertilité après une exposition multigénérationnelle au Cyantraniliprole. Les effets parentaux rapportés tournaient autour de changements thyroïdiens liés à la dose (augmentation du poids, hypertrophie/hyperplasie des cellules folliculaires)(**Midori ,Douglas.,2013**).

5.2.4.effet sur le système endocrinien

En plus des effets cités, le Cyantraniliprole pourrait agir comme un perturbateur endocrinien les données disponibles révèlent une modification de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez le rat après une exposition par le régime alimentaire au Cyantraniliprole. Les résultats obtenus ont été une diminution de la T4 et, dans certains cas, de la T3, ainsi qu'une augmentation de la TSH. L'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (dont la gravité est classée comme minime) était manifeste, mais n'a pas persisté lorsque l'exposition était maintenue plus longtemps, car elle n'a pas été observée au sacrifice en cours d'essai à un an ou après une exposition de deux ans dans l'étude de toxicité chronique.(**ARLASC.,2013**).

5.2.5.Effet sur le système immunitaire

Les recherches épidémiologiques ont trouvé certains mécanismes à l'origine des pathologies immunitaires provoquées par les pesticides. Parmi ces derniers Le Cyantraniliprole n'était pas immunotoxique chez les rongeurs aux doses limites testées. (**Midori ,Douglas.,2013**).

5.2.6.Effet tératogène

Le Cyantraniliprole n'était ni mutagène ni génotoxique dans une série conventionnelle d'études in vitro avec et sans activation métabolique, ni génotoxique dans un essai de micronoyau de moelle osseuse in vivo chez la souris par voie orale. (Midori ,Douglas.,2013).

5.2.7.Effet sur l'environnement

Le Cyantraniliprole et ses principaux produits de transformation présentent un risque négligeable pour les organismes vivant dans le sol, les végétaux aquatiques, les algues (d'eau douce et marines), le poisson (d'eau douce et marines) et certaines espèces d'invertébrés aquatiques et d'amphibiens. Le Cyantraniliprole peut toutefois porter atteinte à certaines espèces d'invertébrés aquatiques exposées à ce produit par suite de son application au sol ou foliaire. Le Cyantraniliprole appliqué par pulvérisation foliaire peut aussi avoir des effets nocifs sur les arthropodes utiles et les abeilles. (ARLASC.,2013).

6. Le cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme

La pénétration d'un xénobiotique dans l'organisme se réalise en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme (ou biotransformation) et l'excrétion. C'est ce qu'on appelle les paramètres ADME, présentés ci-dessous.

6.1. L'absorption

L'absorption est le processus par lequel les xénobiotiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes ou barrières biologiques. Ce passage au travers des membranes cellulaires a lieu grâce à différents types de transports. Les xénobiotiques absorbés par les principales voies d'accès : poumons, peau, tractus gastro-intestinal, sont ensuite transférés par les milieux sanguins et lymphocytaires vers d'autres organes (reins, foie, etc...).

Tous ces mécanismes de transport membranaire contribuent au maintien de la composition du milieu intracellulaire nécessaire au bon déroulement des réactions biochimiques intracellulaires et donc à la survie de la cellule. Également empruntés par les xénobiotiques, ces voies de transport présentent des spécificités selon les tissus ou organes. Ainsi certaines molécules vont être préférentiellement absorbées par un organe en empruntant un type de transport qui lui est spécifique. (**Custodio et al., 2008**).

6.2. La distribution

Une fois les xénobiotiques présents dans la circulation sanguine, ceux-ci sont distribués dans les divers tissus et organes, où ils vont exercer un effet (bénéfique ou délétère), être stockés ou être éliminés. Trois facteurs ont un impact important sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme : le débit sanguin de l'organe ou du tissu concerné, la capacité du xénobiotique à diffuser hors du sang vers les cellules de

l'organe concerné et l'affinité des xénobiotiques pour les tissus ou organes. La forte vascularisation favorise l'arrivée rapide des xénobiotiques par voie sanguine dans certains organes (cerveau, viscères). L'affinité des xénobiotiques pour un tissu est influencée principalement par les caractéristiques physico-chimiques et la composition de ce tissu. Mais le transfert du xénobiotique du sang vers les tissus dépend également de l'efficacité des membranes biologiques à agir comme barrière. Ainsi certaines barrières très efficaces comme la barrière hémato-encéphalique ou hémato-placentaire ne laissent passer que les composés très liposolubles (**Custodio et al., 2008**). Le xénobiotique parvenu dans la circulation sanguine peut se lier plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques. Les molécules d'albumine, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains xénobiotiques, et surtout pour les médicaments. La liaison aux protéines plasmatiques, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus. D'autres facteurs plus dépendants de l'individu font varier la distribution du xénobiotique : l'âge, le taux d'hydratation, le rapport masse maigre/tissu adipeux, ou certains états physiopathologiques (état de choc, insuffisance cardiaque chronique, grands brûlés, état infectieux). (**Viau et Tardif 2003**).

6.3. Le métabolisme/biotransformation

Le métabolisme correspond à la transformation du xénobiotique par le système enzymatique de l'organisme. Cette modification est réalisée dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (poumons, rein, intestin, etc.) mais c'est le foie qui métabolise majoritairement les xénobiotiques. Les modifications réalisées peuvent rendre les xénobiotiques inactifs mais peuvent également leur conférer une activité médicamenteuse, ou une activité toxique. Deux types de réactions enzymatiques interviennent lors de la biotransformation : les réactions enzymatiques de phase I et celles de phase II (**Loichot and Grima. , 2004**).

6.4. L'élimination et excrétion

Le processus d'excrétion conduit à l'élimination du xénobiotique hors de l'organisme. Les molécules et leur métabolites sont principalement éliminés par le rein (urine), mais l'élimination peut aussi se faire par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait (allaitement), la salive et parfois même par les cheveux ou les ongles.

Lors de l'étude toxicologique d'un xénobiotique (médicaments, pesticides, etc..) on cherche à déterminer l'impact et le devenir du produit à l'échelle de l'organisme complet. Les organes cibles. Ils font l'objet d'études complexes ayant pour but d'identifier précisément la nature et la fréquence des effets toxiques. Les organes cibles étudiés sont généralement le foie, les reins et l'intestin (**Williams et Latropoulos 2002**). Le foie étant l'organe qui métabolise la majorité des xénobiotiques et principalement les médicaments, il fait l'objet de très nombreuses études.

7. Le foie : organe majeur du métabolisme des xénobiotiques

7.1. Structure et organisation fonctionnelle

Le foie est un organe polyvalent qui joue un rôle important dans une variété de fonctions essentielles : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production et la sécrétion des composants du plasma et la bile (**Le Cluyse et al., 2012**). Le foie est également impliqué dans le métabolisme des protéines, des stéroïdes et des graisses. Il permet le stockage de vitamines, du fer et du sucre.

Cet organe est constitué de deux parties, le lobe gauche (1/3 du volume) et le lobe droit (2/3 du volume), séparés par le ligament falciforme. Il est alimenté par deux vaisseaux sanguins majeurs : la veine porte et l'artère hépatique. Le sang drainé par la

veine porte provient de l'oesophage, de l'estomac et des intestins ; il s'agit d'un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. L'artère hépatique provient du coeur et apporte au foie un sang riche en oxygène. Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties, ce qui fait du foie un organe fortement vascularisé. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au coeur. **(Figure.3)**

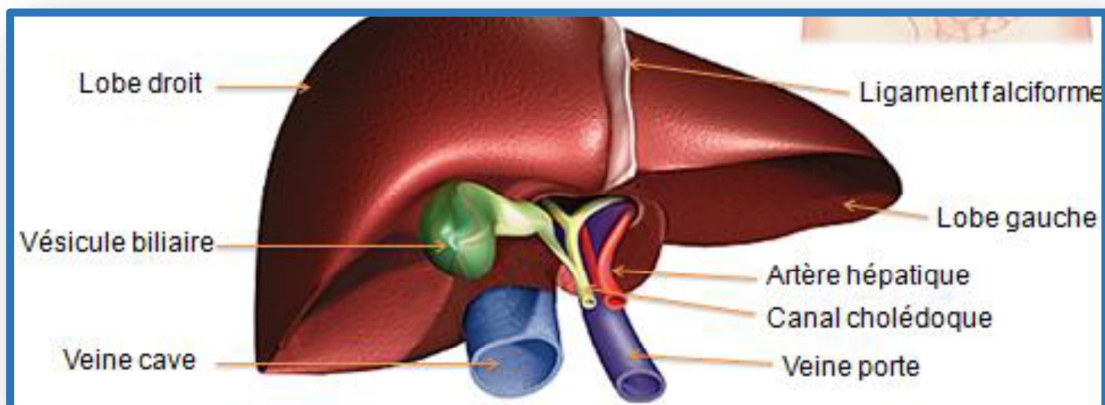


Figure.3 Structure globale du foie (adaptée du Larousse Médical)

L'unité structurale du foie est appelée le lobule hépatique (**figure.3**). Vu en coupe, le lobule a la forme d'un polygone, généralement d'un hexagone, dont la périphérie est délimitée par des triades portales. Celles-ci sont chacune composée de l'artère hépatique, d'une voie biliaire et de la veine porte. La structure centrale du lobule correspond à la veine centrale. (**Bidault Godard 2011**) Des plaques de cellules hépatiques s'organisent à partir de cette veine centrale vers la périphérie du lobule. Elles sont généralement séparées les unes des autres par les sinusoides hépatiques (les «capillaires» du foie) qui sont bordées par l'endothélium sinusoidal. Ces canalicules biliaires se trouvent enchâssées entre les cellules hépatiques afin de recueillir la bile sécrétée par les cellules (**Lecluyse et al., 2012**).

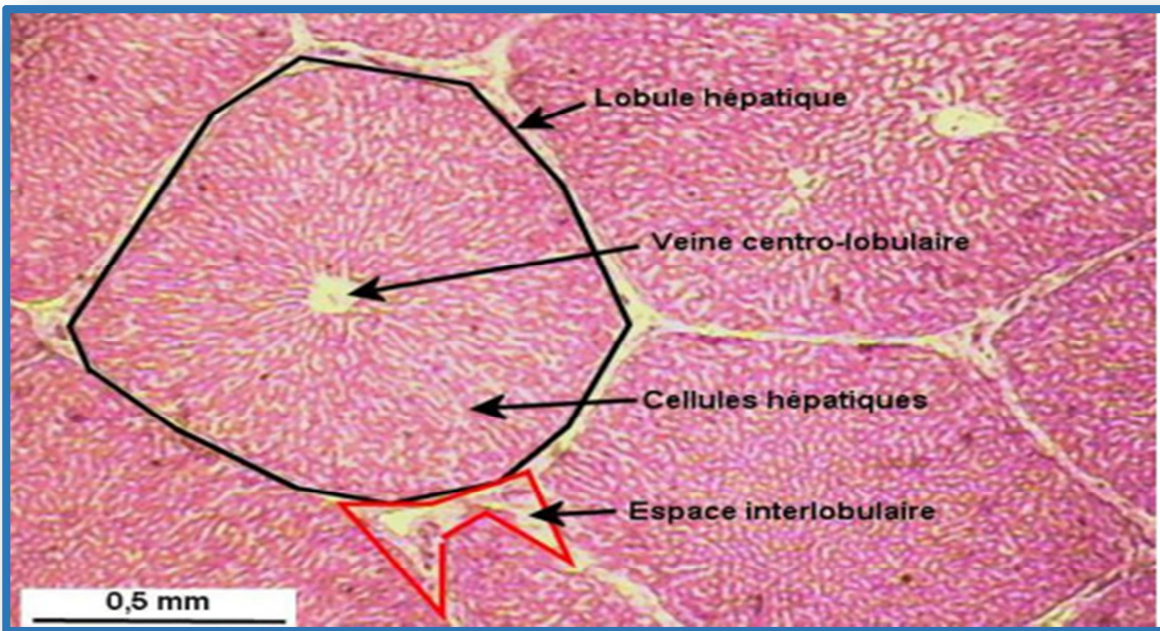


Figure.4 : Représentation de la structure d'un lobule du foie.(*Lecluyse et al.,2012*).

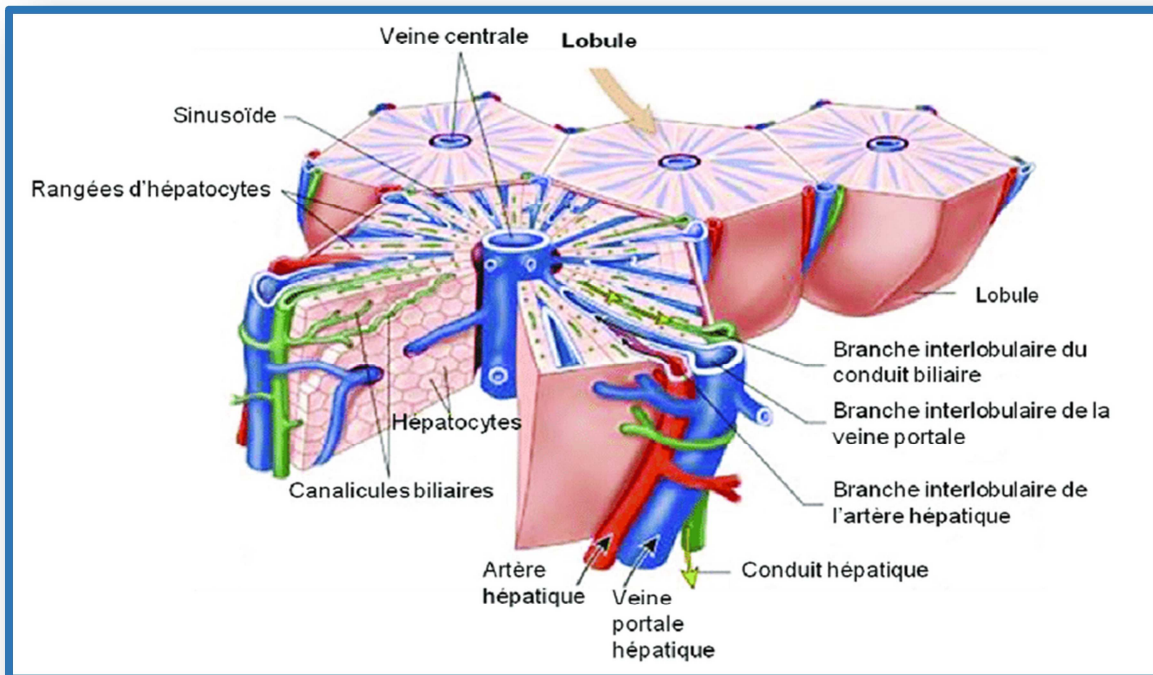


Figure.5 Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire.(*Lecluyse et al., 2012*).

7.2. Les types cellulaires hépatiques

Les hépatocytes représentent 80 % du volume du foie et 60 % des cellules hépatiques. Les autres cellules qui le composent sont : les cellules endothéliales sinusoidales, les cholangiocytes (cellules des canaux biliaires), les cellules de Kupffer (macrophages résidents), et les cellules stellaires ou cellules de Ito. (**Corbineau., 2011**).

Les hépatocytes sont impliqués dans la majorité des fonctions métaboliques et de synthèse hépatique (**Blouin et al., 1977 ; Pastor and Suter 1999**). Ils permettent le transport d'une grande gamme de substances endogènes ou exogènes du sang vers les canalicules biliaires via la bile. La bile sécrétée par les hépatocytes, correspond à un flux osmotique d'eau en réponse à un transport actif de solutés, ce flux dépend essentiellement de la sécrétion des acides biliaires. Au pôle sinusoidal de l'hépatocyte, les acides biliaires sont captés par un symport couplé au sodium (transport actif), et sont transportés vers le pôle canaliculaire par diffusion ou transport vésiculaire et leur sécrétion dans les canalicules se fait par diffusion simple ou transport actif. Les hépatocytes possèdent de nombreuses enzymes impliquées dans les phases I et II de biotransformation des xénobiotiques. La spécificité des hépatocytes est liée à leur capacité à activer de manière sélective et à exprimer un ensemble distinct de gènes codant pour des catégories spécifiques de protéines. L'expression de gènes spécifiques des hépatocytes est principalement régulée au niveau transcriptionnel et dépend de signaux interne ou externe à la cellule (**De Simone and Cortese, 1992**).

