



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



Université de Larbi Tebessi- TEBESSA
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Science biologique

Option : Pharmacotoxicologie

Par :

M^{elle}. FERHATI Bouthaina & M^{elle}. BENARFA Roumaïssa

Intitulée :

Contribution à l'étude de l'effet préventif de zinc sur la cardiotoxicité de deltaméthrine chez les rats

Devant le jury :

| | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Dr. DJALLAB Siham | Maitre de Conférences | Université de Tébessa | Président |
| Dr. GOUDJIL Tahar | Maitre de Conférences | Université de Tébessa | Rapporteur |
| Dr. MENACER Fouad | Maitre de Conférences | Université de Tébessa | Examineur |
| Dr. GASMI Salim | Maitre de Conférences | Université de Tébessa | Co-Rapporteur |

Date de soutenance : 09 / 06 / 2021





Remerciement

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu tout puissant, pour m'avoir donné la force, la patience et la volonté de réaliser ce travail.

Toute ma gratitude pour avoir accepté de m'encadrer, et pour la confiance qu'il nous a donnée. Je voudrais également remercier **Mr. GOUGJIL TAHAR** pour le temps conséquent qu'il nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise, sa sympathie. « Merci beaucoup, Monsieur ». Et aussi on très remerciant le Co-encadreur **Mr GASMI SALIM**, pour son conseil et directions.

Un très grand merci à **Mme. DJELLAB SIHAM**, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury. Nous tenons également à remercions **Mr. MENACEUR FOUAD**, D'avoir accepté d'examiner ce mémoire et de faire partie du jury de cette soutenance.

Je remercie également **M. SAKER Hichem**, le doctorant qui est nous aidées toute la période expérimentale.

Je tiens évidemment à remercier l'ensemble du personnel de laboratoire pédagogique pour leur disponibilité et les nombreux services qu'elles m'ont rendus durant la réalisation de ce travail.

Enfin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et mon remerciement.

Merci



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chères parents, ma merveilleuse mère, que j'adore à en mourir qui m'a tout donné jusqu'à là.

Mon adorable et gentil père qui m'a tout donné sans rien recevoir en parallèle. Avant tous et partout, Qui m'ont tout donné sans contrepartie.

Et qui ont été toujours pour moi dans toutes les circonstances.

A mes chères sœurs : Wided et Ines

A toute ma famille

Pour leurs compréhensions et leurs encouragements

A tous mes amies

A mon binôme Benarfa Roumaissa

A tous les étudiants de la promotion de master II pharmaco-toxicologie

Ferhati Bouthaina



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A mes très chères parents, ma merveilleuse mère, que j'adore à en mourir
qui ma tout donné jusqu'à là.*

*Mon adorable et gentil père qui ma tout donné sans rien recevoir en parallèle.
Avant tous et partout, Qui m'ont tout donné sans contrepartie. Et qui ont été
toujours pour moi dans toute Les circonstances.*

Ma sœur Ikram

Ma chère amie Bessila Roumaissa

A toute ma famille

Pour leurs compréhensions et leurs encouragements

A tous mes amies et A mon binôme Ferhati Bouthaina

*A tous les étudiants de la promotion de **master II Pharmacotoxicologie***

Benarfa Roumaissa

Résumé

L'utilisation des pesticides dans l'usage agricole ou domestique n'est pas sans impact négatif sur la santé humaine et animale. Ces produits chimiques sont connus pour être la cause des nombreuses intoxications pouvant conduire à l'apparition de graves maladies. L'objectif de notre étude est d'étudier l'effet préventif du zinc sur la cardiotoxicité d'un pesticide de nouvelle génération (Deltamethrine) chez les rats wistar.

Dans notre expérimentation on utilise 20 rats ont été réparties en quatre lots (5 rats dans chacun) : le 1^{er} lot est un lot témoin, le 2^{ème} lot a été traité par le zinc (0,25mg/kg/j), le 3^{ème} lot a été traité par la deltamethrine (0.34mg/kg /j) et le 4^{ème} lot a été traité par la mixture (DM/Zn) aux mêmes doses par voie orale pendant 03 mois. après avoir l'évaluation des paramètres du stress oxydatif, dosage des protéines, glutathion réduit (GSH), malondialdéhyde (MDA), glutathion peroxydase (GP_x).

Notre étude montre que la DM a provoqué un effet cardiotoxique par le présence d'un effet globalement pro-oxydant, ceci est révélé par une augmentation du taux de protéine, et une augmentation de taux de GSH dans le cœur , d'une part, et d'autres part, nous avons enregistré une augmentation de l'activité enzymatique de la GPx et du taux de MDA. Nos résultats montrent aussi, que la supplémentation du zinc a amélioré l'équilibre de détoxification et a diminué les effets néfastes de deltamethrine.

Le zinc semble être un antioxydant efficace pour réduire le déséquilibre entre la formation des radicaux libres et les systèmes antioxydants de l'organisme, et par conséquence atténuer l'intensité du stress oxydant induit par ce xénobiotique.

Mots clés: pesticides, Deltaméthrine, cardiotoxicité, Zinc, Rat Wistar , stress oxydative, GSH, GP_x, MDA.

Summary

Use of pesticides in agricultural or domestic use is not without negative impact on human and animal health. These chemicals are known to be the cause of many poisonings which can lead to the development of serious illnesses. The objective of our study is to study the preventive effect of zinc on the cardio toxicity of a new generation pesticide (Deltamethrin) in wistar rats.

In our experiment, 20 rats were used were divided into four batches (5 rats in each): the 1st batch was a control batch, the 2nd batch was treated with zinc (0.25mg / kg / day), the 3rd batch was treated with deltamethrin (0.34 mg / kg / day) and the 4th batch was treated with the mixture (DM / Zn) at the same doses orally for 03 months. After evaluating the parameters of oxidative stress, protein assay, reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPx).

Our study shows that DM caused a cardio toxic effect by the presence of an overall pro-oxidant effect, this is revealed by an increase in the level of protein, and an increase in the level of GSH in the heart, on the one hand, and on the other hand, we recorded an increase in the enzymatic activity of GPx and the level of MDA. Our results also show that zinc supplementation improved the detoxification balance and decreased the damaging effects of deltamethrin.

Zinc appears to be an effective antioxidant in reducing the imbalance between free radical formation and the body's antioxidant systems, and therefore reducing the intensity of oxidative stress induced by this xenobiotic.

Key words: pesticides, Deltamethrin, cardiotoxicity, Zinc, Rat Wistar, oxidative stress, GSH, GPx, MDA.

ملخص

لا يخلو استخدام المبيدات في الاستخدام الزراعي أو المنزلي من التأثير السلبي على صحة الإنسان والحيوان. من المعروف أن هذه المواد الكيميائية هي سبب العديد من حالات التسمم التي يمكن أن تؤدي إلى الإصابة بأمراض خطيرة. الهدف من دراستنا هو دراسة التأثير الوقائي للزنك على السمية القلبية لجبل جديد من مبيدات الدلتامثرين على فئران التجارب.

في تجربتنا، تم استخدام 20 جرماً تم تقسيمها إلى أربع مجموعات (5 فئران في كل واحدة): المجموعة الأولى كانت مجموعة شاهدة، المجموعة الثانية تمت معالجتها بالزنك (0.25 مجم / كجم / يوم)، تم معالجة المجموعة الثالثة تمت معالجتها بالدلتاميثرين (0.34 مجم/كجم/يوم)، و المجموعة الرابعة بالخليط (DM / Zn) بنفس الجرعات عن طريق الفم لمدة 3 أشهر. بعد تقييم معايير الإجهاد التأكسدي، فحص البروتين، الجلوتاثيون المنخفض (GSH)، مالونديالدهيد (MDA)، الجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx).

تظهر نتائج دراستنا تسبب تأثيراً ساماً للقلب من خلال وجود تأثير عام مؤكسد، ويتجلى ذلك من خلال زيادة مستوى البروتين، مستوى (GSH) في القلب، من ناحية، و من ناحية أخرى، سجلنا زيادة في النشاط الأنزيمي لـ (GPx) ومستوى (MDA) تظهر نتائجنا أيضاً أن مكملات الزنك حسنت توازن إزالة السموم وقللت من الآثار الضارة للدلتاميثرين.

يبدو أن الزنك هو أحد مضادات الأكسدة الفعالة في الحد من عدم التوازن بين تكوين الجذور الحرة وأنظمة مضادات الأكسدة في الجسم، وبالتالي تقليل شدة الإجهاد التأكسدي الناجم عن هذا الكائن الحيوي.

الكلمات المفتاحية: المبيدات الحشرية، الدلتامثرين، السمية القلبية، الزنك، الجرذ ويستار، الإجهاد التأكسدي، GSH، GPx،

MDA.

Liste des figures

| N° | Titre de figure | Page |
|-----------|---|-----------|
| 01 | Modes d'exposition des organismes vivant aux pesticides | 05 |
| 02 | formules chimique développées (a) d'un pyréthrianoïde de type (I), la perméthrine et (b) d'un pyréthrianoïde de type (II), la cyperméthrine | 06 |
| 03 | La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants | 14 |
| 04 | Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant | 14 |
| 05 | Sources de production des radicaux libres | 16 |
| 06 | L'activité de balayage radical de SOD, CAT et GPx | 17 |
| 07 | Comparaison des effets d'un excès et d'une carence en zinc chez l'humain | 23 |
| 08 | Anatomie du cœur | 27 |
| 09 | Les trois étapes de la circulation sanguine : a) Diastole (repos); b) Systole auriculaire (contraction des oreillettes); c) Systole ventriculaire (contraction des ventricules) | 28 |
| 10 | La deltaméthrine | 32 |
| 11 | Rat wistar (<i>Rattus rattus</i> L) | 33 |
| 12 | Conditions d'élevage des rats | 33 |
| 13 | le sacrifice des rats | 34 |
| 14 | prélèvement d'organe (le cœur) | 34 |
| 15 | Schéma du protocole expérimental | 35 |
| 16 | Variation de protéine en (mg) chez les rats témoins et traités après 3 mois de traitement. | 41 |
| 17 | Taux de MDA chez des rats témoins et traité par deltaméthrine après 3 mois de traitement | 42 |
| 18 | Taux de GSH chez les rats témoins et traités après 3 mois de traitement | 43 |
| 19 | Taux d'activité GPx chez des rats témoins et traité après 3 mois de traitement | 43 |

Liste des tableaux

| N° | Titre de tableau | Page |
|-----------|--|-------------|
| 01 | Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la deltaméthrine | 07 |
| 02 | Mode d'action des pyréthrinoïdes | 10 |
| 03 | Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et non radicalaires | 15 |

Liste des abréviations

| Abréviation | Désignation |
|-------------------------------|--|
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| Ca ⁺² | Calcium |
| CO ₂ | Dioxyde de carbone |
| CL50 | Concentration létal 50 |
| DM | Deltaméthrine |
| DDT | Dichloro-diphényle-trichloro-éthane |
| DJA | Dose journalière admissible |
| DL50 | Dose mortel 50 |
| DTNB | Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque ou réactif d'Ellman. |
| ERO | Espèce réactives de l'oxygène |
| ERN | Espèces Réactives de l'Azote |
| EOA | Espèces Oxygénées Activées |
| Fe | Fer |
| FAO | Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture |
| Gr | Gramme |
| GPX | Glutathion peroxydase |
| GSH | Glutathion réduit |
| GSSG | Glutathion oxydée |
| H | Heure |
| H ₂ O ₂ | Peroxyde d'hydrogène |
| H ₂ O | Eaux |
| HAPs | Hydrocarbures aromatiques polycycliques |
| HCB | Hexa chlorobenzène |
| HCH | Hexachlorocyclohexane |
| HCL | Hydrogen chloride |
| J | Jour |
| Kg | Kilogramme |
| K | Potassium |
| M | Mol |
| MDA | Acide Malon-dialdéhyde |
| Mg | Milligramme |
| ml | Millilitre |
| Mm | Milimole |
| Mg | Magnésium |
| Min | Minute |
| MTF | réponse élément transcription factor |
| MT | métallothionéines |
| Nm | Nanomètre |
| Na | Sodium |
| NaCl | Sodium chloride |

| | |
|------------------|---------------------------------------|
| OH° | Radical hydroxyle |
| O ₂ ° | Radical superoxyde (anion superoxyde) |
| O ₂ | Oxygène |
| OD | oreillette droite |
| OG | oreillette gauche |
| POPs | Polluants organiques persistants |
| PCBs | Polychlorobiphényles |
| RL | Radiquaux libre |
| ROH | Alcool |
| ROOH | Hydroperoxyde |
| SOD | Super-oxyde-dusmitase |
| T | Témoin |
| TBA | L'acide Thio barbiturique |
| TCA | Trichloroacétique |
| VCI | veine cave inferieure |
| VCS | veine cave supérieur |
| VD | ventricule droite |
| VG | ventricule gauche |
| Zn | Zinc |
| % | Pourcentage |
| °C | Degré Celsius |

