



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

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

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Pharmaco-Toxicologie

Intitulé:

Impact de l'exposition chronique au Fenthion sur le comportement et le système nerveux chez le rat Wistar

Présenté par :

Djenane Soumaya

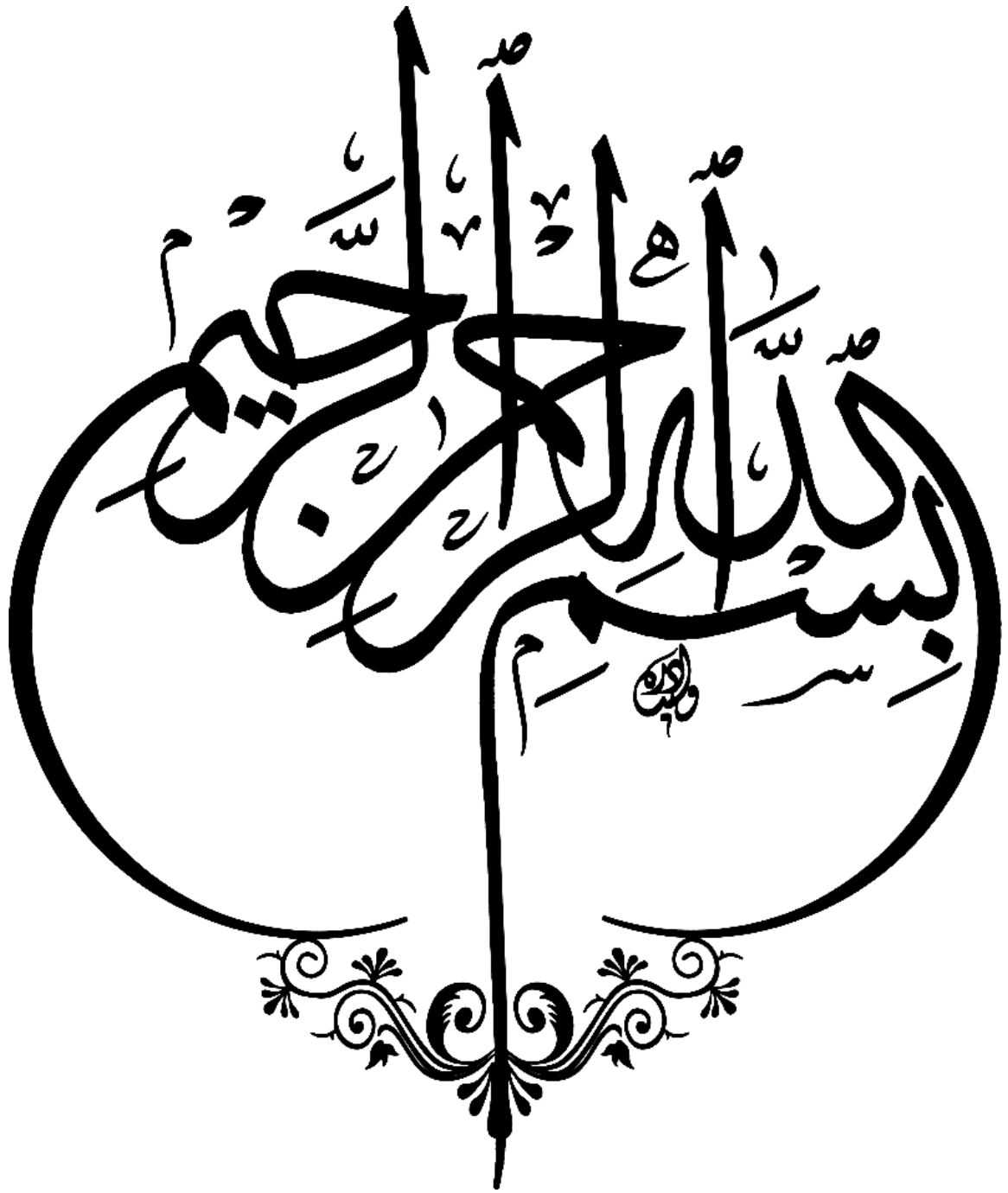
Merkhi Ahlem

Lmita Abir

Devant le jury:

| | | |
|-----------------------|-----|------------|
| Mme . Messaadia Amira | MCB | Présidente |
| M. Gasmi Salim | MCA | Examineur |
| Mme. Guedri Kamilia | MCA | Promotrice |

Date de soutenance : 09/06/2022



Remerciement

Avant tout nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce mémoire.

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrant **Dr Guedri Kamilia** pour sa confiance, son soutien, son intérêt, ses bons conseils et ses qualités humaines. Pour tout cela, nous tenons à lui exprimer notre gratitude. Pour cet encouragement et surtout la grande patience dont vous avez fait preuve, nous ne pouvons lui exprimer notre gratitude.*

*Nous remercions **Dr Messaadia Amira** d'avoir accepté d'être la présidente du jury, Nous la remercions pour son aide, son humilité et son intérêt pour ce travail.*

*. Nous remercions le **Dr Gasmi Salim** d'avoir accepté d'être l'examineur du jury, Nous le remercions de sa gentillesse de sa patience au jour de la discussion de ce travail.*

*Nous remercions **Melle Djaalali Ilhem** pour son aide et son sympathie en gardant un excellent souvenir dans l'animalerie et laboratoire.*

Nous remercions notre famille et nos amis pour leurs soutien permanent, leur encouragement tout au long de nos études, sans lesquels nous ne serions jamais arrivées à ce stade de réussite.

Enfin, un grand merci à tous ceux et toutes celles qui d'une manière ou d'une autre nous ont aidés et soutenus de près ou de loin. Nos pensées vont à tous les enseignants qui ont participé à notre formation

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail

*A mon cher oncle **Rachid Merkhi**, secret de ma force, et de
ma confiance en moi-même*

*A mes frères **Oussama, Abd el kader, Mahdi***

*A mes sœurs : **Bessma, Fouzia, Fahima** et ma chère Rahma,
les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon
amour à ton égard.*

*Pour mes nièces: **Taki isslem, Mayar***

*En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous
Tout pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.*

*A mes chères amies : **Ahlem, Fairouse, Aziza, Sonya,
Hanan, Khaoula, Chahra ,Zakia** , et tous ceux qui font
partie intégrante de mes souvenirs et ma vie.*

*A mes binômes **Soumaya** et **Abir** pour toute personne
m'ayant aidé de près ou de loin.*

AHLEM

Dédicace

Aujourd'hui est une nouvelle aube pour ma vie avec ce succès.

Dieu merci pour ce succès.

*Je dédie ce succès à la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère **Sarhoda**.*

*À ma chère sœurs **Sana** et **Warda** et mes frères **Ahmed**, **Abd el Hakim**, **Nour eddine** et **Abd el kader**.*

*À ma cousine **Sara** et **Hanen** merci pour votre soutien moral pour moi .*

*À mes amies : **Iman**, **Chaima Fairouse**, **Aziza**, **Sonaya**, **Sawsan**, et tous ceux qui font partie intégrante de mes souvenirs et ma vie.*

*Sans oublier mes binômes **AHLEM** merci pour votre patience et votre endurance avec mes souhaits de succès dans la vie pratique.*

SOUMAYA

Dédicace

Tout d'abord, moi Ahmed Allah, le Tout-Puissant qui m'a donné la force et la présence afin de faire ce travail et de faciliter mon chemin dans cette vie

Mon voyage à l'université s'est terminé après de la fatigue et des difficultés..

Et ici, je termine mes recherches de fin d'études avec toute l'intensité et la vigueur

Et je suis reconnaissant à tous ceux qui ont été les meilleurs dans mon:

Montrez ce travail à l'âme de mon père, qui a été séparé pendant de nombreuses années mais était présent dans mon cœur pour toujours

A la source de la tendresse et du don durable à ma chère maman qui, sans son soutien, je ne serais pas parvenu jusqu'ici

*A mes soeurs **NESREN DALILA**, mes frères **ELWARDI LAABIDI ABDELHAFID***

*et je n'oublie pas mes neveux **MEHAMED IYAD** et **CHIHAB***

*A mon oncle qui m'a conseillé et qui était oui le lien **Lemita Tidjani***

A toute ma famille

*A tous mes amis **SAMAH ILHEM RAHIMA BELKIS***

*A mes partenaires **SOUMAYA** et **AHLEM***

A tous les étudiants du Master II en Pharmacotoxicologie

Tout le monde attend de trébucher.

Nous voilà.

Abir

RESUME

L'utilisation de pesticides à des fins agricoles ou domestiques n'est pas sans incidence négative sur la santé humaine et animale. Ces produits chimiques sont connus pour être la cause de nombreux cas d'intoxication qui peuvent conduire à l'émergence de maladies graves

Le Fenthion est un pesticide organophosphoré largement utilisé en agriculture, cependant, l'exposition à cette molécule peut provoquer des manifestations neurobiologiques et comportementales. Le but de ce travail tend à étudier l'effet de l'exposition répétée à raison de 1mg/kg du poids corporel pendant 30 jours sur les réponses neurocomportementales, le statut oxydatif cérébral chez le rat Wistar.

Nos résultats ont montré que l'administration chronique du Fenthion induit des effets délétères au niveau de l'organisme traduits par une détérioration de l'état de la santé général des rats (une réduction de poids corporel et une augmentation des poids relatifs du foie et diminution du poids relatif du cerveau), et provoque des réponses anxiogène, dépressive, perturbation olfactif et une détérioration de l'activité exploratrice et locomotrice qui été associé au déclenchement d'un stress oxydatif cérébral révélé par la diminution de l'activité du GSH , CAT et l'augmentation du taux de l'MDA.

En plus, des variations hématologique et biochimiques sont révélées par la perturbation du profil leucocytaire (GB, LYM, MON, EOIS) et le diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase.

Nous pouvons conclure que le fenthion est à l'origine d'un stress oxydatif cérébral et les troubles comportementaux et immuno-biochimique.

Mots clés : Fenthion, Dépression, Anxiété, Stress oxydatif, Rat, Olfaction.

ABSTRACT

The use of pesticides for agricultural or domestic purposes is not without negative impact on human and animal health. These chemicals are known to be the cause of many cases of poisoning which can lead to the emergence of serious diseases.

Fenthion is an organophosphate pesticide widely used in agriculture; however, exposure to this molecule can cause neurobiological and behavioral damages. The aim of this work tends to study the effect of repeated exposure to 1mg/kg/d of body weight for 30 days on neurobehavioral responses and cerebral oxidative status in Wistar rats.

Our results showed that the chronic administration of Fenthion induces deleterious effects at the level of the organism expressed by a deterioration in the general state of health of the rats (a reduction in body weight and an increase in the relative weights of the liver and decrease and decrease in the relative weight of the brain), and causes anxiety, depressive responses, olfactory disturbance and a deterioration of the exploratory and locomotor activity which has been associated with the triggering of cerebral oxidative stress revealed by the decrease in the activity of the GSH, CAT and increased MDA levels.

In addition, hematological and biochemical variations revealed by the disturbance of the leukocyte profile (WBC, LYM, MON, EOIS) and a decrease in the activity of acetylcholinesterase.

We can conclude that fenthion is the cause of cerebral oxidative stress and behavioral and immuno-biochemical disorders.

Keywords: Fenthion, Depression, Anxiety, Oxidative stress, Rat, Olfaction

المخلص

لا يخلو استخدام المبيدات الحشرية للأغراض الزراعية أو المنزلية من التأثير السلبي على صحة الإنسان والحيوان. ومن المعروف أن هذه المواد الكيميائية تسبب العديد من حالات التسمم التي يمكن أن تؤدي إلى ظهور أمراض خطيرة.

الفينثيون هو مبيد حشري من الفوسفات العضوي يستخدم على نطاق واسع في الزراعة ، ومع ذلك ، فإن التعرض لهذه الجزيئات يمكن أن يسبب اضطرابات بيولوجية وعصبية وسلوكية. يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير التعرض المتكرر بمعدل 1 مغ / كغ من وزن الجسم لمدة 30 يوماً على الاستجابات السلوكية العصبية والحالة التأكسدية للدماغ على فئران ويستار.

أظهرت نتائجنا أن التعرض المزمن للفينثيون يسبب تأثيرات ضارة على مستوى الكائن الحي يتجل من خلال تدهور في الحالة الصحية العامة للفئران (انخفاض في وزن الجسم و الوزن النسبي للدماغ وزيادة الوزن النسبي) ، كما يسبب القلق والاكتئاب واضطراب حاسة الشم وتدهور النشاط الاستكشافي والحركي الذي ارتبط بآثاره الإجهاد التأكسدي الدماغية الذي كشف عنه انخفاض نشاط الغلوتاثيون و الكتلاز، ومستويات المألون ثنائي الالدهيد.

بالإضافة إلى ذلك، تم الكشف عن الاختلافات الدموية والبيوكيميائية عن طريق اختلال في عدد كريات الدم البيضاء (اللمفاوية، اليوزينيات، الوحيدات النواة) وانخفاض نشاط الأستيل كولين استريز.

يمكننا أن نستنتج أن الفينثيون هو سبب الإجهاد التأكسدي الدماغية والاضطرابات السلوكية والبيوكيميائية و التغيرات المناعية.

الكلمات المفتاحية: الفينثيون ، الاكتئاب ، القلق ، الإجهاد التأكسدي ، الجرد ، الشم

Table des matières

Remerciement

Dédicace

RESUME

ABSTRACT

المخلص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION 01

Partie bibliographique

I. Généralité sur les pesticides..... 04

I.1. Historique des pesticides..... 04

I.2. Classification des pesticides..... 05

I.3. Répartition quantitative des pesticides dans le monde..... 07

I.4. Destinés des pesticides dans l'environnement..... 08

I.5. Mode d'exposition aux pesticides..... 08

I.6. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ?..... 10

I.7. Les organophosphorés..... 11

I.7.1. Définition..... 11

I.7.2. Structure et propriétés physicochimique d'organophosphorés..... 11

I.7.3. Mécanisme d'action des organophosphorés..... 12

| | |
|--|-----------|
| I.7.4. Toxicité des organophosphorés..... | 13 |
| | |
| I.7.5. Le Fenthion | 15 |
| | |
| a. Définition | 15 |
| | |
| b. Propriétés particulières | 16 |
| | |
| c. Etude toxicologie..... | 18 |

II. Le comportement

| | |
|--|-----------|
| II.1. Définition..... | 18 |
| II.2. Troubles comportementales..... | 19 |
| II.3. Les causes possibles des troubles du comportement chez le rat | 20 |
| II.4. Bases moléculaires du comportement | 22 |
| II.5. Effets neurologiques et comportementaux les pesticides..... | 22 |

Partie Expérimentale

| | |
|--|-----------|
| 1. MATERIELS ET METHODES | 25 |
| 1.1.MATERIELS..... | 25 |
| 1.1. 1. Matériel animal..... | 25 |
| 1.1.2. Pesticide:..... | 26 |
| 1.2. METHODES..... | 26 |
| 1.2.1. Entretien des animaux..... | 26 |
| 1.2.2. Choix de la dose et réparation des animaux | 26 |
| 1.2.3. Etude comportementale..... | 26 |
| 1.2.3.1. Teste de labyrinthe en croix surélevé (Elevated Place Maze)..... | 28 |
| 1.2.3.2. Test des champs ouverts (Open Field)..... | 28 |
| 1.2.3.3. Test de reconnaissance olfactif..... | 29 |
| 1.2.3.4. Teste de Nage forcée)Forced Swiming test..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 1.2.4. Prélèvements..... | 30 |
| 1.2.4.1. Prélèvement sanguine..... | 31 |
| 1.2.4.2. Prélèvement des organes..... | 31 |
| 1.2.5. Etude des Paramètres hématologiques..... | 32 |
| 1.2 .6. Evaluation des paramètres du stress oxydant hépatiqu..... | 32 |
| a. Préparation de l’homogénats des organes..... | 33 |
| b. Dosage des protéines tissulaires..... | 33 |
| c. Mesure du malone-dialdehyde (MDA)..... | 33 |
| d. Activité du glutathion réduit (GSH) | 35 |
| e. Activité du catalase (CAT) | 36 |
| f. Dosage de l’acétylcholinestérase (AChE) cérébral..... | 36 |
| 1.2.7. Analyse statistique..... | 37 |
| 3. RESULTATS..... | 39 |
| 4. DISCUSSION..... | 49 |
| 5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES..... | 56 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | |

Liste des Tableaux

| Tableau | Titre | Page |
|----------------|--|-------------|
| 1 | Classement des pesticides par mode d'action | 5 |
| 2 | fréquences par type de pesticides utilisés durant les campagnes 2008,2009 et 2010 en Algérie | 7 |
| 3 | Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et traités | 40 |
| 4 | Variation du profil leucocytaire chez les rats témoins et traités au fenthion | 41 |
| 5 | Variation du taux du malondialdéhyde, l'activité de la glutathion(GSH) et du catalase cérébraux chez le lot témoin et traité | 41 |
| 6 | Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités | 43 |
| 7 | Variation des paramètres de l' FST chez les rats témoins et traités | 44 |
| 8 | Variation des paramètres de test de reconnaissance olfactif chez le lot témoin et traités | 45 |
| 9 | Variation des paramètres de l'EPM chez les rats témoins et traités | 46 |
| 10 | Variation des paramètres de l'OF chez les rats témoins et traités | 47 |

Listes des Figures

| Figure | Titre | Page |
|---------------|--|-------------|
| 1 | Quantité des pesticides vendus en 2018 dans le monde | 6 |
| 2 | Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides | 8 |
| 3 | Les principales voies d'exposition aux pesticides | 10 |
| 4 | Structure générale des organophosphorés | 12 |
| 5 | Régulation endocrine des glandes annexes impliquées dans les perceptions sensorielles et le comportement | 25 |
| 6 | Les animaux de l'expérimentation (photo personnel) | 27 |
| 7 | Illustration schématique de l'expérimentatio | 27 |
| 8 | Dispositif utilisé dans PM | 28 |
| 9 | Dispositif utilisé dans l' OF | 29 |
| 10 | Dispositif utilisé dans le test olfactif | 30 |
| 11 | Dispositif utilisé dans Teste de Nage forcée) FST | 31 |
| 12 | Prélèvement du veine retro-orbitale. | 32 |
| 13 | Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres | 32 |
| 14 | Représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA | 33 |
| 15 | Représentante le mécanisme réactionnelle du GSH | 33 |
| 16 | Variation du poids corporel chez rats témoins et traités au fenthion | 39 |
| 17 | Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et trait | 39 |
| 18 | Variation de l'MDA, GSH et CAT chez le lot témoin et lot traité. | 42 |
| 19 | Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités. | 43 |
| 20 | Variation des paramètres de FST chez le lot témoin et lot traité | 44 |
| 21 | Variation des paramètres de test de reconnaissance olfactif chez le lot témoin et traités | 45 |

Liste des Abréviations

ACH: Hexachloro-cyclo-hexane

Ache : Acetyl cholinesterase

ANOVA: Analyse de variance

ASCh: Acétylthiocholine

BO: Bulbe olfactif

CAT: Catalase

CDNB: chlorodinitrobenzene

DL50 : Dose létale 50

DO: Density optique

EDTA : Acide éthylène diamine tétra étique

EOS : Eosinophiles

EPM: Elevated Place Maze

F : Fention

FNS : Formule numérotation sanguine

FST: Forced swimming test

GB : Elobule blanc

GSH : Glutathion réduit

GST : Glutathion S-transférases

LPO : La peroxydation lipidique

LYM : Lymphocytes

MDA : Malone-dialdehyde

MO: Muqueuse olfactive

MON : Monocyte

OF: Open Field

OP : Organophosphorés

PR : Poids relative

SN : Sciure nid

SO: Stress oxydant

T : Témoin

TBA : acide Thio barbiturique

TCA : acide trichloracétique

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TNB: Trinitrophenol

TRO : Teste de reconnaissance olfactif

A decorative frame with a thick black border. The frame has a stepped, L-shaped appearance on each side. At each of the four corners, there is a small black square containing a white, six-pointed starburst or floral motif.

Introduction

INTRODUCTION

Il existe un grand nombre d'organismes vivants nuisibles aux végétaux, aux animaux mais aussi à l'égard de l'homme et des bâtiments d'élevages et d'habitation. Beaucoup d'activités sont confrontées à ces organismes mais les activités agricoles sont probablement parmi les plus exposés et donc demandeuses de moyens de prévention et de lutte. Ces moyens sont très variés et vont des mesures prophylactiques, aux traitements chimiques généralisés en passant par des interventions mécaniques, des interventions biologiques et des traitements chimiques localisés (**Séverin, 2002**). De nombreuses substances chimiques sont ainsi utilisées, ce sont les pesticides. Leur composition et leur structure sont très variées, de sorte que leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques le sont aussi, ce qui explique leurs multiples usages, leurs dangers, ainsi que les difficultés rencontrées pour décrire et prévoir leur devenir dans les sols (**Calvet et al., 2005**).

L'utilisation massive des pesticides synthétiques, et en particulier de ceux appartenant à la famille des organochlorés, constitua entre 1945 et 1960, un énorme progrès pour l'agriculture et a permis d'assurer une production alimentaire suffisante pour une population en grande croissance. Ceci, tant et si bien que l'utilisation massive des insecticides est devenue une technique quasiment indispensable à la plupart des pratiques agricoles quelque soit le niveau de développement du pays. Leur utilisation a également contribué à l'amélioration de la santé publique en luttant contre certains insectes vecteurs de maladies (**Ramade, 2005**). Cependant, avec l'utilisation massive des premiers insecticides synthétiques (particulièrement les insecticides organochlorés) sont apparus des signes évidents de toxicité et d'effets néfastes pour l'environnement et pour l'homme (**Eriksson et al., 1990; Eriksson et al., 1992; Snedeker, 2001; Den Hond et Schoeters, 2006; Schoeters et Hoogenboom, 2006; Bonde et al., 2008**). Afin de faire face à ces problèmes, mais également à l'apparition de souches résistantes chez les insectes, les industries chimiques ont développé d'autres familles d'insecticides dont le principe actif est différent, quoiqu'il s'agisse toujours de neurotoxiques. Ces familles sont les carbamates, les pyréthroides, les nicoténoïdes et les organophosphorés. Les pesticides organophosphorés (OP) représentent le groupe le plus appliqué des insecticides durant les deux dernières décennies (**Chambers, 1992; Maroni et al., 2000**).