Les cellules endothéliales sinusoidales tapissent les parois des sinusoides hépatiques, et représentent 20 % de la population cellulaire du foie. Elles permettent la libre diffusion de nombreuses molécules de petite taille (50 à 200 nm), et améliorent le transport passif de nombreux substrats endogènes et xénobiotiques entre le sang et la surface basolatérale des hépatocytes. Les cellules endothéliales sinusoidales augmentent l'accès au sang pour permettre une meilleure oxygénation des hépatocytes et une élimination plus efficace des xénobiotiques. Ces cellules présentent des enzymes de phase I et II qui leur sont spécifiques , contribuant ainsi au métabolisme et à l'élimination de substrats endogènes et exogènes. Leur capacité métabolique

représente 1/10^{ème} de celles des hépatocytes. Elles jouent également un rôle dans l'immunité hépatique puisqu'elles ont une fonction de cellules présentatrices d'antigènes (**LeCluyse et al., 2012**).

Les cholangiocytes : cellules des canaux biliaires, sont des cellules épithéliales qui tapissent les conduits biliaires. Elles représentent environ 5 % de la population des cellules du foie. Les cholangiocytes montrent une certaine hétérogénéité en ce qui concerne la morphologie, la sécrétion, l'expression de gènes, et la réponse aux hormones, peptides, facteurs de croissance, cytokines, acides biliaires, blessures ou toxines. Fonctionnellement, les cellules des canaux biliaires jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires hépatiques localisées grâce à la sécrétion de cytokines et d'autres médiateurs (**Glaser et al., 2009**). Elles peuvent également interagir avec des cellules immunitaires directement à travers l'expression de molécules d'adhésion à leur surface. Elles sont activement impliquées dans l'absorption et la sécrétion de l'eau, d'anions organiques, de cations organiques, de lipides, d'électrolytes, et dans la régulation de la sécrétion de la bile. Les cholangiocytes contribuent à la création de la bile par l'intermédiaire de la sécrétion de bicarbonate dans les canalicules et dans les voies biliaires. Ces cellules sont également impliquées dans la réabsorption des constituants biliaires comme le glucose ou le glutathion (**Celli et al., 1998 ; Strazzabosco et Fabris 2008 ; Glaser et al., 2009**).

Les cellules de Kupffer sont des macrophages résidents. Elles sont localisées à l'intérieur de la micro-vascularisation sinusoidale sur la face luminale des cellules endothéliales ; elles possèdent également de longues extensions cytoplasmiques qui facilitent le contact direct avec des hépatocytes. (**Bidault Godard 2011**). Elles remplissent leur rôle de macrophages en captant dans le sang arrivant au foie les différents débris à éliminer tels que les débris tissulaires ou cellulaires ou encore les endotoxines bactériennes. Les cellules de Kupffer jouent un rôle très important dans la surveillance immunitaire et sont impliquées dans la modulation des réponses systémiques à des infections sévères, ainsi que dans le contrôle des réponses immunitaires par la présentation d'antigènes et la suppression de la prolifération des cellules T. Les cellules de Kupffer sont également impliquées dans la modulation du « turn-over » des hépatocytes et dans l'apoptose des autres types de cellules constituant le foie. Elles interviennent enfin dans la modulation d'activités métaboliques des hépatocytes via la production de cytokines qui induisent l'expression des protéines qui provoquent la régulation

négative de gènes impliqués dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques. Par exemple, la production par les cellules de Kuppfer de cytokines pro-inflammatoires va entraîner la suppression complète des Cytochromes P450 et des (UDP)-glucuronosyl transférases (**Sunman *et al.*, 2004 ; Wu *et al.*, 2006 ; Higuchi *et al.*, 2007 ; Morgan 2009**).

Les cellules stellaires aussi appelées cellules de Ito, se situent dans l'espace péri-sinusoidal entre la surface basolatérale des hépatocytes et le côté anti-luminal des cellules endothéliales sinusoidales. Elles stockent la vitamine A, produisent et contrôlent la matrice extracellulaire. Elles synthétisent de la desmine : protéine filamenteuse responsable du caractère contractile des cellules. Les cellules stellaires fournissent tout un réseau de collagènes (collagène de type I en grande quantité et à des niveaux inférieurs, de types III, IV et V). Elles produisent également de grandes quantités d'élastines, de protéoglycanes à sulfate d'héparane et à sulfate de chondroïtine. Les cellules de Ito produisent également des cytokines et des facteurs de croissance pour la communication intercellulaire dans le foie qui sont différents lorsque celui-ci est sain ou malade (**Friedman, 2006 ; LeCluyse *et al.*, 2012**).

8. Le rein

8.1. Morphologie générale

Les reins sont des organes de couleur rougeâtre en forme d'haricot, pairs, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale dans le tissu rétro péritonéal, Ils sont vascularisés par l'artère rénale qui naît de l'aorte, et par la veine rénale qui se jette dans la veine cave. Morphologiquement, topographiquement, les reins ne sont pas exactement symétriques. Le rein droit est situé plus bas, le rein gauche souvent un peu plus volumineux et un peu moins large et plus allongé (**Pellet, 1977**). La face latérale du rein est convexe, tandis que sa face médiale est concave et porte une échancrure appelée : le hile rénal. Le hile est une structure située au niveau du bord interne de chaque rein, correspond à la zone d'entrée et de sortie des artères et des veines rénales, des uretères et des nerfs. Une couche transparente et fibreuse appelée capsule fibreuse du rein entoure chaque rein et lui donne un aspect brillant.

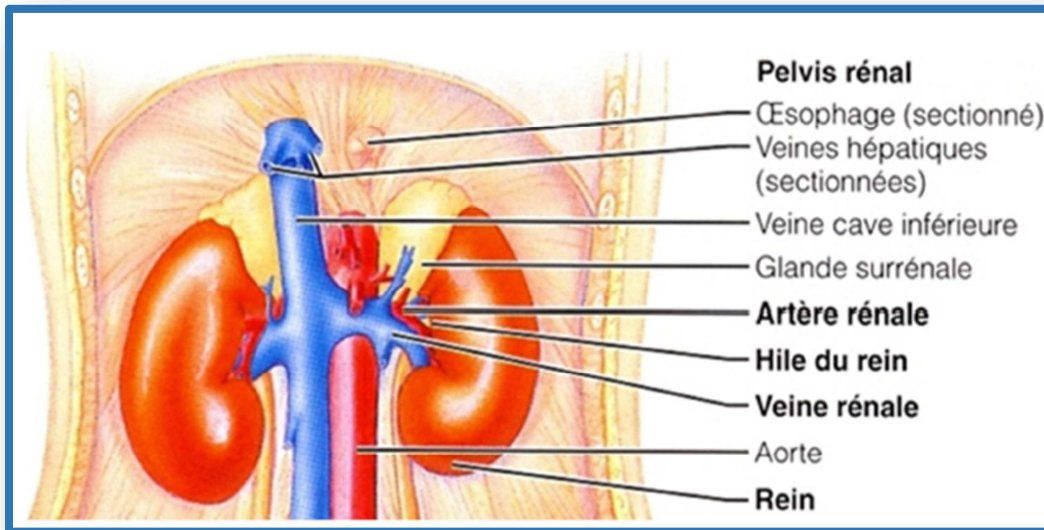


Figure 6 : localisation des rein au sein de l'organisme (Marieb E N, 2005).

8.2. Anatomie des reins

8.2.1. Aspect macroscopique d'un rein

Sur une coupe frontale du rein passant par le hile, on distingue :

- ✓ **Une zone périphérique**, foncée, granuleuse, c'est la zone corticale, ou cortex du rein qui prolonge en direction du hile par des travées convergentes.

- ✓ **Une zone centrale**, plus claire, striée longitudinalement, occupe les espaces compris entre les colonnes de Bertin : c'est la zone médullaire, cette zone possède 8 à 12 pyramides striées appelées **pyramides de Malpighi**, le nombre de ces pyramides varie, chez l'homme, d'un individu à un autre; il varie surtout d'une espèce à une autre : chez le rat comme chez beaucoup de rongeurs, il n'y a qu'une seule pyramide, La base de ces pyramides est recouverte par le cortex alors que le sommet de chaque pyramide, aussi appelé **papille rénale**, chaque papille se projette vers le centre du rein dans une sorte d'entonnoir: **le calice mineur**. Chaque calice mineur collecte l'urine d'une papille. Les calices mineurs convergent pour former les **calices majeurs** qui à leur tour forment le **bassinnet** : tube en forme d'entonnoir qui se jette dans **l'uretère**. Les deux uretères droite et gauche se prolongent ensuite jusqu'à la vessie dans laquelle s'accumule l'urine qui est ensuite évacuée par l'urètre (Chanton et Paniel, 1966). (Figure.7).

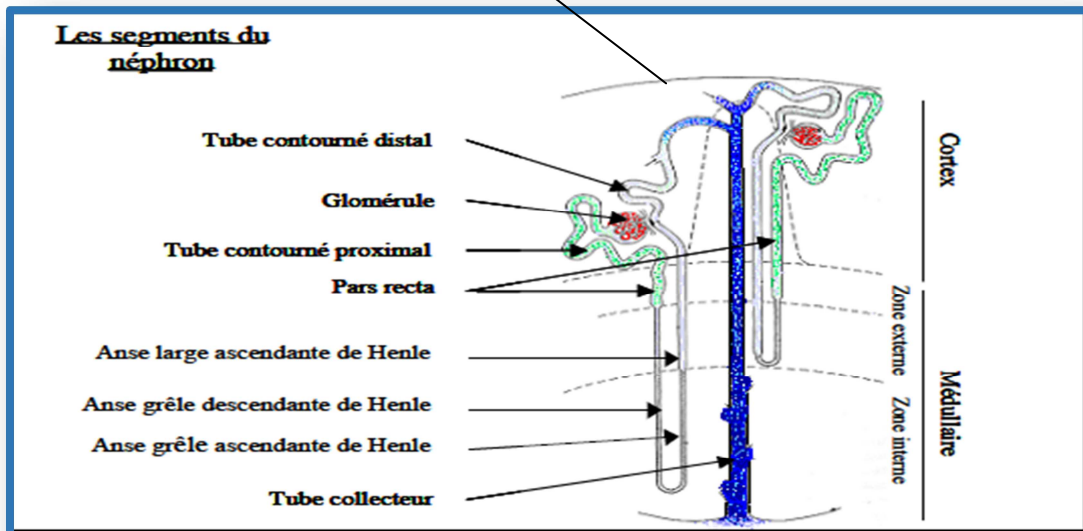
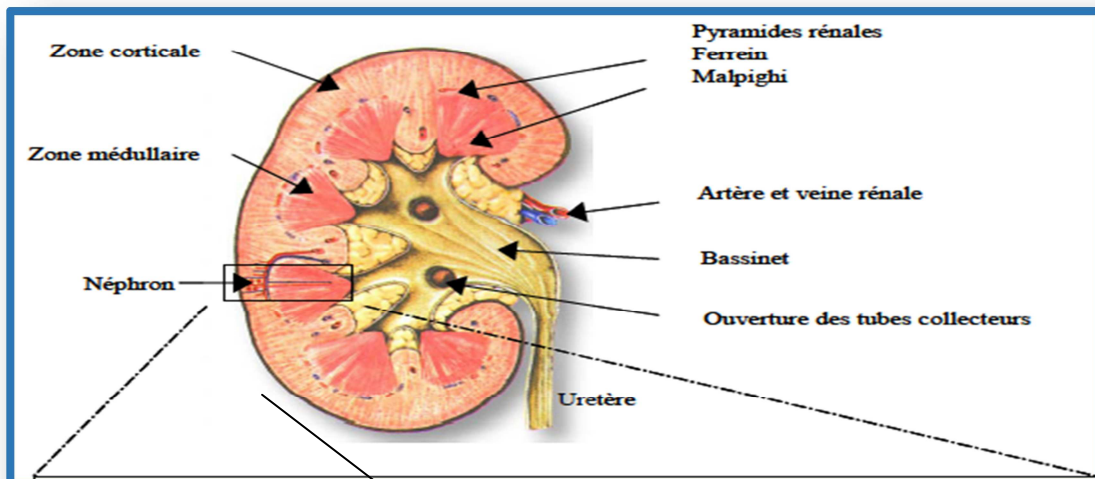


Figure.7 : Anatomie du rein et du néphron.(Basile D.P., 1999).

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein (**Figure.7**). Chaque rein comprend environ un million de néphrons. Chaque néphron est composé d'un glomérule et de sa capsule, et d'un tubule attenant. Ce dernier est formé d'un tube proximal constitué de 3 segments finissant par la pars recta, d'une anse de Henlé, d'un tube distal et d'un tube collecteur. L'ultra filtrat d'origine glomérulaire est modifié tout au long de son parcours tubulaire.(**Figure.8**)

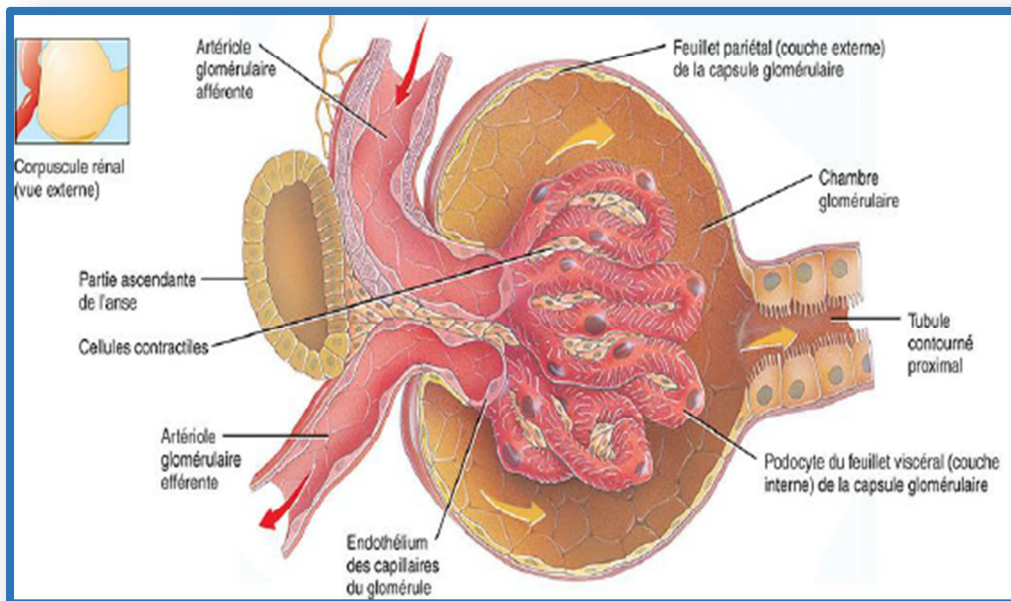


Figure.8 Filtration glomérulaire (vue externe).(tortora,G.J.,2009)

8.3. Fonctions des reins

D'après (Sherwood, 2006), le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme.

- 1- Maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme.
- 2- Maintien de l'os molarité appropriée des liquides de l'organisme essentiellement par l'ajustement de l'élimination de l'eau.
- 3- Régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des ions dans le Liquide extra cellulaire, y compris Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , et H^+ .
- 4- Maintien du volume plasmatique normal, ce qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle et est aussi lié à l'effet des reins sur l'équilibre de l'eau et du sel (Na^+ et Cl^-).
- 5 -Contribution au maintien de l'équilibre acido-basique grâce aux ajustements de l'élimination de H^+ et du HCO_3^- dans l'urine.
- 6- Excrétion de produits de déchet du métabolisme tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine.
- 7- Excrétion de substances étrangères telles que les médicaments, les additifs alimentaires et les pesticides.
- 8- Sécrétion de la rénine, un enzyme qui est à l'origine d'une chaîne de réactions importante pour la conservation du sel par les reins.

9- Sécrétion d'érythropoïétine, une hormone qui stimule la production des globules rouges.

10- Conversion de la vitamine D en sa forme active.

9. Le cerveau

9.1. Structure du cerveau

Le cerveau appartient au système nerveux central. Situé dans la crânienne. Il comporte environ 100 milliards de neurones. Et contient également des cellules gliales et des astrocytes. Il baigne dans le liquide céphalo-rachidien. Le cerveau est composé de deux hémisphères, droit et gauche, connectés entre eux par le corps calleux composé de substance blanche (axones gainés de myéline). Divisés en lobes, les hémisphères sont les parties les plus développées chez les mammifères.