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction Générale

Synthèse Bibliographique

CHAPITRE I : Les Pesticides

| | |
|---|---|
| 1)Généralité sur les pesticides----- | 2 |
| 1-1)Définition----- | 2 |
| 1-2)Classification des pesticides----- | 2 |
| 1-2-1) Selon leur cible ----- | 2 |
| 1-2-2) Classification des pesticides selon la formule chimique----- | 3 |
| 1-2-3) Selon leur persistance dans l'environnement----- | 3 |
| 1-3) Devenir des pesticides dans l'environnement ----- | 4 |
| 1-4) Modes d'expositions aux pesticides----- | 4 |
| 2)Les pyréthrinoides----- | 5 |
| 2-1) Généralités ----- | 5 |
| 2-2) Classification ----- | 5 |
| 2-3) Exemple sur les pyréthrinoides : La deltaméthrine ----- | 6 |
| 2-3-1) Définition de la deltamethrine ----- | 6 |
| 2-3-2) Propriétés ----- | 6 |
| 2-3-3) Utilisation (INSR, 2016) ----- | 8 |

| | |
|---|----|
| 2-3-4) Toxicité de deltaméthrine | 8 |
| 2-3-5) Toxicocinétique de deltaméthrine | 9 |
| 2-3-6) Mode d'action | 10 |

Chapitre II : Stress oxydatif

| | |
|---|----|
| I) Stress oxydatif | 13 |
| 1-1) Définition | 13 |
| 1-2) Origine du stress oxydatif | 13 |
| 2) Les radicaux libres | 14 |
| 2-1) Définition | 14 |
| 2-2) Les différents types des ROS | 15 |
| 2-3) Sources de production des radicaux libres | 15 |
| 2-4) Système de défense antioxydant | 16 |
| 2-5) Système antioxydants enzymatique | 16 |
| 2-5-1) Les super oxydes dismutase (SOD) | 16 |
| 2-5-2) La Catalase | 16 |
| 2-5-3) Le système de glutathion | 17 |
| 2-6) Les antioxydants non enzymatiques | 17 |
| 2-6-1) La vitamine C (l'acide ascorbique) | 17 |
| 2-6-2) Vitamine E | 18 |
| 2-6-3) Les oligo-éléments | 18 |
| II) Le zinc | 19 |
| 1) Définition | 19 |
| 1-1) Propriétés physico-chimiques et biologique | 19 |
| 1-2) Sources du zinc | 20 |
| 1-2-1) Sources naturelles | 20 |
| 1-2-2) Sources anthropiques | 20 |
| 1-3) Devenir dans l'organisme | 20 |
| 1-4) Rôles et fonctions | 22 |
| 1-4-1) Fonction catalytique | 22 |
| 1-4-2) Fonction structurale | 22 |
| 1-6-3) Fonction régulatrice | 22 |
| 1-5) Toxicité du zinc | 22 |
| 1-5-1) Effets toxiques du zinc | 22 |

| | |
|--|----|
| 1-5-2) Toxicité du zinc au niveau des organismes | 23 |
|--|----|

Chapitre III : Systeme cardiaque

| | |
|-----------------------------|----|
| 1)Le système cardiaque | 26 |
| 1-1)L'anatomie du cœur | 26 |
| 1-2)Circulation sanguine | 27 |
| 1-3)La révolution cardiaque | 28 |

Partie Expérimental

I. Matériel et Méthodes

| | |
|---|-----------|
| 1)Matériels | 32 |
| 1-1)Matériel chimique | 32 |
| 1-2)Matériel biologique | 32 |
| 2)Méthodologie | 33 |
| 2-1) Entretien des animaux | 33 |
| 2-2) Choix des doses | 34 |
| 2-3) Traitement des rats | 34 |
| 2-4) Sacrifices et extraction d'organes (cœur) | 34 |
| 2-5) Dosage des paramètres biochimiques | 36 |
| 2-5-1) Dosage des protéines | 36 |
| 2-6) Évaluation des paramètres stress oxydatif: | 36 |
| 2-6-1) Malondialdéhyde (MDA) | 36 |
| 2-6-2) Glutathion (GSH) | 37 |
| 2-6-3) Glutathion peroxydase (GPx) | 38 |
| 2-7) Analyses statistique | 39 |
| 1)Résultats | 41 |
| 1-1)Effet du deltamethrine sur le taux des proteines chez les rats. | 41 |
| 1-2)l Effet du deltamethrine sur la malondialdéhyde MDA | 42 |
| 1-3) L'Effet du deltamethrine sur le taux de GSH | 42 |
| 1-4) L'Effet du deltamethrine sur les variations de l'activité de GPX | 43 |
| 2)Discussion | 45 |
| 2-1) L'effet de (DM/Zn) sur les paramètres métaboliques (Protéine). | 45 |

| | |
|---|----|
| 2-2) Effets de deltamethrine et le zinc sur les paramètres de stress oxydative ----- | 46 |
| 2-2-1) Effets de pesticide sur le MDA au niveau du cœur chez les rats ----- | 46 |
| 2-2-2) Effets de pesticide sur l'activité de GSH au niveau du cœur chez les rats ----- | 46 |
| 2-2-3) Effets de pesticide sur l'activité de GPx au niveau du cœur chez les rats. ----- | 47 |
| 2-3) Effet de zinc sur les paramètres de stress oxydatif ----- | 47 |

Conclusion

References

Annexes

Partie I :
Synthèse bibliographique

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

Les pesticides, encore appelés produits phytosanitaires, qualifie un groupe de substances chimiques utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes vivants jugés nuisibles, principalement aux cultures. C'est aussi le nom de tout produit fabriqué à partir de ces substances. On les classe selon leur fonction en insecticides, fongicides, herbicides, nématicides, acaricides, rodenticides, etc (**Djeffal, 2013**).

L'exposition professionnelle aux pesticides constitue bien un sujet préoccupant en termes de santé public. Cependant, l'ensemble de la population peut être exposé aussi et quotidiennement à un certain nombre de pesticides à utilisation domestique. Outre le risque d'empoisonnement accidentel, très faible mais non nul, l'exposition à long terme même, à de faibles doses, peut être catastrophique pour la santé humaine (**Mairfi, 2015**).

Parmi les pesticides usuels ; les insecticides que nous avons choisis d'étudier **la deltaméthrine** sont largement utilisés pour différents usages agricoles qui appartiennent respectivement aux familles des pyréthrinoïdes de deuxième génération, photo stable. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche thermostable jusqu'à 190°C et faiblement volatile. Elle est soluble dans les solvants organiques et sa photo stabilité est de trois à quatre semaines. (**Laurence, et al., 2002**). Cette molécule est considérée comme un inhibiteur d'estérases, ainsi que du canal sodium au niveau des membranes des neurones chez les insectes. La dose active de la deltaméthrine(DM) en traitement agricole n'est que de 5 à 15 g/ha-1 (**FAO, 2007**).

La deltaméthrine (DM) est considérée comme la plus toxique parmi les autres pyréthrinoïdes, car elle n'est ni pas complètement dégradé ni rapidement métabolisée et de ce fait s'accumule dans les lipides (**Sayed et al, 2003**).

L'exposition aux pesticides est l'un des facteurs de risque qui favorise l'augmentation du stress oxydatif en produisant des radicaux libres oxygénés. Ce risque du stress oxydatif est largement accepté comme étant un composant critique de la plupart des voies pathologiques (**Bonnefont et al., 1997**). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des radicaux libres résultant du métabolisme de l'oxygène. Ils sont constamment générés à l'intérieur de cellules suite à l'exposition aux xénobiotiques dans notre environnement ambiant (**Kebieche, 2009**). Les ERO peuvent endommager la structure des macromolécules (acides nucléiques, protéines, lipides, hydrates de carbone), générer de nouveaux produits oxydants, provoquer de la toxicité cellulaire et des mutations génétiques (**Massart, 2011**). Plusieurs organes pourraient être affectés par

INTRODUCTION

l'intoxication aux pesticides à savoir le cœur, la thyroïde et le système reproducteur (**Yarsan, et al., 1999**), le cerveau (**Kamboj, et al., 2006**), les reins (**Yarsan, et al., 1999**) et le foie (**Ozden, et al., 2009**).

Le cœur est un muscle essentiel à la circulation du sang dans l'organisme. Il est animé de contractions rythmiques régulières et agit comme une pompe qui assure la distribution du sang vers tous les organes du corps. Il envoie via les artères le sang oxygéné vers les organes et assure la circulation vers les poumons du sang veineux qui va alors se recharger en oxygène (**Mathieu & Thibodeau, 1995**).

L'objectif de cette présente étude de la recherche scientifique de savoir :

- L'effet toxique de pesticide se forme la Deltaméthrine sur le système cardiaque et le rôle préventif du zinc comme antioxydant chez les rats.

Ce travail est structuré en trois parties :

La première partie est théorique. Elle est consacrée aux rappels bibliographiques comportant des généralités sur les pesticides et leur toxicité, le stress oxydatif et le système cardiaque.

La deuxième partie expérimentale, nous nous intéressons aux effets cardiotoxiques de la deltaméthrine par le dosage de quelques paramètres biochimiques (protéines), de quelques paramètres de stress oxydatif (GSH, GP_x, MDA) chez les rats témoins et les traités, et l'évaluation de l'effet préventif du zinc contre les effets délétères de ce pesticide.

CHAPITRE I :

LES PESTICIDES

1) Généralité sur les pesticides

Les pesticides ont été appliqués de manière préventive afin de repousser ou d'atténuer les effets des organismes nuisibles. Bien que la plupart d'entre eux aient été interdits dans de nombreux pays en raison d'effets mutagènes et cancérigènes, les pesticides et leur métabolites sont toujours présents dans l'environnement, en particulier dans les sols et les sédiments, en raison de leur persistance et leur propriétés lipophiles. La quantité de pesticides en contact direct avec les microorganismes ciblés est extrêmement faible par rapport à la quantité appliquée. Des effets secondaires indésirables peuvent alors se produire sur certaines espèces, Sur les communautés ou sur l'écosystème (Ayad-mokhtari, 2012).

1-1) Définition

Les pesticides sont des produits destinés à lutter contre les organismes nuisibles, en particulier les mauvaises herbes, les animaux ou les maladies (Dgs, 2005 ; IFEN., 2006).

Selon le FAO (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), les pesticides sont toutes substances ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs .Y a compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisible durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et d'autre parasites exogènes et endogènes (Mairif et al., 2015 ; Joeroen et al., 2004 ; Gueddou et al., 2017).

1-2) Classification des pesticides

1-2-1) Selon leur cible

Repose sur le type de parasites à contrôler. Ils sont classés en groupes comme suite (OMS, 1991) :

- **Insecticides** : ils sont destinés à détruire ou à repousser les insectes, les tiques et les mites.
- **Herbicides** : ils détruisent les végétaux herbacés ou ligneux, ou limitent leur croissance (Comme les antis germinatifs et les défanants).
- **Fongicides** :ils désignent les produits s'attaquant aux seuls champignons parasites des cultures à l'exclusion des parasites des animaux et de l'homme.
- **Rodenticides** : (raticides et muricides), ils s'attaquent aux rongeurs et autres logomorphes.

- **Nématicides** : utilisé surtout dans le traitement des sols pour détruire les vers parasites des parties souterraines des végétaux ou de celles qui sont en contact avec le sol.
- **Molluscicides** : destinés à lutter contre les limaces et les escargots.
- **Acaricides** : utilisés pour la lutte contre les acariens.
- **Avicides** : (corvicides et corvifuges) qui détruisent et éloignent l'ensemble des oiseaux ravageurs des cultures.
- **Bactéricides** : destinés à lutter contre les bactéries (**Boukrou et al., 2018**).

1-2-2) Classification des pesticides selon la formule chimique

Les principaux groupes chimiques des pesticides sont : les pesticides inorganiques, les pesticides organométalliques, et les pesticides organiques (**Boukrou et al., 2018**).