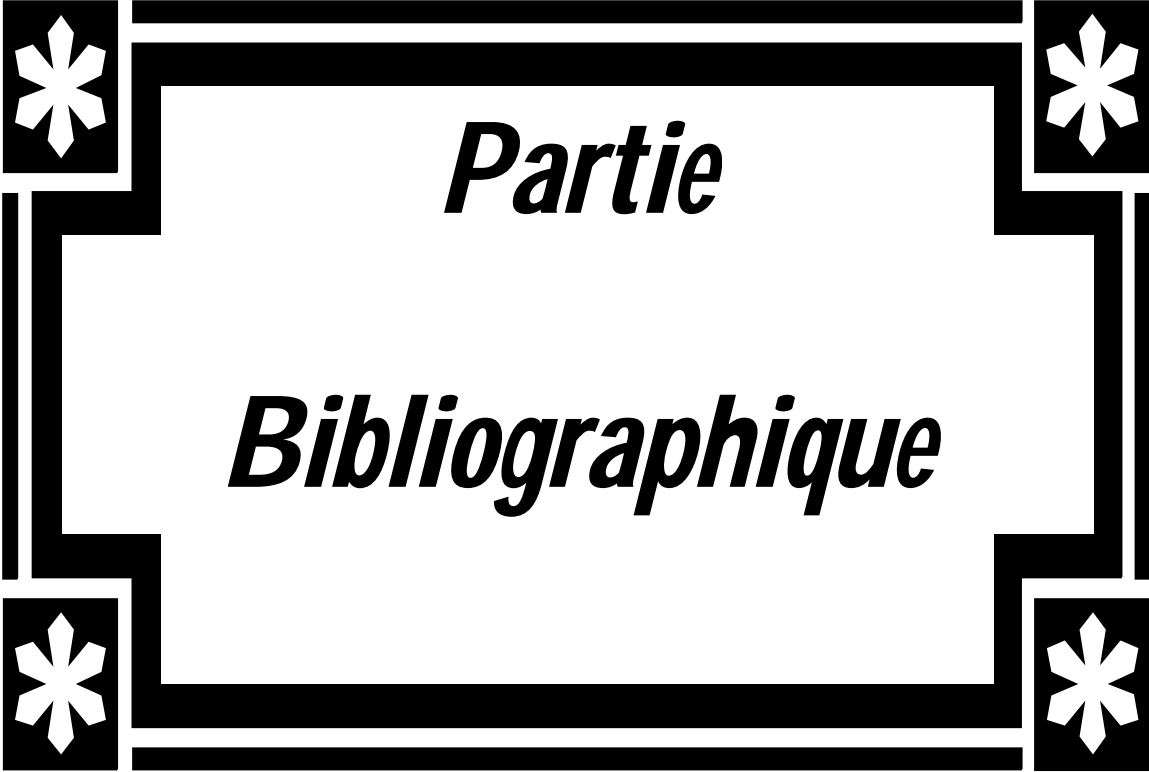
Les pesticides organophosphorés sont des produits chimiques les plus toxiques et qui sont utilisés dans des applications répandues comme l'agriculture, les maisons, les jardins, les pratiques vétérinaires, la médecine et l'industrie. Des quantités résiduelles de composés organophosphorés ont été détectées dans le sol, les plans d'eau, les légumes, les céréales et d'autres produits alimentaires (**John et al., 2001**). Inclus dans le groupe des composés OP, le malathion, le parathion, le fenthion, le diazinon, le diméthoate, le dichlorvos, le dimefox, le chlorpyrifos, le paraoxon, le

soman, le sarin, le tabun, l'échothiophate, l'isofluorophate, le tribufos , le merphos et le trichlorfon (**Pena-Liopis, 2001; Kwong, 2002**).

Le fenthion est l'un des OP le plus utilisé largement sur un grand nombre de cultures contre les ravageurs dans plusieurs pays (**Krieger, 2001**). Il est considéré comme la méthode la plus efficace pour préserver les céréales (blé, sorgho et millet) (**Testud et Bougon , 2009**). Il a posé un danger sur la santé des animaux et des humains en raison de sa persistance dans les sols et les cultures (**WHO, 1996**).

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à étudier l'effet perturbateur du fenthion sur un modèle biologique les rats "Wistar" au niveau neurocomportementale, hémato-biochimique et biologique suite à une exposition orale répétée pendant 30 jours. Pour atteindre cet objectif, ce mémoire est divisé en deux parties:

- Une partie bibliographique dans laquelle seront rapportées certaines informations de base nécessaires pour la compréhension du travail expérimental.
- Une partie expérimentale expliquant le matériel utilisé et la méthodologie adoptée ainsi que la présentation des résultats et leur discussion.

A decorative frame with a thick black border. At each of the four corners, there is a small black square containing a white six-petaled floral motif. The text is centered within the frame.

Partie

Bibliographique

I Généralité sur les pesticides

I.1. Historique des pesticides

Les pesticides appelés aussi produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques sont des produits chimiques organiques ou minéraux constitués d'un ou de plusieurs substances actives et de composés supplémentaires comme les diluants ou adjuvants (**Tayade, 2013**). L'étymologie du mot pesticide provient de l'anglais « pest » qui signifie animal, insecte ou plante nuisible et du suffixe « cide » que l'on trouve dans le verbe latin « caedo, cadere » et qui signifie « tuer ». Ce terme de pesticide regroupe donc toutes les substances destinées à lutter contre les organismes jugés indésirables.

Avant la seconde Guerre Mondiale, les pesticides employés en agriculture étaient des dérivés de composés minéraux ou de plantes : arsenic, cuivre, zinc, manganèse, plomb, pyrèthre, roténone ou sulfate de nicotine (**Štajn et al., 1997**). Dès le XIXe siècle, l'essor de l'industrie chimique a conduit à l'apparition de très nombreuses molécules dites pesticides de synthèse (plus d'un millier ont été à ce jour homologuées) et à un accroissement notable de leurs usages industriels. De manière globale, au niveau mondial, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans entre 1945 et 1985. A cause de la croissance démographique, la nécessité d'accroître les rendements des cultures pour répondre aux besoins alimentaires accrus, ce qui incite à accroître l'utilisation des pesticides de toutes les catégories.

I.2. Classification des pesticides

I.2.1. Classement par cible

Les pesticides sont le plus souvent classés en fonction du ravageur visé (insecticides (insectes), acaricides (acariens), aphicides (pucerons), ovicides (œufs), larvicides (larves), herbicides (plantes indésirables), fongicides (champignons), molluscicides (mollusques), hélicides (escargots), rodenticides (rongeurs), taupicides (taupes), corvicides (oiseaux), termicides (termites), et les produits répulsifs (**Rousseau, 2007**).

I.2.2. Classement par groupe chimique

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides organophosphorés, de carbamates, de pyrèthrinoides ou encore de triazines. Parler de pesticides organochlorés ou organophosphorés permet de regrouper sous un même vocable des substances aux comportements et propriétés similaires (**Garcia et al., 2012**).

1.2.3. Classement par mode d'action

Un dernier type de classement des pesticides peut être opéré à partir du mode d'action du pesticide considéré sur l'organisme indésirable visé. Les modes d'action des pesticides sont ainsi très variés et évoluent au gré des innovations de l'industrie phytosanitaire (**Bonnefoy, 2013**).

Le classement par mode d'action des pesticides en herbicides, fongicides et insecticides sont bien illustré dans le tableau N°1. Ils représentent les principales familles de pesticides utilisées en agriculture fruitières et légumières.

Tableau 01. Classement des pesticides par mode d'action (**Bonnefoy, 2013**).

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

I.3. Répartition quantitative des pesticides dans le monde

Les quantités de pesticides utilisées dans le monde augmentent régulièrement depuis plus de soixante ans. Elles semblent diminuer dans certains pays d'Europe, mais à dose ou poids égal, les matières actives d'aujourd'hui sont généralement beaucoup plus efficaces que celles des décennies précédentes. Les molécules commercialisées évoluent, pour contourner les résistances (des insectes, champignons ou végétaux), et pour remplacer des produits

interdits en raison de leur toxicité, ou quand des molécules à priori intéressantes viennent en remplacer d'autres. Le marché mondial des pesticides s'élève à 26.1 milliards euros annuels, dont près d'un tiers pour l'Europe et environ 25 % pour l'Amérique du Nord ainsi que pour l'Asie.

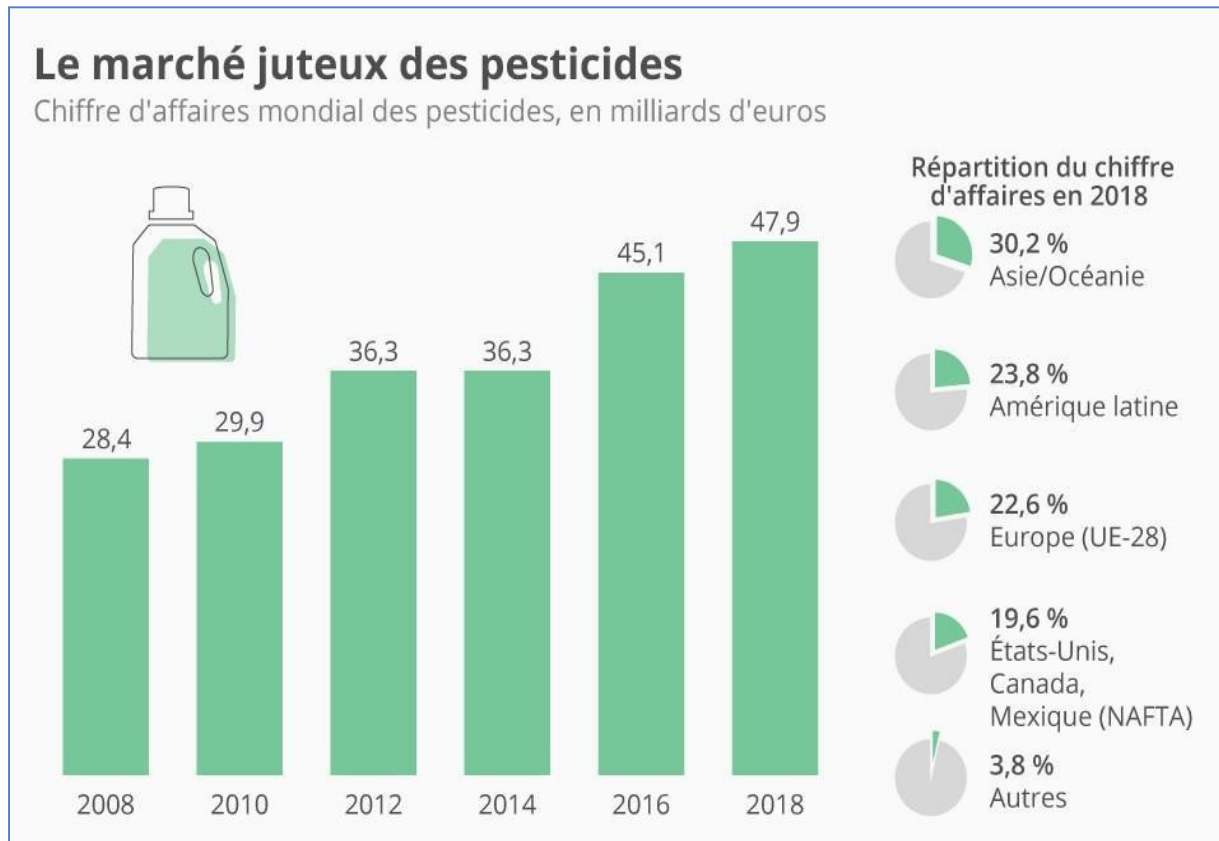


Figure01 : Quantité des pesticides vendus en 2018 dans le monde

(<https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region>)

En Algérie, nous avons réparti les pesticides utilisés par type de ravageurs ou de maladies ayant fait l'objet des divers traitements. Même si une diminution drastique est constatée dans le recours aux insecticides sur les 3 campagnes prospectées à travers le territoire national, ils restent néanmoins les plus utilisés, les fongicides viennent en seconde, les herbicides en troisième position et les divers en dernier (**Tableau02**).

Tableau 02 : Fréquences par type de pesticides utilisés durant les campagnes 2008,2009 et 2010 en Algérie (**BENADJAL K ,2012**).

| Pesticides | Campagne 2008 | Campagne 2009 | Campagne 2010 |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| insecticides | 23 | 28 | 39 |
| Insecticides biologique | 02 | 08 | 11 |
| Fongicides | 09 | 07 | 48 |
| Herbicides | 0 | 10 | 07 |
| Nématocides | 0 | 03 | 03 |
| Divers | 0 | 05 | 01 |
| Total | 34 | 81 | 109 |

I.4. Destinés des pesticides dans l'environnement

Les pesticides sont essentiellement libérés dans l'environnement sous l'effet d'activités anthropiques agricoles. Une fois dans l'environnement, certains groupes de pesticides se dégradent relativement rapidement, alors que d'autres qui persistent plus longtemps, peuvent s'y accumuler ou se transformer en contaminants. En plus de se disperser au niveau du sol par ruissellement ou percolation, les pesticides sont transportés par les précipitations et/ou par le vent. De ce fait, les pesticides ont été depuis près d'une cinquantaine d'années mis en évidence dans tous les compartiments environnementaux qui n'ont subi aucun traitement. Les pesticides et leurs dérivés pourraient être retrouvés dans les eaux de rivières, les nappes phréatiques, l'air, les eaux de pluie, mais aussi dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits d'origine animale. Plus de 2, 5 millions de tonnes de pesticides sont appliquées chaque année sur les cultures dans le monde, dont 0,3%-0.5% seulement sont réellement efficaces sur les organismes cibles, et 99,5% de ces substances polluent directement l'environnement (**Yekeen et al., 2016**).

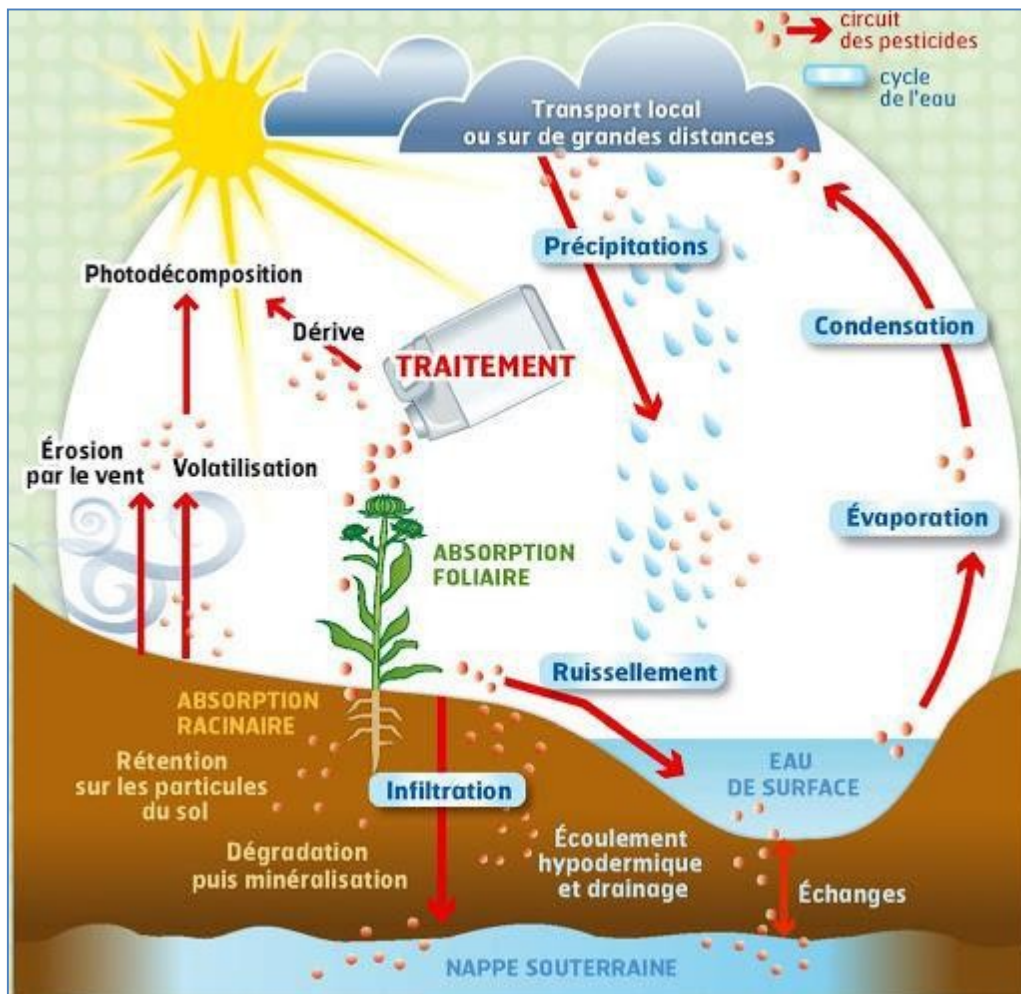


Figure 2 : Différents modes de contamination de l'environnement par les pesticides
 (<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impacts-1,6,319215344.html>)

I.5. Modes d'expositions aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale (**Fagot et Larrat, 2002**).

.5.1. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides. L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (CPP, 2002).

1.5.2. Exposition non professionnelle

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation. Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau (CPP, 2002 ; Commission of the European Communities, 2007).

1.5.3. Exposition de l'enfant

L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, in vitro via le placenta suite à l'exposition de la mère (Saunders et al., 2004), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou habiter dans une zone agricole) ou via le lait maternel (WHO, 2004; Jurewicz et al., 2006) et l'alimentation (CEC, 2002), soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés. Il est à noter que l'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (Lu et al., 2006).

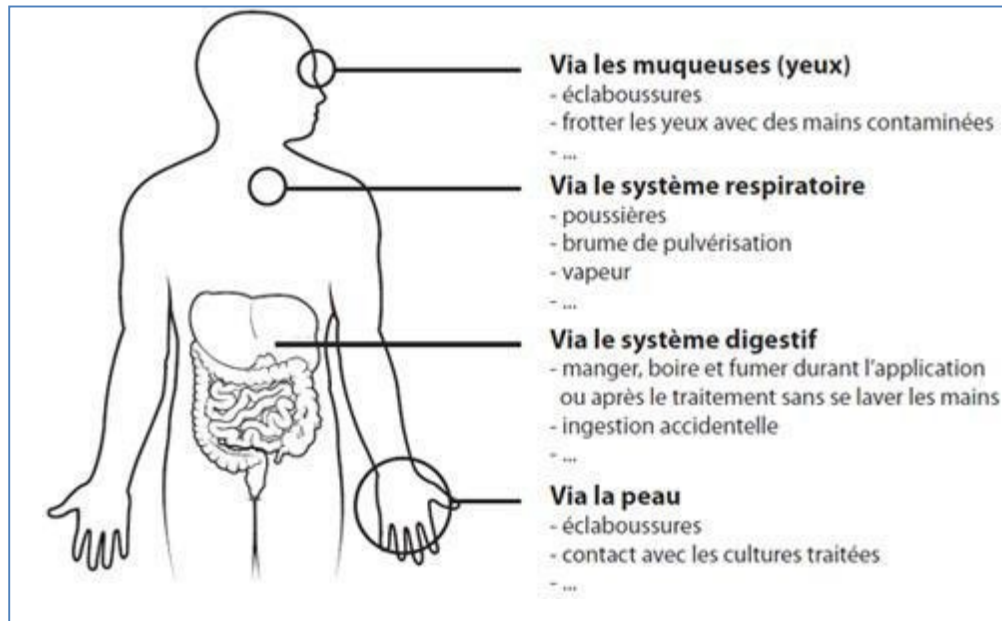


Figure 03 : Les principales voies d'exposition aux pesticides

(<https://www.crphyto.be/agriculteurs/bonnes-pratiques/3-bonnes-pratiques-pendant-la-preparation-du-traitement>)

I.6. Qui est plus particulièrement exposé aux pesticides ?

• Les enfants

Plusieurs études concluent que les enfants sont plus vulnérables aux pesticides que les adultes, en effet les enfants sont susceptibles d'être exposés de façon plus importante aux pesticides que les adultes en raison des caractéristiques propres de leur physiologie, et absorbent d'avantages de pesticides par kilogramme de poids corporel, de plus leur comportement exploratoire les porte à voir, toucher sentir et parfois même goûter tout ce qui leur tombe des mains.

• Les agriculteurs

Les agriculteurs utilisent parfois des doses largement supérieures à ce qui était autrefois nécessaire. Certains produits sont normalement interdits, mais utilisés par dérogation. Les produits en cause sont par ordre d'importance, les fongicides (32 % des cas), les insecticides (30 %) et les herbicides (19 % des cas). 13% des agriculteurs recensés dans une banque de données spécialisée indiquent avoir été hospitalisés après une utilisation de pesticides et 27% d'entre eux ont dû avoir un arrêt de travail. L'OMS estime à 1 000 000 le nombre d'empoisonnements dans le monde et à 20 000 les décès qui s'en suivent. En septembre Partie Bibliographique 34 Impact cellulaire de Lambda-cyhalothrine chez les rats Wistar et le rôle cytoprotecteur d'une plante médicinale.

2001, environ 500 paysans qui travaillaient dans des champs de coton, en Inde, sont morts suite à une forte exposition aux pesticides et à une mauvaise protection (**Ahmad et al., 2008**).