Le cerveau est divisé en plusieurs parties, en fonction de leur origine embryonnaire :

- le télencéphale, la partie supérieure, composé du cortex cérébral et du striatum .
- le diencéphale qui contient le thalamus et l'hypothalamus (glandes endocrines) .
- le mésencéphale.
- le cervelet (coordination motrice et apprentissage des mouvements routiniers) .
- le pont de Varole .
- le bulbe rachidien (contrôle des mouvements réflexes et végétatifs : respiration, modulation du rythme cardiaque, régulation des muscles lisses artériels) qui communique avec la moelle épinière. (**Gould *et al.*, 2001**)

Le cortex cérébral constitue la couche externe du cerveau et comporte la majorité des neurones (substance grise). Les méninges sont des enveloppes protectrices (dure-mère, arachnoïde et pie-mère) entre le cortex et l'os du crâne. Le cortex cérébral est subdivisé en cinq lobes cérébraux en fonction de leur position :

- le lobe frontal (motricité, mémoire, raisonnement) ;
- le lobe pariétal (toucher) ;
- le lobe temporal (ouïe, odorât) ;
- le lobe occipital (vision) ;

- le lobe limbique. (Luzzati *et al.*, 2006) (Figure.9)

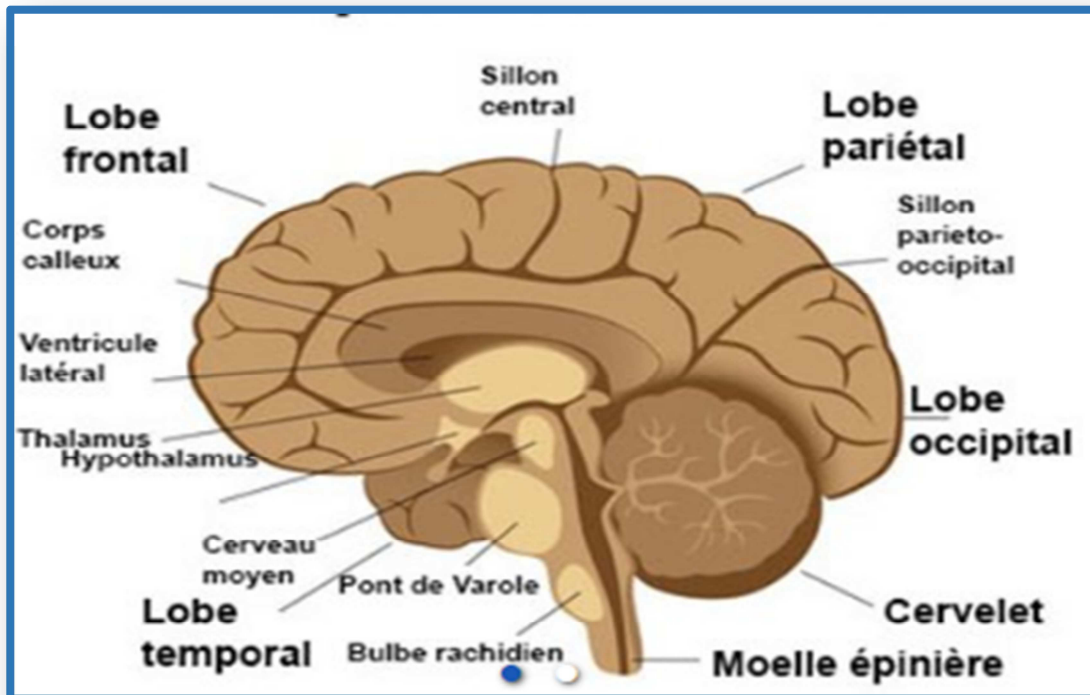


Figure.9 structure du cerveau (vue externe).(**Banks WJ.**,1993).

9.2. Fonction du cerveau

le cerveau est le siège des fonctions supérieures (fonctions cognitives, sens, réponses nerveuses) et végétatives. C'est donc un organe essentiel qui assure la régulation de toutes les fonctions vitales. Le cerveau reçoit des informations provenant de l'ensemble de l'organisme *via* des nerfs afférents, les intègre et les analyse puis répond en émettant de nouveaux signaux qui redescendent vers les parties de l'organisme concernées par les nerfs efférents.

9.3. Les différents lobes du cerveau et leurs fonctions

le lobe préfrontal est le quartier star du cerveau. Les neurones y travaillent sur de hautes fonctions comme l'apprentissage, la prise de décision, la capacité à se projeter dans l'avenir, le contrôle des émotions et du comportement et la mémoire de travail.

Le Lobe Frontal s'occupe de la motricité. Il se divise en deux aires, *l'aire prémotrice* définit l'enchaînement de contractions musculaires pour réaliser des mouvements (complexes ou automatiques) *et l'aire motrice primaire* donne des ordres aux muscles pour tous les mouvements volontaires. Chaque quartier de cette aire correspond à une partie du corps.

L'Aire Sensitive appelée aussi *aire somesthésique primaire*, reçoit les messages des récepteurs du toucher, de la douleur et de la température du corps.

La partie arrière du Lobe Pariétal se nomme *aire somesthésique associative*, elle est le grand carrefour des informations sensorielles de toutes origines. Ici, elles se combinent pour devenir une forme-pensée cohérente. D'autres parties du cerveau réagissent à ces formes-pensées sous l'influence de cette aire, en association avec le cortex préfrontal.

Le Lobe Occipital traite essentiellement les informations en provenance des yeux. Il est divisé en deux aires : l'aire visuelle primaire et secondaire qui récupèrent les données issues de la rétine et les renvoient vers d'autres aires pour la reconstitution de l'image.

Et pour en finir avec les lobes, voici *le Lobe Temporal*. Composé premièrement de *l'aire auditive primaire*, où on y dégrossit sommairement les messages captés par les récepteurs de l'oreille. *L'aire auditive associative analyse ensuite les sons de façon plus affinée.* (Banks WJ.,1993) (Figure.10).

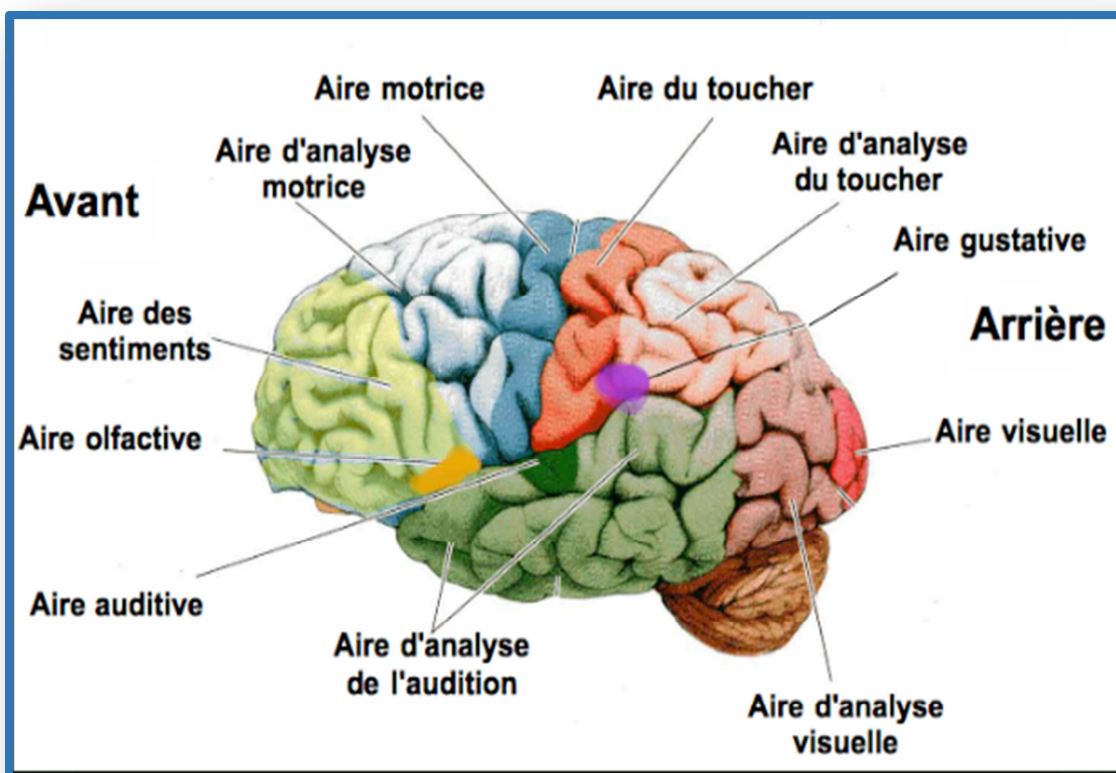


Figure.10 les différents fonctions des lobes du cerveau.(Ali SF *et al.*,1992).

10. Poumon

10.1. Anatomie pulmonaire

Les poumons (du latin pulmo-onis) sont des structures du système respiratoire, situés au sein de la cage thoracique.

Au nombre de deux, les poumons sont situés dans le thorax, plus particulièrement au sein de la cage thoracique où ils occupent la majeure partie. Les deux poumons, droit et gauche, sont séparés par le médiastin, situé au centre et composé notamment du cœur .

Chaque poumon est entouré par la cavité pleurale, qui est formée à partir de deux membranes :

- un feuillet interne, en contact avec le poumon, nommé plèvre pulmonaire.
- un feuillet externe, en contact avec la paroi thoracique, nommé plèvre pariétale.

Cette cavité est composée d'un liquide séreux, le transsudat, permettant au poumon de glisser. L'ensemble permet également de maintenir le poumon et empêcher qu'il ne s'affaisse.

Les poumons droit et gauche sont reliés par les bronches et la trachée.

- Trachée. La trachée, conduit respiratoire en provenance du larynx, passe entre les deux poumons sur leurs parties supérieures et se sépare en deux bronches droite et gauche.
- Bronches. Chaque bronche s'insère au niveau d'un poumon. Au sein du poumon, les bronches se divisent pour former des structures de plus en plus petites jusqu'aux bronchioles terminales.

De forme pyramidale, les poumons possèdent plusieurs faces :

- Une face externe, accolée au gril costal .
- Une face interne, où s'insèrent les bronches et circulent les vaisseaux sanguins.
- Une base, reposant sur le diaphragme.

Les poumons sont également composés de lobes, séparés par des scissures : deux pour le poumon gauche et trois pour le poumon droit.

Chaque lobe se compose et fonctionne comme un petit poumon. Ils contiennent des ramifications de bronches ainsi que des artères et des veines pulmonaires. Les terminaisons des bronches, nommées bronchioles terminales, forment un sac : l'acinus. Ce dernier est composé de plusieurs bosselures : les alvéoles pulmonaires. L'acinus possède une paroi très fine en contact avec l'air en provenance des bronchioles et le réseau formé par les vaisseaux capillaires pulmonaires.(**Weibel E R., (2009). (Figure.11**

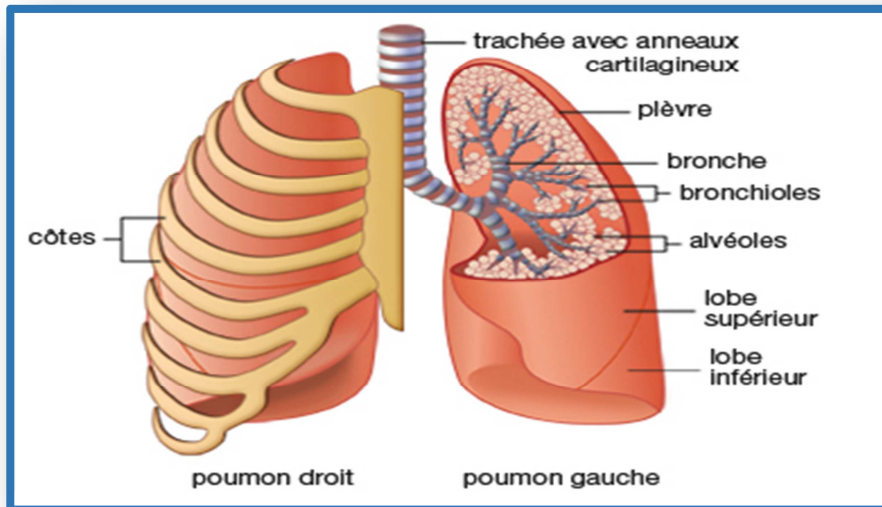


Figure.11 anatomie du poumon (Silverman E S *et al.*,1997).

Les poumons reçoivent une double vascularisation :

- une vascularisation fonctionnelle constituée par le réseau des artères et des veines pulmonaires, permettant d'oxygéner le sang ;
- une vascularisation nutritive constituée par les artères et veines bronchiques, permettant d'apporter les éléments essentiels au bon fonctionnement des poumons.

(Bhattacharya J *et al.*,1980) (Figure.12).

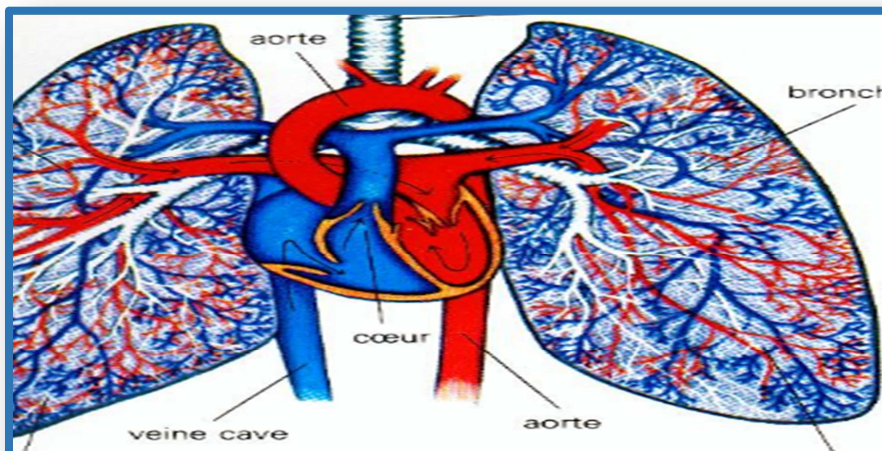


Figure.12 vascularisation pulmonaire (Bhattacharya J *et al.*,1980).

10.2. Le rôle du poumon

Les poumons ont pour principale fonction d'assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang et de participer à la distribution de l'oxygène. Le poumon fait partie de l'appareil respiratoire qui comprend en outre les voies aériennes, les **vaisseaux pulmonaires** et les **muscles respiratoires**. L'**appareil respiratoire** fournit de l'oxygène au sang, qui le transporte ensuite vers les organes, et évacue le gaz carbonique produit les cellules. (McKenzie D K *et al.*,2009). **C'est la respiration, qui comme la circulation sanguine, a lieu en continu.** L'**oxygène** passe dans le sang au travers des parois des alvéoles pulmonaires pour se diffuser dans les capillaires pulmonaires. L'oxygène pénètre dans le sang au moment de l'inspiration. Le gaz carbonique est pour sa part extrait du sang au moment de l'expiration. Les **mouvements inspiratoires et expiratoires** sont liés à la **différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du corps** produite par la contraction des muscles respiratoires ;(intercostaux et diaphragme). (Calverley P M A.,2009).

Matériel
&
Méthodes

1. matériel biologique et conditions d'élevage

Le travail a porté sur des rats blancs mâles de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur d'Alger élevés à l'animalerie au sein du département de Biologie, Faculté des sciences de la nature, de la vie de l'Université de Tébessa.

L'étude a été réalisée au niveau du laboratoire de toxicologie.

On a utilisé 30 rats pesant $190 \pm 260\text{g}$. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans divers domaines de recherche. Ils ne présentent aucun signe clinique de pathologies au moment de leur mise à disposition. Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de deux mois, aux conditions de l'animalerie; Les rats sont élevés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois changée chaque jour jusqu'à la fin de l'expérimentation (**Figure 3**). Les cages sont maintenues dans des conditions de température constante ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) et d'humidité ($60 \pm 5\%$) dans un cycle lumière-obscurité de 12h, avec un accès libre à l'eau et à la nourriture. Les conditions d'élevage et d'expérimentation sont en accord avec les règles de l'éthique dans l'expérimentation animale.