- A) **Pesticides inorganiques**: Peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le soufre ou le cuivre. Ils sont très anciens dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse. De cette époque ne subsistent aujourd'hui aucun insecticide, un seul herbicide employé en tant que dés herbant total (chlorate de sodium) et quelques fongicides à base de soufre et cuivre comme la bouillie bordelaise (**Fillatre, 2011**).
- B) **Pesticides organométalliques** : Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (exemple: mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse) (**Fillatre, 2011**).
- C) **Pesticides organiques**: Ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques (**Tomlin, 2006**). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques dont les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyrèthrinoides, les triazines, les imidazoles et d'autres groupes (tels que le dérivé dipiridiniques, organe mercuriale, organocinacades, fenoxiacétiques, pyrèthrines et les dérivés triaziniques) (**Bazzi, 2010**).

1-2-3) Selon leur persistance dans l'environnement

Les pesticides sont classés en deux types principaux :

- ✓ **Les pesticides conservatifs (persistants)** : qui ne sont pas éliminés du milieu, qu'ils soient dissous dans l'eau ou fixes sur le matériel particulaire. Ce sont des pesticides organiques non biodégradables (**Belhaouchet, 2014**). La classification de Polluants Organiques Persistants (POPs) regroupe tous ces polluants conservatifs tels que les

HAPs, PCBs, dioxines, furans, dieldrine, chlordane, DDT, HCH, HCB, lindane, endrine, aldrine, Mirex, toxaphene, chlordeone, heptachlore. La production et l'utilisation de ces pesticides ne sont pas autorisées par plusieurs conventions internationales à cause de leur risque sur l'homme et l'environnement (**Ademe, 2004 ; Toumi, 2013 ; Utip et al., 2013**).

- ✓ **Les pesticides non conservatifs (non persistants) :** qui à terme, disparaissent dans peu de temps à cause de leur biodégradabilité rapide tels que certains pyréthrinoïdes, néonicotinoïdes et biopesticides (**Belhaouchet, 2014**)

1-3) Devenir des pesticides dans l'environnement

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des pesticides, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement (**Arias-Estévez, et al., 2008; Pimentel, 1995**).

Les voies de dispersion et de transfert de pesticides sont nombreuses. Les gouttelettes de ces produits peuvent atteindre directement le sol sans être stoppées par le feuillage, ou alors indirectement, lorsque la pluie va lessiver les gouttelettes, non encore absorbées par les feuilles (**Belhaouchet, 2014**). Les pesticides peuvent être entraînés par dérive loin des zones de culture visées ou être directement volatilisés vers l'atmosphère lors de leur pulvérisation (**Toumi, 2013**). La présence de polluants constitue un stress induisant des modifications au niveau physiologique et métabolique dans l'organisme (**Timbrell, et al., 1994**). Ce dernier peut réagir par des réponses mécanistiques limitant les effets toxiques des contaminants en protégeant les cellules et en facilitant leur excrétion. Bien que les mécanismes de défense cellulaire soient actuellement mieux connus, il est cependant nécessaire de les approfondir en raison notamment des interactions existantes entre les xénobiotiques présents simultanément dans le même milieu (**Testud, et al., 2007; Guler, et al., 2010**).

1-4) Modes d'expositions aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi dans divers secteurs (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 (**Belhaouchet, 2014**). Les pesticides peuvent contaminer les organismes vivants via multiple voies d'exposition (**figure 01**).

En effet, ces polluants pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion des matrices alimentaires contaminées et encore par inhalation de l'air pollué (**Utip, et al, 2013**). La

grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions chez les populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (**agriculteurs ou manipulateurs**), ou de la population générale (**Bourbia, 2013**).

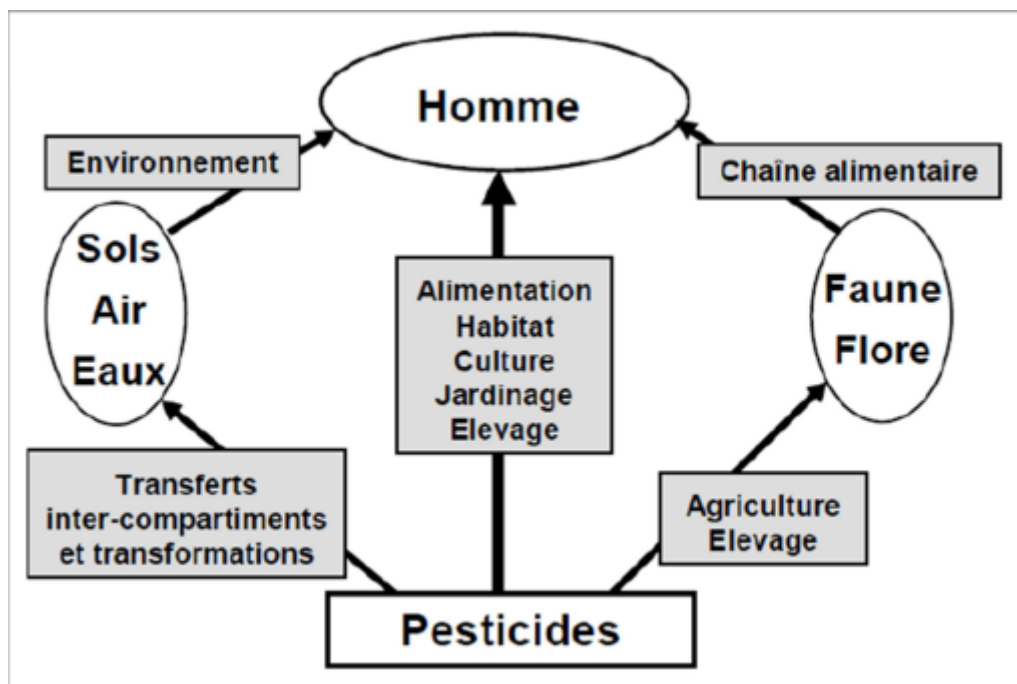


Figure 01 : Modes d'exposition des organismes vivant aux pesticides (**Barriuso, 2004**)

2) Les pyréthrinoides

2-1) Généralités

Les pyréthrinoides sont des composés issus de fleurs de Chrysanthèmes. Les pyréthrinoides furent parmi les premières molécules synthétiques analogues aux pyréthrines naturelles, mais dont la structure chimique a été modifiée afin d'augmenter leur activité (**Housset et Dickmann, 2009**). En 1972, trois composés furent produits, plus résistants à la dégradation solaire (la perméthrine, la cyperméthrine et la deltaméthrine) (**Housset et Dickmann, 2009**). Les pyréthrinoides sont largement utilisés comme pesticides en agriculture comme en horticulture, mais également en médecine vétérinaire et en tant qu'insecticides domestiques (**Inspq, 2005**).

2-2) Classification

La famille des pyréthrinoides compte près d'un millier de molécules réparties en deux groupes, selon que la molécule possède (type II) ou non (type I) un groupement cyanure. Parmi les 15 molécules les plus couramment utilisées, on peut citer la perméthrine, la

cyfluthrine, la deltaméthrine, la cyperméthrine et la tétraméthrine Il existe plusieurs isomères (2 à 8) de chacun des principaux composés présents sur le marché Les mélanges S commerciaux sont généralement composés d'un mélange de ces différents isomères qui présentent des propriétés insecticides et toxicologiques différentes (**Hermant, 2014**).

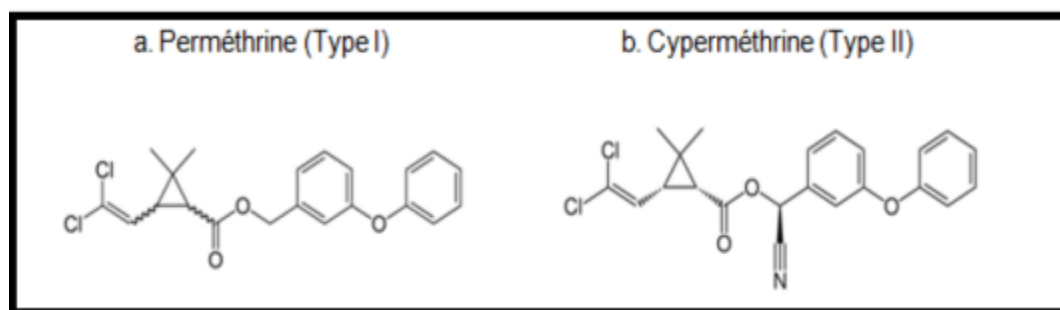


Figure 02 : formules chimique développées (a) d'un pyréthrianoïde de type (I), la perméthrine et (b) d'un pyréthrianoïde de type (II), la cyperméthrine (**Hermant, 2014**).

2-3) Exemple sur les pyréthrianoïdes : La deltaméthrine

2-3-1) Définition de la deltaméthrine

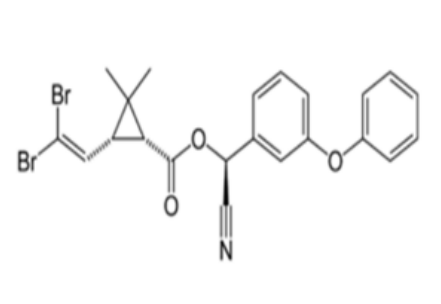
C'est un pyréthrianoïde de synthèse de type II, mis au point en 1974 et est utilisé principalement comme insecticide et répulsif pour les insectes en raison de ses propriétés neurotoxiques. La deltaméthrine est un insecticide non systémique à action rapide par contact et ingestion (**Guler, et al., 2010; Utip, et al., 2013**).

La deltaméthrine (voir figure 3 pour la structure de la molécule). Est un pyréthrianoïde de deuxième génération, photostable. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche thermostable jusqu'à 190°C et faiblement volatile. Elle est soluble dans les solvants organiques et sa photostabilité est de trois à quatre semaines (**Guler, et al., 2010; Utip, et al., 2013**).

2-3-2) Propriétés

La deltaméthrine est caractérisée par les paramètres physicochimiques et toxicologiques résumés dans le tableau 01 si après.

Tableau 01 : Principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la deltaméthrine
(Toumi, 2013)

| | |
|------------------------------|--|
| Nom chimique | R-3-(2,2-dibromovinyl) -2,2-diméthyl- cyclopropanecarboxylate de(S)- a-cyano3- phénoxybenzyle. |
| Structure chimique |  |
| Formule chimique | $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ |
| Masse molaire | 505g/mole |
| Point de fusion | 90 °C |
| Solubilité dans l'eau | ≤ 0.0002 mg/l à 25°C |
| État physique | Cristaux blancs |
| DL50 | 130 mg/kg chez le rat |
| DJA | 100 à 150µg/kg/j |
| Effets toxiques | Médiatement toxique : irritation..... |

2-3-3) Utilisation (INSR, 2016)

La deltaméthrine intervient comme matière active (famille des pyréthrinoïdes) pour la préparation d'insecticides à usages agricole, vétérinaire et ménager. En France, les cultures traitées à la deltaméthrine sont principalement :

- ✓ Les céréales.
- ✓ La vigne.
- ✓ l'arboriculture.
- ✓ Les cultures légumières.
- ✓ La pomme de terre.

La deltaméthrine est utilisée pour lutter contre les moustiques adultes : la lutte adulticide qui est la plus largement pratiquée est conduite afin d'interrompre le cycle de développement des vecteurs des grandes endémies.

Les produits commerciaux peuvent se présenter sous les différentes formes suivantes :

- ✓ Solutions.
- ✓ concentrés émulsionnables.
- ✓ poudres et poudres mouillables.
- ✓ granulés.
- ✓ suspensions concentrées

2-3-4) Toxicité de deltaméthrine**a) Toxicité aiguë:**

La deltaméthrine est toxique par ingestion et par inhalation. Sa toxicité par voie cutanée est faible. La deltaméthrine est classée toxique par inhalation en raison de propriétés liées à la substance administrée sous forme de poudre. La CL50 est de 600 mg/m chez le rat pour une exposition de 6 heures (INRS, 2007)

L'intoxication aiguë se manifeste chez le rat et la souris par les signes suivants : hypersalivation, diarrhée, dyspnée, faiblesse, défaut de coordination motrice, hypotonie, tremblements, mouvements choréiformes, tachycardie, difficultés respiratoires et convulsions cloniques. Les paralysies des muscles respiratoires sont susceptibles de conduire à la mort (IPCS, 1990)

b) Toxicité subchronique, chronique

L'exposition par voie orale chez différentes espèces animales pendant plusieurs semaines à plusieurs mois met en évidence une diminution de poids des animaux ainsi que des effets toxiques de type hyper salivation, diarrhée, vomissements, tremblements et mouvements incontrôlés. La DSET (dose sans effet toxique) due aux signes systémiques est de 1 mg/kg/j chez le rat et chez le chien, exposés pendant 13 semaines par voie orale, ou pendant 24 mois chez la souris (IPCS, 1990).