• Les citoyens

Multiplés études rétrospectives ont montré que les personnes qui habitent à proximité de vergers, traités ont un taux élevé de pesticides dans leurs urines, alors qu'ils ne sont pas allés sur les zones agricoles et n'ont pas été en contact avec les fruits traités (**Nathalie, 2010**). On peut donc en conclure que la contamination s'est effectuée par l'air, via les poumons, et/ou la peau. Sachant que les pesticides circulent dans l'atmosphère, quelle que soit la zone de résidence, il est impossible de s'y soustraire. Ainsi, par la respiration les pesticides en suspension dans l'air pénètrent dans les poumons. Même si on ne sait pas encore évaluer la part des pesticides inhalés par chacun, la présence chronique de faibles doses dans l'atmosphère concerne tout le monde (**Baldi et Lebailly, 2007**).

• Les femmes enceintes et leur foetus

Certaines études soulèvent la possibilité qu'il y a un lien entre l'exposition des femmes enceintes, et parfois de leurs conjoints à certains pesticides d'usage courant et la survenue d'anomalies congénitales ou l'augmentation du nombre de mort-nés. Des récentes études ont montré qu'on peut trouver des résidus de certains pesticides organochlorés dans le sperme d'utilisateur professionnel, ce qui pourrait augmenter de façon significative l'indice d'avortement spontané chez leur conjointe.

I. 7. Les organophosphorés

I. 7.1. Définition

Les insecticides organophosphorés (OP) sont des composés dans lequel un atome de phosphore est lié à une molécule qui contient du carbone et de l'hydrogène, ils appartiennent à la famille chimique des anticholinestérasiques (**Damien et al., 2010**).

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois million d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (**Worek et al., 2005 ; Eddleston et al., 2008**).

I. 7.2. Structure et Propriétés physicochimiques d'organophosphorés

Les OP représentent le groupe le plus largement utilisé. Plus de 100 composés actifs sont connus et utilisés dans plusieurs pays (**Kaloyanova et ElBatawi, 1991**). Plusieurs composés OP ont une activité à la fois insecticide et acaricide. Certains possèdent une action herbicide ou fongicide (**Matolcsy et al., 1988**). Ils ont presque tous la formule suivante (**fig 04**).

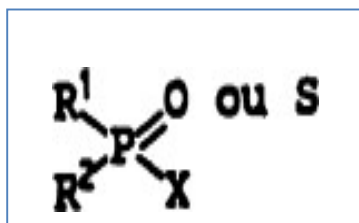


Figure.04 : Structure générale des organophosphorés

R1 et R2 sont des radicaux ALKOxy ou amino. X est un groupement complexe hydrolysable, soit aliphatique, aromatique ou hétérocyclique. C'est l'hydrolyse du groupement X suivie de la phosphorylation de l'enzyme cholinestérase qui est responsable de l'action toxique des OP (**Hassall, 1982**).

I. 7.3. Mécanisme d'action des organophosphorés

I. 7.3.1. Activation

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme (**Hayes 1982**), la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques.

I. 7.3.2. Action sur la synapse cholinergique : inhibition des cholinestérases :

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases que ce soient les acétylcholinestérases du système nerveux central, des muscles et des globules rouges ou les pseudo cholinestérases du système nerveux central et plasmatique. Même si une faible quantité franchit la barrière hémato-encéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité cholinestérasique (**blanchet et al.,1991**). Il s'agit d'une véritable lésion biochimique puisque les OP viennent occuper en le phosphorylant le site estérasique de l'enzyme, s'opposant ainsi à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. Soixante-quinze grammes d'acétylcholine sont normalement hydrolysables en une heure par 1 mg d'enzyme (**Bismuth 1993**). La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'OP est très lente, mais peut être accélérée par un réactivateur des cholinestérases ou oxime qui fait partie du traitement actuel de l'intoxication. Dans un deuxième temps, la phosphorylation devient irréversible par déalkylation (**Fleisher ; harris 1965**), c'est le phénomène « d'aging » ou vieillissement de l'enzyme qui d'une part n'est plus fonctionnelle et qui d'autre part, n'est pas réactivable. Dans ce cas, c'est la synthèse de nouvelles cholinestérases qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Cette difficulté, voire impossibilité de réactivation des

cholinestérases différencie les intoxications par OP de celles par les carbamates au cours desquelles les cholinestérases sont spontanément et rapidement réactivées.

I.7.3.3. Effets sur d'autres systèmes enzymatiques

Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la neuropathy target esterase (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques. Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie postintervallaire (**Moretto et Lotti, 1986**).

I.7.4. Toxicité des organophosphorés

I. 7.4.1. Intoxications aiguës

➤ Effets muscariniques

Ils résultent de la stimulation du système parasympathique (muscle cardiaque, lisse, cellules sécrétoires); apparaissent habituellement les premiers:

- Crampes abdominales, nausées, vomissements et diarrhées.
- Sensation de constriction thoracique, laryngospasme, bronchospasme, hypersécrétion bronchique, dyspnée et wheezing. Un œdème pulmonaire est fréquent.
- Vision trouble, céphalées, myosis.
- Salivation, sudation, larmoiement, incontinence vésicale et rectale.
- Bradycardie et hypotension.

➤ Effets nicotiniques

Ils résultent de la stimulation du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire:

- Fibrillation musculaire, en suite faiblesse musculaire et ataxie.
- En cas d'intoxication sévère peut survenir une paralysie des muscles respiratoires; qui en association avec les effets muscariniques représente une cause fréquente de décès par insuffisance respiratoire.

I.7.4.2. Intoxications chroniques

Chez les hommes, les effets à long termes sont discutés, notamment autour de l'exposition chronique des professionnels, chez qui certains auteurs aurait notés des troubles neuropsychiques (asthénie, céphalées, baisse de l'attention et de mémoire ...) (**Damien et al ., 2010**).

Certains pesticides organophosphorés sont capables de se lier d'une façon spécifique à des protéines au niveau du cerveaux et du thymus. Ces propriétés pourraient être à l'origine de leurs effets neurotoxiques et immunotoxiques à long terme (**Carter et al ., 2007**).

L'exposition répétée à certains esters OP peut avoir un effet cumulatif. Quand cette inhibition atteint un certain degré des symptômes similaires à ceux de l'intoxication aigue apparaissent.

Autres manifestations:

- o Modification du tracé électro-myo-graphique (EMG), réduction de la vitesse de conduction motrice.

- o Anxiété, troubles comportementaux, anomalie à l'EEG.(**Testtud et Grillet, 2007**).

I. 7.4.3. Toxicocinétique : le système ADME

a. Absorption

Après une revue des caractéristiques toxicologiques de différents OP, les OP semblent être absorbés facilement par toutes les voies, notamment la voie cutanée en milieu professionnel, mais aussi digestive, respiratoire (aérosols, poussières) et oculaire.

La transformation rapide ne permet pas vraiment de quantifier de l'absorption, surtout avec la variabilité des molécules ; les données d'excrétion indiquent qu'au moins 85% d'une dose orale sont absorbés pour le dichlorvos, et 30% pour le parathion par exemple. Bien que peu étudiée, l'absorption par inhalation serait aussi rapide et importante. (**Damien et al., 2010**).

b. Distribution

Après l'absorption, les OP sont transportés par le sang vers les tissus. Les demi-vies plasmatiques des OP sont courtes (10 minutes pour le dichlorvos) et par conséquent les OP s'accumulent peu dans les tissus. Toutefois, lors de nombreuses études, des concentrations importantes ont été retrouvées en particulier dans le cœur et la rate, mais aussi dans le sang,

les urines, le cerveau, le foie et les reins. Des OP ont aussi été retrouvés dans les tissus graisseux (parathion, diazinon, fénitrothion), avec un passage transplacentaire rapporté chez le rat et le mouton. La contamination du lait maternel a été montrée (données ATSDR), avec un échantillon testé sur 10 contenant du chlorfenvinphos.

Enfin, les données indiquent que les OP peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction. **(Damien et al., 2010)**.

c. Métabolisme

Les OP sont transformés dans le foie, par différentes voies hépatiques. Ils sont ensuite détoxifiés par hydrolyse enzymatique, en donnant alors des métabolites spécifiques à chaque OP, mais aussi en grande partie des alkylphosphates, métabolites communs à de très nombreux OP **(Damien et al., 2010)**.

d. Elimination

Les métabolites des OP sont éliminés très largement dans les urines (à plus de 50%), de façon rapide, mais aussi dans les fécès et par l'air expiré pour les OP et leurs métabolites plus volatils.

Ainsi, après ingestion, 30 à 40% du parathion est éliminé en 24h. Après absorption cutanée, l'excrétion est plus lente (10% en 5 jours). Comme on l'a vu, il s'accumule dans les graisses.

Le dichlorvos, lui est un exemple d'OP plus volatil, éliminé totalement de l'organisme (en 10 jours). L'élimination du [32P]-dichlorvos dans l'urine se fait sous forme de diméthylphosphate (50-85%) et quelques autres alkylphosphates ; le[14C]-dichlorvos et le [36Cl]-dichlorvos sont éliminés dans l'air expiré sous forme de CO₂ et aussi dans l'urine. **(Damien et al., 2010)**.

I.7.5. Le Fenthion

a. Définition

Le fenthion est un insecticide organo-phosphoré à effet rémanent mis au point par **schrader (1960)** ; il a fait ses preuves dans la lutte contre les moustiques anophèles vecteurs du paludisme. Des études préliminaires entreprises sous les auspices sue différent types de surfaces ; ces mêmes travaux ont permis de constater Au Nigéria que quelques-uns des

occupants des habitants ainsi traité présentait une nette diminution d'activité de la cholinestérase du sang complet (**Elliott & Barnes**).

b. Caractéristiques physico-chimique

À l'état pur, le fenthion se présente sous la forme d'un liquide incolore et presque inodore, dont le point d'ébullition se situe à 87 °C à 0.01 mmHg. Le produit technique, pur à 95-98 %, est un liquide huileux brun caractérisé par une légère odeur d'ail.

➤ **Solubilité**

Le fenthion est soluble dans l'eau à 20 °C, à raison de 54-56 ppm, et aisément soluble dans la plupart des matériaux organiques et des huiles glycéridiques.

➤ **Stabilité**

Le fenthion est stable jusqu'à 160 °C et résiste à la lumière et à l'hydrolyse alcaline.

➤ **Pression de vapeur (volatilité)**

4 x 10⁻⁵ mmHg à 20 °C. La pression de vapeur du fenthion est faible, mais ce composé est hautement volatile.

c. Etude toxicologie

➤ **Toxicité aiguë**

- Rat, DL50, voie orale : environ 250 mg/kg p.c. (**FAO 2004**), 140-615 mg/kg p.c. (**APVMA 2012a**).

- Souris, DL50, voie orale : 150-290 mg/kg p.c. (**APVMA 2012a**).

- Rat, DL50, voie cutanée : environ 586 mg/kg p.c. (mâles) / environ 800 mg/kg p.c (femelles) (**FAO 2004**); 325-> 5 000 mg/kg (**APVMA 2012a**).

- Souris, DL50, voie cutanée : 500-2 000 mg/kg p.c. (**APVMA 2012a**).

- Rat, CL50, inhalation : environ 507 mg/m³ (mâles) / environ 454 mg/m³ (femelles) (poudre, exposition pendant 4 h) (**FAO 2004**)

- Lapin, irritations cutanée et oculaire : non-irritant (**FAO 2004, APVMA 2012**).

- Cobaye, sensibilisation cutanée : non-sensibilisant (**FAO 2004, APVMA 2012**).

Les toxicités aiguës par voies orale et intrapéritonéale de l'analogue oxygéné du fenthion et de ses dérivés sulfoxydes et sulfones, que l'on pense être les principaux métabolites actifs, étaient de 5 à 10 fois supérieures à celles du fenthion (**APVMA 2012**).

Le fenthion potentialisait la toxicité aiguë des malathion, dioxathion et coumaphos chez le rat, et des malathion et coumaphos mais pas du dioxathion chez le chien (**APVMA 2012**).

➤ **Toxicité chronique**

-Effet critique : effet anticholinestérasique (**UE 2002**).

-Voie orale, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 0,1 mg/kg p.c./j, 1 an, chien (**UE 2002**).

-Voie cutanée, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 0,1 mg/kg p.c./j, 21 jours, lapin (**UE 2002**).

-Inhalation, DSENO, valeur pertinente la plus faible : 1 mg/ m³/j, 21 jours, rat (**UE 2002**).

II. Le comportement animal

II.1. Définition

Le comportement est le résultat final mesurable de facteurs externes ou stimuli. De nombreux facteurs peuvent donner lieu à la variabilité expérimentale, et il est importante la source de la variabilité est comprise afin qu'elle puisse être évitée, réduite, contrôlée ou utilisée. Par exemple, même si animaux d'une souche spécifique sont utilisés, la variabilité peut se produire dans les lots d'animaux, entre les lots de le même fournisseur et entre les animaux de différents fournisseurs (**Hayakawa et coll., 1980; Festing, 1993; Matsuo et al., 2010**). La variabilité entre les lots peut être un résultat de la variabilité dans le temps due à des facteurs génétiques ou à la variabilité entre les conditions de laboratoire (**Crabbe et al., 1999**). En tant que conséquence, la répétabilité appropriée des résultats peut être difficile à atteindre. Une façon de réduire la variabilité génétique est d'utiliser des animaux de race. Cependant, ce n'est pas toujours

II. 2.Troubles comportementaux chez le rat

Bien qu'ils aient souvent mauvaise presse, les rats sont de formidables compagnons au quotidien. Curieux, intelligents et espiègles, ils séduiront aussi bien les plus petits que les plus grands au sein d'une famille. Pourtant, ils ne sont pas à l'abri des troubles du comportement.

L'agressivité : Il s'agit du trouble du comportement le plus souvent remarqué chez les propriétaires de rats domestiques. Même si c'est un animal sociable, il peut lui arriver de mordre sans raison apparente, ou encore de vous menacer : poil ébouriffé, feulements, claquement de dents ou encore battements de queue en sont les signes principaux.

Si votre compagnon se jette littéralement sur vous pour vous agresser, c'est qu'il est mal dans sa peau.

La peur : Il prend ses pattes à son cou et se cache automatiquement dans le moindre recoin ? Alors votre rat, bien qu'il soit "domestiqué", doit ressentir de la peur. La fuite et l'hypervigilance traduisent un mal-être profond chez votre petite boule de poils. Ce sentiment négatif se manifeste également à travers des urines ou des déjections systématiques, que votre ami produit lorsqu'il est manipulé par exemple.

La perte d'appétit : Un rat de compagnie qui se porte bien ne crache pas sur la nourriture que vous lui apportez, au contraire. Si votre protégé – lequel est, rappelons-le, omnivore –, refuse de s'alimenter du jour au lendemain, il s'agit peut-être d'un trouble du comportement. Boudier son assiette n'est pas un acte anodin.

L'inhibition : Ce rongeur est connu pour être curieux et actif. S'il ne se déplace quasiment pas, voire pas du tout, cela indique un trouble du comportement qu'il est essentiel de comprendre pour le bien-être de l'animal. De simples allers-retours entre la gamelle et la zone de sieste, ou une immobilisation de longue durée doivent vous alerter.

L'automutilation : Il convient de réagir rapidement en cas d'automutilation. Un rat domestique qui arrache ses poils sans raison, souffre généralement de détresse psychologique.

II. 3. Les causes possibles des troubles du comportement chez le rat

L'anxiété : Les sources de stress sont multiples pour un animal tel que le rat. Un changement soudain ou un traumatisme violent peuvent déclencher un état anxieux.

Nouvel environnement, perte ou arrivée d'un compagnon, mauvais traitement, solitude, non-respect du sommeil sont autant de facteurs à ne pas prendre à la légère. Il convient de prendre le temps d'analyser l'élément perturbateur pour agir en conséquence.

L'ennui : Le rat a besoin de stimulations physique et mentale au quotidien. Si ses besoins sont négligés, il risque de mourir d'ennui très rapidement. Il se met alors à attaquer les barreaux de sa cage, à s'automutiler ou encore à se laisser aller complètement.

Ce rongeur amical et joueur réclame de la compagnie et des activités. Pour lui éviter ce tourment, pensez à agrandir la famille en adoptant un autre rat ; mais également à le divertir tous les jours à travers des jeux variés

La dépression : Les humains ne sont pas les seuls à être victimes de dépression. Nos petits compagnons à 4 pattes éprouvent ce sentiment désagréable quand ils ne jouissent pas d'un environnement propice à leur épanouissement ou qu'ils s'ennuient.

Un état dépressif engendre des troubles inquiétants.

Le manque de socialisation : En plus de se sentir bien dans son corps, un rat doit se sentir bien dans sa tête. Pour cela, une socialisation de qualité dès son plus jeune âge se révèle nécessaire. Il est recommandé de favoriser les interactions positives, telles que les caresses, les jeux, les appels et les contacts sans force ni brutalité. En tant que propriétaire, vous devez vous investir quotidiennement dans votre relation pour créer un lien unique avec votre rongeur et le mettre en confiance.

Puisque cette créature n'est pas faite pour vivre seule au risque d'observer des manières étranges, il ne faut pas la priver de contacts avec ses congénères. Le manque de socialisation empêche le rat de s'intégrer correctement à un groupe. L'animal est susceptible de présenter des déficits d'identification à son espèce et de ne pas adopter les conduites sociales d'usage.

Le condamner à vivre seul entraîne des troubles du comportement, tels que **la dépression et l'anxiété**.

Le vieillissement : Malheureusement, le temps n'épargne pas nos fidèles acolytes. Avec l'âge, il est possible que le rat adopte une attitude étrange, voire problématique. Le vieillissement est parfois synonyme de changements physiques et cognitifs : diminution des interactions sociales, absence de toilettage, perte partielle ou totale de capacités sensorielles, augmentation du stress, troubles de l'humeur... La liste est longue.

Cette altération potentielle du comportement ne doit pas vous empêcher de continuer à l'aimer de tout votre cœur, et de l'aider à profiter de ses vieux jours.

II. 4. Bases moléculaires du comportement

D'un point de vue phylogénique, l'information sensorielle est la base même du comportement ; elle inclut des stimuli physiques (communications visuelle, tactile, sonore) et chimiques (phéromones) dont la production est le plus souvent orchestrée par les hormones sexuelles : au cours de la vie, les perceptions sensorielles diffèrent selon l'âge, le sexe et l'état physiologique (ex : grossesse). L'information sensorielle est intégrée au niveau du système nerveux où certaines cellules agissent comme « récepteurs sensoriels » capables de coder les messages sensoriels via la libération de neuromédiateurs chimiques (**neuropeptides**), tandis que d'autres, en particulier au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire, ont acquis des capacités endocrines qui gouvernent les sécrétions hormonales d'organes périphériques constituant le « système endocrinien ». A cela s'ajoute l'action de glandes annexes dont les produits de sécrétions participent au maintien de l'intégrité des organes sensoriels, mais également à la transmission et à l'intégration du signal sensoriel. C'est ainsi que la salive intervient dans les perceptions olfacto-gustatives des aliments. La morphogenèse et les sécrétions de ces glandes annexes sont aussi sous contrôle du système neuroendocrinien et font aussi l'objet d'un dimorphisme sexuel.

L'homéostasie neuroendocrinienne qui en résulte conditionne la mise en place des grandes fonctions au cours de la croissance et du développement, ainsi que l'intégration centrale des informations sensorielles en assurant un bon comportement. On conçoit alors que des substances environnementales ou alimentaires classées comme « perturbateurs endocriniens » puissent altérer

simultanément le développement et le comportement en exerçant des effets singuliers sur des cibles hormono-régulées associées.

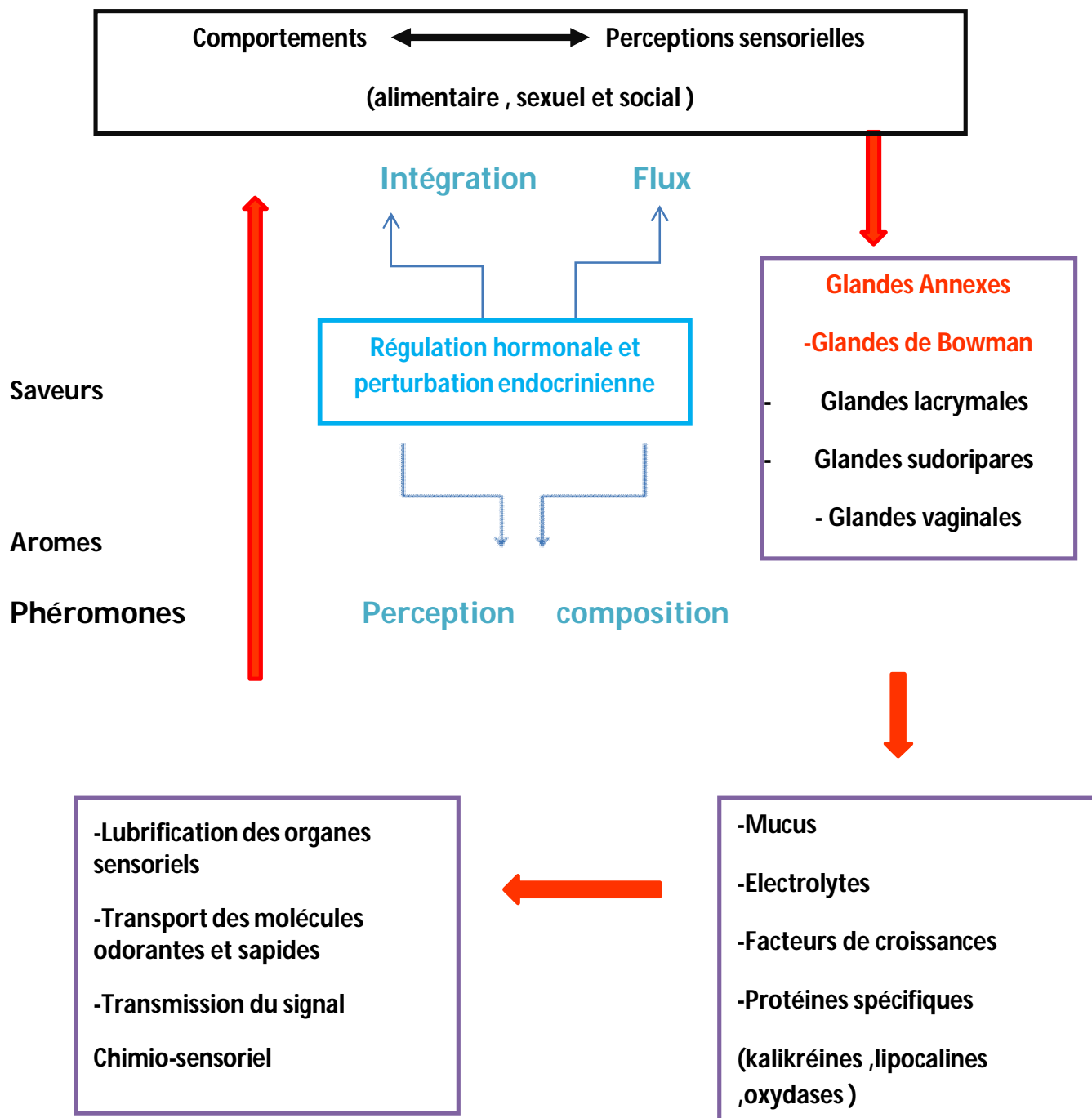


Figure 5 : Régulation endocrine des glandes annexes impliquées dans les perceptions sensorielles et le comportement : Les glandes annexes participent à l’acquisition des perceptions sensorielles et à l’intégration de l’information par le Système Nerveux Central. Sous contrôle hormonal, elles sont des cibles de perturbateurs endocriniens, lesquels peuvent affecter leur développement, mais aussi leurs sécrétions (ex : composition et flux salivaire).