Figure.3 Photo a , b représentant : l'élevage des animaux d'expérimentation

2. Méthodes :

2.1. Pesticide d'expérimentation :

Pour notre étude, on a d'abord effectué une petite recherche pour déterminer les pesticides les plus utilisés dans la dernière décennie, pour la protection des champs de fruits et de légumes, ce qui nous a permis de choisir l'Exirel comme pesticides à tester.

Le Cyantranilprole est préparée par dissolution de la poudre commerciale Exirel dans de l'eau distillée.

2.2. Etude de la toxicité subchronique et traitement des animaux

Dans notre expérimentation une toxicité subchronique in vivo a été évalué vis-à-vis les rats dont les doses du produit testé sont calculées par rapport à la DL50 identifié selon **Midori Douglas. (2013)** à 5000 mg/kg de Poids corporelle.

L'essai est conduit sur 30 rats males réparti en 05 lots à raison de 6 rats/ lot utilisant quatre doses *0.025, 0.050, 0.075 et 0.1* mg/kg p.c. qui sont présenté dans le **Tableau3**.

à partir de ces doses un volume de 100 ul de chaque solution préparée est administrée par voie orale aux animaux, à l'aide d'une micropipette, tandis le lot témoin reçoit le même volume en eau distillée (**Figure 4**).

Le traitement est réalisé quotidiennement à la même heure pendant 90 jours.

Tableau3. Concentration de l'Exirel administré aux cinq lots expérimentaux pour l'étude de la toxicité subchronique.

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



Figure.4 Photo représentant le traitement d'un rat par voie orale

2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes

A la fin de la période du traitement les rats des lots témoin et traités ont été pesés puis sacrifiés par dislocation cervicale. Cette étape a été suivie par la dissection des animaux sur une surface de travail après avoir fixé les pattes ainsi que la peau à l'aide d'épingles. Par la suite, une incision a été faite tout le long de la ligne médiane ventrale à l'aide d'une paire de ciseaux (**Figure.5**).

En vue de mettre en évidence une étude histologique comparative entre les organes des rats témoins et traités le foie, les reins, le cerveau et les poumons ont été prélevés, débarrassés de l'excès de graisse, pesés, rincés avec de l'eau physiologique à chlorure de sodium (Na Cl à 0.9%) puis pesés avec une balance (**Figure.5**).

Une partie des organes prélevée est trempée dans du formol à 10% pour l'étude histologique (**Figure.6**)

Matériel et Méthodes



Figure.5 Photo représentant :

a : pesé des rats, b : dissection, c : prélèvement des organes, d : pesé des organes.

Matériel et Méthodes

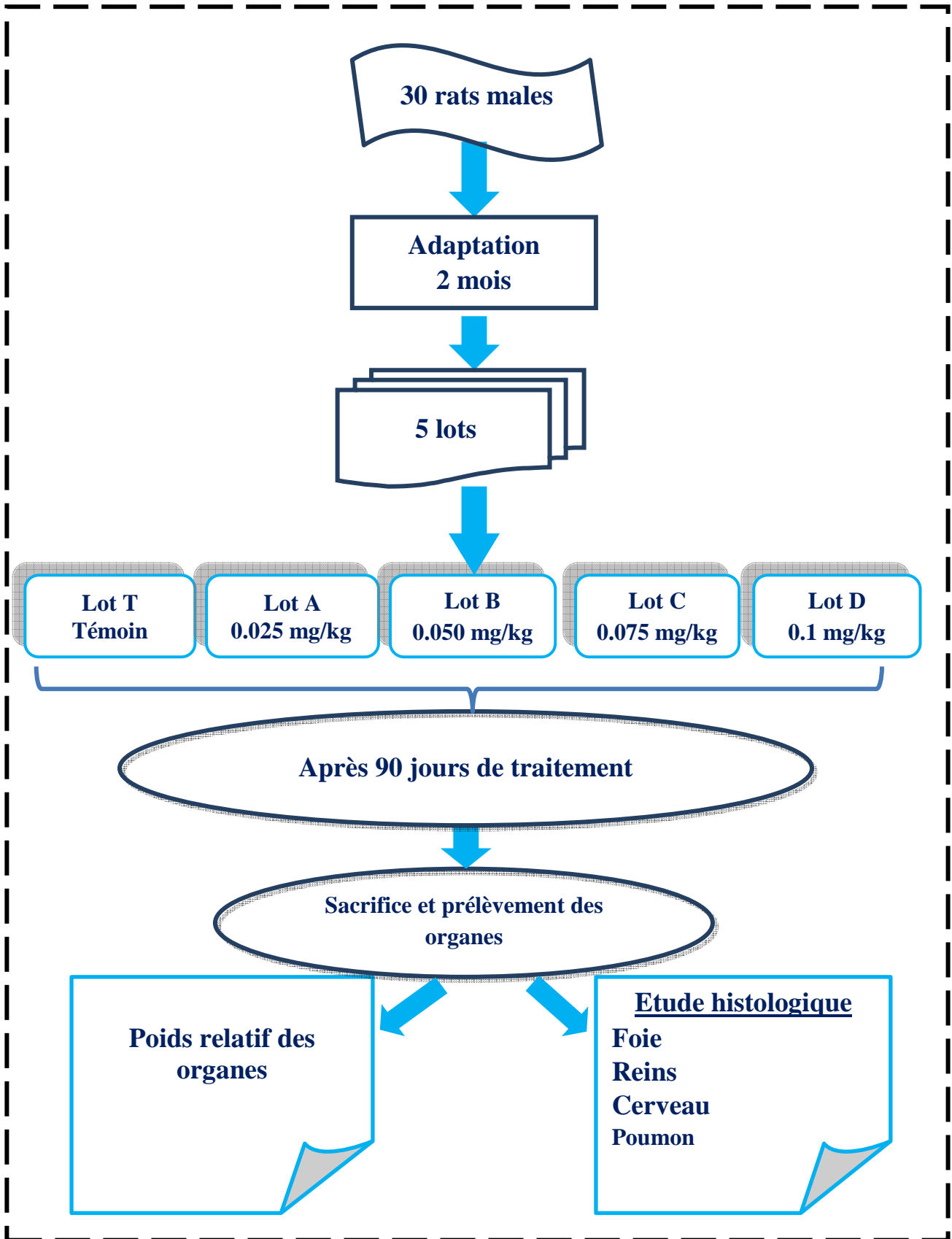


Figure.6. Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

3. Etude histologique

Tableau.4 :Produits, instruments et appareils utilisés lors des différentes étapes de l'histologie.

produits	instruments	Appareils
Eau de robinet	Histocassettes	Appareil d'enrobage*
Formole (10%)	Paniers	Plaque refroidissante*
Ethanol	Moules pour l'enrobage	Microtome*
Xylène	Lames et lamelles	Automate d'inclusion*
Paraffine	Porte-lame	Plaque chauffante*
Hématoxyline éosine (H&E)	Pinces	Etuve*
Eukit	Pinceau	Microscope photonique (OPTIKA)

Tous les appareils utilisés sont de la marque Leica*

La technique d'anatomopathologie a été réalisée au laboratoire de l'hôpital BOUGERA BOULARESS Bekaria wilaya de Tébessa adaptée de l'ouvrage de **René Hould (1984)** intitulé : Technique d'histopathologie et de cytopathologie qui consiste les étapes suivantes

3.1. Fixation et incubation

Les foies, les reins, les cerveaux et les poumons, précédemment prélevés, ont été fixés dans une solution contenant un volume de formol à 10% dix fois plus important que l'organe, Cette étape a pour but de préserver la morphologie cellulaire et tissulaire afin de garder l'échantillon dans un état aussi proche que possible de l'état *in vivo* tout en renforçant la consistance du tissu.

Les organes ont été par la suite découpés transversalement puis placés dans des cassettes d'histologiques marquées avant d'être plongées dans un erlenmeyer contenant le fixateur,

Ces cassettes ont ensuite été mises dans un panier de l'appareil automate de circulation, contenant 12 cuves (Figure.7)

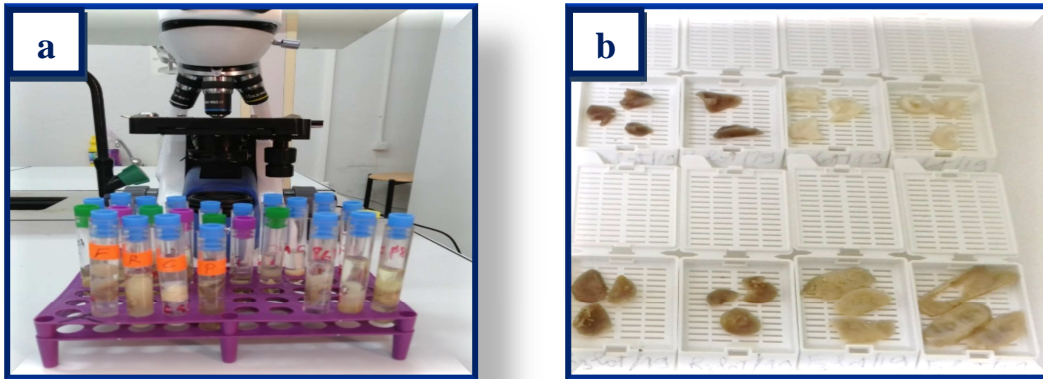


Figure.7 Photo représentant a : Conservation des organes, b : Organes découpés.

Cette opération a permis la réalisation des trois étapes suivantes :

3.1.1. Déshydratation des échantillons

Effectué par le passage des échantillons dans 8 cuves d'éthanol de concentration croissante (de 70% à 100%) pour une durée de 45 min pour chacune. Cette étape permet d'éliminer l'eau des tissus pour les préparer à l'inclusion.

3.1.2. Clarification

Réalisé par passage du panier dans deux bains de xylène pendant une durée d'une heure. Cette étape élimine toute trace d'éthanol dans l'échantillon.

3.1.3 Inclusion (Impregnation)

Qui s'agit d'une immersion des cassettes dans deux bains successifs de paraffine pendant 90 min chacune à une température de 56°C.(Figure.8)

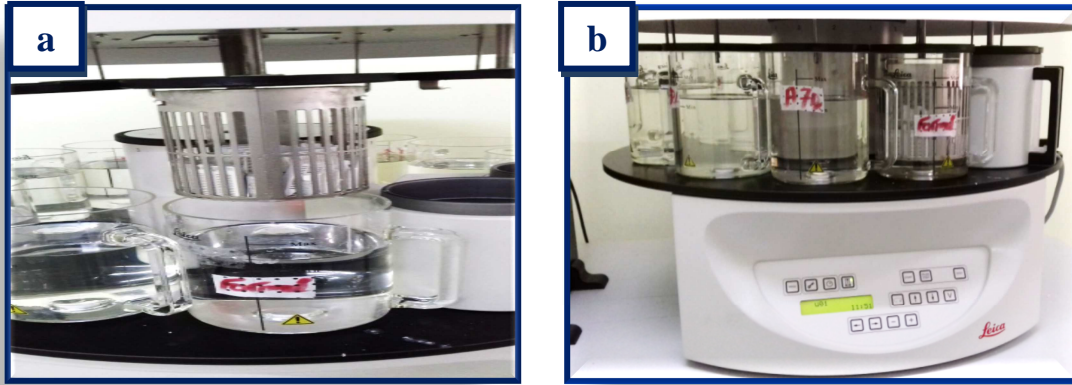


Figure.8 Photo a, b originale représentant :
Fixation et incubation des échantillons.

3.2. Enrobage et confection des coupes

Les échantillons ont été délicatement retirés des cassettes avec une pince puis mis dans des moules en inox avant de les remplir de paraffine liquide (**Figure.9**). Après cela, les moules ont été déposés sur une plaque refroidissante afin de solidifier la paraffine pour la réalisation des coupes.

Les coupes sont réalisées à l'aide d'un microtome, on vérifie la solidité du bloc de paraffine puis on fixe le bloc sur le porte-bloc du microtome et on l'oriente convenablement puis les rubans de coupes sont effectués à une épaisseur à $5\mu\text{m}$ (on commence par l'épaisseur de $30,25, 20,5\mu\text{m}$). Les coupes obtenues sont déposées sur des lames en verre préalablement nettoyées.

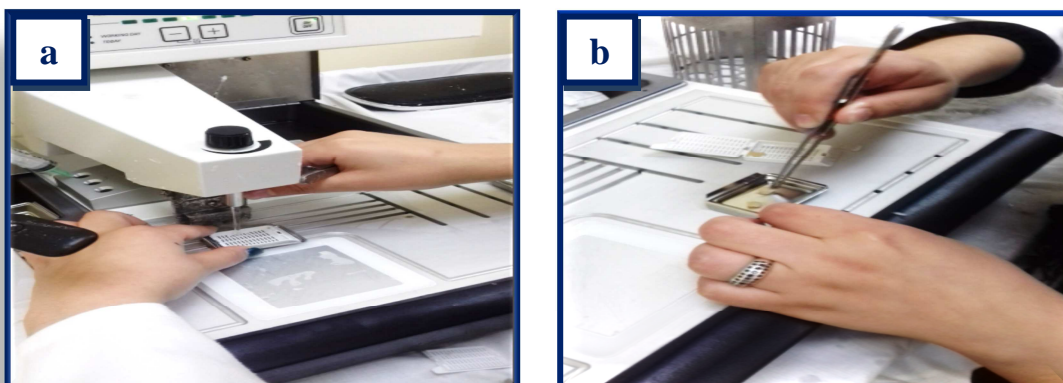


Figure.9 Photo a , b représentant : Enrobage et confection des coupes.

3.3. Coupe et étalement des échantillons

Les lames sont Identifiées à l'aide d'un crayon diamanté puis déposer une goutte de liquide d'étalement (eau gélatineuse chauffée) sur lequel sera déposé le ruban de coupe. Puis ces lames sont placées sur une plaque chauffante (37°C) afin de faciliter l'étalement, ensuite elles sont placées dans une étuve à 56°C pendant deux heures.

Après cela, les lames ont été rangées sur un porte-lame puis placées dans l'étuve pendant une durée de 30min ((**Figure.10**)).

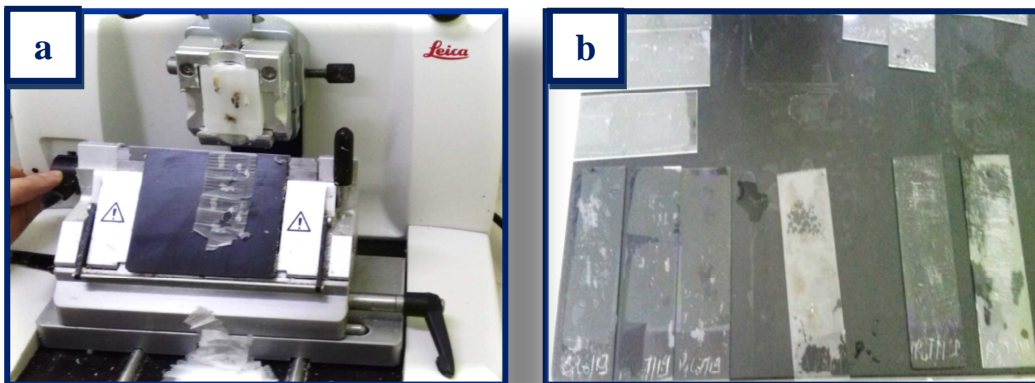


Figure. 10 Photo a , b représentant : Coupe et étalement des échantillons.

3.4. Déparaffinage et hydratation

Les lames doivent donc être déparaffinées avant leur coloration dans 3 bains de xylène pendant 10 min chacun, puis dans 3 bains d'éthanol, pendant 5 min pour le premier bain et un bain de passage pour les deux autres. L'hydratation se fait en plongeant les lames dans différents bains d'alcool d'ordre décroissant de 90% à 50% pendant 1 à 5 minutes, puis on rince avec l'eau courante pendant une minute.

3.5. Coloration et montage des coupes

La coloration des lames a été faite avec deux colorants qui permettent de mettre en évidence la morphologie cellulaire et tissulaire : l'hématoxyline basique qui colore le noyau acide (basophile) en bleu-violet et l'éosine acide qui colore le cytoplasme basique (acidophile) en rose.

Les lames ont tout d'abord été plongées dans un bain d'hématoxyline pendant 10 à 20 seconde, puis rincées à l'eau du robinet. Par la suite, elles ont été plongées dans un bain d'éosine à 1% pendant 02 à 05 min avant de subir un ultime rinçage (**Figure .11**).