2-3-5) Toxicocinétique de deltaméthrine**✓ Absorption**

La deltaméthrine est une molécule lipophile, peu soluble dans l'eau, pouvant être absorbée principalement par voie orale, et secondairement par voie cutanée ou encore par inhalation (Utip, et al., 2013) Le taux d'absorption de la deltaméthrine par voie orale n'est pas précisément connu ; on peut cependant considérer qu'il est important, de l'ordre de 90 %. Le taux d'absorption par inhalation est probablement faible et même par voie cutanée qui est de l'ordre de 3,6 % chez le rat (Utip, et al. 2013).

✓ Distribution

Des études chez les animaux de laboratoires montrent qu'après ingestion, la deltaméthrine se distribue dans les différents tissus de l'organisme, avec une concentration légèrement plus importante dans les graisses (demi-vie de 7 à 9 jours). Le pic plasmatique apparaît 1 à 2 heures après l'administration de la deltaméthrine par voie orale et reste détectable jusqu'à 48 heures. Elle passe dans le lait en faibles proportions (demi-vie estimée à 1 jour) (IPCS, 1990).

✓ Métabolisme

La deltaméthrine est métabolisée en composés non toxiques par oxydation, par hydrolyse de la fonction ester et par conversion du groupement cyano en thiocyanate. Chez l'homme, elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique avec formation d'acide 3-phénoxybenzoïque, d'acide décamétrique (ou acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane-1-carboxylique ou cis-Br₂CA). Les métabolites oxydés sont ensuite sulfo- ou gluco-conjugués, facilitant ainsi leur élimination dans les urines (IPCS, 1990).

✓ **Élimination**

La deltaméthrine est éliminée de façon sensiblement équivalente, par les urines et les fèces chez le rat et la souris. Chez l'homme, l'élimination urinaire représente entre 51 et 59 % de la dose absorbée ; l'élimination fécale de 10 à 26 %. La deltaméthrine peut être éliminée soit sous forme de 3-PBA, de cis-Br2CA, soit sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 13,5 heures (IPCS, 1990;Shivanoor, 2014).

2-3-6) Mode d'action

Le mode d'action des pyréthrinoïdes (voir le tableau 02 qui suit) est complexe et encore imparfaitement élucidé (CARLE, 1985) Comme les autres pyréthrinoïdes cet insecticide entraîne un dysfonctionnement des canaux sodium. Les sites d'action concernent aussi bien le système nerveux central que périphérique. Les effets neurotoxiques et neuro-hormonaux additionnés entraînent certainement des déséquilibres ioniques susceptibles de modifier les activités des ATPases membranaires qui finissent par conduire à la mort (Laurence, et al., 2002) .

Tableau02 : Mode d'action des pyréthrinoïdes (CARLE, 1985)

| Types d'action | Site | Mécanisme Physiologique | Effets |
|----------------------------|---|---|--|
| Systèmes neuraux | Ionophores Na^+ ATPases | Modification des Courants ioniques | Blocage ou activité Répétitive |
| Niveaux Membranaire | Na^+/K^+ dépendant $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dépendant | Inhibition d'activité | Épuisement Énergétique |
| Niveaux synaptiques | Récepteurs de l'acide kaïnique postsynaptiques présynaptiques | Épuisement énergétique cellulaire | Libération d'acides aminés excitateurs endogènes |
| | Récepteurs de l'acide kaïnique postsynaptiques | Épuisement énergétique cellulaire | Inhibition d'entrée des ions Ca^{++} |

| | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------|
| | présynaptiques | | |
| | Récepteurs Nicotiniques | Modification des courants ioniques | Blocage neuromusculaire |
| Niveau Neuro- hormonal | Ionophores Ca^{++} Ionophores Na^+ | Modification des courants ioniques | Libération de Neurohormones |

CHAPITRE II:
LE STRESS OXYDATIF

I) Stress oxydatif

1-1) Définition

Les radicaux libres sont des molécules instables et fortement réactives (**Suresh et al., 2008**), entraînant le stress oxydant, qui est défini comme un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants (**Ratnam et al., 2006**). Il peut se produire en raison de la surproduction d'oxydants, la diminution de la défense antioxydante ou une combinaison de ces deux facteurs (**Ece et al., 2007**). Les protéines ainsi que les lipides sont les cibles principales des ROS (**Serdar et al., 2006**). Ces derniers causent la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et les altérations de l'ADN (**Deaton, 2003**), provoquant ainsi le développement du cancer, du diabète, des maladies neurodégénératives et des maladies cardio-vasculaires (**Ratnam et al., 2006**). L'organisme humain a développé des systèmes de défense pour traiter ce phénomène (stress oxydant) et lutter contre les espèces réactives qui sont préjudiciables à la vie humaine (**Prior et Cao, 1999 ; Laguerre et al, 2007**).

Le stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologie. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré (**Mercan, 2010**).

1-2) Origine du stress oxydatif

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) (**Magder, 2006**).

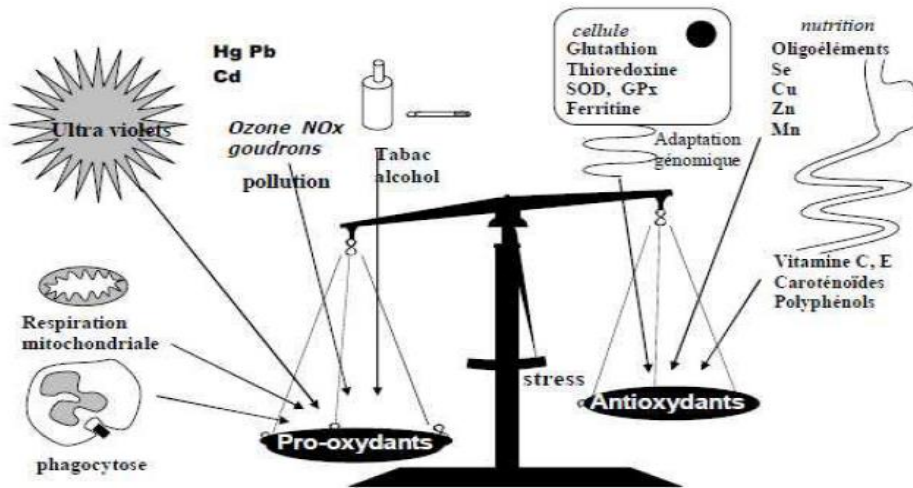


Figure 03: La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006).

2) Les radicaux libres

2-1) Définition

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe (figure 2). La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte (Carange, 2010).

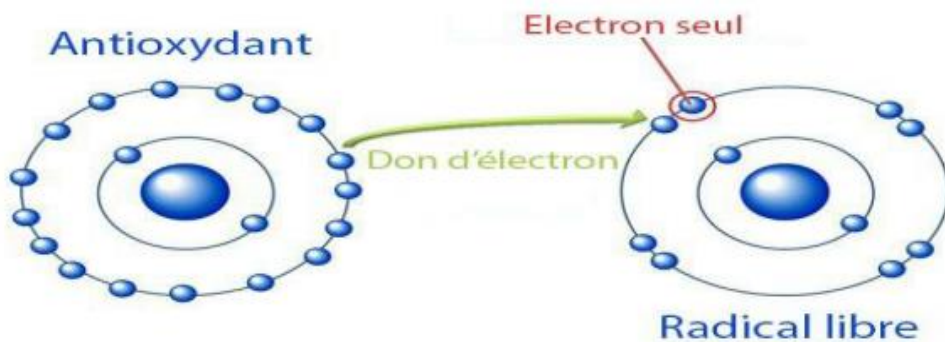


Figure 04 : Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant (Carange, 2010).

Ces molécules se lient rapidement aux molécules non radicalaires à proximité résultant généralement en la formation de nouveaux radicaux. Les ROS sont principalement formés lors de l'oxydation des lipides par le cycle de Krebs et lors de la chaîne de transport

mitochondriale d'électrons qui a pour but de produire de l'énergie. Les radicaux libres sont formés suite à l'oxydation des glucides, la glycation non enzymatique des protéines et leur subséquente dégradation. La présence d'une faible concentration de ROS est importante pour le maintien d'un statut redox cellulaire normal ; par contre, une production excessive de ROS endommage les lipides (peroxydation des lipides), les protéines et l'ADN compromettant les fonctions cellulaires (Yu, B.P 1994).

Les RL peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices (Delattre et al, 2005).

2-2) Les différents types des ROS

Les ROS et les RNS peuvent être classés en deux groupes : espèces radicalaires et espèces non radicalaires. Ces derniers ne sont pas des radicaux libres, mais peuvent facilement conduire à des réactions de radicaux libres chez les organismes vivants. (Phaniendra et al, 2015).

Tableau 03: Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et non radicalaires (Mac, 2007).

| <i>Formes réactive d'oxygène</i> | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Formes radicalaires (RLO)</i> | <i>Formes non radicalaires (RLO)</i> |
| Super oxyde O^{\bullet} | Peroxyde d'hydrogène H_2O_2 |
| Hydroxyle $\bullet OH$ | Oxygène singlet 1O_2 |
| Peroxyle ROO^{\bullet} | Peroxynitrite $ONOO^{\bullet}$ |
| Alcoxyle RO^{\bullet} | Acide hypochloreux $HOCl^{\bullet}$ |
| Hydroperoxyde HOO^{\bullet} | Ozone O_3 |

2-3) Sources de production des radicaux libres

Les êtres humains sont constamment exposés aux radicaux libres. En effet, les sources de radicaux libres sont variées : la pollution atmosphérique, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les radiations cosmiques, le métabolisme cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et les métaux toxiques (Favier, 2006).



Figure 05 : Sources de production des radicaux libres (Favier, 2006).

2-4) Système de défense antioxydant

Les antioxydants sont des substances qui peuvent protéger les cellules des dégâts causés par des radicaux libres. Les antioxydants interagissent et stabilisent des radicaux libres et peuvent empêcher certains des radicaux libres de dégâts pourrait autrement causer. (Shinde et al, 2012).

Les antioxydants existent dans les cellules vivantes, l'un ou l'autre enzymatique (le superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase et la catalase) ou non-enzymatique (comme le glutathion et l'acide urique) comme des boueurs de ROS, pour empêcher les dégâts oxydatifs des membranes biologiques. À côté de ces antioxydants trouvés dans les cellules, les antioxydants naturels existent dans les légumes et la majeure partie d'entre eux incluant la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes. (Pieme et al, 2017).

2-5) Système antioxydants enzymatique

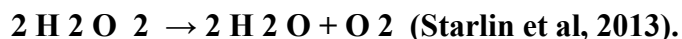
2-5-1) Les super oxydes dismutase (SOD)

Ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie. L'enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (Baudin 2006).



2-5-2) La Catalase

La catalase est une enzyme intracellulaire qui catalyse la réaction de détoxification du H_2O_2 (généralement produit par les SOD) (Newsholme et al. 2007).



2-5-3) Le système de glutathion

Le système glutathion inclut le glutathion, le glutathion réductase, le glutathion peroxydase. (Mandal, 2012).

Le glutathion réductase (GR) est une oxydoréductase NADPH-dépendant, coopérant avec la glutathion peroxydase. Il catalyse la conversion du glutathion oxydé (GSSG) à glutathion réduit (GSH). (Csiszár et al, 2016).

La stabilité des membranes cellulaires et subcellulaires dépend principalement du glutathion peroxydase, et l'effet d'antioxydant protecteur de la glutathion peroxydase dépend de la présence du sélénium. Donc il appartient à un groupe d'antioxydants sélénoenzymes qui protègent les cellules des dégâts oxydatifs. (Shazia et al, 2012).