II. 5. Effets neurologiques et comportementaux des pesticides

Est en contact avec de nombreux composés qui peuvent interagir entre eux et l'effet de synergie peut être. Actuellement, la majorité des insecticides présents sur le marché sont des neurotoxiques et une exposition chronique à certains de ces composés peut conduire à l'apparition de troubles neurologiques (**Burns et al., 2013**). Le développement du système nerveux est sensible aux toxines présentes dans l'environnement. L'exposition durant les stades précoces (in utero, chez le nourrisson et l'enfant) peut conduire à l'apparition de certaines pathologies comme l'autisme, la dyslexie, un retard mental, une perte de la concentration, une hyperactivité (**Hass, 2006**). L'exposition prénatale aux organophosphorés induirait un retard de développement neuronal chez le nourrisson. De plus, une enzyme (paraoxonase 1) impliquée dans le métabolisme de ces pesticides serait un facteur de risque important dans l'apparition de ces troubles neurologiques (**Engel et al., 2011**). Une autre étude épidémiologique suggère un lien possible entre l'exposition (in utero) aux organophosphorés en particulier le malathion et une réduction de la durée de la gestation (**Eskenazi et al., 2004**).

Rauh et ses collaborateurs suggèrent que l'exposition au chlorpyrifos (insecticide organophosphoré) durant la période prénatale pourrait induire un déficit intellectuel et une perturbation de la mémoire de travail chez des enfants âgés de 7 ans (**Rauh et al., 2011**). L'exposition prénatal au DDT peut également perturber les fonctions cognitives en particulier chez les filles âgées de 4 ans (**Ribas-Fito et al., 2006**). Chez l'adulte l'exposition chronique aux pesticides peut également conduire à des désordres neurologiques en particulier des troubles neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer (**Parron et al., 2011; Thany et al., 2013**). Une étude menée en France (Bordeaux) met en évidence des effets neuropsychologiques chez des ouvriers viticoles exposés de manière chronique à des faibles doses de pesticides (**Baldi et al., 2001**).

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association probable entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides en particulier avec la roténone, la dieldrine et le paraquat (**Tanner et al., 2011; Freire et Koifman, 2012; Weisskopf et al., 2010**). Par exemple, une étude menée sur une population de l'est du Texas a mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides organiques comme la roténone et le risque de développer la maladie de Parkinson (**Dhillon et al., 2008**). Une autre étude a mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides et le développement de la dépression chez des agriculteurs et leurs épouses dans le Colorado (**Stallones et Beseler, 2002**).

Par conséquent, ces études suggèrent une perturbation du système nerveux central en particulier après une exposition aux organophosphorés pouvant conduire au suicide chez ces individus. L'exposition aux pesticides peut donc conduire à des effets néfastes sur la santé humaine. Cependant, il reste difficile de déterminer l'impact de chaque pesticide car l'homme à l'origine de l'effet indésirable.

De plus, il est difficile de quantifier une exposition aux pesticides chez l'homme (produits utilisés, temps d'exposition, chronique ou aiguë) et les études épidémiologiques sont réalisées dans différents types d'environnement.

A decorative frame consisting of a thick black border with a white asterisk in each of the four corners. The asterisks are stylized with six points.

Partie pratique

1. 1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Matériels

1.1. 1. Matériel animal

Le matériel biologique de base dans notre étude est le rat blanc mal *Rattus rattus* de la souche Wistar au nombre de 14 rats, provenant de l'institut Pasteur d'Alger âgés de 06 à 08 semaines pesant environ 220-260g.. Ces rongeurs sont des mammifères nocturnes, Il possède une large tête, de petites oreilles, des yeux rouges globuleux et une longue queue, Largement utilisés dans divers domaines de la recherche expérimentale.



Figure 05: Les animaux de l'expérimentation (photo personnel)

1.1.2. Pesticide

Le pesticide utilisé dans notre travail est le Fenthion [O,O-diméthyl-0 (4 methylmercapto) -3-methylphenylthio-phosphate] est l'un des organophosphorés le plus utilisé largement sur un grand nombre de culture contre les ravageurs dans plusieurs pays (**Krieger, 2001**), il inhibe l'acétylcholinestérase (**Testud et Bougon , 2009**).

Dans ce travail, nous avons utilisé le Fenthion fabrique de Bayer Crop science (Lebaycid, 550g/L fenthion, East Hawthorn, Australia), Pour l'évaluation des paramètres biologiques nous avons utilisé des produits et des réactifs majoritairement provenant de sigma, Germany et Biochem, France .

1.2. Méthodes

1.2.1. Entretien des animaux

Les rats ont été répartis en deux lots à raison de sept (07) rats par lot. Ils ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours dans l'animalerie de département de la biologie, La température ambiante est de 25°C et une photopériode naturelle 12/12H. Les rats sont élevés dans des cages en plastiques et ont un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons d'une capacité de 250ml remplis d'eau, ces derniers sont tapissées d'une couche de litière renouvelés quotidiennement avant le début de l'observation. Les animaux ont été nourris par l'aliment de bataille.

1.2.2. Choix de la dose et répartition des animaux

Dans cette étude, nous avons utilisé un pesticide (Le Fenthion) à une faible dose de 1mg/kg/j, il est administré chroniquement par voie orale chaque jour pendant 30 jours successives. Le choix de ces doses est basé sur des études réalisées sur l'exploration de plusieurs doses.

Ainsi, les 02 lots sont répartis comme suit:

- Le 1^{er} groupe de rats a reçu par gavage de l'huile de maïs (1.5 ml/jour). Il s'agit du **groupe Témoins (T)**.
- Le 2^{ème} groupe de rats a reçu par gavage une solution du Fenthion dans l'huile de maïs à raison de 1 mg/kg/jour de poids corporel (DL₅₀/100). Il s'agit du **groupe F**

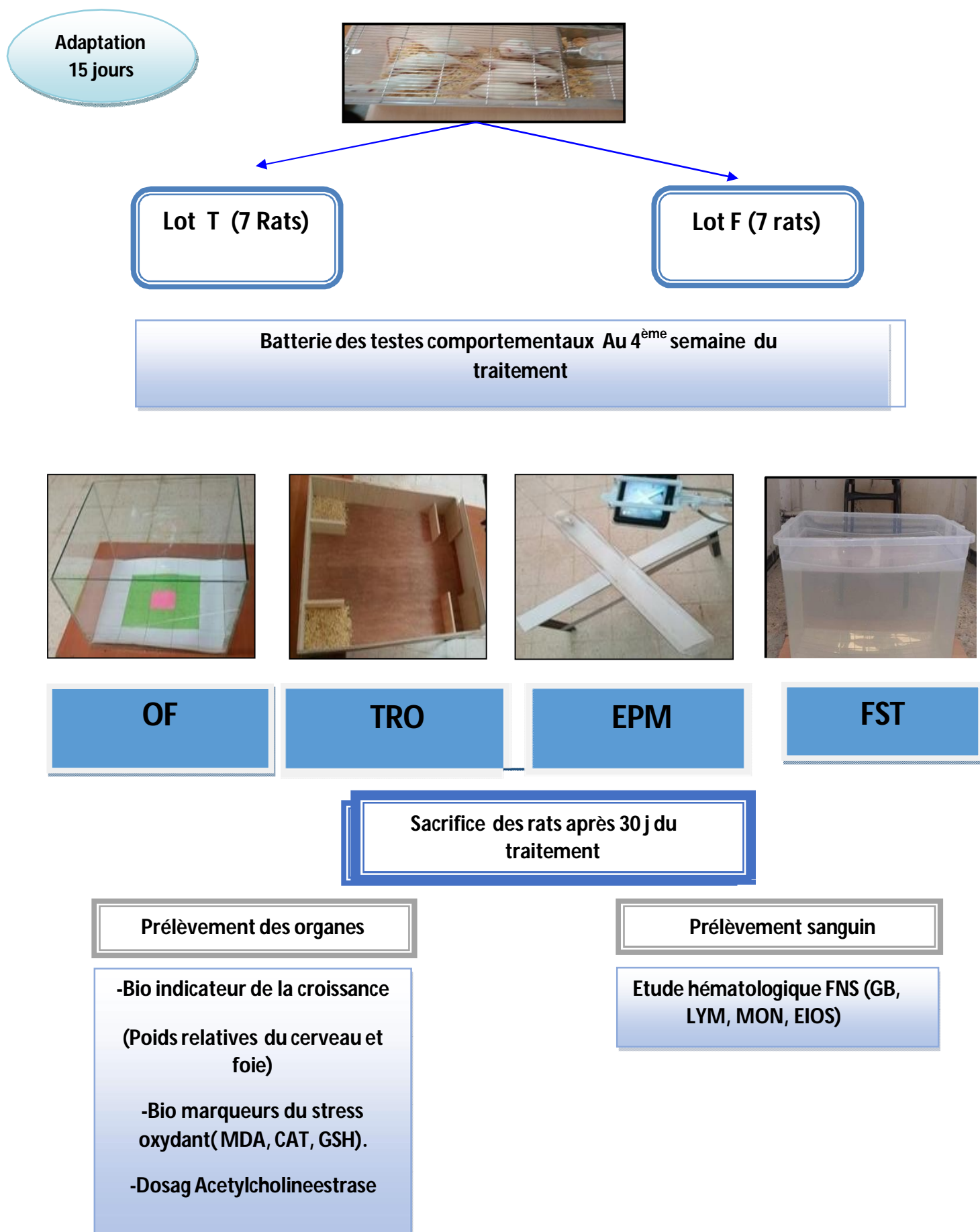


Figure 07 : illustration schématique de l'expérimentation

1.2.3. Etude comportementale

1.2.3.1. Teste de labyrinthe en croix surélevé (Elevated Place Maze)

L'EPM est un test largement étudié pour mettre en évidence les propriétés anxiolytiques ou anxiogènes des composés pharmacologiques. Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé ayant la forme d'une croix avec deux bras ouverts (50×10 cm) et deux bras fermés ($50 \times 10 \times 45$ cm). L'appareil se situe à une hauteur de 50 cm au-dessus du sol (Patin et al., 2005). Chaque rat est placé individuellement au centre de l'EPM dirigé vers un des bras ouverts et son comportement en exploration libre est enregistré et examiné pendant 5 min. Une visite était comptabilisée lorsque le rat avait les quatre pattes dans un bras (figure 08). Le temps passé et le nombre d'entrée dans les bras ouverts et fermés sont mesurés. L'expérience exploite le conflit, chez les rongeurs, entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement. Les bras fermés représentent une sécurité, alors que les bras ouverts offrent une valeur exploratoire.

Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres par rapport aux espaces ouverts et éclairés. Ainsi, l'anxiété comportementale est mesurée par le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. A la fin de chaque session, l'animal est retourné à sa cage et le dispositif est essuyé avec une solution alcoolique. Les variables mesurées sont : temps passé au centre, temps passé au bras ouverts, temps passé au partie distale et proximale du bras ouvert, nombre d'entrée au bras ouvert, temps passé au bras fermé, temps passé au partie distale et proximale du bras fermé, nombre d'entrée au bras fermé, nombre redressement.



**Figure 08 : Dispositif utilisé dans Elevated Place Maze
(Photo personnel)**

1.2.3.2 Test des champs ouverts (Open Field)

Le test de l'OF, initialement décrit par Hall (1934), a été développé dans le but de mesurer des différences de réactivités émotionnelles chez les rongeurs. L'OF permet donc d'évaluer les comportements ambulatoires ainsi que la néophobie environnementale des rats. Brièvement, l'OF est une unité en plexiglas (70 cm × 70 cm × 40 cm) dont le plancher est divisé en zones centrale et périphérique (**figure 09**).

Chaque rat est placé individuellement au centre du compartiment et laissé pendant 5 min d'exploration (**Sáenz et al., 2006**).-Un animal anxieux au rat en dace à préférer la zone périphérique tout en évitant l'entrée dans la zone centrale. Chaque session est filmé, La distance totale parcourue, Le nombre de redressements, Le temps passé dans la zone centrale et périphérique et le temps d'immobilité sont mesurés. Le dispositif est essuyé après chaque session avec une solution alcoolique pour palier aux effets polarisants dus aux odeurs laissées par le rat précédent



.Figure 09 : Dispositif utilisé dans l'Open Field (photo personnel)

1.2.3.3. Test de reconnaissance olfactif

Ce test nous permet d'évaluer la capacité des individus à reconnaître et à s'orienter vers les odeurs familières. Ils sont effectués dans un labyrinthe en T constitué d'une branche centrale (branche de départ) et de deux branches latérales fermées par des enceintes expérimentales. Ces dernières sont munies des portes amovibles et perforées permettant la diffusion des molécules odorantes. Les rats sont soumis à l'odeur provenant d'une enceinte.

de sciure propre et l'autre côté contient aussi la sciure nid (sciure propre x sciures nid) le rat reste dans labyrinthe 05min et entre chaque passage le dispositif sera nettoyé à l'alcool. Deux paramètres sont pris en compte : on a le temps de latence qui est le temps nécessaire avant d'effectuer le 1^{er} choix et on a le temps passé dans chaque type de sciures (**Dorbani et al, 2014**).



Figure 10 : Dispositif utilisé dans Test de reconnaissance olfactif (photo personnelle)

1.2.3.4. Teste de Nage forcée (Forced Swimming test)

Le FST ou (Forced swimming test), est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (**Porsolt et al., 1977**). Ce modèle animal, utilisé aussi bien chez le rat que chez la souris, présente cependant des différences de procédure selon l'espèce utilisée.

Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de 40 cm de haut sur 30 cm de large. Ces dimensions permettent de s'assurer que le rat ne pourra pas s'enfuir en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau à 25 C°. La hauteur de l'eau atteint 35 cm, pour s'assurer que le rat ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager (**Figure11**). Après une phase d'activité vigoureuse (temps d'adaptation), l'animal contrôle cesse de nager et se fige, adoptant un comportement de désespoir. On considère que l'animal est immobile lorsqu'il flotte en position horizontale et ne réalise que des mouvements de faible amplitude, suffisant à maintenir sa tête hors de l'eau.

Le FST se déroule chez le rat en deux phases, le pré-test (FST1) et le test (FST2), séparées par un intervalle de 24 heures au cours duquel le traitement est administré. Lors du pré-test, le rat est placé pendant 15 minutes dans l'aquarium rempli d'eau dont il ne peut s'échapper. A la fin de la session, l'animal est immobile. Le jour suivant, l'animal est replongé dans l'aquarium pendant 5 minutes, période pendant laquelle le temps d'immobilité est enregistré. Un traitement antidépresseur efficace diminue le temps d'immobilité seulement lors du jour du test (**Porsolt *et al.*, 1978 ; 1979**). Récemment, une amélioration du test a été validée. Cette modification propose chez le rat, non seulement d'évaluer l'immobilité posturale, mais aussi les deux comportements actifs impliqués directement dans la diminution de cette immobilité, à savoir la nage et l'escalade. Les variables mesurées sont : temps d'immobilité (seconde), temps de la nage (seconde), temps d'escalade (seconde).



Figure 11 : Dispositif utilisé dans l' Forced Swimming test

1.2.4. Prélèvements

1.2.4.1 .Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins se font par ponction rétro orbitaire à l'aide des tubes hématocrites au 30^{ème} jour d'expérimentation pour les deux lots .le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes EDTA étiquetés pour la détermination de la formule de numération sanguin(FNS)



Figure 12: Prélèvement du veine retro-orbitale.

1.2.4.2 .Prélèvement des organes

A l'issue de la période expérimentale, les animaux sont sacrifiés par décapitation le cerveau et le foie ont été prélevé rapidement et rincer dans le tampon de lavage à froid (NaCl 9%), Puis séchés à basse température (4°C) par un papier semi absorbant et pèses a l'aide d'une balance de précision (SCALTEC SBC 51). Le poids relatif des organes est calculé selon la formule :

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

1.2.5. Etude des Paramètres hématologiques

La population leucocytaire (GB, LYM, MONO, EOS) ont été mesurés à l'aide d'un automate d'hématologie (PCE-210 model 2009 ; Japan).



Figure13: Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres

1.2.6. Evaluation des paramètres du stress oxydant cérébral

a. Préparation de l'homogénats des organes : Pour préparer l'homogénats, 1g du cerveau est broyé dans la solution de TBS (Tris 50 mM, NaCl 150m M, pH 7.4) jusqu'à l'obtention d'une solution homogène pour chaque rat . L'homogénat est centrifugé à 3000 t/min pendant 15 minutes. Le surnageant obtenu est récupéré puis conservés à -20°C. Cette surnageant est utilisé pour le dosage des paramètres de stress oxydatif.

b. Dosage des protéines tissulaires

➤ Principe

Les protéines tissulaires ont été déterminés suivant une méthode colorimétrique par un spectrophotomètre en utilisant le bleu de Comassie qui est réagi avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines). L'absorption est mesurée à 595nm (**Bradford, 1976**).

a. Mesure du malone-dialdehyde (MDA)

➤ Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique. La réaction entraîne la formation d'un complexe de couleur rose entre deux molécules d'acide thiobarbiturique qui peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 532 nm (**Yagi, 1976**).

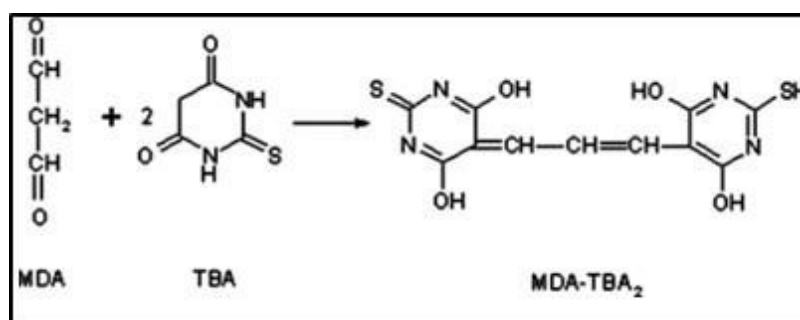


Figure 14 : Figure représentant le mécanisme réactionnel de l'MDA (Ligor et *al.*, 2011).

➤ Protocol

Pour le réactif, 20g d'acide trichloroacétique (TCA); 375 mg d'acide thiobarbiturique (TBA); 0,01g de Butylhydroxytoluène (BHT); 25 ml de Chlorure d'hydrogène (HCl) 1N et 50 ml d'eau distillée ont été introduit dans un bécher. La solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain Marie de type Nuve NB9, jusqu'à distion complète du TBA, puis transférée dans une fiole de 100 ml et complété le volume par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Le dosage du MDA se fait par prélèvement de 100ul d'échantillon (homogénat) et 400ul de réactif TBA dans des tubes à essai en verre qui seront fermé hermétiquement et chauffer au bain Marie à 100° C pendant 15 minutes, puis refroidis dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Après centrifuger à 3000 tr/mn pendant 5 minute, l'absorbance du surnageant est déterminée à une longueur d'onde de 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

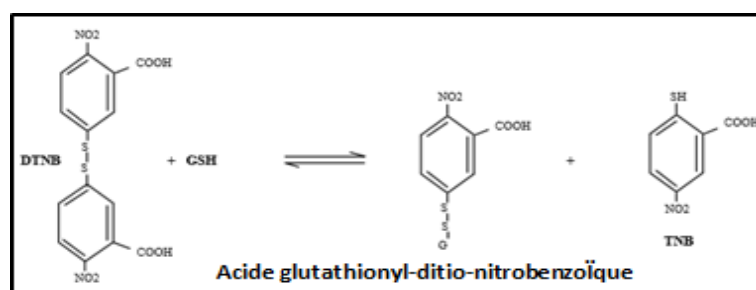
La concentration de la substance réactive à l'acide thiobarbiturique (TBARS) a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($\epsilon = 1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats ont été exprimé en μmol .

$$\text{MDA } (\mu\text{mol/mg de prot}) = (\text{Do échantillon}/1.53 \times 10^5)/\text{mg de prot}$$

d.Activité du glutathion réduit (GSH)

➤ Principe

Le dosage de l'activité du GSH est déterminé par la méthode colorimétrique de Wechberker et Cory (1988). Le principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- Dithiobis 2 nitrobenzoïque (DTNB) qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) ce dernier présente une absorbance à 412nm.