La dernière étape de l'histologie est le montage. Elle se déroule par le passage des lames dans un bain d'éthanol et pour finir dans deux bains de passage successifs de xylène. Quelques gouttes d'Eukit (Colle biologique) ont été déposées sur des lamelles avant d'être placées sur les lames.

L'ensemble lame et lamelles a été par la suite séché à l'air libre (**Figure.11**).

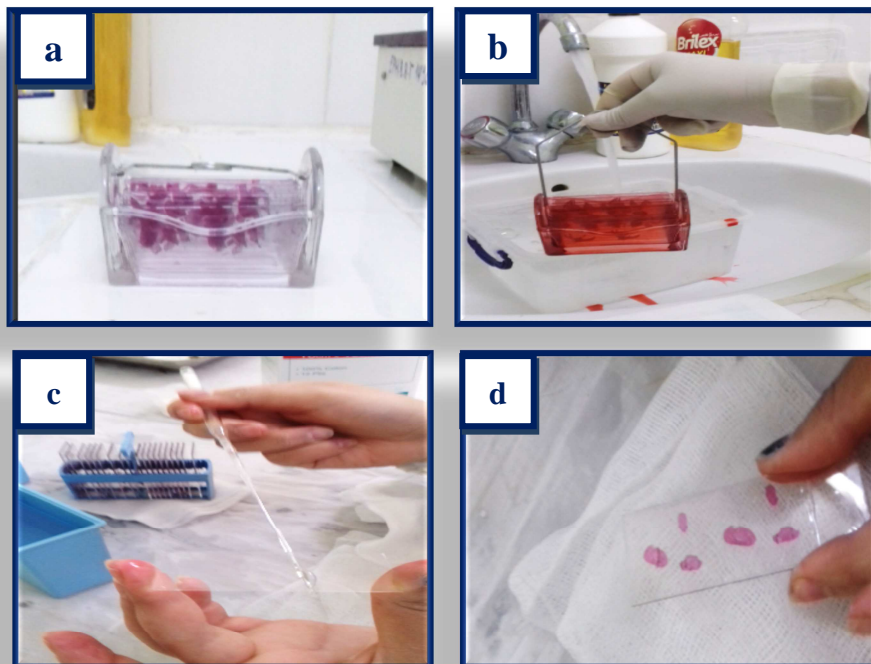


Figure. 11 Photo a, b, c, d représentant Coloration et montage des coupes

3.6. Observation microscopique

Une fois l'histologie terminée, les lames ont été observées à l'aide d'un microscope optique **OPTIKA**. (**Figure.12**). Les agrandissements utilisés sont X 10 et X 40.

La figure13 résume des différentes étapes de la réalisation des coupes histologiques.



Figure. 12 Photo représentant l'observation microscopique.

Matériel et Méthodes

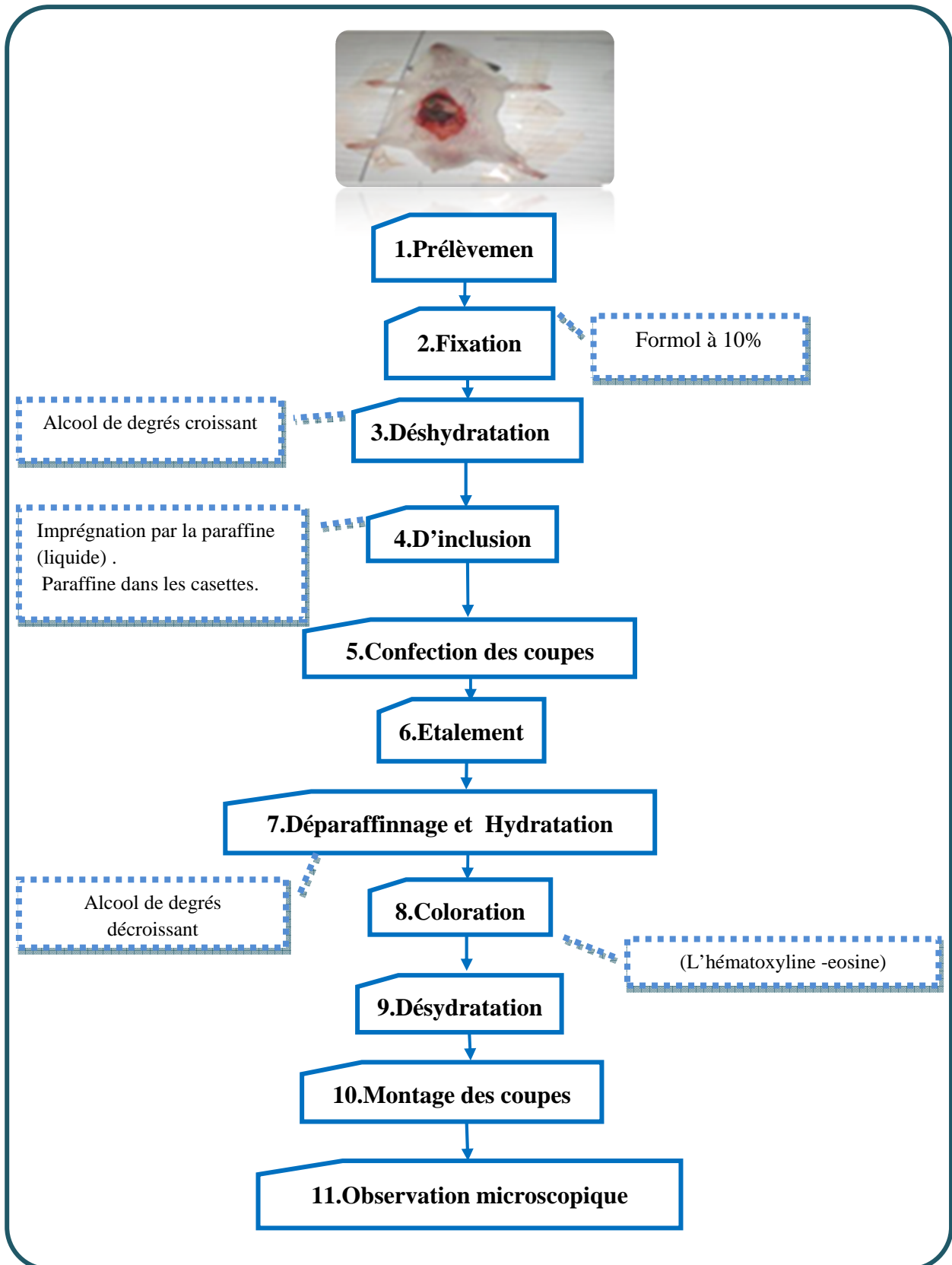


Figure.13 Schéma des différentes étapes pour la réalisation des coupes histologiques.

4. Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Graph Pad Prism8. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SEM (N=6). La comparaison du poids relatifs des organes des animaux traités tout au long de l'expérimentation (90 jours) avec ceux des animaux témoins s'est faite en utilisant le test One-Way ANOVA . Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour $p < 0,05$. Les poids relatifs des organes utilisé dans l'analyse statistique ont été calculés avec la formule suivante :

$$\text{Poids relatif} = \frac{\text{Poids de l'organe(g)}}{\text{Poids corporel(g)}} \times 100$$

Results

&

Interpretation

Résultats et interprétations

La variation du poids relatif des organes ainsi que les résultats de l'étude histologique ont permis de mettre en évidence les conséquences d'un traitement par voie orale du pesticide Exirel sur des rats mâles après 90 jours.

1. Effet d'Exirel sur la Variation du poids relatif des organes

L'analyse statistique des poids relatifs des organes des rats témoins et traités sont assez similaires, consignés dans **le tableau5**.

A la lecture du tableau il ressort que l'Exirel n'affecte pas le poids des organes ciblé dans notre étude. La comparaison des valeurs moyennes du poids relatif du foie des lots témoins et traités a montré une augmentation non significative chez les séries traitées avec les deux doses testées 0.025 et 0.050 mg/kg ($p < 0,05$). par contre chez les lots traités avec les deux autres doses ont subi une diminution non significative ($p < 0,05$) comparativement avec les témoins. **(Figure.14)**

Concernant le poids relatif des reins les résultats obtenus révèlent une diminution non significative ($p < 0,05$) chez les différents lots testés par rapport au témoin. **(Figure.14)**

L'examen du tableau montre aussi que le poids des poumons et du cerveau ont également subi des variations avec les doses testées. Cette variation est aussi non significative ($p < 0,05$).

Tableau 5. Effet d'Exirel sur le poids relatif des organes ($m \pm SEM$, $n = 6$ répétitions)

Organe	Lots expérimentaux				
	Témoin	A	B	C	D
Foie	2.491 \pm 0.171 a	2.829 \pm 0.479 a	2.647 \pm 0.143 a	2.462 \pm 0.235 a	2.394 \pm 0.144 a
Rein	0.622 \pm 0.063 a	0.579 \pm 0.052 a	0.570 \pm 0.062 a	0.545 \pm 0.047 a	0.558 \pm 0.038 a
Cerveau	0.580 \pm 0.056 a	0.616 \pm 0.143 a	0.587 \pm 0.038 a	0.604 \pm 0.095 a	0.628 \pm 0.078 a
Poumon	0.715 \pm 0.106 a	0.718 \pm 0.099 a	0.584 \pm 0.055 a	0.570 \pm 0.091 a	0.588 \pm 0.050 a

Résultats et interprétations

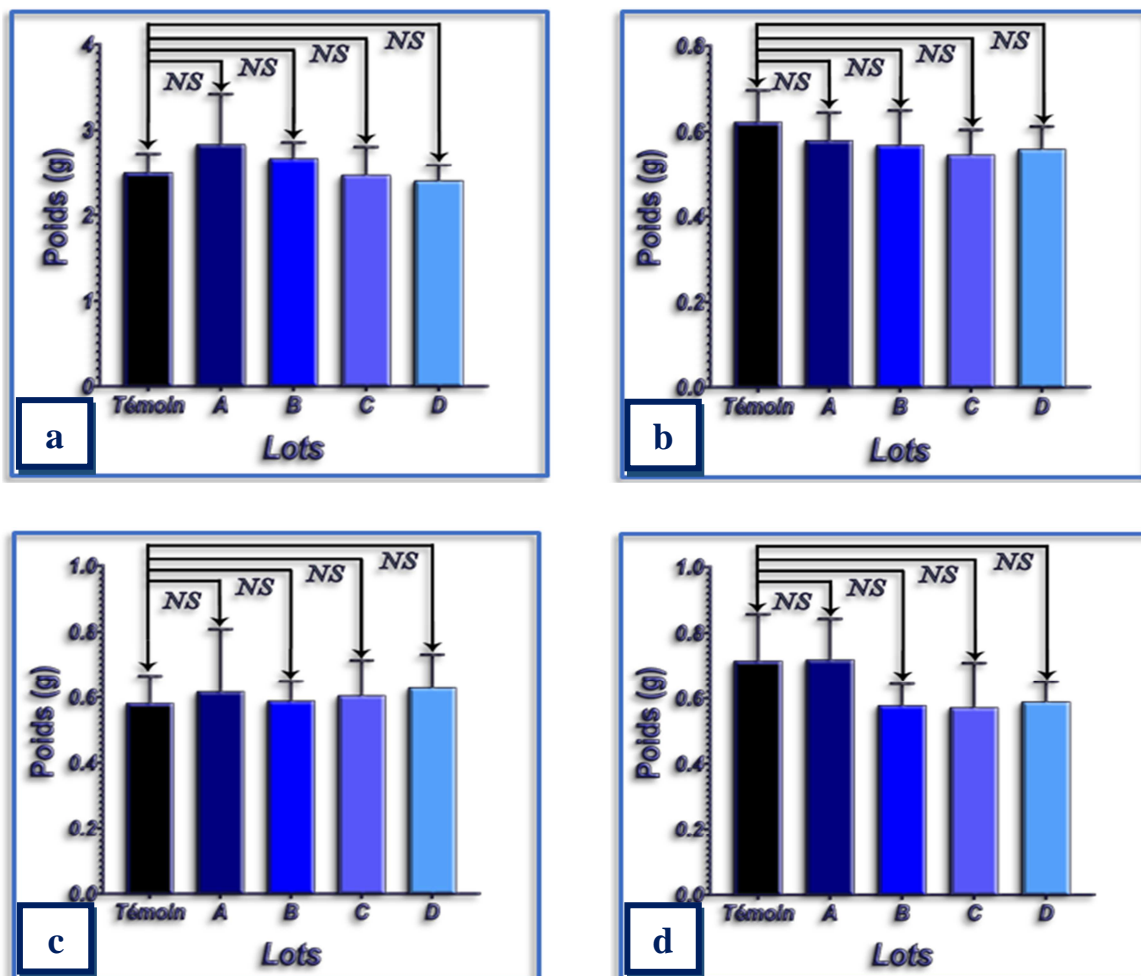


Figure. 14 Histogramme représentant la comparaison des valeurs du poids relatif des organes des lots témoins et traités Les valeurs sont exprimées par la moyenne ($m \pm SEM$ $n=6$ répétitions) NS : non significatif a: Foie, b : Rein, c : cerveau, d : poumon.

2. Effet d'Exirel sur l'histologie des organes des rats

Les coupes histologiques des organes : foie, reins, cerveaux et poumons des lots témoins et traités à différentes doses au pesticide, colorés à l'hématoxyline- éosine (H&E) ont été observées et interprétées dans le but de mettre en évidence les éventuelles altérations tissulaires provoquées par ce traitement.

2.1. Le foie

L'observation microscopique du foie des rats témoins a révélé une architecture normale du tissu hépatique contenant :

Un parenchyme hépatique constitué de lobules schématiquement hexagonaux avec espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine Centro lobulaire.

L'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- Une branche veine porte
- Une branche de l'artère hépatique
- Un ou plusieurs canaux biliaires inter lobulaires

Les hépatocytes sont disposés en travées et séparés par les sinusoides, la première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordante hépatocytaire.

Les sinusoides sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de kupffer (histiocytes tissulaire). les sinusoides drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines Centro lobulaire.

L'histologie du foie des rats traités par la concentration de (0,025 mg/kg lot A), révèle l'absence de signes de toxicité, et d'un foie d'aspect normale avec un parenchyme hépatique sain des espaces portes normaux et ne présente pas d'infiltrations inflammatoires.

L'observation microscopique du foie des rats traités par les concentrations (0,050 et 0,075mg/kg lot B,C) à montrer une présence de signes minimes de stase hépatique, avec une congestion des veines Centro-lobulaire et un élargissement modéré des sinusoides.

L'observation microscopique du foie des rats traités à une concentration de (0,1mg/kg) montre des signes majeurs de stase hépatique qui présente des lobules dont le centre est rouge, avec des trainés congestives unissant les lacunes Centro-lobulaire des lobules voisins.

Les sinusoides sont élargies, dilatés et bourrés de très nombreux érythrocytes.

Présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire au niveau de la plus part des lames bordant et de quelques espaces porte (lésions d'hépatite) sans signes de nécrose, ou de dégénérescence. Avec Présence de discret foyers de stéatose. (**Figure.15**)

Résultats et interprétations

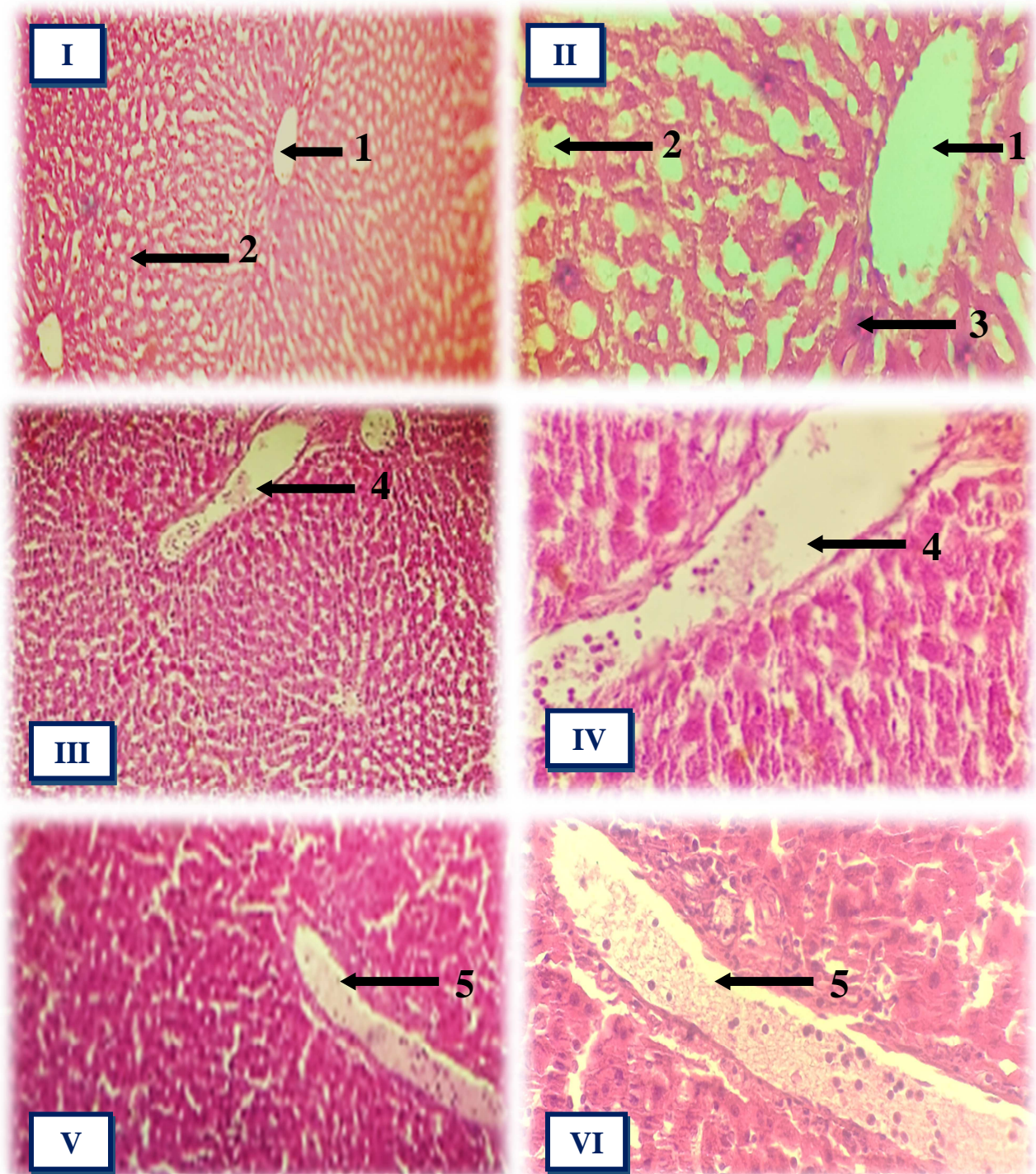


Figure.15 : Photo représentant les coupes histologique transversale du foie des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E

Témoin I, II GR (X 10, X 40), Traité III, IV, V, VIGR (X 10, X 40) lots C,D .

1 : Veine Centro-lobulaire ; (2) : Sinusoïde; (3) : Cellules de Kupffer. ; (4) : sinusoïde dilatée bourrée par des érythrocytes (congestion minime) ; (5) sinusoïde dilatée bourrée par des érythrocytes (congestion majeure).

2.2. Le rein

L'examen microscopique du rein des rats témoins objective un fragment tissulaire limité par une capsule épaisse fibro adipeuse présentant à décrire :

- Un tissu conjonctivo- vasculaire creusé de nombreuses lumière, arrondie, tapissé par un fin endothélium.
- Une capsule de Bowman, contenant un lacis vasculaire pelotonné correspondant au glomérule
- Des structures tubuleuses tapissées par un épithélium uni stratifié, correspondant au tubes unifères. L'ensemble morphologique réalise l'architecture d'un parenchyme rénale.

Les résultats obtenus pour les animaux traités à différentes concentrations des lots (A, B, C) présentent le même aspect que celui des rats témoins. L'architecture du cortex rénal est normale, de glomérules uniformes avec membrane bien définie.

Les résultats obtenues pour les animaux traités du lot D montrent la présence d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, et un glomérule de morphologie normale et un discret élargissement des tubes rénaux avec de rares tubules contenant des cylindres hyalins (**Figure 16**).

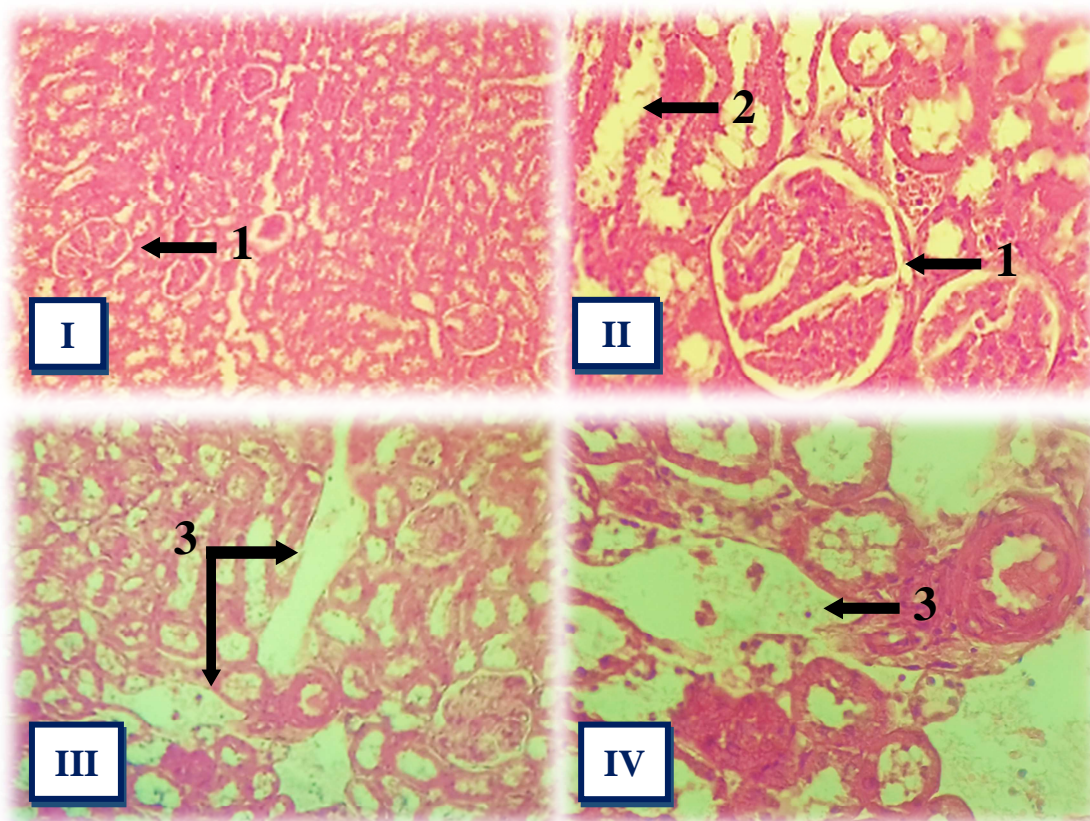


Figure.16 : Photo représentant les coupes histologique transversale du rein des rats témoins et traités Coloration à l'H&E

Témoin I, II GR (X 10, X 40), Traité III, IV, GR (X 10, X 40) lot D.

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

2.3. Le cerveau

L'examen histologique du cerveau témoin objective un tissu à fond fibrillaire, lâche, éosinophile et présence de quelques éléments cellulaires d'aspect variable.

- Des cellules à cytoplasme abondant à noyau arrondie, basophile correspondant aux astrocytes.
- De grandes cellules pyramidales, correspondant au cellules neuronales.

L'ensemble des aspects morphologiques correspondant à un tissu cérébral.

La comparaison des coupes histologiques du cerveau des rats expérimentaux par rapport aux rats témoins a permis de constater la conservation de l'architecture cellulaire ; vaisseaux normaux ; absence d'un œdème et de nécrose. Et que les différentes cellules nerveuses restent les mêmes sans aucune différence structurales entre les différents lots témoins et traités lot A ,B ,C,D.(**Figure.17**).

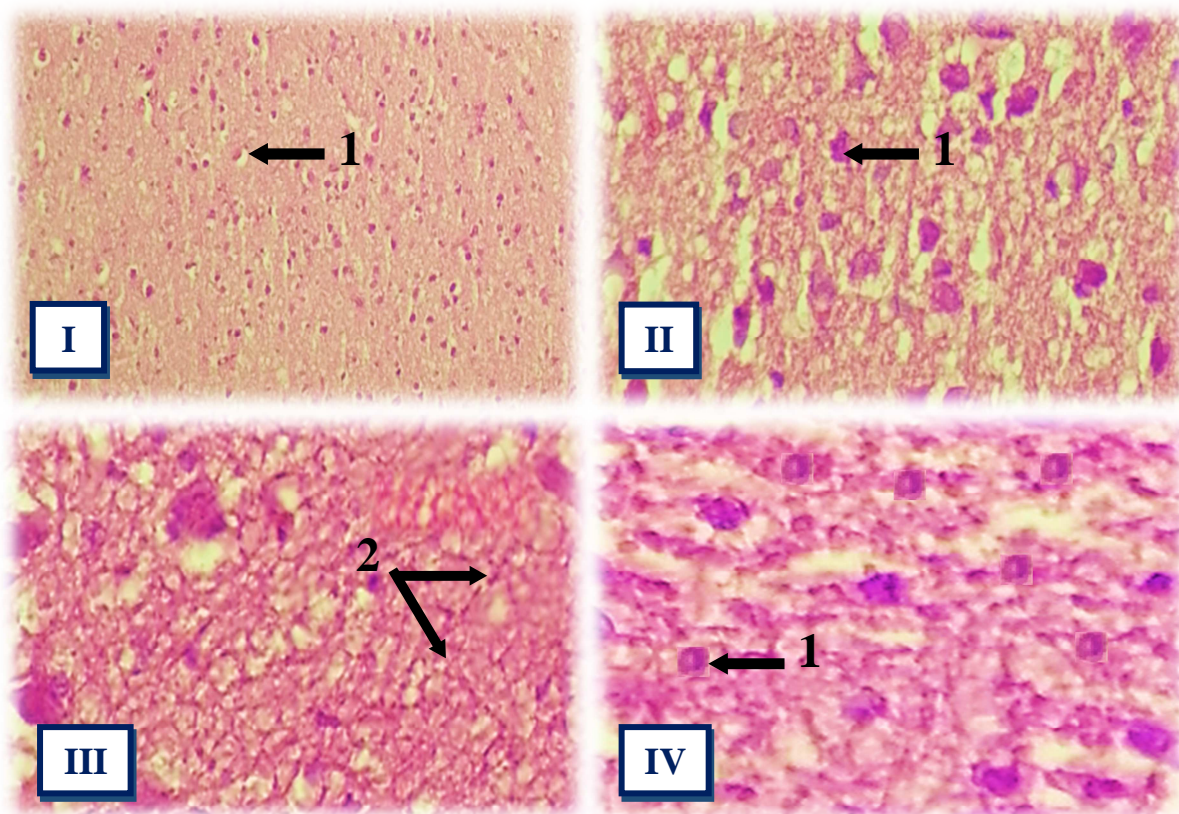


Figure.17 : Photo représentant les coupes histologique transversale du cerveau des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E

Témoin I, II GR (X 10, X 40), Traité III, IV, GR (X 40) lots traités.

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

2.4. Le poumon

L'observation des coupes histologiques des rats témoins que nous avons réalisés montrent un parenchyme broncho-pulmonaire reconnue à ;

- Ses cavités anastomosées, optiquement vides, revêtues par un épithélium simple endothéliiforme réalisent les alvéoles.
- Ses bronchioles reconnues comme des formations arrondies, tapissées par un par un épithélium pseudo stratifié cilié, de type respiratoire.
- Ses lobules cartilagineux.

L'histologie du poumon des rats traités des (lot A, B 0,025 et 0,050mg/kg) présente des coupes sans anomalies par rapport au rats du lot témoin.

Résultats et interprétations

Les observations des rats traités du (lot C 0,075 mg/kg) provoquent l'apparition d'une congestion et d'un léger infiltrat inflammatoire bronchique.

Tandis que les poumons des rats traités du (lot D 0,01mg/kg) montrent des foyers pulmonaires de broncho-pneumonie ; à limites peu nettes. Les alvéoles contiennent un exsudat faiblement coloré en rouge. Au centre des foyers, les alvéoles sont bordées de poly nucléaire neutrophiles (PNN), et de lympho-plasmocytes.

Les parois alvéolaires sont conservées. Des capillaires congestifs. Dans les régions avoisinantes, les alvéoles présentent un œdème inflammatoire avec des cellules alvéolaires desquamées et quelques lympho-plasmocytes (**Figure.18**).

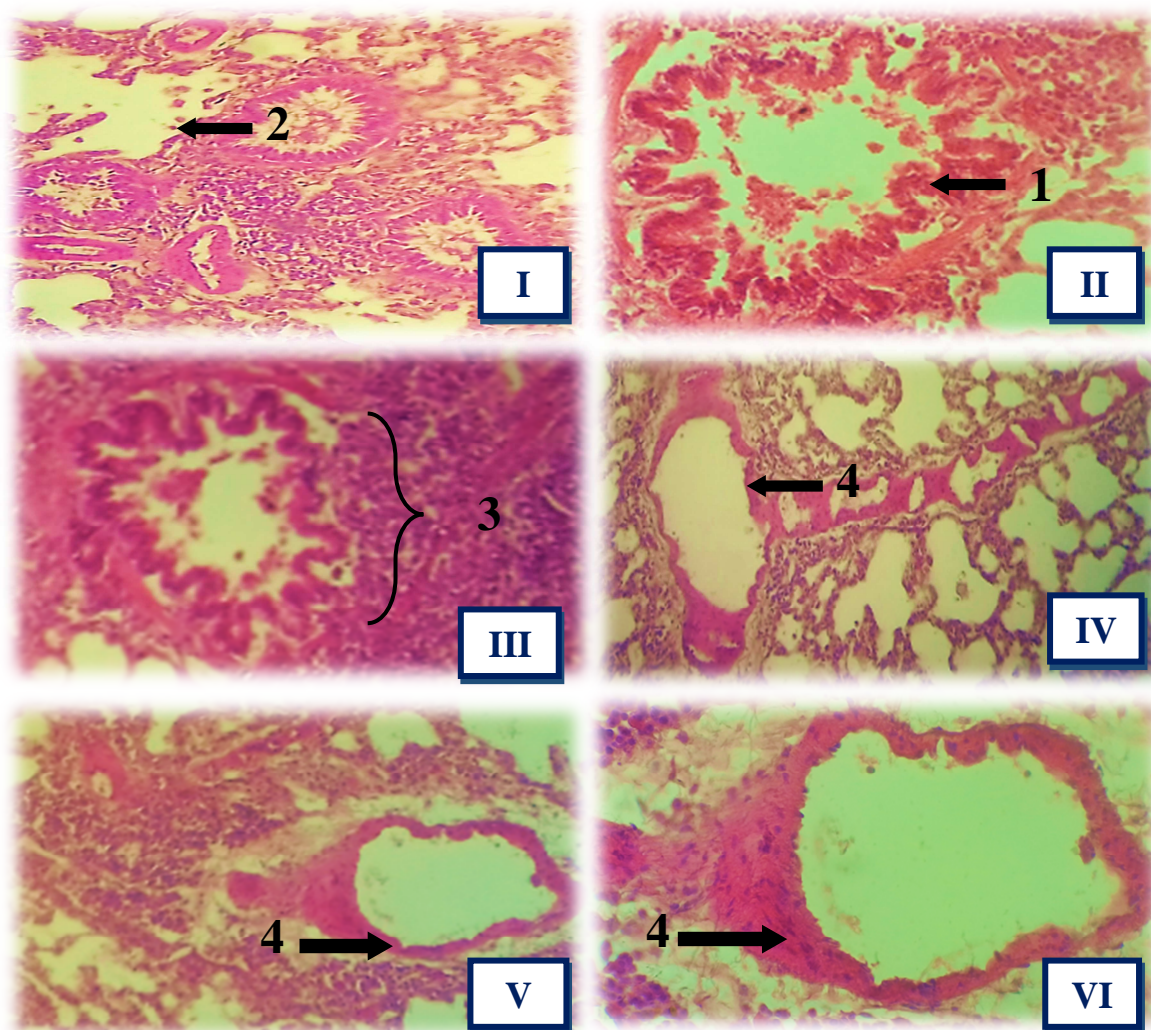


Figure.18 : Photo représentant les coupes histologique transversale du poumons des rats témoins et traités. Coloration à l'H&E

Témoin I, II Gr (X 10, X 40), Traité III, IV, Gr (X 40) V, VI Gr (X 10, X40) lots C,D.