Le GPx désintoxique l' H_2O_2 et le $\text{ROO}\cdot$ utilisant le GSH comme un substrat. (Omodanisi et al, 2017)

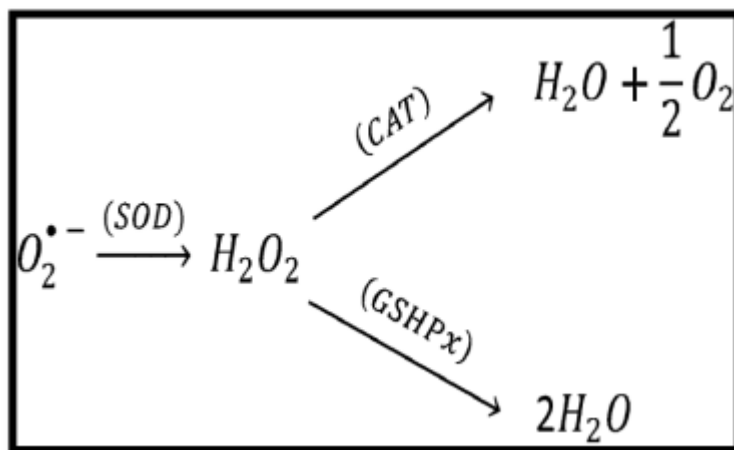


Figure 06 : L'activité de balayage radical de SOD, CAT et GPx. (Nimse et al, 2015).

2-6) Les antioxydants non enzymatiques

2-6-1) La vitamine C (l'acide ascorbique)

C'est un antioxydant que l'on trouve chez les animaux et les plantes, mais ne peut pas être synthétisé chez l'homme, et doit être obtenu à partir de l'alimentation (Kabel et al, 2014). Il est généralement considéré comme l'antioxydant hydrosoluble le plus efficace dans le plasma humain. (Vergely et al, 2003). C'est un cofacteur pour beaucoup de réactions enzymatiques importantes. Il fournit la protection contre le stress oxydatif en agissant comme un boueur des ROS, directement ou indirectement en recyclant l'antioxydant liposoluble, l' α -tocophérol (la vitamine

E). (**Kirkwood et al, 2012**). Dans les cellules, il est maintenu dans sa forme réduite par la réaction avec le glutathion. (**Kabel et al, 2014**).

2-6-2) Vitamine E

La vitamine E (α -tocophérol) est le principal antioxydant. Elle neutralise les radicaux libres ensuite stoppe la chaîne de réactions de peroxydation des lipides. Cette vitamine devient à son tour un radical moins réactif, qui pourra être régénéré par l'acide ascorbique (**Bationo et al, 2015**).

2-6-3) Les oligo-éléments

Les oligoéléments apparaissent à des taux faibles dans notre organisme et certains d'entre eux, intervenant dans de multiples processus physiologiques, Toutes les enzymes antioxydants requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. (**Rich. 1996**).

II) Le zinc

1) Définition

Le zinc fait partie du groupe IIb de la classification périodique avec le cadmium ou le mercure. Élément chimique de symbole Zn et de numéro atomique 30 (**Benhamed I, 2016**)

1-1) Propriétés physico-chimiques et biologique

✓ Propriétés physiques

Le zinc est un métal blanc bleuté, brillant lorsqu'il est poli. De dureté faible à moyenne à température ambiante, il devient malléable et ductile lorsqu'il est chauffé (entre 100 °C et 150 °C), fragile, cassant et pulvérisable à 210 °C.

Le zinc est stable à l'air sec, mais se couvre d'une pellicule blanche de carbonate lorsqu'il est exposé à l'air humide (**Kirk-Othmer, 1998**).

✓ Propriétés chimiques

Chauffé à des températures élevées, le zinc brûle avec émission de fumées bleu-verdâtre d'oxyde de zinc. La poudre de zinc peut s'enflammer spontanément en présence d'humidité.

À température ordinaire et en atmosphère parfaitement sèche, le zinc pur est stable.

L'oxydation ne commence d'une manière sensible que vers 225 °C.

En présence d'humidité, dès la température ordinaire, le zinc se recouvre d'une mince couche de carbonate basique qui protège le métal contre une corrosion plus poussée.

Il peut être attaqué lentement par l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique dilués avec dégagement d'hydrogène : la réaction est favorisée par la présence d'impuretés dans le métal telles que le cuivre, le fer, le nickel...

Le zinc réagit lentement avec l'ammoniaque et l'acide acétique, plus rapidement avec l'acide nitrique (avec formation d'oxydes d'azote et parfois d'azote).

Il est insensible à la plupart des substances organiques, à condition que celles-ci soient exemptes d'acidité et d'humidité.

La poudre de zinc peut réagir de manière explosive avec divers produits : soufre, chlorates, chlorures, fluorures, nitrate de potassium (**Zinc (80) - Chemical safety data sheets, 1992**).

✓ **Propriétés biologiques :**

Le zinc est un élément essentiel au bon fonctionnement de tout organisme vivant.

Il intervient dans l'activité de nombreuses enzymes, il est indispensable à un grand nombre de fonctions ou de situations physiologiques, aussi diverses que la croissance et la multiplication cellulaire, le métabolisme osseux, la cicatrisation des blessures, la reproduction et la fertilité, l'immunité et l'inflammation, la gustation et la vision, le fonctionnement cérébral, la protection contre les radicaux libres, etc (Benhamed I, 2016)

1-2) Sources du zinc

1-2-1) Sources naturelles

Le zinc est présent dans l'écorce terrestre, notamment dans les roches volcaniques, il existe plusieurs types de minerais :

- ✓ Sphalérite ou blende : c'est un sulfure de zinc, associé à du fer, du cadmium, du manganèse ou de l'arsenic.
- ✓ calamine.
- ✓ Ghanite : il s'agit de l'aluminat de zinc (Benhamed I, 2016).

1-2-2) Sources anthropiques

Les apports anthropiques de zinc dans l'environnement résultent des sources minières industrielles, des épandages agricoles et des activités urbaines (trafic routier, incinération d'ordures) (Olivier, M.J. 2009).

1-3) Devenir dans l'organisme

✓ **Absorption**

De manière générale, l'absorption du zinc s'effectue tout au long de l'intestin. Toutefois, le duodénum absorbe la plus grande quantité alors que le jéjunum capte efficacement la proportion restante. En premier lieu, les enzymes digestives libèrent le zinc sous sa forme ionique qui se recombine ensuite aux composantes alimentaires présentes dans le tube digestif.

La formation de ces complexes influence grandement la biodisponibilité du zinc. Par exemple, en se liant avec des acides aminés comme l'histidine ou la cystéine, l'absorption est favorisée contrairement à sa combinaison avec le sulfate. Le Zrt-Irt-like protein (Zip)-4, un transporteur actif et saturable, permet au zinc de traverser la bordure en brosse de l'intestin. Lors d'apports excessifs, on observe une diffusion passive additionnelle. Les connaissances concernant les mécanismes

de régulation et d'absorption du zinc demeurent cependant limitées dans la littérature .(Véronique B, 2016)

✓ Distribution

On regroupe les transporteurs spécifiques au zinc en deux familles nommées Zip et Zinc transporter (ZnT) dont la distribution diffère d'un tissu à l'autre.

Les apports alimentaires en zinc influencent l'expression des transporteurs intestinaux Zip-4, ZnT-1 et ZnT-2. Le Zip-4 participe à l'absorption active, le ZnT-1 à l'excrétion vers la circulation capillaire et le ZnT-2 contribue à la rétention du zinc dans l'entérocyte. Le zinc intracellulaire se retrouve lié aux MT.

L'ensemble de ces protéines participe à la constitution et au fonctionnement du pool en zinc. Le niveau d'expression de ces protéines répond aux besoins métaboliques de l'organisme; ainsi, l'expression accrue des transporteurs Zip-4 et ZnT-1 augmente l'absorption et le passage vers la circulation. Inversement, une augmentation de la synthèse des MT au niveau de l'épithélium intestinal entraîne la séquestration du zinc intracellulaire afin de permettre des réactions enzymatiques locales ou limiter sa surcharge .(Véronique B, 2016)

✓ Excrétion

Il existe plusieurs voies d'excrétion du zinc : fécale, urinaire, cutanée et autres.

Le système digestif constitue la principale voie d'excrétion du zinc puisque 90 à 98% des pertes de zinc surviennent par la voie fécale. Différents mécanismes contribuent à cette voie d'excrétion comme l'évacuation par les sucs pancréatiques et la desquamation cellulaire de la muqueuse intestinale (Véronique B, 2016).

De plus, un flux trans épithélial à travers les entérocytes évacue de façon passive le zinc vers la lumière intestinale. Il existe une corrélation positive entre l'élimination intestinale totale, mesurée dans les selles, et l'apport alimentaire en zinc (Shils, M.E.and M.Shike, 2006). Il y a également des pertes de zinc dans l'urine (<1 mg/jr), la peau, les cheveux et la sueur (1 mg/jr), le sperme (1 mg) et via les menstruations (0,5 à 5mg). Autre fait intéressant, la femme enceinte ou allaitante mobilise une quantité importante de zinc vers le fœtus ou en faveur de la production du lait maternel (Véronique B, 2016).

1-4) Rôles et fonctions

En influençant de nombreuses réactions et différents systèmes (reproducteur, immunitaire, osseux, etc.), le zinc possède des rôles très importants et variés dans l'organisme.

De manière générale, on regroupe ses fonctions en 3 grandes catégories: catalytique, structurale et régulatrice (**Véronique B, 2016**)

1-4-1) Fonction catalytique

Le zinc agit comme cofacteur d'environ 100 enzymes nommées métallo enzymes dépendantes du zinc . L'absence du zinc inactive le fonctionnement des enzymes mais celles-ci conservent leur conformation protéique. L'alcool déshydrogénase, les acides ribonucléiques (ARN) polymérase I, II et III et la phosphatase alcaline (PAL) font partie des enzymes dont l'activation requiert la présence de zinc. (**Véronique B, 2016**)

1-4-2) Fonction structurale

Certaines protéines possèdent un motif de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) nommé « doigts de zinc ».

L'attachement du zinc favorise un repliement spécifique des acides aminés et cette conformation particulière déclenche une réponse cellulaire. En présence de ce motif typique sur les récepteurs nucléaires, le zinc favorise l'action génomique de l'acide rétinoïque (vitamine A) et du calcitriol (vitamine D). Cette structure détermine également l'état fonctionnel du superoxyde dismutase, une enzyme dépendante du zinc et du cuivre. (**Véronique B, 2016**).

1-6-3) Fonction régulatrice

Certains facteurs de transcription surnommés métal réponse élément transcription factor (MTF) requièrent la présence du zinc pour être fonctionnels. Les MTF régulent la synthèse de protéines spécifiques telles que les métallothionéines (MT) en activant leur transcription. Outre cette fonction, le zinc semble également réguler plusieurs activités cellulaires comme l'apoptose et certains signaux synaptiques . (**Véronique B, 2016**).

1-5) Toxicité du zinc

1-5-1) Effets toxiques du zinc

Le zinc est un des métaux les plus toxiques pour le corps, bien qu'il soit nécessaire en petite quantités pour la santé de l'organisme.

La toxicité du zinc peut affecter n'importe quel organe ou système du corps. Cependant, elle affecte habituellement environ quatre ou cinq principaux systèmes du corps. Ce sont le système nerveux, le système reproducteur mâle et femelle, les tissus conjonctifs tels que les cheveux, la peau et les ongles ainsi que les yeux et le cerveau.

1-5-2) Toxicité du zinc au niveau des organismes

Les connaissances sur les risques potentiels pour l'homme lié à la pollution des sols par les métaux lourds sont encore fragmentaires, mais sont mises à l'honneur ces dernières années (Cousins R.J.1985).

Selon le métal considéré, la toxicité peut porter sur différents organes, sur la reproduction ou être cancérogène. Bien sûr, ces effets toxiques dépendent des voies et niveaux d'exposition, ainsi que de l'espèce considérée (Cousins R.J.1985).