Figures 15 : Figure représentant le mécanisme réactionnelle du GSH (Baker, 1990).

➤ Protocol

A l'aide d'un agitateur de type IKA VORTEX GENIUS 3, on mélange 0.8 ml d'homogénat et 0.2 ml d'acide salicylique (0.25%), le mélange est plongé dans un bain de glace pendant 15 min, puis centrifugé à 1000 tours/min pendant 5 min. 0.5ml de surnageant

Est prélevé et ajouter à 1ml du tampon tris/EDTA (0,02 M, pH 9,6) [63,04 g tris, 7,4448 g EDTA, 1000 ml eau distillée] et 0,025 ml de DTNB (0,01 M) [3,96 g DTNB, 1000 ml méthanol absolu]. Après 5 min à température ambiante l'absorbance est déterminée à une longueur d'onde de 412 nm l'aide d'un spectrophotomètre contre le blanc (eau distillé). La concentration du GSH est estimée selon la formule suivante :

$$\text{GSH} = \left(\frac{DO}{13.1} \times \frac{Vd}{Vh} \times \frac{Vt}{Vs} \right) / \text{mg de protéines}$$

Avec :

- GSH : Micromole de substrat hydrolysé par mg de protéines (n M / mg de protéines).
- Do : La lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.
- 13,1 : Coefficient d'extinction molaire concernant le groupement thiol (-SH).
- Vd : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation :
1 ml [0,2 ml ASS + 0,8 ml homogénat].
- Vh : Volume de l'homogénat utilisé dans la déprotéinisation : 0,8 ml.
- Vt : Volume total dans la cuve : 1,525 ml [0,5 ml surnageant + 1 ml tris/EDTA + 0,025 ml DTNB].
- Vs : Volume du surnageant dans la cuve : 0,5 ml

e. Activité du catalase (CAT)

➤ Principe

Ce dosage a été effectué selon la technique décrite par **Aebi (1984)**. Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques. Chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. L'activité catalase (CAT) a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre par les variations de la densité optique consécutives à la

dismutation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Les résultats sont exprimés en µmol de H₂O₂ par minute et par mg de protéines.

➤ Protocole

Pour un volume final de 1 ml, le mélange réactionnel est constitué de tampon phosphate (0,1M, pH 7) et de 100 µl d'extrait enzymatique. La réaction est initiée par addition de 100 µl de H₂O₂ à 0,5 mM. La vitesse de décomposition de H₂O₂ est déterminée en mesurant la diminution de l'absorbance à 240 nm pendant 1 min. L'activité du CAT est exprimée en unités internationales (U.I.) c'est-à-dire en µmoles d'H₂O₂ détruites/min/mg de protéines.

$$\text{L'activité de la catalase} = \Delta DO / (\epsilon \cdot L \cdot X \cdot Fd)$$

Avec :

- ΔDO : variation de la densité optique par minute (A1-A2)
- ε : coefficient d'extinction 0.043 mM⁻¹ cm⁻¹
- L : largeur de la cuve en cm
- X : quantité des protéines en mg/ml
- Fd : facteur de dilution par le H₂O₂ dans le tampon phosphate.

f. Dosage de l'acétylcholinestérase (AChE) cérébral

La mesure de l'activité de l'AChE a été évaluée selon la méthode (**Ellman ,1961**). Ainsi, l'acétylcholinestérase contenue dans la fraction des tissus va réagir avec l'acétylthiocholine (ASCh) en libérant l'acétate et la Thio choline (SCh). Cette dernière réagit à son tour avec le 5-5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoate) (DTNB) en donnant du TNB produit de couleur jaune qui est absorbée à 412 nm et dont la concentration est proportionnelle à la quantité d'enzymes présente dans le milieu. Brièvement, 50µl de surnageant sont ajoutés au 50 µl de l'acétylthiocholine (ASCh), 50 µl 5-5'-Dithio-bis (2- nitrobenzoate) (DTNB) et 1000µl Tampon phosphate (PBS) (0.1 M, pH 7.4). La lecture de l'absorbance se fait à 410 nm à un intervalle de temps de 15 min (lecture de la DO chaque 3min) contre la solution blanc. L'activité de l'AChE en nano moles par minutes par milligrammes de protéines se calcule selon la formule suivante :

$$\text{AChE} = \frac{\Delta \text{DO}/\text{mn} \times 1000 \times (\text{Volume total}/\text{volume échantillon})}{13.6 \times 0.779 \times \text{mg de protéines}}$$

Avec :

$\Delta \text{DO}/\text{min}$: variation de la densité optique par minute

0.779 : longueur en cm du puits

1.2 .7. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et histogrammes. Le traitement statistique des résultats est exploité en réalisant une analyse de variance à un facteur contrôle (ANOVA), le test de Tukey a été utilisé pour comparer le groupe traité avec le groupe témoin. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique Minitab 17.1 et Excel 16.0 (Microsoft, Inc.). Le niveau de signification statistique était fixé à ($p \leq 0.05$)

- ✓ *: Différence significative ($p \leq 0.05$)
- ✓ **: Différence hautement significative ($p \leq 0.01$)
- ✓ *** Différence très hautement significative ($p \leq 0,001$)



Résultats

3. Résultats

3.1. Etude des paramètres biologiques

3.1.1. Effet du Fenthion sur l'évolution pondérale

Nos résultats montrent une diminution du poids corporel chez les lots traités par le Fenthion comparativement au lot témoin (**Figure16**).

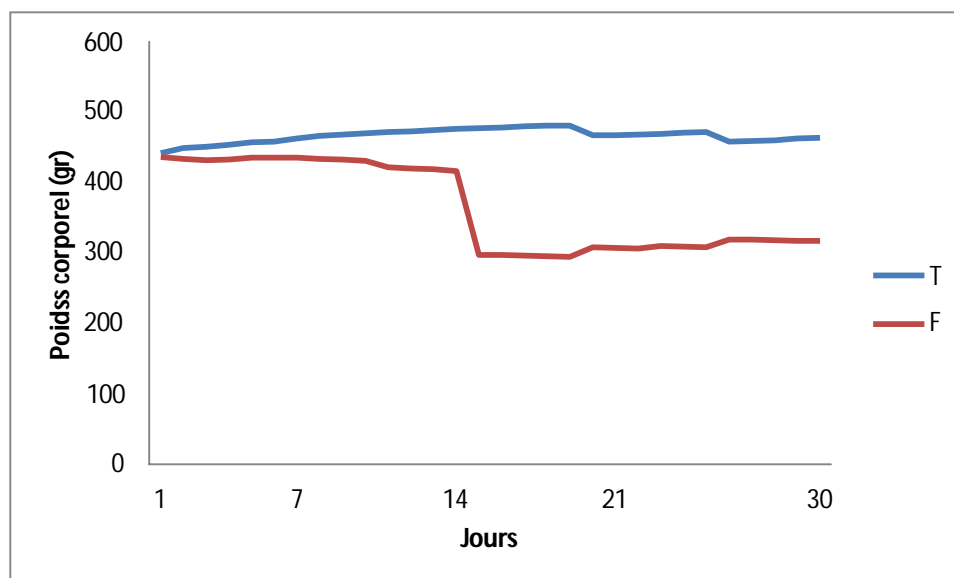


Figure 16 : Variation du poids corporel chez rats témoins et traités au fenthion.

3.1.2. Effet du Fenthion sur les poids relatif de certains organes

La figure (17) et le tableau (03) mettent en évidence l'évolution des poids relatif (PR) du foie et du cerveau chez les rats témoins et les rats traités par le pesticide.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a eu une augmentation significative ($p < 0.05$) du poids relatif du foie chez les groupes traités par les pesticides comparant au groupe témoin. Par contre, une diminution significative ($p < 0.05$) du poids relatif du cerveau du lot traité par rapport au témoin.

Tableau 03: Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et traités

| Poids relatif des organes (g/100g du poids vif) | T | F |
|---|---------------|----------------------|
| Poids relatif du foie (g/100g) | 1,958 ± 0,221 | 2,2592 ± 0,187 ** |
| Poids relatif du cerveau (g/100g) | 0,441 ± 0,054 | 0,38141 ± 0,034 * |

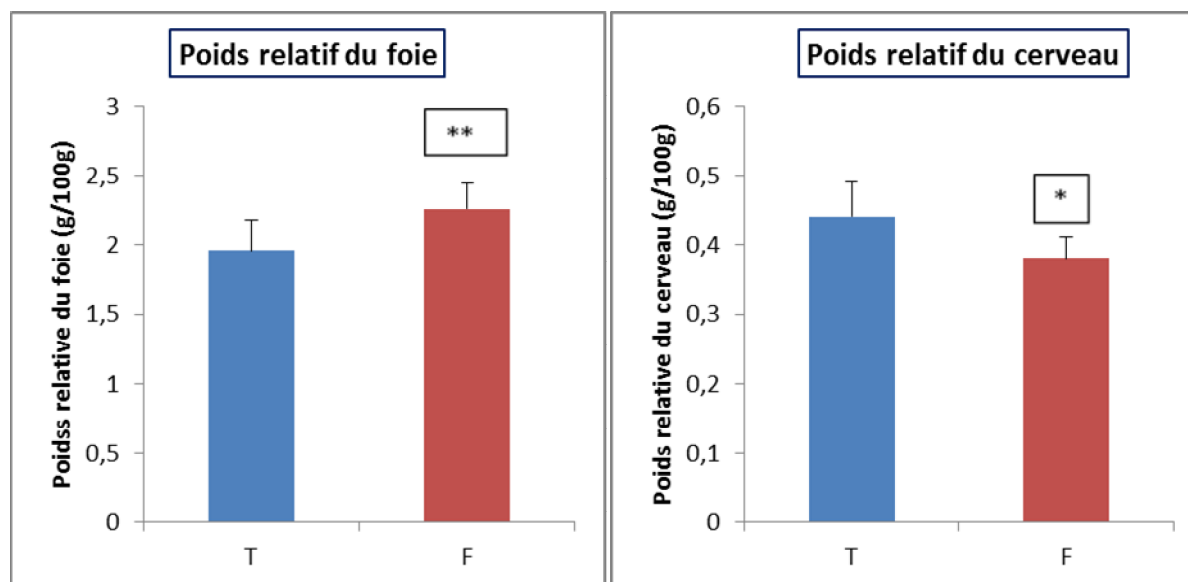


Figure 17 : Variation du poids relatif du foie et du cerveau chez le lot témoin et traité.

(*p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (comparaison vs T, n=7)

3.2. Etude des paramètres hématologiques

3.2.1. Effet du Fenthion sur la population leucocytaire

Nos résultats (Tab 04) montrent que les rats traités au fenthion montrent une augmentation hautement significative (p<0.01) des leucocytes totaux , des lymphocytes (p <0.05) et des monocytes (p< 0.01) comparativement aux témoins. Par contre, nous avons enregistrés une diminution significative (p< 0.01) des éosinophiles chez le lot traité par le fenthion comparativement au lot témoin.

Tableau04 : Variation du profil leucocytaire chez les rats témoins et traités au fenthion

| Paramètres/lots | T | F |
|-----------------------------|---------------|---------------------|
| GB ($10^3 / \text{mm}^3$) | 6,060 ± 0,973 | 7,696 ± 1,214 ** |
| LYM ($10^9/\text{l}$) | 7,013 ± 1,027 | 9,303 ± 2,318 * |
| MON ($10^9/\text{l}$) | 0,528 ± 0,052 | 0,680 ± 0,080 ** |
| EOS ($10^{12}/\text{l}$) | 1,795 ± 0,061 | 0,644 ± 0,342 ** |

3.3. Etude des paramètres biochimiques

3.3.1. Effet du fenthion sur le statut redox cérébral

Nous avons constaté une significative de l'MDA cérébral ($p \leq 0.01$) chez les rats recevant le fenthion par rapport au groupe témoin. Par contre, une diminution significative a été enregistré pour l'activité du GSH et CAT comparativement aux témoin

Tableau 05: Variation du taux du malondialdéhyde, l'activité de la glutathion(GSH) et du catalase cérébraux chez le lot témoin et traité

| Paramètres/lots | T | F |
|------------------------|---------------|---------------------|
| MDA (nmol/mg prot) | 0,237 ± 0,054 | 0,377 ± 0,083 ** |
| GSH (nmol/min/mg port) | 0,373 ± 0,096 | 0,191 ± 0,079 ** |
| CAT (nmol/min/mg port) | 0,223 ± 0,104 | 0,103 ± 0,071 ** |

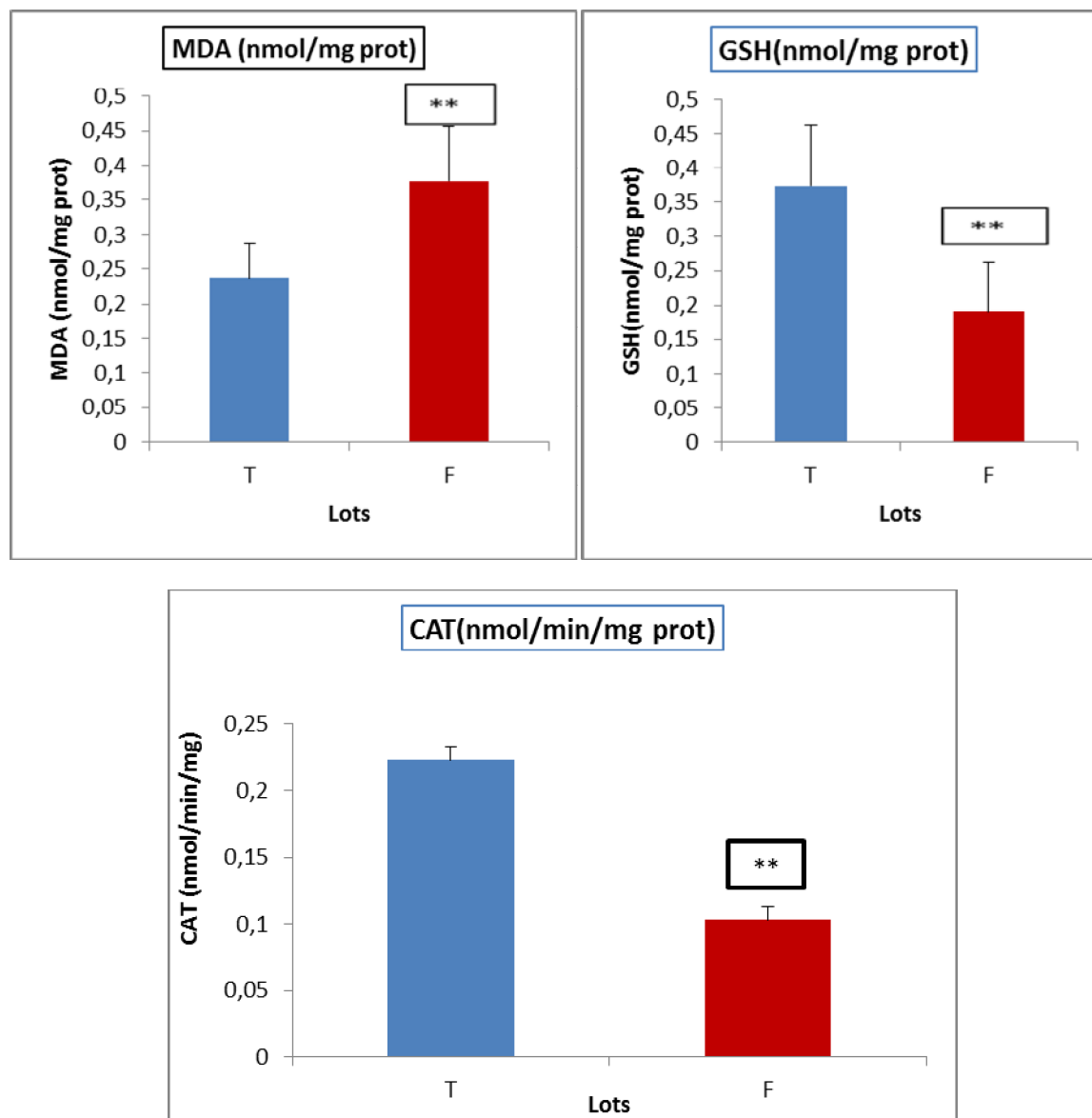


Figure 18 : Variation de l'MDA, GSH et CAT chez le lot témoin et lot traité.

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$) ;

ns : non significative (comparaison vs T , $n=7$).

3.3.2. Effet du Fenthion sur l'activité cholinestérasique

Nos résultats montrent que les rats traités au fenthion montrent une diminution significative ($p < 0.01$) de l'activité de l'acétylcholinestérase comparativement aux témoins.

Tableau 06: Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités.

| Paramètres/lots | T | F |
|--|---------------|---------------------|
| Acetylcholinestrase (nmol/min/mg protéines) | 0,061 ± 0,026 | 0,022 ± 0,010 ** |

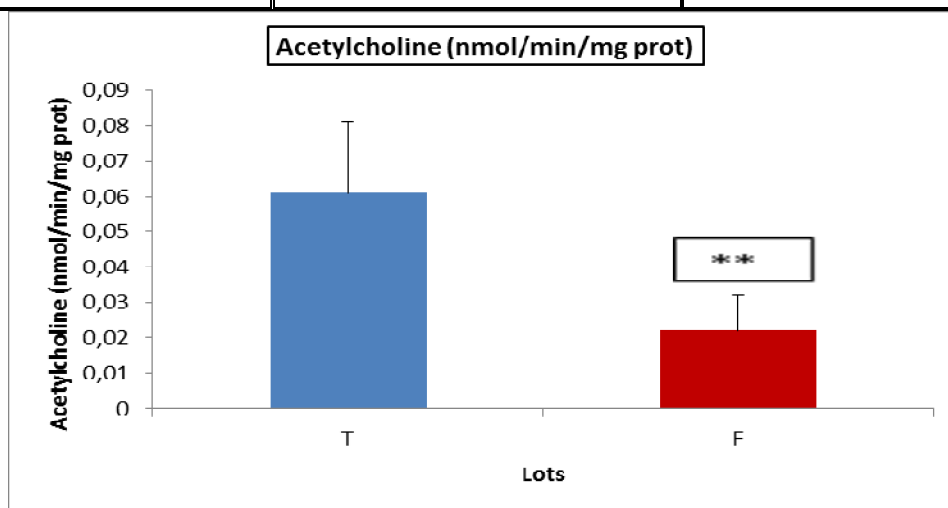


Figure19 : Variation de l'activité cholinestérasique cérébrale chez les rats témoins et traités.

(*p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (comparaison vs T, n=7)

3.4. Etude comportementale

3.4.1. Effet du Fenthion sur les paramètres du teste de la nage forcée (FST)

Nos résultats montrent que les rats traités au fenthion montre une augmentation hautement significative ($p<0.001$) du temps d'immobilité par rapport aux témoins, par contre le temps de la nage et le temps d'escalade et diminué significativement ($p<0.001$) comparativement au témoins.

Tableau 07 : Variation des paramètres de l' FST chez les rats témoins et traités

| Paramètres/ lots | T | F |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| Temps de la nage (sec) | 42,143 ± 11,320 | 18,714 ± 3,352 *** |
| Temps d'immobilité (sec) | 132,00 ± 6,86 | 226,43 ± 12,53 *** |
| Temps d'escalade (sec) | 44,86 ± 11,20 | 25,42 ± 4,31 *** |

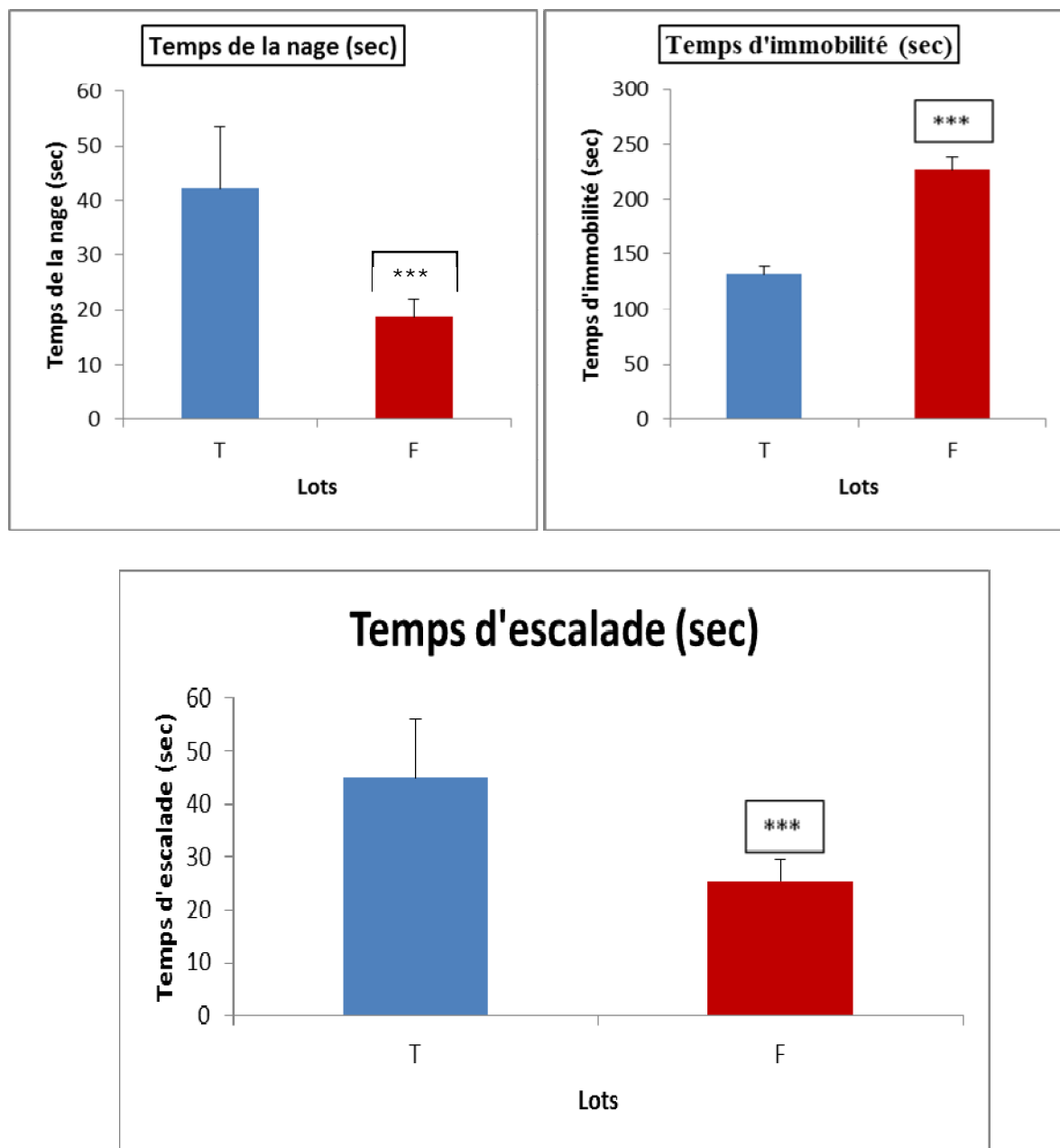


Figure20 : Variation des paramètres de FST chez le lot témoin et lot traité

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (comparaison vs T, $n=7$).