1 : Bronchioles. ; (2) : Alvéoles. ; (3) : Infiltrat inflammatoire péri-bronchique. ; (4) œdème inflammatoire.

Discussion

L'examen des organes des rats révèle une augmentation du poids relatif du foie, du cerveau comparativement aux témoins néanmoins on note une diminution du poids des reins et des poumons par rapport aux témoins.

La variation de la masse relative des différents organes chez les rats témoins et traités avec Les différentes concentrations montrent des augmentations non significative du poids du foie, Les augmentations du poids du foie du lot A ont été accompagnées d'une hypertrophie hépatocellulaire et d'une hausse de l'activité métabolique des enzymes hépatiques (ARLASC.,2013) .Par contre, on a enregistré une diminution non significative de poids relatif du même organe chez les rats traités des lot B, C, D ; qui a été considérée comme des réponses adaptatives. Cette dernière liés à l'induction d'enzymes de métabolisme du pesticide dans le foie.(Midori,Douglas.,2013) .Cette augmentation peut être aussi expliqué par une congestion sanguine des veines Centro-lobulaire .et par l'accumulation de l'Exirel au niveau du tissu hépatique. Observés dans les coupes histologiques du foie des rats traités par des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (Kara Nabila. 2008).

D'après les résultats, le foie est l'organe cible de l'effet du pesticide. Cette augmentation modérée du poids du foie peut être attribuée à l'augmentation des demandes accrues de détoxification des composés toxiques (Kadota *et al.*, 1976).

Les résultats des examens histologiques de cette étude suggèrent que le Cyantraniliprole pourrait être présent en faible concentration dans le tissu rénale.la diminution du poids de ce dernier pourrait constituer une faible accumulation de ce pesticide au niveau du cytoplasme de leur cellules. Cette diminution de la masse relative des reins traités par rapport aux témoins peut être expliqué par la présence de discret infiltrat inflammatoire , des discrets élargissement des tubes rénaux et par la morphologie normale de glomérule, responsable de la filtration sanguine et la formation d'urine primitive (Benzidane Chahrazed.,2013)). Nos résultats confirment l'opposée des autres travaux qui ont démontré des effets d'une pression et d'une accumulation de cadmium métal toxique dans les reins. Une néphropathie induite par le Cd, chez le rat, est caractérisée par des lésions tubulaires et glomérulaire (El Heni J *et al.*, 2008).

Les résultats de la masse relative du cerveau ont montré une augmentation non significative comparativement au groupe témoin. après traitement au pesticide. Cela est prouvée par l'absence d'effets nocifs de la substance d'essai Dans une étude de neurotoxicité alimentaire de 90 jours, Il n'y a eu aucun anomalies dans le système nerveux chez les rats ayant reçues une concentration(égale à 1195 mg/kg p.c. par jour), la dose la plus élevée testée, fondée sur l'absence d'effets nocifs de la substance d'essai à cette dose (**Mukerji.,2009**) reçu jusqu'à 20 000 ppm de substance d'essai dans l'alimentation.(**Midori,Douglas.,2013**) nos résultats concordent avec ceux qui ont été démontré un effet lié à la substance d'essai sur la morphologie grossière et microscopique du système nerveux chez des rats mâles ou femelles.

On a enregistré aussi une augmentation non significative de la masse relative des poumons. Chez les rats du lot A, puis une diminution non significatif chez les rats des lots (C,D) comparés au témoin .L'effet insignifiant sur le poids relatif des poumons implique que les xénobiotiques ingérée agissent en trois phases successives ;phase digestive, phase rénale, et une phase pulmonaire(**Mendell M.J.,2007**).en effet le poumon ,au même titre que le foie ,est un organe capable de métaboliser certains substances tel que les pesticides par des réactions qui vont entrainer la formation de dérivés de l'oxygène toxiques ,pouvant entrainer des lésions au niveau cellulaire et nucléaire .un processus de réparation impliquant l'inflammation va alors se développer pouvant conduire à d'autres lésions .(**Abuelfadlaa et al.,2010**).

Pendant ces deux décennies, la recherche toxicologique s'est concentrée sur l'induction du stress oxydant (SO) après exposition aux pesticides comme mécanisme possible de la toxicité. En effet, le SO est le résultat des processus de multi-étapes causant par un déséquilibre dans la balance entre les oxydants/pro oxydants et les antioxydants(enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose (**Agrawal et Sharma.,2010**).

L'examen des effets néfastes ou de leurs conséquences en termes anatomopathologiques peuvent également constituer des outils d'évaluation biologiques très intéressants. Ainsi, l'examen histopathologique de lésions ou d'altérations chez les rats peut conduire à l'établissement d'un diagnostic

environnemental particulièrement pour l'évaluation du risque. Contrairement aux paramètres biochimiques, les paramètres physiologiques et morphologiques constituent des éléments dont l'examen permet de rendre compte de réponses au niveau d'organisation biologique supérieur. Ces réponses sont en effet consécutives à celles observées aux niveaux d'organisation inférieurs (interactions chimiques et cellulaires) et sont généralement indicatrices de dommages irréversibles (**Hinton et al., 1992**).

Dans la présente étude, nous démontrons que l'exposition sub-chronique au pesticide Exirel chez des rats males, par gavage semble provoquer des altérations tissulaires au niveau du foie, reins, cerveau et poumons.

Sur le plan hépatique les résultats obtenus après 90 jours de traitement à différentes concentrations de l'Exirel montrent quelques modifications structurales par rapport au témoin. Ce qui confirme l'hypothèse du SO (**Gamet_Payraster., 2008**), indiquant que ce dernier joue un rôle physiopathologique important, et peut être à l'origine d'hémorragie, de congestion, de nécrose et de dégénérescence hépatique.

L'étude histologique ont révélé l'existence de diverses lésions au niveau du foie des animaux traités des lots (B,C,D). Elles se présentent sous forme de dilatations et de congestion des sinusoides et des veines Centro-lobulaires, et d'infiltrats de cellules immunitaires. Des résultats comparables ont été répertoriés par divers auteurs tel que (**Caglar et Kolankaya., 2008**) qui ont observé, des congestions chez les foies des rats ayant reçu un traitement d'un herbicide Glyphosate par voie orale.

Des études faites sur l'insecticide Chlorpyrifos ont montré des résultats similaires aux nôtres. En effet, l'étude effectuée par l'équipe d'**Heikal (2012)** a révélé des infiltrats de cellules inflammatoires, ainsi que des congestions des veines portes chez des rats mâles gavés au Chlorpyrifos avec une concentration (13.5 mg/kg pc) pendant 28 jours, et avec un mélange de concentration de 10 g/l de Roundup (450 g/l de Glyphosate) et de Pyrycal (480 g/l de Chlorpyrifos) injecté aux souris, durant six semaines (**ikhlef Nawal., 2017**).

Ces altérations au niveau du foie de notre étude ne sont pas similaires avec celles qui a étaient observées sur le foie des rats avec de foyers de cellules modifiées et vacuolisation focale. Les observations constantes dans les études de toxicité par le régime alimentaire de 28 jours, de 90 jours et d'un an ont d'effets nocifs causés au foie. Ces anomalies microscopiques ont été observées sur le foie : dégénérescence hépatocellulaire et inflammation au niveau des espaces portes accompagnée d'une augmentation du tissu conjonctif fibreux et de dépôts de pigments, et/ou hyperplasie du conduit cholédoque. La gravité de ces effets sur le foie observé chez le chien augmentait avec la durée de l'exposition. (ARLASC.,2013).

Nos résultats ne concordent pas avec celles qui ont été observé chez les rats exposés quotidiennement par voie orale au Cd un à une dose de (0,15 mg/ kg poids corporel) pendant 30 jours. Des hépatocytes ayant un cytoplasme avec une dégénérescence granulaire et vacuolaire et un noyau volumineux avec une hétéro chromatine claire et proéminente. Les cellules hépatiques sont élargies avec une forme sinusoidale. Des lésions inflammatoires au niveau du tissu hépatique étaient fréquentes. Ce même type de lésions renfermait des inflammations exsudatives et lymphogranulomatoses témoignant de la présence de kystes au niveau du tissu hépatique des rats(A,Berrekouche *et.,al* 2014).

Ainsi, la présence de certains foyers de stéatose au niveau du foie du dernier lot (0,1 mg/kg p.c) est due à l'accumulation des graisses dans le foie qui est due au taux élevée d'acides gras libres ,libérés a partir du tissu adipeux .ou par les troubles de l'oxydation des lipoprotéines et par l'augmentation de stress oxydatif (Ratziu *et al.,2010*).

Donc, d'une manière générale les résultats obtenus montrent une toxicité de ce pesticides sur le foie. Cela s'explique par le rôle de cet organe dans la détoxification et le métabolisme des xénobiotiques qui en fait une cible de choix pour ces substances exogènes (Benedetti *et al.,2004*).

Les changement histologiques dans les reins suite au traitement des rats par le Cyantraniliprole à forte concentrations (lot D) ont révélés un discret effet dilatateur au niveau des tubules rénaux ,et un discret infiltrat inflammatoire , ce qui explique que ce

xénobiotiques est moins toxique sur le système urinaire comparant au quelques pesticides comme le proclain qui provoque une désorganisation des pelletons capillaires au niveau des glomérules, tubules rénaux endommagés, capsulé de Bowman érodés .(Z aouni Mohamed.,2010),et au mélange de deux pesticide (mancozebe, métribuzine)qui induit à une néphrotoxicité aigue caractérisé par une insuffisance rénale avec une nécrose tubulaire proximale.(Chiali.,2014).

Nos résultats ne sont pas en accord avec des coupes histologiques des reins des rats qui reçoivent par voie intra péritonéale une dose de 100mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium L.* une plante toxique chez l'homme et les animaux, sa toxicité est due aux alcaloïdes majoritaires qui sont l'atropine et la scopolamine avec des taux respectivement 2/3 et 1/3 des alcaloïdes totaux des graines.et qui révèle la présence des foyers de nécrose et des distensions des tubules rénaux dans les conditions de la toxicité subchronique.(Kara Nabila.,2008)

Plusieurs études ont soutenu le fait que le parcours majeur d'excrétion de Chlorpyrifos se fait par les reins dans l'urine. Ce dernier est un pesticide organophosphoré largement utilisé.des changements de variables intensités, selon la dose et la durée du traitement suggèrent une glomérulonéphrite, une nécrose tubulaire aiguë et une néphrite interstitielle menant à une insuffisance rénale aiguë progressant vers une insuffisance rénale chronique avec une durée croissante. Cette étude a donc mis en lumière la toxicité rénale induite par le chlorpyrifos, qui s'est révélée significative à la dose élevée. Ces conclusions ne sont pas d'accord avec les observations faites par notre présenteétude.qui montrent des discrets changements différents de ceux des rats témoins.et ceux des rats du (lot D).traités par l'Exirel (Rekha et al.,2013).

Sur les résultats histologiques du cerveau du lot témoin et des lot traités à différentes doses. On a noté une architecture tissulaire intacte sans anomalie homogène d'aspect normale. Absence d'œdème et de nécrose Ceci est en accord avec l'étude de neurotoxicité orale aiguë et subchronique chez le rat. Une évaluation neuropathologique microscopique des systèmes nerveux périphérique et central de rats témoins et de rats exposés à des doses élevées (égale à 1195 mg/kg p.c. par jour), la dose la plus élevée testée. La neurotoxicité et la toxicité systémique chez ces rats, fondée sur l'absence d'effets nocifs de cette substance d'essai.(Mukerji, 2009).

Une autre étude de neurotoxicité aiguë et subchronique de 13 semaines chez le rat. Le Cyantraniliprole n'était pas neurotoxique.(**Midori,Douglas.,2013**). Encore des études de neurotoxicité aiguë et subchronique par voie orale menées chez le rat n'ont révélé aucun signe de neurotoxicité et n'a permis de dégager aucun potentiel neurotoxique pour le Cyantraniliprole.(**ARLASC.,2013**) .

Contrairement aux résultats obtenus dans la présente étude une observation histologique du cerveau total chez les groupes traités par deux pesticides (Ladeltamethrineetl'acetamipride) montrent une altération structurale des tissusmarqués par la présence des taches noires et des zones dilatées comparés aux cerveaux témoins, on a pu constater un changement morphologique dans la taille des régions cérébrales comparées au lot témoin. Ces changements sont le résultat d'une nécrose, ou d'une inflammation cellulaire massive dans le cerveau sous les effets délétères des ROS produits par le mélange du pesticide.(**Gasmi Salim.,2018**).

L'analyse histologique de différentes régions du cerveau des souris injectées aux des concentrations différentes de glyphosate et un mélange de pesticides (Glyphosate etChlorpyrifos). Ces pesticides tendent à démontrer une désorganisation de l'architecture tissulaire avecdes cellules apoptotiques (comme en témoigne la perte des contours cytoplasmiques), mais aussi des foyers micro kystiques. De façon intéressante, nous observons aussi la présence d'anomalies de divisions cellulaire ainsi que des zones d'infiltrat immunitaires.(**BenyoubCylia et Hamza Tassadit.,2018**). Ces résultats ne semblent pas être en accord avec les différentes manifestations neurologiques observées chez nos différents lots traités une autre étude a montré que l'administration orale de pyréthroïdes. Pesticide entraînait plusieurs modifications histomorphologiques dans les tissus cérébraux, en fonction de la dose et du temps. Révélant une distorsion légère qui a marquée des schémas cyto-architecturaux avec multifoci de nécrose, une grave gliose impliquant principalement des astrocytes et des olingodendrocytes, dans les tissus cérébraux (**Odokuma Emmanuel Ighoet al.,2015**).Et ceci n'est pas en accord avec nos résultats.

De ces résultats, il apparaît clairement que les différentes coupes histologiques observées chez nos différents lots traités. Explique que le Cyantraniliprole ne peut pas

franchir la barrière hémato encéphalique ou hémoméningée qui protège le cerveau des agents pathogènes, et toxine.(Costa *et al.* 2004).

Nos données ont montrés que l'exposition à l'Exirel avait des effets histologiques sur les poumons des rats gavés au pesticide à la dose de (0,075 et 0,1mg/kg p.c) . Par la présence de foyers de broncho-pneumonie qui se caractérise par une inflammation des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. Des données similaires ont déjà été rapportées avec l'encens arabe qui provoque une inflammation pulmonaire prolongée et l'apparition d'agrégats lymphocytaires sur les sites d'inflammation. En règle générale, les lymphocytes alvéolaires ne sont pas activés dans les poumons normaux.(Majed S. Alokail et al.,2004).

Ce pendant d'autres études ne vont pas à l'encontre de nos résultats, en effet elles montrent que l'exposition au Dichlorvos (2, 2-dichlorovinyl diméthyl phosphate), un composé organophosphoré utilisé dans la lutte antiparasitaire ledichlorvos administré par inhalation effectuée pendant 4 heures par jour chez les rats. Les études histopathologiques du poumon ont montré une extension de la largeur du tissu lymphoïde associé aux bronches, une congestion généralisée du septum péri-bronchiolaire et inter alvéolaire par rapport au témoin (Olatunde Owoeye *et al.*,2012).L'évaluation histologique des fumées de peinture chez les rats exposés par inhalation plus de 3, 4 et 5 semaines a démontré une progression des lésions pulmonaires, les matières organiques volatiles des composés présents dans les fumées de peinture ont des effets nuisibles sur la structure et la fonction du poumons .(Balogun Wg et al.,2014), ces lésions histologiques ne sont pas similaires à celles décrites dans notre étude qui ont rapportés que les peintres ont 20 pour cent plus de risque de cancers, en particulier le cancer du poumon, il y a présence de cellules alvéolaires dégénératives de type 2. (Balogun Wg et al.,2014).

Conclusion
&
Perspective

Conclusion
&
Perspective

Conclusion et perspective

Le but de notre travail était d'évaluer l'effet du pesticide (Exirel) sur les tissus hépatique, rénal, nerveux et pulmonaire des rats wistar mâles traitées par voie orale pendant 90 jours. La comparaison du poids relatif des organes des rats des cinq lots n'a révélé aucune différence statistiquement significative.