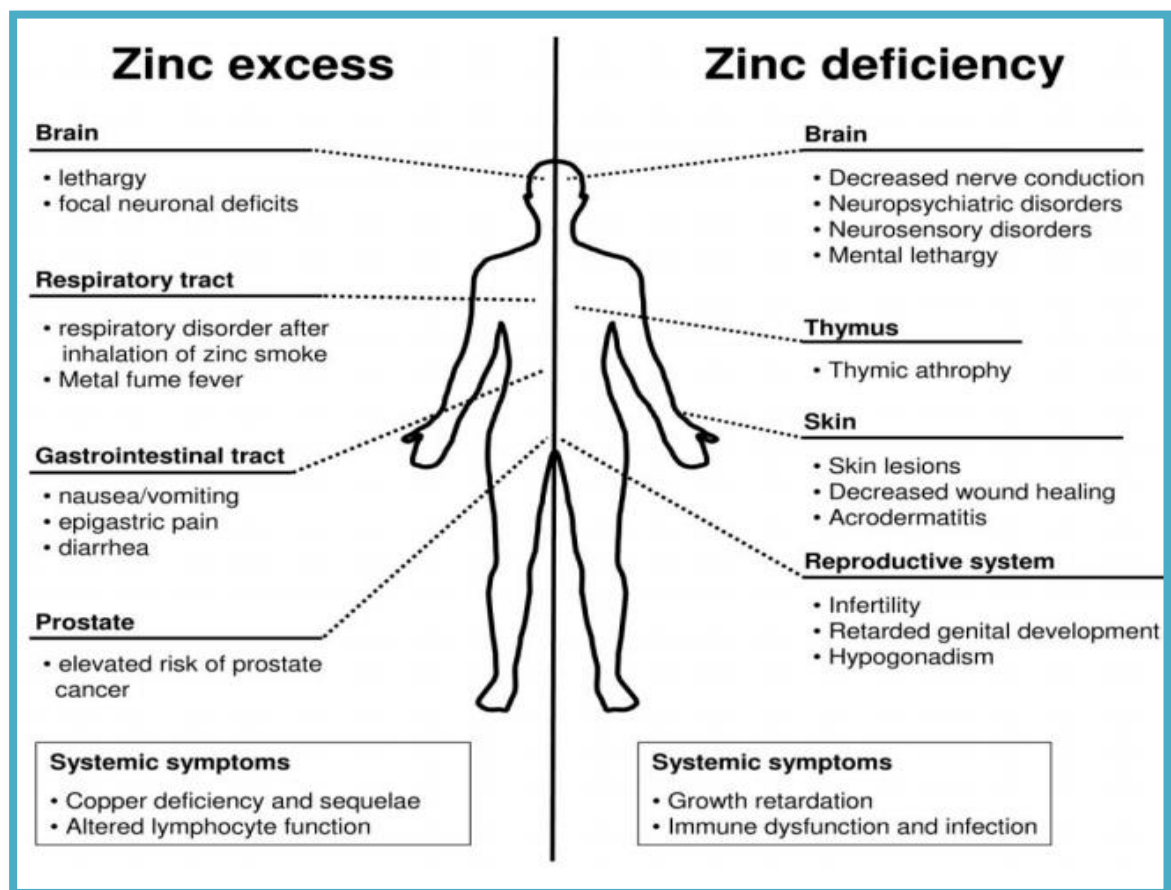


Figure 07 : Comparaison des effets d'un excès et d'une carence en zinc chez l'humain (mdpi.com/journal/ijerph).

L'intoxication est due à une exposition excessive ou l'apport de zinc (partie de gauche), alors que la carence de zinc est due à la malnutrition ou la maladie (à droite). Les deux états ont des effets néfastes sur les différents systèmes d'organes. Les effets ne pouvant être attribués à un système particulier ou affectant plusieurs organes sont décrits comme des symptômes systémiques ([mdpi.com/journal/ijerph](https://www.mdpi.com/journal/ijerph)).

CHAPITRE III:
LE SYSTÈME CARDIAQUE

1) Le système cardiaque

1-1) L'anatomie du cœur

Le cœur est la pompe du corps, composé principalement de tissus musculaires cardiaques (**Mathieu & Thibodeau, 1995**). Il trouve sa place dans la poitrine, entre les deux poumons. Il est ainsi protégé par le sternum et la cage thoracique. Chez l'adulte, il pèse de 270 g à 300 g et occupe à peu près la place d'un poing allant de 10 à 12 cm de diamètre (**Campbell, Reece & Mathieu, 2004; Fortin, 2002**)

La Figure 10 présente les différentes composantes cardiaques en indiquant, à l'aide de flèches, le sens de la circulation sanguine à travers ces parties du cœur.

De façon quelque peu simpliste, le cœur se compose d'un moteur composé de fibres musculaires striées (le myocarde) dans lequel il y a quatre cavités (deux oreillettes et deux ventricules) et quatre portes (valves et valvules). Le tout est entouré par un sac (péricarde) qui suspend le cœur à la cage thoracique et maintient le cœur dans sa position. Outre les nombreux conduits électriques régis par le système nerveux, le cœur est lié au reste du corps par des vaisseaux sanguins qui, d'une part, amènent le sang au cœur (veines) ou, d'autre part, l'expulsent vers les autres organes et les tissus musculaires (artères) (**Guyton & Hall, 2006**).

Les deux parties du cœur (droite et gauche) sont nommées chambres, une chambre étant alors composée d'une oreillette et de son ventricule correspondant (**Guyton & Hall, 2006**). Les deux chambres ne communiquent normalement pas entre elles, puisque les oreillettes sont séparées par une cloison (le septum interauriculaire) alors qu'une autre cloison (le septum interventriculaire) sépare les ventricules (**Corone & Corone, 1980; Dassier & Regazzoni, 2000**). Les oreillettes sont des compartiments qui reçoivent le sang des veines (veines caves à droite, veines pulmonaires à gauche). Les ventricules sont plus volumineux que les oreillettes et, afin d'avoir toute la puissance requise pour expulser le sang vers les artères (tronc pulmonaire à droite, aorte à gauche), la paroi musculaire qui les entoure est plus épaisse. Lors des contractions, deux valvules semi-lunaires placées à la sortie des ventricules (pulmonaire et aortique) empêchent le reflux sanguin. Les oreillettes communiquent avec les ventricules par des orifices nommé sauriculo-ventriculaires. Deux autres valves y sont localisées pour prévenir le reflux sanguin (valve tricuspide et mitrale) (**L YNDA M.2008**).

Le cœur est l'organe le plus actif du corps. Une fois qu'il est en marche, toutes ses composantes ont un rôle spécifique à jouer. La section suivante décrit de façon sommaire le fonctionnement normal de la circulation sanguine (**Fortin, 2002**).

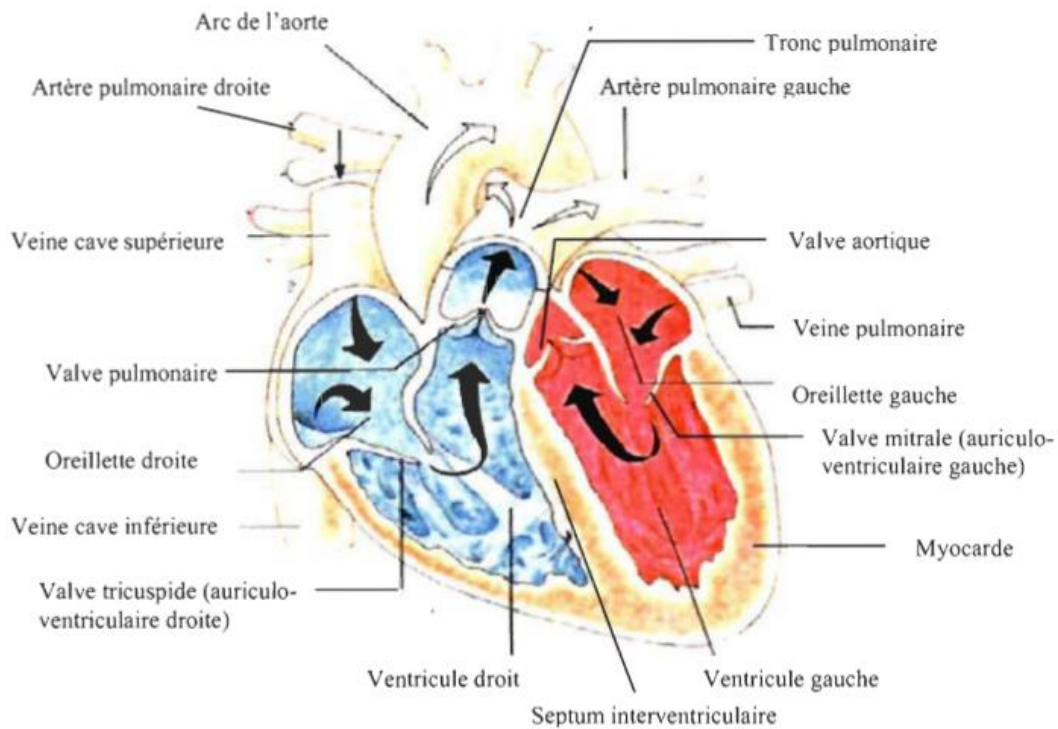


Figure 08 : Anatomie du cœur (Mathieu & Thibodeau, 1995)

1-2) Circulation sanguine

Le cœur droit reçoit le sang veineux des parties inférieures (ainsi que des organes intra-abdominaux) et des parties supérieures du corps au travers des veines caves inférieures (VCI) et supérieures (VCS), respectivement. Ce sang désoxygéné arrive dans l'oreillette droite (OD) qui le transfère au ventricule droit (VD) au travers de la valve tricuspide. Le VD l'éjecte ensuite au système pulmonaire vers les veines pulmonaires en traversant la valve pulmonaire. L'oreillette gauche (OG) reçoit le sang oxygéné via les veines pulmonaires ; elle le transfère ensuite au ventricule gauche (VG), via la valve mitrale, qui l'éjecte ensuite à l'ensemble du corps par l'aorte en passant par la valve aortique. Les valves assurent une circulation en deux temps dans les ventricules isolés en deux phases distinctes de remplissage et de vidange (**Jérôme L. 2018**).

1-3) La révolution cardiaque

Chaque cycle de l'activité cardiaque est nommé révolution cardiaque, c'est-à-dire « l'événement cardiaque survenant du début d'un battement cardiaque jusqu'au début du prochain [traduction libre] » (Guyton & Hall, 2006). La révolution cardiaque dure environ 0,8 seconde chez une personne de taille moyenne au repos (Mathieu & Thibodeau, 1995). Elle comprend trois phases distinctes et alternantes : la diastole, la systole auriculaire et la systole ventriculaire. Pour mieux comprendre le trajet sanguin dans l'organe cardiaque, la Figure 11 présente les trois phases de la circulation sanguine à l'aide de schémas classiques du cœur, dotés de rouge pour le sang oxygéné et de bleu pour le sang désaturé (ou vicié selon l'ancienne appellation) (L YNDA M.2008).

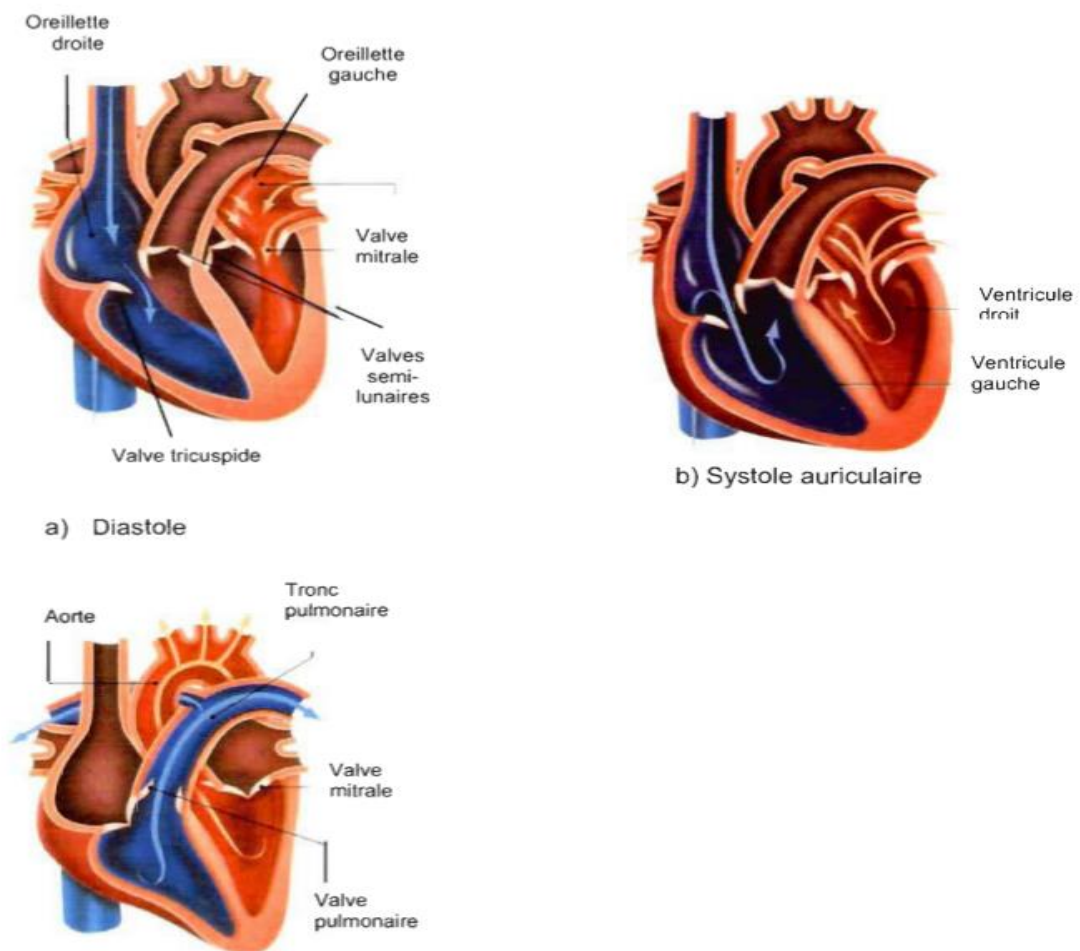


Figure 09: Les trois étapes de la circulation sanguine : a) Diastole (repos); b) Systole auriculaire (contraction des oreillettes); c) Systole ventriculaire (contraction des ventricules)

(tirée de Fortin, 2002, p. 84)

La diastole est la période de repos musculaire. Au cours de cette phase, le sang des veines entre dans les oreillettes, puis s'écoule dans les ventricules. À cette étape, les ventricules se remplissent à 70 % de la capacité maximale (**Fortin, 2002**). Lors de la deuxième phase, les oreillettes se contractent pour évacuer tout le sang qu'elles contiennent; les ventricules sont dès lors remplis à leur capacité maximale. Lors de ces deux étapes, les valves auriculo-ventriculaires (tricuspide et mitrale) sont ouvertes pour permettre la circulation sanguine entre les oreillettes et les ventricules alors que les valves semi-lunaires (pulmonaire et aortique) sont fermées. Dans la dernière phase, sous la force de la contraction des ventricules, la pression sanguine est telle qu'elle ouvre les valves semi-lunaires. Les valves auriculo-ventriculaires sont alors fermées pour éviter les reflux sanguins dans les oreillettes, voire les veines (**L YNDA M.2008**).