2.4.2. Effet du Fenthion sur les paramètres du test de reconnaissance olfactif(TRO)

Nos résultats montrent que le rats traités par le fenthion passent plus de temps au centre comparativement aux témoins , cependant , le temps de latence vers le propre scissure et la familiale scessure est égale comparativement au témoins qui explorent beaucoup la scissure familiale que la scissure propre.

Tableau 08 : Variation des paramètres de test de reconnaissance olfactif chez le lot témoin et traités

| Paramètres/lots | T | F |
|--|----------------|-----------------------|
| Temps au centre (sec) | 95,40 ± 60,22 | 277,80 ± 30,65 *** |
| Temps de latence vers propre scissure (sec) | 9,800 ± 8,408 | 7,200 ± 5,718 Ns |
| Temps de latence vers familiale scissure (sec) | 145,20 ± 90,16 | 7,20 ± 9,96 ** |

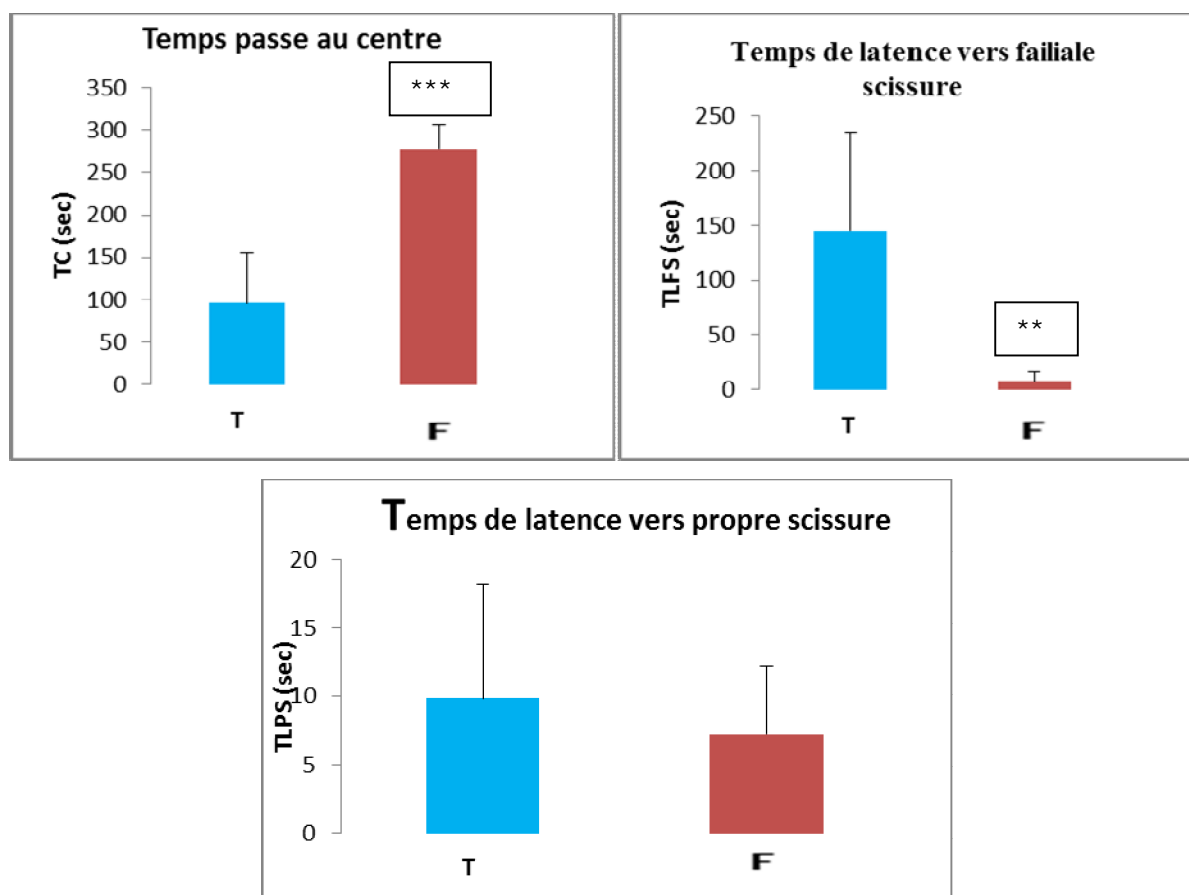


Figure 21 : Variation des paramètres de test de reconnaissance olfactif chez le lot témoin et traités.

(p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 (comparaison vs T; n=7).

2.1.3 Effet du Fenthion sur les paramètres du teste de labyrinthe en croix surélève (EPM) :

Résultats du tableau des rats traités au fenthion montrent une augmentation significative ($p < 0.001$) du temps passé dans les bras fermés et ca partie distale et une diminution significative ($p < 0.001$) du temps passé dans les bras ouverts ($p < 0.001$) et ca partie proximale par rapport aux témoins.

Cependant, une diminution significative ($p < 0.05$) du nombre de redressement est remarqué chez le lot traité par le fenthion comparativement au lot témoin.

Tableau 09 : Variation des paramètres de l'EPM chez les rats témoins et traités

| Paramètres/lots | T | F |
|--|----------------|----------------------|
| Temps passé au centre (sec) | 13,286 ± 2,812 | 34,00 ± 4,61 *** |
| Temps passé dans les bras ouverts (sec) | 173,71 ± 4,64 | 23,14 ± 6,57 *** |
| Temps passé dans la partie distale du bras ouverts (sec) | 66,42 ± 3,99 | 3,00 ± 1,52 *** |
| Temps passé dans la partie proximale du bras ouverts (sec) | 25,571 ± 4,995 | 7,429 ± 1,618 *** |
| Nombre d'entrée au bras ouverts | 1,428 ± 0,534 | 0,428 ± 0,534 ** |
| Temps passé dans les bras fermé (sec) | 86,86 ± 4,45 | 239,43 ± 8,26 *** |
| Temps passé dans la partie proximale du bras fermé (sec) | 49,857 ± 3,078 | 6,143 ± 2,610 *** |
| Temps passé dans la partie distale du bras fermé (sec) | 31,29 ± 4,89 | 201,86 ± 4,22 *** |
| Nombre d'entrée au bras fermé | 2,571 ± 0,786 | 1,571 ± 0,786 * |
| Nombre de redressement | 7,167 ± 1,472 | 3,00 ± 2,00 *** |

2.4.4. Effet du Fenthion sur les paramètres du teste des champs ouverts (OF)

Les résultats des rats traités au fenthion montrent une diminution hautement significative ($p < 0.001$) dans la distance totale parcourue et du temps passe au centre et du nombre d'entre au centre ainsi que le nombre de redressement.

Par contre, une augmentation hautement significative du temps d'immobilité et le temps passé au périphérique ont été remarque chez les rats traités au fenthion comparativement aux rats témoins.

Tableau 10 : Variation des paramètres de l'OF chez les rats témoins et traités

| Paramètres/lots | T | F |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Distance totale parcourue (cm) | 569,43 ± 132,87 | 222,00 ± 17,73 *** |
| Temps d'immobilité (sec) | 178,83 ± 4,54 | 267,71 ± 7,36 *** |
| Temps passé dans la périphérie | 200,57 ± 6,55 | 235,57 ± 7,09 *** |
| Temps passé au centre | 32,333 ± 3,327 | 8,000 ± 2,449 *** |
| Nombre de redressement | 10,286 ± 3,147 | 6,429 ± 3,155 * |
| Nombre d'entrés au centre | 2,428 ± 0,786 | 1,428 ± 0,534 ** |

A decorative rectangular frame with a thick black border. At each of the four corners, there is a small black square containing a white six-petaled floral or starburst motif. The word "Discussion" is centered within the frame.

Discussion

1. Effet du Fenthion sur l'évolution pondérale

Pour déterminer les effets des pesticides sur un individu ou un compartiment d'individu, il est nécessaire de disposer de modèles biologiques représentatifs du milieu étudié (**Druart, 2011**), ces derniers ne sont d'autres que des espèces sensibles aux variations physicochimiques de leur milieu et surtout à toute forme de pollution (eau, sol, atmosphère) dont leur sensibilité vis-à-vis des xénobiotiques variés tels que les pesticides (**Abid, 2016**).

Dans cette étude nous sommes intéressés à l'effet d'insecticide appartenant à la famille des organophosphorés (fenthion) sur les paramètres biologique et biochimiques des rats males Wistar après exposition à une dose de 1mg/kg/j pendant 30 jours.

On remarque, une diminution du poids corporel chez les lots traités par le Fenthion comparativement au lot témoin. A partir de ces résultats, Fenthion fait diminuer la croissance corporelle par rapport à celle des témoin, cet effet peut être expliqué par l'action du pesticide sur le transport des éléments nutritifs (les acides aminés, le glucose et les minéraux essentiels comme le zinc, le magnésium, le fer...) (**Dieter et al, 1988 ; Cempel et Janicka, 2002**). La réduction du poids corporel peut être le résultat également du phénomène anorexique que les animaux puissent subir avec le temps de l'exposition aux xénobiotiques et l'état de stress dans lequel vivent durant la période de cette exposition (**Viviana, 2015 ; Chakroun et al., 2016**). Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Anadn et al. (1991) ; Bourbia (2013) ; Bouhali, 2015, Wayland, 2015**), qui ont signalé une réduction dans la consommation de la nourriture chez les rats males survenue à une toxicité subchronique.

2. Effet du fenthion sur le poids relatif de foie et cerveau

Nous remarquons une augmentation de poids relatif de foie chez les rats traités par le fenthion. Ceci est explicable par l'hypertrophie tissulaire de ces organes causée par ces insecticides d'une part, et par leurs accumulations dans cet organe cible de détoxification d'autre part, nos résultats sont en accord avec celles de (**Bouhali, 2015, Wayland, 2015**). Il été montré que le xénobiotique a provoqué une augmentation des taux de la bilirubine directe et totale dans le sang, ce qui peut être expliqué par un mauvais fonctionnement du foie qui ralentit leur évacuation dans la bile (**Robinson, 1990**).

De plus, notre résultats montrent une diminution du poids relatif du cerveau chez les rats recevant le fenthion par rapport au témoins, cette diminution du poids cérébral peut être due au retard de la maturation neuronale causé par le fenthion qui résultat une rupture vasculaire, ainsi que la baisse du poids des différentes structures cérébrales (cortex, cervelet et hippocampe) pouvant être traduite sur le plan cellulaire par un accroissement de la couche moléculaire de cervelet, de la

densité des cellules granulaires et de l'arborisation dendritique (**sidhu et nehru , 2004**), l'atrophie cérébrale s'accompagne d'une dilatation symétrique des ventricules cérébraux et d'un élargissement des sillons corticaux (**Mattson, 2004**).

3. Effet du Fenthion sur la population leucocytaire

Plusieurs études ont montré que les insecticides organophosphorés peuvent induire des changements immunitaires chez les animaux de laboratoire (**Kalenderet al., 2006**). Dans le travail présent, nous avons assisté à une leucocytose chez les rats traités au fenthion, ceci est due la libération des catécholamines, hormones de stress, ce qui provoque la démargination des neutrophiles qui est souvent accompagnée par une lymphocytose et par fois par monocytose et éosinophilie (**Kandil et al, 2006; lain, 1993**)

Aussi, l'augmentation des leucocytes totaux chez les rats peut indiquer une activation des mécanismes de défense du système immunitaire. Ces changements sont aussi liés à l'augmentation plasmatique de l'activité des transaminases (**Elhalwagy et al., 2008**) , Il a été rapporté que l'augmentation des taux des lymphocytes est corrélée avec l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (**Lasrama et al., 2014**). L'augmentation des lymphocytes et des monocytes est due peut être à la stimulation de la lymphopoïèse et à la libération accrue des lymphocytes de la lymphe du tissu myéloïde (**Das et Mukherjee, 2003**) Il a été rapporté que l'augmentation des taux des lymphocytes est corrélée avec l'augmentation des cytokines proinflammatoires (**Lasrama et al., 2014**). Plusieurs travaux ont rapporté la capacité des OP à induire la lymphocytose (**Handy et al., 2002; Elsharkawy et al.,2013; Omyma, 2012; Lasrama et al.,2014**)

Une diminution du pourcentage de granulocytes dans le sang périphérique observée chez les rats traités au fenthion peut suggérer que elles sont impliqués dans la phagocytose au cours d'une intoxication aux xénobiotiques, au cours de laquelle certains granulocytes pourraient être rompus. participant à la production de pesticides liquides, une diminution significative a été notée dans le nombre de granulocytes (**Klucinski et al., 1996**).

4. Effet du fenthion sur le statut redox cérébral

L'administration du fenthion pendant 30 jours chez les rats, induit une diminution significative de l'activité enzymatique de la glutathion réduit (GSH) et de catalase (CAT) au niveau cérébral ($p \leq 0.01$) et une augmentation significative du taux de MDA par rapport aux rats témoins. Ceci est dû au stress oxydant induit par le fenthion au niveau du cerveau. Il a été montré que l'exposition aux pesticides peut induire un état de stress oxydant (SO) par la production accrue des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule et l'altération des mécanismes de défense antioxydante ; y compris la détoxification et les enzymes de balayage, ou augmentation de la

peroxydation lipidique suite à l'interaction entre les ERO et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (**Abdollahi et al., 2004**).

Plusieurs recherches sur des animaux d'expérience ont rapporté que le stress oxydant joue un rôle important dans la toxicité de divers pesticides, y compris les organophosphorés (**Possamai et al., 2007**).

En plus, les études épidémiologiques chez l'homme après exposition de long terme à un mélange des pesticides ont montré la stimulation des enzymes antioxydantes et l'induction de la peroxydation lipidique dans les érythrocytes même en l'absence d'une diminution d'acétylcholinestérase (**Ogut et al., 2011**).

La peroxydation lipidique (LPO) est considérée comme le principal mécanisme moléculaire impliqué dans l'endommagement oxydatif des structures cellulaires. Il s'agit d'une réaction en chaîne initiée par l'extraction d'hydrogène ou l'addition d'un radical oxygène, entraînant l'endommagement oxydatif des acides gras polyinsaturés et la production de nombreux aldéhydes (**Repetto et al., 2012**). Les résultats de la présente étude ont montré que l'exposition des rats fenthion cause l'accumulation de malondialdéhyde (MDA), les principaux produits finaux de la peroxydation lipidique au niveau cytosolique et mitochondrial. L'exposition aux insecticides induit un stress oxydatif (**Abdollahi et al., 2004 ; Che-Mendoza et al., 2009**), et le malondialdéhyde est considérée comme un indicateur du stress oxydatif (**Ma et al., 2013, Akande et al., 2014**), qui résultent des dommages des radicaux libres sur les composants membranaires des cellules causant des changements dans la structure et la fonction membranaires et mène à la diminution de la fluidité de la membrane et l'inactivation de plusieurs enzymes membranaires (**Amin et Hashem, 2012; Halliwell et Gutteridge, 1995**). Diverses études indiquent que la production de ROS est un moyen secondaire de la toxicité (**Sidhu et al., 2014**).

Dans la présente étude, le taux de MDA a été augmenté, tandis que l'activité de l'antioxydant GSH et CAT ont été réduites dans le groupe traité par le fenthion. La concentration accrue de MDA dans les groupes traités peut être attribuée à une production excessive de ROS par le pesticide, ce qui peut avoir provoqué la diminution de l'activité de l'enzyme antioxydant (**Akande et al., 2014**).

Nos travaux sont en accord avec les travaux antérieurs (**Banerjee 1999, Ajay et al., 2005, Khan et al., 2005 ; Hai et al., 1997; Yurumez et al., 2007; Mansour et Mossa 2011; Raina et al., 2015**).

5. Effet du Fenthion sur l'activité cholinestérasique

D'après les résultats obtenus de cette étude, l'exposition des animaux au pesticide fenthion présente une diminution de taux de l'Ache dans le cerveau par rapport aux témoins. L'Ache représente un biomarqueur de neurotoxicité habituellement utilisé pour révéler l'exposition aux produits chimiques comme les organochlorés et le carbamate, l'inhibition de l'Ache a été fréquemment utilisée en toxicologie, pour diagnostiquer certains contaminants environnementaux tels que le complexe mélanges de polluants, détergents et métaux lourds. L'ACHÉ est impliquée dans les systèmes de transmission de l'influx nerveux à travers l'organisation. L'inhibition de l'enzyme par les nombreux neurotoxiques implique une accumulation de la substance émettrice, l'acétylcholine (Ache), dans l'espace synaptique, qui maintient de ce fait une transmission permanente du nerf impulsion, conduisant à la mort de l'individu (**Belhaouchet et al., 2012**). Nos résultats sont en accord avec les travaux de (**Chaabane et al., 2012, Bouhali, 2015**) Dans cette étude l'activité spécifique de l'acétylcholinestérase est diminuée par le fenthion. Le site cible des divers pesticide, à action neurotoxique est principalement l'acétylcholinestérase. Et aussi ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Monteiro et al., 2019**). des effets inhibiteurs du fenthion sur l'activité AChE ont été signalés pour d'autres espèces d'insectes et, en tant que modulateur des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, certaines altérations de l'activité AChE étaient attendues.

6. Effet du Fenthion sur les paramètres du test de labyrinthe en croix surélevé

D'après le test d'EPM, nous avons signalé une diminution du temps passé dans les bras ouverts et une augmentation du temps passé dans les bras fermés chez les rats traités au fenthion. La diminution de s'aventurer dans les bras ouverts dans le labyrinthe en croix surélevé est interprétée typiquement par une augmentation de l'anxiété chez le rat (**Elliott et al., 2004**). Cela révèle de l'effet anxiogène du fenthion. Nous pensons par exemple au système gabaergique dont des perturbations du fonctionnement impliquent des troubles de l'anxiété (**Mohler, 2006; Domschke et Zwanzger, 2008**). Le système cholinergique est également connu pour jouer un rôle modulateur dans la régulation de l'anxiété (**File et al., 1998; Ouagazzal et al., 1999**). Selon ce point, la stimulation des récepteurs cholinergiques peut induire des réponses anxiogènes (**Olausson et al., 1999; Ouagazzal et al., 1999**). De plus, l'anxiété relative aux OP peut résulter du stress oxydatif cérébral et de la neuro-inflammation (**Chen, 2012**).

Le changement de la concentration des neurotransmetteurs est aussi impliqué dans le développement des changements neurocomportementaux (**Oswal et al., 2012**). Dans la littérature, de nombreuses études ont montré les effets anxiogènes des OP comme le diazinon et le malathion (**Fabricio et al., 2005; Maha et al., 2013**). (**Tayaa, 2014**) a montré que l'exposition à court terme

au diazinon provoque des effets anxiogènes chez la ratte Wistar. De plus, (**Maha et al (2013)**) ont montré que l'exposition subchronique au diazinon montre des effets anxiogènes chez le rat mâle Wistar.

7. Effet du fenthion sur les paramètres du test des champs ouverts

Au niveau de l'OF, nous avons assisté à une diminution de la distance totale parcourue, diminution du nombre de redressements, diminution du temps passé dans la zone centrale et augmentation du temps passé dans la zone périphérique. L'OF est un test utilisé pour mesurer la motricité, le degré d'anxiété et la réaction émotionnelle (**Prut et Belzung, 2003**). Par conséquent, les rats anxieux ont tendance à passer plus de temps dans les coins et la périphérie de l'appareil plutôt que dans le centre (**Elizalde et al., 2008**). La diminution de la distance parcourue dans l'open field révèle de la diminution de l'activité locomotrice. De plus, la diminution du nombre de redressements indique une dégradation de l'activité exploratoire. Nous pouvons conclure que le fenthion altère les capacités locomotrices et exploratrices du rat. L'acétylcholine intervient dans le contrôle des muscles par l'intermédiaire des terminaisons neuromusculaires. Apportée en excès au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine peut inhiber les contractions musculaires consécutives à la stimulation du nerf (**Bocquene, 1996**).

Les OP exercent leur toxicité par la fixation de ses oxygènes analogues sur l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme neuronale, provoquant ainsi une accumulation de l'acétylcholine endogène dans les tissus nerveux et les organes effecteurs (**Mayer et al., 1991**). En effet, l'accumulation de l'acétylcholine provoque des syndromes nicotiques qui associent des fasciculations musculaires et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés (**Bismuth, 1993**). En outre, l'anxiété et la dépression peuvent aggraver l'hypoactivité exploratoire et ambulatoire dans l'open field.