Les résultats des coupes histologique obtenus nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

- la présence de diverses dommages dans les foies des rats des lots traités par rapport à ceux des animaux du lot témoin tels que la présence de stase hépatique avec congestion des veines Centro-lobulaire et élargissement modéré des sinusoides.
- l'observation microscopique des reins a révélé l'existence de quelques atteintes chez les animaux traités au pesticide tels que la présence d'un discret infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, glomérule de morphologie normale et de discret élargissement des tubes rénaux.
- Un aspect morphologique normale du tissu cérébrale chez les animaux traités au pesticide.
- La présence de foyers pulmonaires de broncho-pneumonie, des alvéoles qui présentent des un œdème pulmonaire.

A l'issu de ces résultats, nous concluons donc que l'exposition à ce produit chimique peut conduire à l'apparition de dérèglements tissulaires au niveau du foie, du rein, du cerveau et poumon faisant de ce pesticide, par extrapolation, un réel danger pour la santé humaine.

L'étude histologique est une bonne technique pour évaluer l'effet toxique des xénobiotiques sur les organes. Toutefois elle n'apporte pas assez d'éléments de réponses quant à leurs modes d'action et leurs effets biochimiques. C'est pourquoi,

Conclusion et perspective

des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux connaître l'impact de notre pesticide sur les organes cités précédemment.

En perspectives

Il s'avère intéressant d'approfondir ces conclusions par :

- ✓ L'exploration de l'effet du l'Exirel sur les testicules et la glande thyroïde.
- ✓ Déterminer la concentration du cytochrome hépatique P450.
- ✓ Prolonger la durée d'exposition des animaux (plus de 3mois) afin de savoir si les perturbations fonctionnelles et moléculaires pourraient aboutir à l'apparition des pathologies chroniques.
- ✓ Utiliser des animaux à différents stades de développement pour voir si l'âge influencerait sur le degré de toxicité du l'Exirel.

- ✓ Il serait aussi indispensable de tester leur bioaccumulation et bioconcentration chez les animaux pour mieux étudier leurs méfaits sur la santé.

- ✓ Etudier enfin, l'effet protecteur des antioxydants naturels contre la toxicité induite par l'Exirel chez le rat ou d'autres modèles expérimentaux.

- ✓ Effectuer des études sur un mélange de ce pesticide et un autre afin d'évaluer la toxicité du mélange.

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques



- **Abdelkrim BERROUKCHE, Miloud SLIMANI ,Khaled KAHLOULA, Hafsa KAFI, Amina CHEIKH.,(2014).** Evaluation de l'activité du cadmium, en présence du zinc, sur les structures des tissus régulateurs du métabolisme chez le rat Wistar, Laboratoire de Biochimie, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Tahar Moulay, Saida, Algérie, 1799-1801
- **Abuelfadl AA, El-Ebiary AA, El-Maddah EI, Ibrahim IS, El-Shourbagy SH.,(2010).** Pulmonary toxicity among car spray painters, Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol 18(1): 51-63.
- **Agrawal A., Sharma B.,(2010).** Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int. J. Biol. Med. Res.* **1(3):** 90-104.
- **Alavanja, M.C.R., Hoppin, J.A., and Kamel, F..(2004).** Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Public Health*, 25 : 155–97.
- **Alturkistani, H. A., Tashkandi, F. M. and Mohammed saleh, Z.M. (2016).** Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Global Journal of Health Science*, 8 (3) : 72–79.
- **ATLAS de pathologie thoracique. le poumon toxique. pp 601_-610 Agrawal A., Sharma B. (2010).** Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int. J. Biol. Med. Res.* **1(3):** 90-104.
- **Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.,(2013).** Cyantraniliprole Public release summary on the Evaluation of the New Active Constituent in the Product DuPont Exirel Insecticide . Product Number 64103.
- **Australian pesticides and veterinary medicines authority.,(2008).** Agmorag manual of requirements and guidelines, apvma, canberra.

Références bibliographiques

- **Abuelfadl AA, El-Ebiary AA, El-Maddah EI, Ibrahim IS, El-Shourbagy SH.,(2010).**Pulmonary toxicity among car spray painters Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol.18 (1): 51-63.
- **Ali SF, Lebel CP, Bondy SC., (1992).** «Reactive oxygen species formation as a biomarker of methyl mercury and trimethyltin neurotoxicity». *Neurotoxicology* 13: 637-648.

B

- **Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastre, L., Lebailly, P.,Benedetti, A.L., Vituri, C.L., Trentin, A.G., Domingues, M.A.C. and Alvarez-Silva, M.,(2004).** The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicology Letters*, 153 (2) : 227–232.
- **BENYOUB Cylia ET.HAMZA Tassadit.,(2018).** Effets du glyphosate sur la physiologie murine, Mémoire de Fin de Cycle En vue de l'obtention du diplôme de master, option :biochimiefondamentale, Université A. MIRA – Bejaïa,28-66
- **BENZIDANE CHAHRAZED.,(2013)** .Effet toxique des résidus des pesticides utilisés sur la flore de la région de Sétif. Mémoire pour l'obtention diplôme de Magister, Option : Biodiversité et gestion des écosystèmes, université de Sétif,1_73
- **Boland, J., Koomen, I., Lidth de Jeude, J.V., Geude, D.E. and Oudegans, J.,(2004).** Les pesticides compositions, utilisation et risques. 1 ére édition. Wageningen Fondation Agromisa. 1-124.
- **BalogunWg, Ibrahim Rb, IsholaAo, Imam A, AdeyemoKa, Alabi As, Enaibe Bu.,(2014).**histological changes in the lungs of adult wistarrats following exposure to paint fumes. Department of Anatomy, PMB 1515, College of Health Sciences,University of Ilorin, Ilorin, Kwara State, Nigeria.3(2):329-335.

Références bibliographiques

- **Banks WJ., (1993).** Applied Veterinary Histology. 3^o edition. Edited by Reinhardt RW. Mosby Year Book, St Louis.
- **Bhattacharya J, Staub N C.,(1980).** Direct measurement of microvascular pressures in the isolated perfused dog lung. Science; 210: 327–328.
- **Basile D.P.,(1999),** The transforming growth factor beta system in kidney disease and repair: recent progress and future directions, Curr. Opin. Nephrol. Hypertens; **8**: 21–30.

C

- **Caglar, S. and Kolankaya, D.,(2008).** The effect of sub-acute and sub-chronic exposure of rats to the Glyphosate-based herbicide Roundup. Environmental Toxicology and Pharmacology, 25 (1) :57–62.
- **Chanton. R., Paniel. J., (1966).** Biologie animale; Anatomie et physiologie animals I fonction de nutrition. Edition Doin Deren et Cie, pp.127.
- **Calverley P M A.,(2009).** Control of breathing. Chapter 3. In: Lung function testing. Eur Respir Mon ; 31: 44–56.

D

- **Djoudad-Kadji, H., Benslimane, S., Chevalier, C., Kadji, B., Exbrayat, J-M., and Iguer-Ouada, M.,(2011).** Visualisation des coupes histologiques des follicules ovariens de barbus callensis variation de fixateurs et de colorants. Revue Française d'Histotechnologie, 24 (1) : 21-28.
- **Djoudad-Kadji, H., Benslimane, S., Chevalier, C., Kadji, B., Exbrayat, J-M., and Iguer-Ouada, M.,(2011).** Visualisation des coupes histologiques des follicules ovariens de barbus callensis variation de fixateurs et de colorants. Revue Française d'Histotechnologie, 24 (1) : 21-28.

Références bibliographiques

- **Dupont Exirel, à base de Cyazypyr.,(2015).**nouvelle substance active issue de la recherche de Dupont, a reçu le une dérogation de 120 jours pour le contrôle de *Drosophila suzukii* dans les vergers de cerisiers.

E

- **El Heni J, Messaoudi I, Hamouda F, Kerkeni A.,(2008).** Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd)toxicity in the liver and kidney of the rat: Histology and Cd accumulation. *Foodand Chemical Toxicology*, 46: 3522–3527.

F

- **Fernandez, Lisa.,(2015).**Lethal and Sublethal Effects of Pesticides Used in Western United States Orchards on *Hippodamiaconvergens*. University of California, Berkeley :12_30, Foubert, A. (2012). Biodiversité :victimesilencieuse des pesticides. Paris :FormerlyWorldWildlifeFund, 1-81.
- **Foubert, A.,(2012).** Biodiversité : victime silencieuse des pesticides. Paris : Formerly World Wildlife Fund, 1-81

G

- **Garcia, F.P., Cortés Ascencio, S.Y., Gaytan Oyarzun, J.C., Hernandez, A.C. and Alavarado, P.V.,(2012).**Alejandra.Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *Journal of Research in Environmental Science and Toxicology*, 1 (11) : 279-293.
- **Gasmi Salim.,(2018).**Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat,mémoire pour l’obtention du diplôme de Doctorat LMD, Option toxicologie, Université de Larbi Tebessi,95-100.
- **Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG.,(2001).** Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10910-10917.

Références bibliographiques

H

- **Hatcher, J. M., et al.,(2017).**"Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective.":HHS Public Access**29**(6): 322–329
- **Heikal, T.M., El-Sherbiny, M., Hassan, S.A., Arafa, A., and Ghanem, H.Z.,(2012).** Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by Chlorpyrifosin male rats. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 4 (4) 603-609.
- **Hurst, P. and Kirby, P.,(2004).** Health, Safety and Environment: A Series of Trade ;Union Education Manuals for Agricultural Workers. Geneva : International LabourOrganization, 1-327.

I

- **Ikhlef Nawal ,Yahiaoui Melissa.,(2017).**Etude histopathologique d'organes de souris traitées aux pesticides , Mémoire pour l'obtention diplôme de Master, Option Biochimie Physiopathologique, université de Bejaia,20_55.

J

- **Jean_Claude.,(2004).**Atlas de pathologie thorasique,le poumon toxique. Developmental neuropathology of environmental agents. Annu Rev PharmacolToxicol44: 87-110.
- **Joshi, S.C., Mathur, R. and Gulati, N.,(2007).** Testicular toxicity of Chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat. Toxicology and Industrial Health, 23 (7) 439-444.

K

- **Kadota, T. Okuna, Kohdo, H. and Mtyamoto J.,(1976).** Mammalian toxicological study of permethin, 3 phenoxy benzyl (\pm) astrans –2, 2- dimethyl-3-(2, 2 dichlorovinyl) – cyclopropane –1- carboxylate. Botyukgoku, 41: 143-151.

Références bibliographiques

- **Kara Nabila.,(2008).** Toxicité du *Datura stramonium* chez les animaux d'élevage : Enquête et, expérimentation sur les animaux de laboratoire. Thèse de Magistère. Université Farhet Abbas Sétif. . pp. 63.
- **Kierszenbaum, L.A.,(2006).** Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Bruxelles : De Boeck. 1-618.

L

- **L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada.,(2013)** .Projet de décision d'homologation. Cyantraniliprole.
- **Lanoix, N. and Roy, M. L.,(1976).** Manuel du technicien sanitaire, Genève Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 1-193.
- **Luzzati F, De Marchis S, Fasolo A, Peretto P., (2006).** Neurogenesis in the caudate nucleus of the adult rabbit. *J Neurosci* 26:609-621.

M

- **M. ZAOUANI Mohamed.,(2010).**Contribution a l'évaluation de la toxicité aigue et subchronique d'un produit phytosanitaire (proclaim®) chez le rat wistar . Mémoire pour l'obtention diplôme de magister, Option :toxicologie fondamentale et appliquée ,université de Annaba,58-66.
- **Majed S. Alokail ,Saud A. Alarifi .,(2004).**Changements histologiques dans les poumons de rats Wistar albinos (*Rattusnorvegicus*) après exposition à de l'encens Arabian (genre *Boswellia*) ,annals of saudimedicine,24 (4): 293-295
- **Mauderly JL.,(1977).** Broncho pulmonary lavage of small laboratory animals. *Lab AnimSci* 27(2): 255–261.

Références bibliographiques

- **Mendell M.J.,(2007).** Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: A review. *Indoor Air* 17(4): 259-72
- **Midori Yoshida ,Douglas McGregor.,(2013)**Cyantraniliprole. Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan .Toxicity Evaluation Consultants, Aberdour, Scotland, United Kingdom. *JMPR*131–176.
- **Mukerji P.,(2009).** DPX-HGW86 technical: subchronic oral neurotoxicity study in rats. DuPont Haskell ,Laboratories. Unpublished report no. DuPont-19186. Submitted to WHO by DuPont.
- **Multigner, L., Rahmani, R., Spinosi, J. and Maele-Fabry, G.V.,(2013).** Pesticides- Effets sur la santé. Paris : Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm). 1-146.
- **Marieb E N.,(2005).** Anatomie et physiologie humaines. 6ème édition,PEARSON Education. P1024-1028.
- **McKenzie D K, Butler J E, Gandevia S C.,(2009).** Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease.*J Appl Physiol* 2009; 107: 621–629.

N

- **New active ingredient review.,(2014).**minnoستا departement of agriculture, Du Pont (Australia) Pty Ltd, 7 Eden Park Drive, Macquarie Park NSW 2113.
- **Nishi, K. and Hundal, S.S.,(2013).** Chlorpyrifos induced toxicity in reproductive organs of female Wistar Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 62 : 732–738.

O

- **Odokuma Emmanuel Igho ,Iteire Kingsley Afoke.,(2015).**Analysehisto morphologique de pesticides pyréthroides sur le cerveau et le cervelet de rats albinos adultes ,Département d'anatomie humaine et de biologie cellulaire, Université d'État du

Références bibliographiques

Delta, Abraka, État du Delta, Nigéria . Département des sciences médicales de base, Université Achievers, Owo, État d'Ondo, Nigéria: 54-59.

- **OlatundeOwoeye, Fabian V .Edem ,Bukola S .Akinyoola, SheuRahaman, EffiongE.Akang, GaniyuO.Arinola.,(2012).** Modifications histologiques dans le foie et les poumons de rats exposés au dichlorvos avant et après la supplémentation en vitamines.département d'anatomie, université de médecine, université d'Ibadan, Ibadan, Nigéria département de pathologie chimique, université de médecine, université d'Ibadan, Ibadan, Nigéria département d'histopathologie, University College Hospital, Ibadan, Nigéria.Eur J Anat, 16 (3): 190-198.

P

- **Periquet, A., Boisset, M., Casse, F., Catteau, M., Lecer, J.M., Leguille, C., Laville, J. and Barnat, S.,(2004).** *Pesticides, risques et sécurité alimentaire.* France Comité Sécurité Alimentaire d'Aprifel. 1-216.
- **Portillo, H.E., Williams R.W., Smith, J.D. and Backscheider, K.,(2016) .** DuPont™ Verimark® and Exirel® Insect Control: Novel insecticides for crop protection and yield optimization in tobacco.
- **Pellet.M.V., (1977) .** Le milieu intérieur. Le rein. Physiologie humaine. 2^{ème} partie. Sime p. Editions Villeurbanne.

R

- **Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G.,(2010).** A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 53: 372–384.
- **Rekha.,Sunanda Raina., Sajad Hamid.,(2013).** Histopathological effects of pesticide-cholopyrifos on kidney in albino rats. International Journal of Research in Medical Sciences, 1(4):465-475

Références bibliographiques

- **René, H.,(1984).** Technique d'histopathologie et de cytopathologie, 1 ère édition
Montréal : Décarie ; Paris, 400p.

S

- **Sherwood.,(2006).** Physiologie humaines. 2ème édition. Edition de boeck. P406.
- **Silverman E S, Gerritsen M E, Collins T., (1997).** Metabolic functions of the pulmonary endothelium. In: Crystal R G, West J B, Barnes P J, Weibel E, eds. The lung: scientific foundations 2nd ed. New York, NY, USA: Raven Press, : pp 629–631.

T

- **Tron, I., Piquet, O. and Cohuet, S.,(2001).** Effets chroniques des pesticides sur la sante : Etat actuel des connaissances. Bretagne : Observatoire Régional de Santé(ORS) de Bretagne. 1-88.

V

- **VoPham, T., et al.,(2017).** "Pesticide exposure and liver cancer: a review." Cancer Causes and Control **28**(3): 177-190.

W

- **Weibel E R., (2009).** What makes a good lung? The morphometric basis of lung function. Swiss Med Wkly; 139: 375–386.