Ainsi, dans la chambre droite (présentée à la droite du lecteur), le sang dépourvu d'oxygène revient à l'oreillette par les veines caves, passe dans le ventricule et est ensuite éjecté dans l'artère pulmonaire pour parvenir aux poumons où il se sature en oxygène. Le sang oxygéné revient des poumons via les veines pulmonaires jusqu'à l'oreillette gauche, passe dans le ventricule sous-jacent, est éjecté par l'aorte, parvient aux différents organes et tissus par les artères, les artérioles et les capillaires. C'est dans les capillaires, ces minuscules vaisseaux sanguins qu'ont lieu les échanges gazeux (par principe d'homéostasie, l'oxygène et les nutriments entrent dans les cellules alors que le dioxyde de carbone et les autres déchets métaboliques en ressortent via le sang). Les veinules et veines rapportent alors le sang désaturé d'oxygène et le cycle cardiaque recommence à un rythme plus ou moins rapide selon les demandes de l'organisme (**L YNDA M.2008**).

Partie expérimentale

MATERIELS ET METHODES

1) Matériels

1-1) Matériel chimique

✓ Le pesticide Deltaméthrine

La deltaméthrine [$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$] la matière active du Décis ® est un insecticide de la famille des pyréthriinoïdes qui agit principalement au niveau des canaux sodium des fibres nerveuses qu'elle bloque en position ouverte (Rey, 2012).



Figure10: La deltaméthrine (photo personnel)

✓ Le zinc

Le rôle du zinc dans le système de défense d'antioxydant a été largement examiné. Car il agit comme un régulateur pour plus de 200 enzymes, c'est un cofacteur pour les SOD. Donc ce minéral protège les cellules contre des dégâts oxydatifs (Marreiro et al, 2017).

1-2) Matériel biologique

✓ Les animaux de laboratoire

Nous avons utilisées des organes conservées a température (- 80°C), au niveau de laboratoire de l'université Larbi Tébessi de Tébessa. Nous avons faires des expériences sur 20 cœurs congelés des rats de Rattus rattus (blancs mâles) de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur (Centre d'élevages El Kouba, Alger) et traité au niveau de notre université l'année passée de Gasmi Salim.



Figure 11 : Rat wistar (*Rattus rattus L.*).

2) Méthodologie

2-1) Entretien des animaux

Les rats ont été répartis en quatre (04) lots à raison de quatre (05) rats par lot. Ils ont été soumis à une période d'adaptation d'un 14 jour dans l'animalerie de département de biologie, Faculté des Sciences, Université de Tébessa. La température ambiante est de $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle 12/12h avec une hygrométrie de 60 %. Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène (04 rats pour chaque cage) qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées et la litière est changée une fois par deux jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les animaux ont été nourris d'un concentré de pain et maïs.



Figure 12 : Conditions d'élevage des rats.

2-2) Choix des doses

Dans cette étude, nous avons utilisé un pesticide (la deltaméthrine) et le zinc (Zn) à des doses de 0.34 mg/kg/j pour deltaméthrine et 0,25 mg/kg/j pour le zinc (Zn) par voie orale pendant 3 mois. Le choix de ces doses est basé sur des études précédentes.

2-3) Traitement des rats

Les animaux ont été répartis en 4 groupes de 5 rats chacun, formant des lots homogènes. Le traitement est effectué par voie orale à l'aide d'une micropipette comme suit:

- **Groupe T** : rats témoins ont reçu l'eau potable par voie orale.
- **Groupe Zn** : rats traités par le zinc (Zn) par voie orale à dose de 0,25 mg/kg/j jour pendant 3 mois du traitement.
- **Groupe DM** : rats traités par la deltaméthrine (DM) à dose de 0.34 mg/kg/j pendant 3 mois.
- **Groupe Zn /DM** : rats traités par la mixture de la deltaméthrine (DM) à dose de 0.34 mg/kg/j et de zinc (Zn) à dose 0,25 mg/kg/j pendant 3 mois.

2-4) Sacrifices et extraction d'organes (cœur)

A la fin de la période d'administration de traitement de 3 mois, tous les rats ont été sacrifiés par décapitation, ont prélevé le cœur et rincé avec sérum salin.

Les organes ainsi récupérés ont été couverts avec du papier aluminium et stockés dans le congélateur (- 80°C) pour les dosages des paramètres de stress oxydatif (GSH, GPX, MDA) et les dosages des paramètres métabolique (Protéine).



Figure 13: le sacrifice des rats.



Figure 14: prélèvement d'organe (le cœur).

MATERIELS ET METHODES

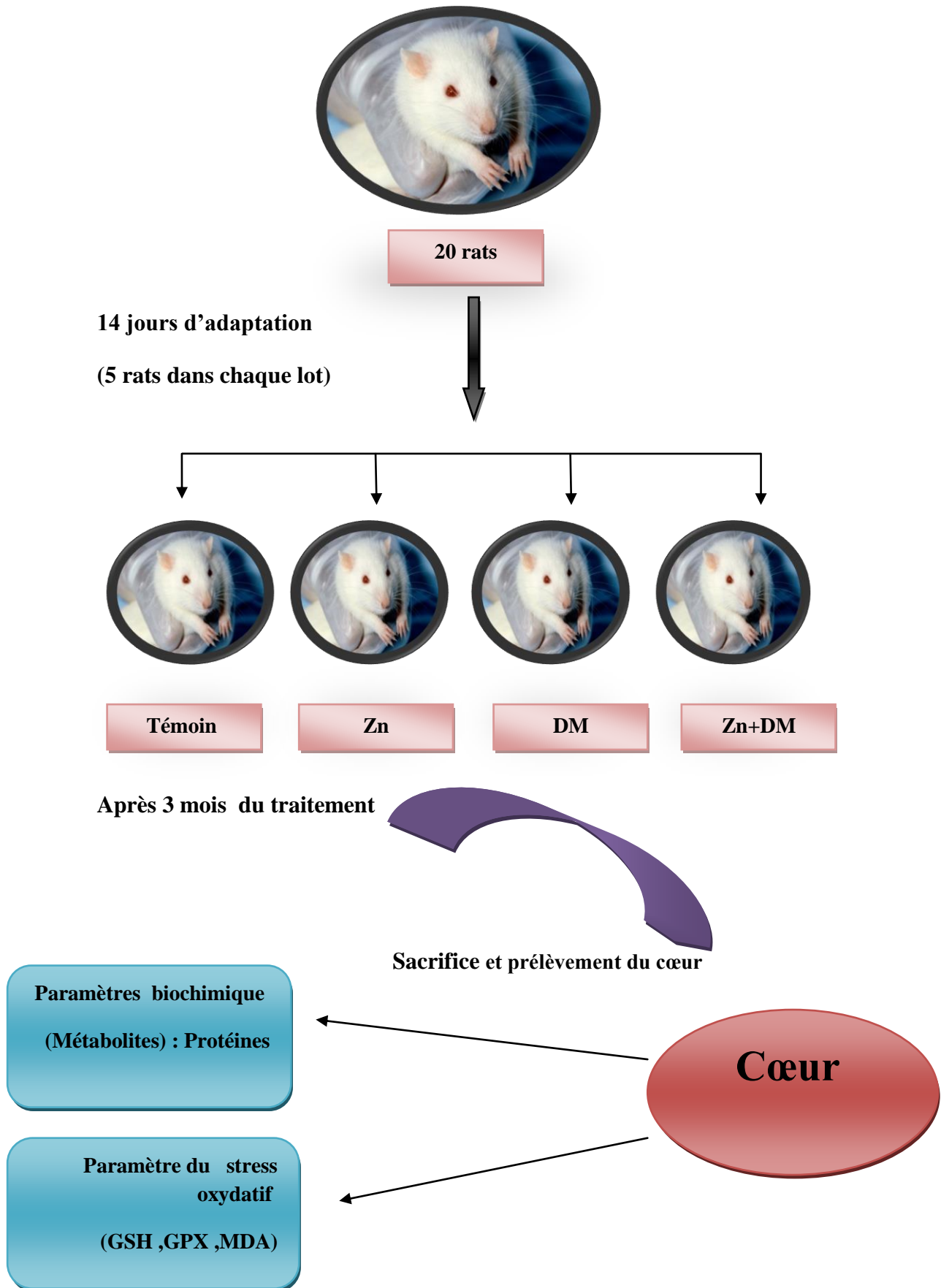


Figure 15: Schéma du protocole expérimental.

2-5) Dosage des paramètres biochimiques

2-5-1) Dosage des protéines

Les protéines sont quantifiées selon la méthode de (**Bradford, 1976**) qui utilise le bleu brillant de coumassie (BBC) comme réactif et (B.S.A) comme standard. La gamme d'étalonnage a été réalisée à partir d'une solution mère de B.S.A. (1 mg/ml) et le B.B.C (conservation environ 21 jours à 4°C) qui se prépare comme suit :

- ✓ 100 mg de BBC + 50 ml d'éthanol Agitation pendant deux heures.
- ✓ 100 ml d'acide ortho phosphorique sont alors ajoutés et le tout est complété à 1000 ml avec de l'eau distillée.
- ✓ Le dosage des protéines a été effectué dans une fraction aliquote (100ml).
- ✓ Les absorbances ont été lue à une longueur d'onde de 595 nm.

2-6) Évaluation des paramètres stress oxydatif:

2-6-1) Malondialdéhyde (MDA)

Principe de méthode

Les malondialdéhydes (MDA) sont dosé selon la méthode de (**Buege and Aust, 1984**) Cette méthode est basée sur la mesure colorimétrique de la réaction entre l'acide thiobarbiturique (TBA) et le malondialdéhyde (MDA) dans un milieu acide et chaud(100°C) en donnant un produit rouge brun dont l'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.

Protocol experimental:

- ✓ Prélever 375 µl de surnageant.
- ✓ Ajouter 150 µl de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- ✓ Ajouter 375 µl de solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%).
- ✓ Agiter et centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.
- ✓ Prélever 400 µl de surnageant.
- ✓ Ajouter 80 µl d'HCl 0.6 M.
- ✓ Ajouter 320 µl de solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120 mM).
- ✓ Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.
- ✓ Lue La densité optique à $\lambda = 530$ nm.

MATERIELS ET METHODES

L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ($DO = E.C.L$) :

$$[C](\text{nmol/mg de protéines}) = \frac{DO \times 10}{\epsilon \times L \times X \times Fd}$$

C : la concentration en nmole/mg de protéines

DO : densité optique lue à 530 nm

ϵ : Coefficient d'extinction molaire du MDA = **1,56.10**

L : Longueur de la cuve utilisée (1cm).

X : concentration de l'extrait en protéines (mg/ml)

Fd : Facteur de dilution (Fd = 0.2083).