Nos résultats sont en accord avec celles de (**Bouhali 2015 ; Virginia, 1995 ; Benamara et al, 2014**)

8. Effet du Fenthion sur les paramètres du test de reconnaissance olfactif

L'olfaction constitue sur le plan physiologique une piste intéressante dans la dépression, du fait des connexions étroites qui existent entre les voies olfactives et les aires cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur et des émotions, notamment au niveau du système limbique. (**Brand et al 2017**). En plus, le système olfactif interagit directement avec l'hippocampe qui joue un rôle essentiel dans la neurogénèse (**Inserm, 2020**). Un autre argument en faveur du lien étroit entre l'odorat et la dépression est qu'un déficit de perception des odeurs peut être à l'origine de symptômes dépressifs ; plusieurs études tendent à prouver que les odeurs peuvent potentiellement

avoir un impact sur l'amélioration de ces symptômes (**Brand et al 2017**). Le bulbe olfactif sert de première étape du système de traitement de l'information olfactive et peut servir de porte d'entrée pour les conséquences environnementales (**Rey et al., 2018**). Les preuves indiquent que le bulbe olfactif est une sensibilité préférentielle aux agents pathogènes exogènes ou aux toxines environnementales, qui peuvent déclencher et propager des changements pathologiques dans tout le cerveau via les nerfs olfactifs (**Rey et al., 2018**).

Assurant la réception des molécules odorantes, les neurones olfactifs de la muqueuse olfactive (MO) sont en contact direct avec le milieu extérieur, exposés aux agressions permanentes des micropolluants, dont les pesticides. Ils constituent une voie d'entrée privilégiée de toxiques vers le bulbe olfactif (BO) puis le système nerveux central.

Nos résultats montrent, une perturbation olfactif chez les rats traités par le fenthion, ceci est peut être du a la neurotoxicité induit par le fenthion (**Bouhali ,2015**) qui influence la fonction olfactive normale et provoque une dégénérescence severe des neurones DA dans SSN ainsi que dans le bulbe olfactif.

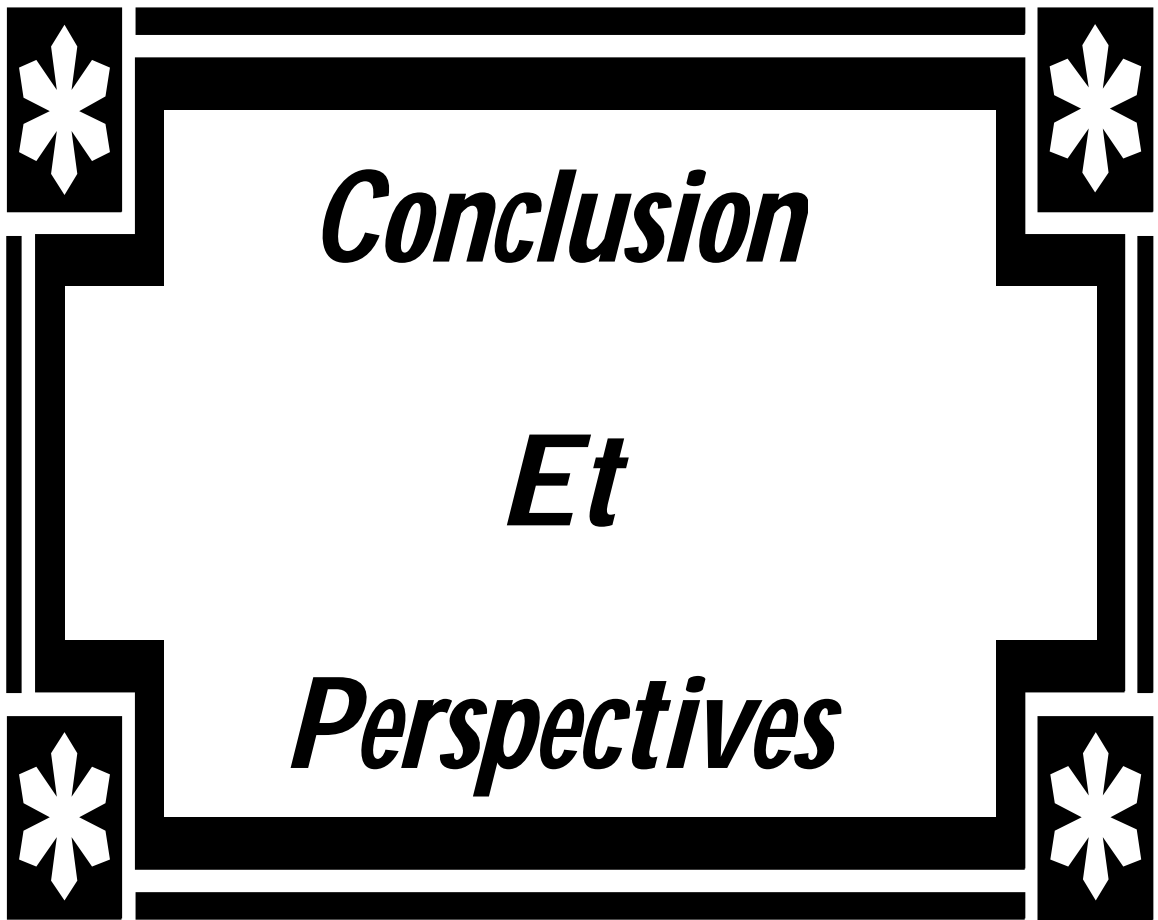
Des études antérieures sur le modèle d'administration intranasale de roténone ont montré que la neurotoxine influence la fonction olfactive normale et provoque une dégénérescence sévère des neurones DA dans le SN ainsi que dans le bulbe olfactif (Rodrigues et al., 2014; Sasajima et al., 2015 ; Xiaoling et al, 2020), la neurotoxicité induite par la roténone s'est produite non seulement dans la voie nigrostriatale, mais a également conduit à de graves déficits dans le bulbe olfactif. L'analyse des changements pathologiques du bulbe olfactif a démontré que l'administration systémique à long terme de roténoné réduisait le nombre de neurones dopaminergiques dans le bulbe olfactif, ce qui était cohérent avec les résultats obtenus chez des souris traitées a la roténone administrées par voie intranasale. Des études in vivo et vitro ont montré que les neurones dopaminergiques du bulbe olfactif jouent un rôle clé dans le traitement de l'information sensorielle et la discrimination des odeurs (**Banerjee et al., 2015; Liu et al., 2013**). Outre les preuves de plus en plus nombreuses que la réponse inflammatoire dans le bulbe olfactif est un signal régulateur majeur pour le dysfonctionnement olfactif des maladies neurodégénératives

9. Effet du Fenthion sur les paramètres du test de la nage forcée

Au niveau du test de la nage forcée nos résultats montrent clairement une augmentation du temps d'immobilité et une diminution de temps de la nage et d'escalade, indiquant une augmentation de la dépression. Le test de la nage forcée, ou le test de l'efficacité des antidépresseurs représente une situation aversive et stressante où le rat ne peut pas s'échapper et produit l'immobilité, comportement de désespoir (**Porsolt et al., 1977 ; Kirby et Lucki, 1997**).

Chez les animaux, l'immobilité est interprétée comme un manque de volonté à survivre et considérée comme un signe de dépression chez la souris et le rat (**Porsolt et al., 1977; Petit-Demouliere et al., 2005**). Dans ce modèle, les rats ou les souris sont obligés de nager dans un espace confiné; après une tentative d'abord frénétique à s'échapper, ils prennent une posture immobile et le début de l'immobilité est beaucoup plus rapide suite à la nage ultérieure. Cet état a été nommé "désespoir comportemental" selon l'hypothèse de l'abondement des animaux l'espoir d'échappement (**Willner, 1990**). Bien que cette procédure est plus utilisée pour valider les médicaments antidépresseurs.

En effet, Le mécanisme de la dépression est assez compliqué (**Garcia-Alloza et al., 2005**). Bien que la recherche psychobiologique sur la dépression traditionnellement concentré sur les neurotransmetteurs, la noradrénaline et la sérotonine (5-HT), le rôle de l'acétylcholine dans ce comportement émotionnel a été étudié. Certains éléments de preuve sur ce sujet suggèrent que le dysfonctionnement de la transmission cholinergique est impliqué dans la physiopathologie de la dépression (**Paykel, 2006**). Les mécanismes de neurotransmetteurs cholinergiques centraux ont été impliqués dans la pathogénèse des troubles dépressifs (**Fritze, 1993; Garcia-Alloza et al., 2005**) et il est reconnu que les individus souffrant des troubles dépressifs sont plus sensibles aux effets des agonistes muscariniques que les sains. D'autres facteurs sont aussi possibles, comme les facteurs comportementaux (comme le cas d'un facteur dépressogène) ou bien physiologiques (par exemple, l'élévation des hormones corticosurrénales) (**Prathiba et al., 2000**). D'autres auteurs ont rapporté les crises dépressives associées au stress oxydatif induites aux OP (**Gupta, 2001**) ou encore l'action de cet OP comme un agoniste au M2 et/ou M4, sous-ensemble de récepteurs muscariniques dans le cortex préfrontal (**Ward et Mundy, 1996**). Des études récentes indiquent que les radicaux libres de l'oxygène et l'oxyde nitrique peuvent être impliqués dans la dépression en raison des actions de ces molécules sur la fonction des cellules et le taux relativement élevé de la vulnérabilité du système nerveux central au stress oxydatif (**Herken et al., 2007; Eren et al., 2007**). Certaines études ont rapporté une corrélation positive entre le stress oxydatif et la dépression. Cependant, certains d'autres ont introduit l'hypothèse selon laquelle une inhibition de l'activité de l'enzyme Na⁺/ K⁺ ATP-ase dans le cerveau est associée aux troubles de la dépression (**EI-Mallakh et Li, 1993; EI-Mallakh et Wyatt, 1995; Gamaro et al., 2003**). Dans la littérature, Plusieurs études ont montré la potentialité dépressive des organophosphorés. (**Tayaa 2014**) a démontré les effets dépressifs du diazinon suite à l'exposition à court terme chez la ratte Wistar. L'exposition pendant trois jours par voie intrapéritonéale à une faible dose de malathion provoquait des effets dépressifs chez le rat Wistar(**Carminé et al., 2009**).



Conclusion

Et

Perspectives

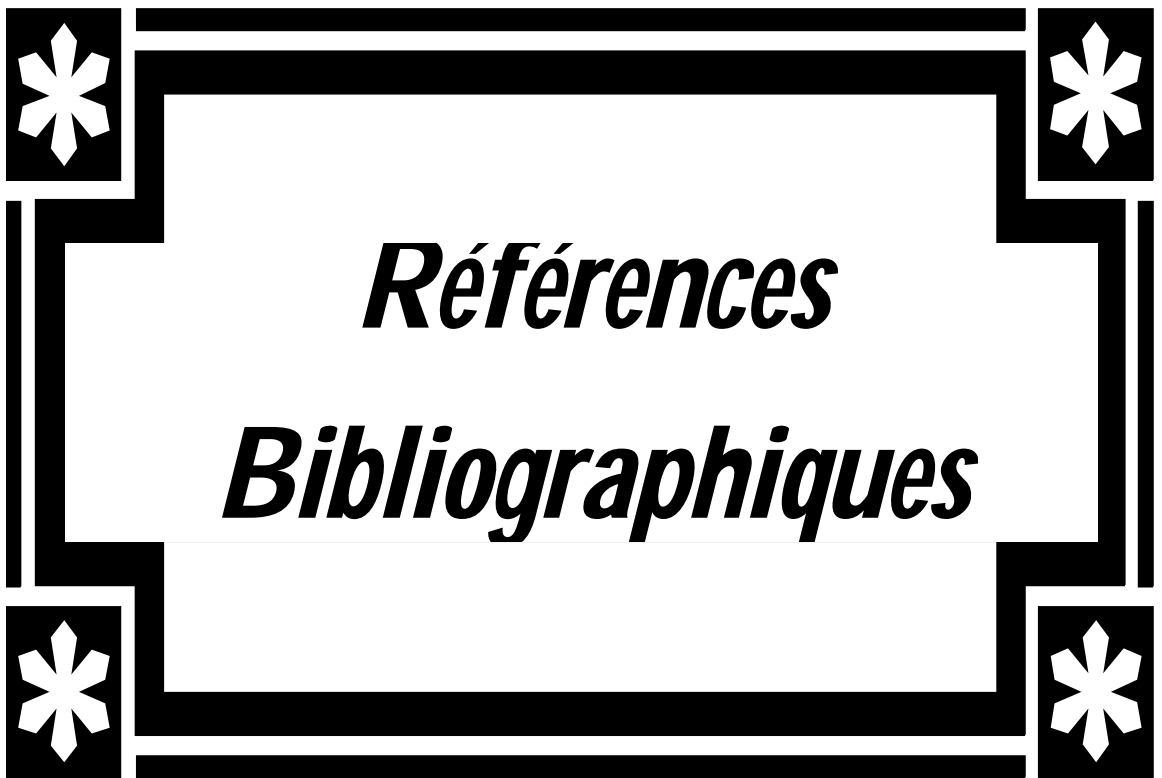
4. Conclusion et perspectives

Le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé est difficile à mettre en évidence. Cependant, de nombreuses études épidémiologique ont soulevé l'existence possible des effets sur le système nerveux, la fertilité masculine et féminine, les altérations du système immunitaire, les troubles du comportement, l'augmentation de l'incidence de certains cancers, et plus récemment. de certaines maladies métaboliques comme le diabète, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires.

Quelle que soit la source d'exposition (cutanée, respiratoire ou digestive), nous pouvons conclure que l'exposition répétée pendant 30 jours consécutifs au Fenthion à raison de 1 mg/kg/j de poids corporel chez les rats mâles adultes de la souche Wistar provoque des réponses anxio-dépressives associées à des altérations de l'activité exploratoire, locomotrice et olfactif. Ces perturbations neuro-comportementales sont associées, d'une part, à l'inhibition cholinestérasique et au développement d'un stress oxydatif cérébral, et d'autre part, à la perturbation des paramètres hématologiques.

A partir de ces résultats, il serait intéressant de dégager les perspectives suivantes:

- ✓ Approfondir l'étude par une étude histologique visant à localiser les dégats tissulaires engendrés par le pesticide sur le foie , rein et cœur.
- ✓ Investiguer les performances mémoratives dans le test aquatique de Morris.
- ✓ Etablir un modèle de neurotoxicité développementale et apprécier l'effet sur la progéniture.

A decorative frame with a thick black border. At each of the four corners, there is a black square containing a white six-petaled floral motif. The text is centered within the frame.

Références
Bibliographiques

A

Ahmad,S.,Zia-ul-Haq,M.,Imran,M.,Iqbal,S.,Iqbal,J.et Ahmad,M.(2008).Determination of residual contents of pesticides in rice (*oryza sativa* L.) CROP from different regions of Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 40(3), 1253–1257.

Aebi,H.(1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*.105 :121-126

Abdollahi ,M., Donyavi ,M., Pournourmohammadi,S., Saadat,M.(2004). Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following sub chronic exposure to malathion. *Comparative Biochemistry Physiology* 137: 247–343.

APVMA.(2012). Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority

ABID,A.(2016). Nantoxicité de Fe₃O₄ (NPs) sur les paramètres de stress oxydatif d'un modèle cellulaire biologique alternatif *Paramecium* sp. Mémoire de Master en Toxicologie : xénobiotiques et Risques Toxicologiques Université de Larbi Tébessi –Tébessa

Abdollahi,M.,Ranjbar,A.,Shadnia,S.,Nikfar,S.,Rezaiee,A.(2004). Pesticides and doxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit.* 10: 141-147.

Amin K.A. et Hashem,K.S. (2012). Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha-tocopherol. *BMC Vet Res.* doi: 10.1186/1746-6148-8-45.

Akande, M.G., Aliu,Y.O., Ambali,SF.,et Ayo,J.O.(2014). Co-treatment of chlorpyrifos and lead induce serum lipid disorders in rats: Alleviation by taurine. *Toxicol. Ind. Health.* doi: 10.1177/0748233714560394.

B

Bonnefoy,N.(2013). Encyclopédie de L'Agora pour un mode durable. In *Agora Québec*. Brève histoire de l'utilisation des pesticides : du soufre au glyphosate en passant par le DDT Économie et écologie.

Blanchet,G.,Carpentier,P.et Lallement,G.(1991). Vulnérabilité du système nerveux central vis-à-vis des neurotoxiques organophosphorés. *Méd. Armées*, 1991; 19: 403-407.

Bismuth,C. (1993). Armes chimiques, description et risques toxiques. *Réanimation Urgence*; 2:625-633.

Baldi,B et Lebailly,P.(2007). Cancers and pesticides, *Rev.Prat.*57:40-44.

- Bonde,JP.,Toft,G.,Rylander,L.,Rignell-Hydbom,A.,Giwerzman,A.,Spano,M.,Pedersen, HS.,Jonsson,BA.,Thulstrup,AM.et al.(2008).** Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. *Environmental Health Perspectives* 116:269-277.
- Burns, JM., Bradford S., Rickwood, D., Boer, D.(2013).** Health Professionals' Attitudes towards Electronic Psychosocial Assessments in Youth Mental Healthcare. *Health*. 6:14 .
- Belhaouchet, N., Djebar, M., Meksem, L., Grara, N., Zeriri, I., Berrebbah, H.(2012)** Evaluation of the biomarkers of the oxidative stress induced by a biopesticide: The Spinosad on an alternate model: *Helix aspersa*. *Journal of Applied Sciences Research*, 8(8): 4199-4206.
- Bismuth ,C.(1993).** Armes chimiques, description et risques toxiques. *Réanimation Urgence*; 2:625-633.
- Bocquene, G.(1996).** L'acétylcholinestérase, marqueur de Neurotoxicité. Application à la surveillance des effets biologiques des polluants chez les organismes marins. Thèse de Doctorat, Ecole Pratique des Hautes Etudes, pp250.
- Bouhali, IE.(2015).** Etude de l'effet d'un flavonoïde (quercétine) et d'un stilbénol (resvératrol) sur la toxicité induit par le fenthion chez le rat mâle wistar. Thèse doctorat. Université d' Annaba.
- Banerjee, A., Marbach, F., Anselmi, F., Koh, M.S., Davis, M.B., da Silva, P.G., Delevich, K., Oyibo, H.K., Gupta, P., Li, B., Rozemuller, A.J., Hoogland, P.V., Lucassen, P.J., Drukarch, B., van de Berg, W.D., and Van Dam, AM.(2015).** Increase amoeboid microglial density in the olfactory bulb of Parkinson's and Alzheimer's patients. *Brain Pathol.* 24, 152–165.

C

- CEC.(2002).** Making the environment Healthier for Our Kids-An overview of environmental challenges to the health of North America's children
- Crabbe, JC, Wahlsten, D., Dudek , B.C. (1999).** Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science* .4;284(5420):1670-2.
- Carter, G., Tarhoni, M., Rathbone, J. and Ray, E.(2007).** Differential protein adduction by seven organophosphorus pesticides in both brain and thymus. *Human & Experimental Toxicology* . 26: 347–353
- CPP.(2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection. p47.

Calvet . R, Barriuso .E, Bedos . C, Benoit .P, Charnay M.P, Rozemuller, A.J., Hoogland, P.V.,Lucassen, P.J., Drukarch, B., van de Berg, W.D. and Van Dam, AM. (2014).

Increase amoeboid microglial density in the olfactory bulb of Parkinson's and Alzheimer's patients. *Brain Pathol.* 24, 152–165.

Chambers ,WH. (1992). Organophosphorus compounds: an overview.in: J.E.Chambers, P.E. Levi (Eds.), *Organophosphates, Chemistry, Fate and Effects*, Academic Press, San Diego, CA, pp. 3–17.

Chen ,Y.(2012). Organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology* 33:391W00.

Carmine,IA., Cristiane,L., Marina,P. et Cristina,WO.(2009). Antidepressant-like effect of diphenyl diselenide on rats exposed to malathion: Involvement of Na⁺/K⁺ ATPase activity. *Neurosciences Letters*, 455 : 168–172

Chakroun,S.,Ezzi,L.,Grissa,I.,Kerkeni,E. et al.(2016).Hematological,biochemical,and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res.* Doi: 10.1007/s11356-016-9.

D

Damien, L.(2010). Projet d'estimation des risques sanitaires , estimation des expositions de la population générale aux insecticides:les organochlorés,les organophosphorés et les pyréthrinoides,école des hautes études en santé publique(EHESP) ,PP : 21-24.

Dhillon,N.,Aggarwal,B.,Newman,R.,Wolff ,R., Kunnumakkara ,A., Abbruzzese,J,

.Chaan,SNg., Badmaev,V. et Kurzrock ,R.(2008). Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *lin Cancer Res.*14(14):4491-9.

Den Hond,E et Schoetersm,G. (2006). Endocrine disrupters and human puberty.*International Journal Andrology* 29: 264-271.

DRUART,C.(2011). Effets des pesticides de la vigne sur le cycle biologique de l'escargot dans divers contextes d'exposition, Thèse de Doctorat en Sciences de la Vie et de l'Environnement, Université de Franche-Comté, 326p

Das,BK et Mukherjee,SC.(2003).Toxicity of cypermethrin in *Labeo rohita* fingerlings: biochemical, enzymatic and hematological consequences. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 134:109-121.

Domschke,K et Zwanzger,P.(2008).GABAergic and endocannabinoid dysfunction in anxiety - future therapeutic targets? *Current Pharmaceutical Design.* 14: 3508-3517.

- Eddleston,M.,Juszczak,E.,Buckley,NA.,Senarathna,L.,Mohamed,F.,Dissanayake,W.,et al.(2008).**Multiple dose activated charcoal in acute selfpoisoning: a randomized controlled trial. *Lancet* ;371:579–87.
- Eskenazi,B.,Harley,K.,Bradman,A.,Weltzien,E.,Nicholas,P.,Jewell,Dana,B.,Barr, Clemet E.,Furlong, et Nina,T. (2004).** Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environmental Health Perspectives*, 112:10.
- Elaimy,EA.(2002).**Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus,blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse.*Toxicology* 172: 13–34
- Elhalwagy,MEA.,Darwish,NS.,et Zaher,EM.(2008).**Prophylactic effect of green tea polyphenols against liver and kidney injury induced by fenitrothion insecticide.*Pesticide Biochemistry Physiology* 91:81-89.
- Eren,I.,Naziroglu,M.,Demirdas,A.(2007).** Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry Research*. 32: 1188–1195.
- EI-Mallakh,RS,RLi.(1993).**Is the Na⁺K⁺ ATPase the link between phosphoinositide metabolism and bipolar disorder? *Journal of Neuropsychiatri*. 5: 361–368.
- EI-Mallakh,RS.,Wyatt,RJ.(1995).**TheNa⁺/K⁺ ATPase hypothesis for bipolar illness,*Biology Psychiatry* 37:235–244.
- Elizalde,N.,Gil-Bea,FJ.,Ramirez,MJ.,Aisa,B.,Lashera,B.,et al.(2008).**Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice : effect of antidepressant treatment. *Psychopharmacology*;199(1):1-14.
- Engel, SM .,Wetmur ,J.,Chen, J.,Zhu, C., Barr,D.,Canfield, R., et Wolff,M.(2011).**Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood.*Environ Health Perspect*. 119(8):1182-8.
- Elliott,BM.,Faraday,MM.,Phillips,JM.,Grunberg,NE.(2004).**Effects of nicotine on elevated plus maze and locomotor activity in male and female adolescent and adult rats, *Pharmacology Biochemistry Behavior* **77**: 21-28.

Eriksson, P., Ahlbom ,J.,et Fredriksson,A.(1992). Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Research.* 582: 277-281.

Eriksson,P.,Nilsson-Hakansson,L.,Nordberg,A.,Aspberg,A, et Fredriksson.(1990). Neonatal exposure to DDT and its fatty acid conjugate: effects on cholinergic and behavioural variables in the adult mouse. *Neurotoxicology* 11: 345-354.

F

Fleisher,H et harris,W.(1965). La désalkylation comme mécanisme de vieillissement de la cholinestérase après empoisonnement au pinacolyl méthylphosphonofluoridate. *Biochemical Pharmacology.*14 (5) :641-650.

Fagot,M et Larrat.JP.(2002).Application des produits phytosanitaires. P 501-563. In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement, ACTA, Ed , Ministre de l'écologie et du développement durable, Paris.

FAO.(2004). des responsables de la sécurité sanitaire des aliments. Bangkok (Thaïlande).

Festing,MF.(1993).Genetic variation in outbred rats and mice and its implications for toxicological screening. *Journal of Experimental Animal Science.* 35(5-6):210-220.

Freire,C.,Koifman,S.(2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology.* 33(5):947-71.

Fabricio,LA., Kenia,DZ.,Patr'icia,S.,Brocardo,PP.,Ana,LS.,Reinaldo,N.Ti.(2005). Behavioral effects and AChE measures after acute and repeated administration of malathion in rats, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 20:443-449.

Fritze J, (1993).The adrenergic–cholinergic imbalance hypothesis of depression: a review and a perspective, *Reviews in Neurosciences* 41:63–93.

File,SE.,Gonzalez,LE.,Andrews,N.(1998).Endogenous acetylcholine in the dorsal hippocampus reduces anxiety through actions on nicotinic and muscarinic1 receptors. *Behavioral Neurosciences* 112: 352.

G

Garcia,R., Cela-Torrijos,R., Lorenzo-Ferreira,A.M.,Carro-Díaz,R. et al. (2012). Analysis of pesticide residues in seaweeds using matrix solid-phase dispersion and gas chromatography–mass spectrometry detection. *Food Chemistry* 135(1) 259-267.

Garcia-Alloza, M.,Gil-Bea ,FJ.,Diez-Ariza, M.,Chen,M.,Francis , PT., Lasheras MJ., Ramirez,M.(2005). Cholinergic–serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease, *Neuropsychologia* 43:442–449.

Gupta, RC.(2001). Depletion of energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: protection by antioxidants. *Neurotoxicology* 22,271.

Gamaro,GD.,Streck,EL.,Matte,C.,Prediger,ME.,Wyse,ATS.,Dalmaz,C.(2003).

Reduction of hippocampal Na⁺K⁺ ATPase activity in rats subjected to an experimental model of depression, *Neurochemistry Research*. 28:1339–1344.

H

HAYES,W.J. JR. (1982). Pesticides Studies in Man. Baltimore pp.470, William & Wilkins, London.

Hassall,K.(1982).Pesticides: Their Chemistry, Metabolism and Uses Hardcover – Import.

Hubert,H.,Fernandez, H.,et al.(2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 119(6):866-72.

Hayakawa,M.D., Takaharu Kondo , M.D., Yoshihiro Yamazaki , M.D., Yukio Iinuma,M.D. et Ribun Mizuno M.D.(1980).A simple and specific determination of trypsin in human duodenal juice. *Gastroenterologia Japonica*.15:135–139.

Habig,WH.,Pabst,MJ.,et Jakoby,WB.(1974). Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal Biological Chemistry* 1974;249:7130-9.

Herken,H.,Gurel,A.,Selek,S.,Armutcu,F.,Ozen ME.,Bulut,M.,Kap,O.,Yumru,M., Savas,HA., et Akyol,O.(2007). Adenosine deaminase nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archive Medical Research* 38: 247–252.

Handy,RD., Abd-El Samei,HA.,Bayomyv,MFF.,Mahran,AM.,Abdeen,AM,et El-Omyma.GA.(2012). Immune Modulating Effects of Malathion with the Role of Bradykinin Potentiating Factor in Juvenile Male Rats. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences* 5: 151-169.

J

Jurewicz,J.,Hanke,W., Johansson,C.,Lundqvist,C.,Ceccatelli,S.,van den Hazel,P., Saunders, M., et Zetterstrom,R.(2006). Adverse health effects of children's exposure to pesticides: what do we really know and what can be done about it. *Acta Paediatr Suppl*. 95(453); 71-80.

John,S.,Kale,M., Rathore,N., et Bhatnagar,D. (2001). Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *Journal of nutrition and biochemistry*;12:500-504.

K

KHEDDAM-BENADJAL,N.(2012). Enquete sur la gestion des pesticides en Algérie et recherche d'une méthode de lutte alternative contre *Meloidogyne incognita*.

Kaloyanova ,F.P. et EIBatawi , M.A.(1991). Human Toxicology of Pesticides . CRC Press , Boca Raton , FL , pp 101-110 . 11.

Krieger, RI.(2001). Handbook of Pesticide Toxicology, Academic Press, New York (NY), pp 275-283.

Klucinski,P.,Hrycek,H.,Stasiura Zielinska,S.,Kossmann ,J.,Tustanowski,D. et Kaminska-Kolodziej,B.(1996).Humoral and cellular immunity rates in chemical plant workers employed in the production of liquid pesticides. *Int J Occup Med Environ Health*; 9:103-110.

Kirby,LG et Lucki,I.(1997). Interaction between the forced swimming test and fluoxetine treatment on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the rat, *Journal Pharmacology Experimental Therapeutic* 282(2): 967-976.

Kandil,MA.,El-Kashoury,AA,El-Said MM, et El-Herrawy MA.(2006).Interactive effects of imidacloprid, profenofos and carbosulfan at low concentrations on homeostasis and haematological indices in male albino rats. *Journal Egyptian Society Toxicology* 35: 69-78.

L

Lu, C., Toepel, K.,Irish, R., Fenske, R.A., Barr, D. B., and Bravo,R. (2006). Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect.* 114(2); 260-263.

Lasrama,MM.,BiniDhouiba,I.C.,Bouzidb,K.,JradLaminea,A.,Annabia,A.,Belhadjhmida c,N., Ben Ahmedc,M.,El Fazaaa,S.,Abdelmoulab,J.et Gharbi,N.(2014). Association of inflammatory response andoxidative injury in the pathogenesis of liversteatosis and insulin resistance followingsubchronic exposure to malathion in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38 : 542-553

Lasheras,B.(2008). Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice: effect of antidepressant treatment.*Psychopharmacology*; 199(1):1-14.

Liu,S.,Plachez,C.,Shao,Z.,Puche,A.et Shipley,MT.(2013).Olfactory bulb short axon cell release of GABA and dopamine produces a temporally biphasic inhibition-excitation response in external tufted cells. *J. Neurosci.* 33, 2916-2926.

Lasrama,MM.,Ines Bini Dhouiba,c., Kahna Bouzidb.,Aicha Jrad Laminea, Alya, Annabia., Nadia,Belhadjmidac., Malika,Ben Ahmedc., Saloua ,El Fazaaa., Jaouida Abdelmoulab.,Najoua,Gharbi.(2014). Association of inflammatory response and oxidative injury in the pathogenesis of liver steatosis and insulin resistance following subchronic exposure to malathion in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38 : 542–553.

M

Moretto and Lotti.(1986). Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: Effects of spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bulletin of the World Health Organization*, 69(5), 591–594.

Matolcsy,G., Nadasy,M. and Andriska,V. (1988) *Pesticide Chemistry: Studies in Environmental Science*, Vol. 32. Elsevier, New York . 800 pp.

Matsuo,Y., Fujita,Y.,Ohnishi,S., Tanaka,T., Sakaida,H.et Nishizono,S.(2010). Chemical constituents of the leaves of rabbiteye blueberry (*Vaccinium ashei*) and characterisation of polymeric proanthocyanidins containing phenylpropanoid units and A-type linkages. *Food Chemistry*. 121:1073-1079

Maroni,C.,Colosio ,A.et Ferioli,A.(2000).Fait, Biological monitoring of pesticide exposure: a review. *Toxicology* 1-18

Ma,P.,Wu,Y.,Zeng,Q.,Gan,Y.,Chen,J.,Ye,X.et Yang,X.(2013). Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*. 58:177-183.

Maha,AE.,Hebatalla,IA.et Engy,ME.(2013).Melatonin Protects Against Diazinon- Induced Neurobehavioral Changes in Rats. *Neurochemistry Research* 38:2227-2236.

Mayer,DF.,Lurden,CA.,et Williams,RE.(1991). Tralomethrin insecticide and domestic pollinator. *American Bee Journal*. 132: 461.

Mohler,H.(2006).GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *Journal of Receptors and Signal Transducers Research* 26:731-740.

O

Ohkawa,H.,Ohishi,N.et Yagi,K.(1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* .95(2):351-8.

Ogut,S.,Gultekin,F.,Kisioglu,A.N.et Kucukoner,E.(2011). Oxidative stress in the blood of farm workers following intensive pesticide exposure. *Toxicol Ind Health.* 27(9):820-5.

Olausson,P.,Engel,JA.Soderpalm,B.(1999).Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition, counteraction by citalopram. *Psychopharmacology* 142:111.

Oswal,DP.,Garrett,TL.,Morris,M and Lucot,JB.(2012). Low-dose sarin exposure produces long term changes in brain neurochemistry of mice. *Neurochemistry Res* 38:108-116.

Ouagazzal,AM.,Kenny,PJ.,File,SE.(1999). Modulation of behaviour on trials 1 and 2 in the elevated plus-maze test of anxiety after systemic and hippocampal administration of nicotine. *Psychopharmacology* 144: 54.

P

Parrón,T.,Requena,M., Hernández ,AF., Alarcón ,R.(2011).Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol.* 256(3):379-85.

Patin,V.,Lordi,B.,Vincent,A.,Caston ,J.(2005).Effects of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats. *Developmental Brain Research* ;160:265-274.

Porsolt ,R.,Le Pichon ,M.,Jalfre ,M.(1977).Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 266: 730-732

Porsolt,RD.,Bertin,A.,Jalfre,M.(1978). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie* 229(2): 327-336.

Porsolt,RD.,Anton,G.,Blavet,N., Jalfre,M.(1979). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal Pharmacology* 47:379–91.

Peña-Llopis,S.(2005).Antioxidants as potentially safe antidotes for organophosphorus poisoning.*Current Enzym Inhibition.* 64: 147–156.

Possamai,F.P.,Fortunato,J.J., Feier,G., Agostinho,F.R., Quevedo,J., Wilhelm Filho,D., et DaI-Pizzol,F.(2007).Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 23: 198-204.

Prut,L.et Belzung,C.(2003).The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 463: 3-33.*Psychiatry* 37:235-244.

Paykel,ES.(2006): Depression: major problem for public health, *Epidemiologia Psichiatria Sociale* 15: 4–10.

Prathiba,J.,Kumar,KB.,et Karanth,KS.(2000).Effects of REM sleep deprivation on cholinergic receptor sensitivity and passive avoidance behavior in clomipramine model of depression. *Brain Research* 867: 243-245

Porsolt,RD.,Bertin,A.et Jalfre,M.(1977).Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie* 229(2): 327-336.

Petit-Demouliere,B.,Chenu,F.et Bourin,M.(2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity, *Psychopharmacology (Berl)*.Vol. 177(3): 245-255.

R

Rauh,V., Arunajadai,S., Horton,M., Perera,F., Hoepner,L., Barr, D. et Whyatt R.(2011). Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect.* 119(8):1196-201.

Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Carrizo, D., Muñoz-Ortiz, L., Júlvez, J., et Grimalt, J.O., Sunyer,J. (2006). In utero exposure to background concentrations of DDT and 623 cognitive functioning among preschoolers. *Am. J. Epidemiol.* 164, 955-962

Ramade,F.(2005). Introduction à l'écotoxicologie : fondements et applications .205.

Repetto,M.,Repetto,J.,Semprine,A.(2012).Boveris Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination. In: Catala, A. (Ed), *Lipid Peroxidation Intech* 1-28.

Rey, N.L., Wesson, D.W., Brundin, P. (2018). The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Dis.* 109, 226-248.

Rodrigues, L.S., Targa, A.D., Nosedá, A.C., Aurich, M.F., Da Cunha, C.and Lima, M.M.(2014). Olfactory impairment in the rotenone model of Parkinson's disease is associated with bulbar dopaminergic D2 activity after REM sleep deprivation. *Front. Cell. Neurosci.*8, 383.

Robinson, S. H.(1990). Degradation of hemoglobin. 4th Edition. In *Williams Hematology* edition, New York. PP. 407 – 414.

S

Sasajima, H., Miyazono, S., Noguchi, T. et Kashiwayanagi, M.(2015). Intranasal administration of rotenone in mice attenuated olfactory functions through the lesion of dopaminergic neurons in the olfactory bulb. *Neurotoxicology* 51, 106–115.

Sidhu,IPS.,Bhatti,JS.et Bhatti,GK.(2014).Modulatory action of melatonin against chlorpyrifos induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Asian Journal of Multidisciplinary Studies*. 2: 123-131.

Schoeters,G.et Hoogenboom,R. (2006). Contamination of free-range chicken eggs with dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls.*molecular nutrition and food research* 50: 908-914

Snedeker SM ,(2001). Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspective* 109: 35-47.

Stallones, L et Beseler,C. (2002). Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Annals of Epidemiology* 12: 389-394

Sáenz,JCB.,Villagra,OR.et Trías ,JF.(2006).Factor analysis of forced swimming test,sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats.*Behavior Brain research* 169: 57-65

Severin, F.(2002) .Panorama des différents moyens de protection , pp:213-224 . In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement . ACTA, édition ministère de l'écologie et du développement durable, Paris.

Saunders,M.,Fox,D., Salisbury, C., Strokes, V., Palmer, A. et Preece,A. (2004). Placental transfer and foetal uptake of pesticides. *Toxicology and applied pharmacology*. 197(341).

Štajn,A.,Žikić,R.V.,Ognjanović,B.,Saičić, Z. S., Pavlović,S. Z., Kostić, M. M.et Petrović, V.M.(1997).Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*, 117(2), 167–172.

T

Tayade, S. (2013). Pesticide Contamination in Food: A Review. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 6(1), 07–11.

Testud, F et Grillet,JP.(2007). Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. EMC. *Toxicologie-Pathologie Professionnelle*. 16- 059-C-1.

Testud et Bougon.(2009).Intoxication sévère par un insecticide organophosphoré après accident de pulvérisation aérienne. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 70(4), 465-470. PP :467- 468 -469.

Thany,S., Reynier,P.et Lenaers ,G. (2013). Neurotoxicité des pesticides Quel impact sur les maladies neurodégénératives ? Neurotoxicity of pesticides: its relationship with neurodegenerative diseases. *Med Sci (Paris)* .29 : 273–278.

Tayaa, H. (2014). Impact de l'exposition gestationnelle au diazinon sur les rattes wistar et sur le neurodéveloppement de leur progéniture. Thèse de doctorat. Université d'Annaba,pp 107.

V

Virginia ,C M. (1995).Comparisons of the Acute Effects of Cholinesterase Inhibitors Using a Neurobehavioral Screening Battery in Rats. *Neurotoxicology and Teratology* 17(6) : 617-625.

Angélica,TB.,Lina,GM.,Alejandro,M.et Marisol,RL.(2015).Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behav Brain Res* 291: 60-66.

W

Worek,F.,Koller,M.,Thiermann,H.,Szincz,L.(2005). Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 2005;214:182 -9.

WHO.(2004). Specifications and evaluations for public health pesticide, fenthion.

WHO.(1996). Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria*. vol. 180, WHO, Geneva,pp. 110–112.

Willner,P.(1990). Animal models of depression: an overview. *Pharmacology Therapy* 45, 425-455.

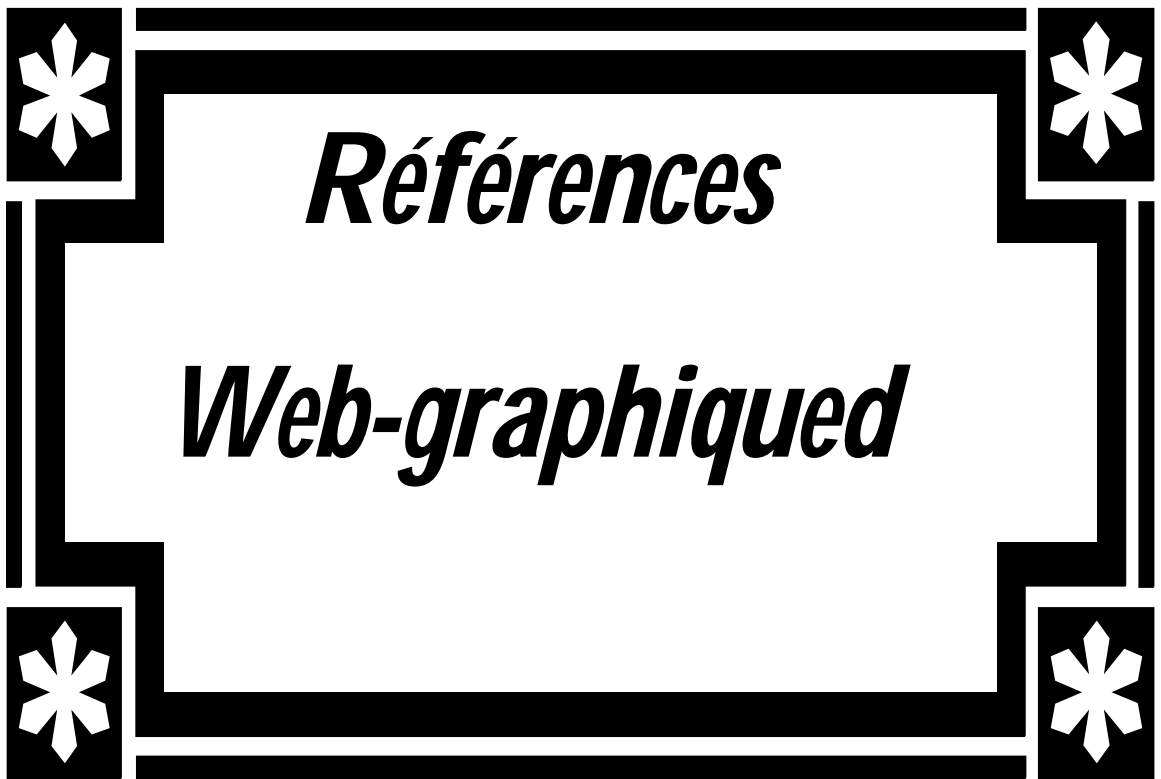
Ward,TR et Mundy,WR.(1996). Organophosphorus compounds preferentially affect second messenger systems coupled to M2/M4 receptors in rat frontal cortex. *Brain Research Bulletin*. 39, 49.

X

Xiaoling,Z.,Wenmin,H.,Qianhang,S.,Yuan,Y.f.,Zhengxin,X.,Jing,C.,Xiaoyan,Z.et

Xiaoqun,G. (2020). Drp1, a potential therapeutic target for Parkinson's disease, is involved in olfactory bulb pathological alteration in the Rotenone-induced rat model *Toxicology Letters*. 325, 1-13.

Yekeen,T.A.,Fawole,O.O.,Bakare,A.A.et Emikpe,B.O.(2016).Alteration in haematological, biochemical and reproductive indices of *Rattus norvegicus* treated with lambda-cyhalothrin. *Zoology and Ecology*, 26(1), 47–56.



Références

Web-graphiqued

(<https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region>)

(<http://www.lienhorticole.fr/produire/pesticides-horticoles-l-eau-l-air-et-les-sols-impactes-1,6,319215344.html>)

(<https://www.crphyto.be/agriculteurs/bonnes-pratiques/3-bonnes-pratiques-pendant-la-preparation-du-traitement>)