2-6-2) Glutathion (GSH)

Principe de la méthode

Le principe de ce dosage repose sur la mesure de la densité optique de l'acide 2-nitro-5 mercapturique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman ou DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, l'homogénat doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique à 0,25% afin de protéger les groupements (-SH) du glutathion (**Weeckbeker et Cory, 1988**).

Protocol experimental :

- ✓ Prélever 0,8ml de l'homogénat auquel y ajouter 0,2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) 0,25%.
- ✓ Agiter le mélange et laisser pendant 15 min dans un bain de glace.
- ✓ Centrifuger à la vitesse de 1000tours/min pendant 5minutes.
- ✓ Prélever 0,5 de surnagent
- ✓ Ajouter au mélange : 1ml de tampon Tris-EDTA (0,02M d'EDTA pH = 9,6), 0,025ml de DTNB et 0,5ml du surnageant.
- ✓ Laisser reposer pendant 5 minutes à température ambiante pour la stabilisation de la couleur. La réaction colorimétrique se développe instantanément.
- ✓ Mesurer les absorbances à 412 nm contre le blanc

La concentration du glutathion est obtenue après application de la formule suivante

$$\text{GSH [M GSH/mg des protéines]} = \frac{DO \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5}$$

DO : la densité optique

1 : Le volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0,8 ml de l'homogénat + 0,2 ml de l'acide salicylique).

1,525 : Le volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du Surnageant (0,5 ml surnageant + 1 ml Tris-EDTA + 0,025 ml DTNB).

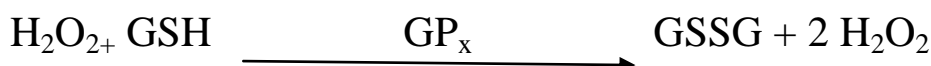
13100 : Coefficient d'absorbance (concernant le groupement (-SH) à 412 nm).

0,8 : Le volume de l'homogénat.

0,5 : Le volume du surnageant trouvé dans un 1,25 ml.

2-6-3) Glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohe and Gunzle, 1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GPx selon la réaction suivante :



Protocol experimental :

- ✓ Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- ✓ Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- ✓ Ajouter 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4) .
- ✓ Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- ✓ Ajouter 0.2 ml de H₂O₂ (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- ✓ Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- ✓ Mettre le mélange dans un bain de glace pendant 30 minutes.
- ✓ Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- ✓ Prélever 0.48 ml de surnageant.
- ✓ Ajouter 2.2 ml de solution tampon TBS.
- ✓ Ajouter 0.32 ml de DTNB (1mM).
- ✓ Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

MATERIELS ET METHODES

La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{GPx}(\mu\text{mol. mg de protéine}) = \frac{(\text{DOe} - \text{DOb}) \cdot 0,04}{\text{DOb}}$$

DO échantillon : Densité optique de l'échantillon.

DO étalon : Densité optique de l'étalon.

0.04: Concentration de substrat (GSH).

2-7) Analyses statistiques:

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

$p > 0,05$ = la différence n'est pas significative,

(*) $0,05 > P > 0,01$ = la différence est significative,

(**) $0,01 > P > 0,001$ = la différence est hautement significative,

(***) $P < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

RESULTATS

1) Résultats

1-1) Effet du deltaméthrine sur le taux des protéines chez les rats.

Les variations des taux de protéines chez les rats témoins et traités sont représentées dans la figure (16).

Les résultats obtenus suite à l'évaluation de taux des protéines montrent une augmentation hautement significative ($p \leq 0.01$) de taux de protéines tissulaires chez le lot traité par la deltaméthrine à dose de 0,34mg/kg/j par rapport au lot témoin alors que pas de différence chez le lot traité par le zinc à dose de 0,25mg/kg/j et le mixture de deltaméthrine à dose de 0,34mg/kg/jour et le zinc à dose de 0,25 mg/kg/j pendant 3mois.

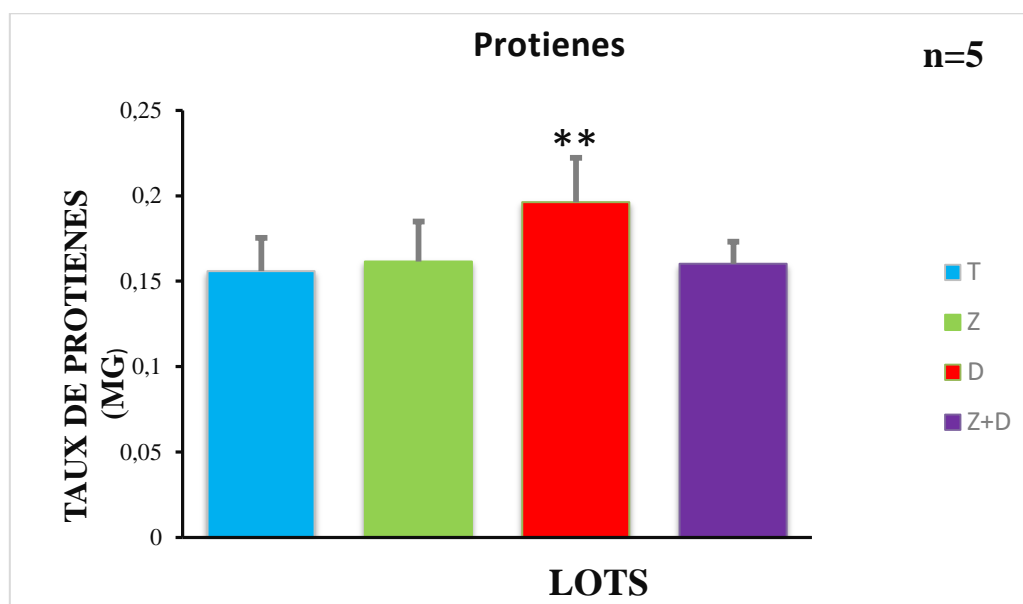


Figure 16 : Variation de taux de protéine (mg/mg d'échantillon) dans les différents lots expérimentaux et la comparaison entre les lots **T** : lot de témoin **Z** : lot traité avec le zinc, **D** : lot traité avec la deltaméthrine, **Z+D** : lot traité avec le zinc+deltaméthrine après 3 mois de traitement.

1-2) Effet du deltaméthrine sur la malondialdéhyde (MDA).

D'après les résultats présentés dans la figure (17). Nous avons obtenu, suite au traitement des rats par la deltaméthrine à dose de 0,34mg/kg/j, une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du taux de MDA dans le cœur enregistrée par rapport au groupe témoin et une augmentation significative enregistrée chez les lots traités par la deltaméthrine à dose de 0,34 mg/kg/j et le zinc à dose de 0,25 alors que pas de différence chez le lot traité par le zinc à dose de 0,25mg/kg/j et le lot témoin pendant 3 mois chez les rats wistar.

RESULTAT

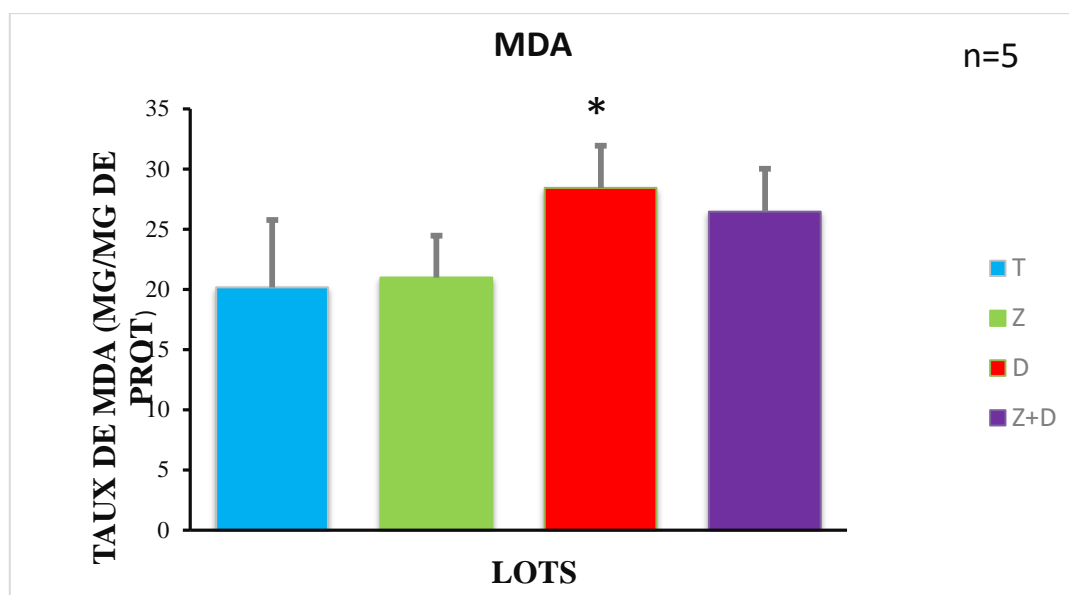
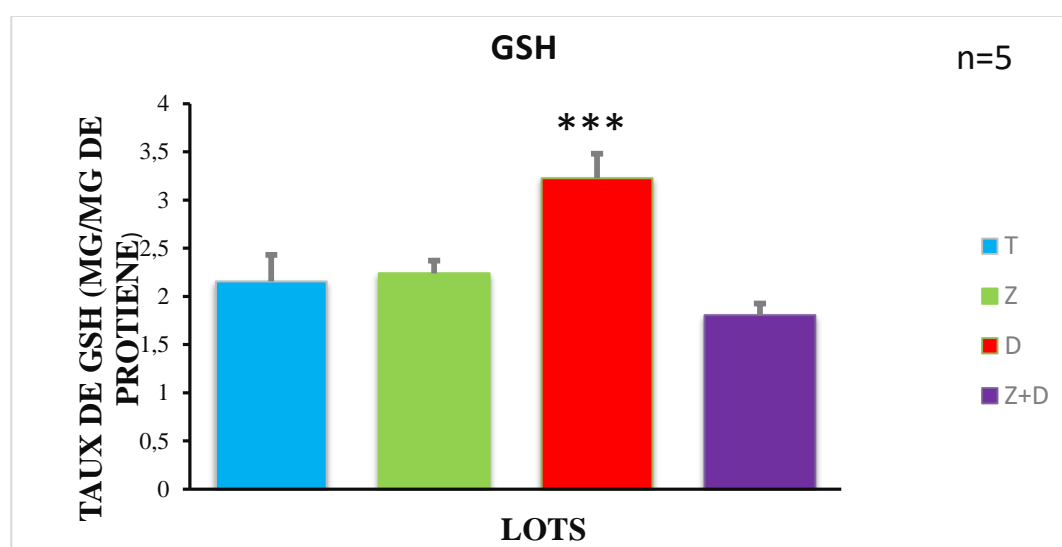


Figure 17 : Variation de teneur de MDA (mg/mg de proteine) dans les différents lots expérimentaux et la comparaison entre les lots, **T** : lot de témoin, **Z** : lot traité avec le zinc : lot traité avec la deltaméthrine, **Z+D** : lot traité par la mixture de zinc et la deltaméthrine après 3 mois de traitement.

1-3) Effet du deltaméthrine sur le taux du GSH.

La variation de teneur de GSH observées chez les rats traités et témoins est présentée dans la figure (18). Suite au résultat obtenu le taux en GSH montre une augmentation très hautement significative ($p \leq 0.001$) chez le groupe traité par la deltaméthrine à dose de 0,34mg/kg/j au niveau du cœur comparativement au groupe témoin, et diminution chez le lot traité par le zinc (0,25mg/kg/j) + la deltaméthrine (0,34mg/kg/j), En revanche, on enregistre une amélioration significative du taux de GSH chez le lot traité par le zinc à dose de 0,25 mg/kg/ jour pendant 3 mois



RESULTAT

Figure 18: Variation de la teneur en GSH (mg/mg protéine) dans les différents lots expérimentaux et la comparaison entre les lots, **T** : lot de témoin, **Z** : lot traité avec le zinc, **D** : lot traité avec la deltaméthrine, **Z+D** : lot traité avec le zinc +deltaméthrine après 3 mois de traitement.

1-4) Effet du deltaméthrine sur les variations de l'activité de GP_x

La variation de taux d'activité de GP_x observées chez les rats traités et témoins est présentée dans la figure (19). Qui montre une augmentation de l'activité de GP_x chez les rats traités par la deltaméthrine, cette augmentation est hautement significative par rapport au témoin, par contre on observe une diminution de l'activité de GP_x chez les rats traités par la deltaméthrine et le zinc par rapport au témoin.

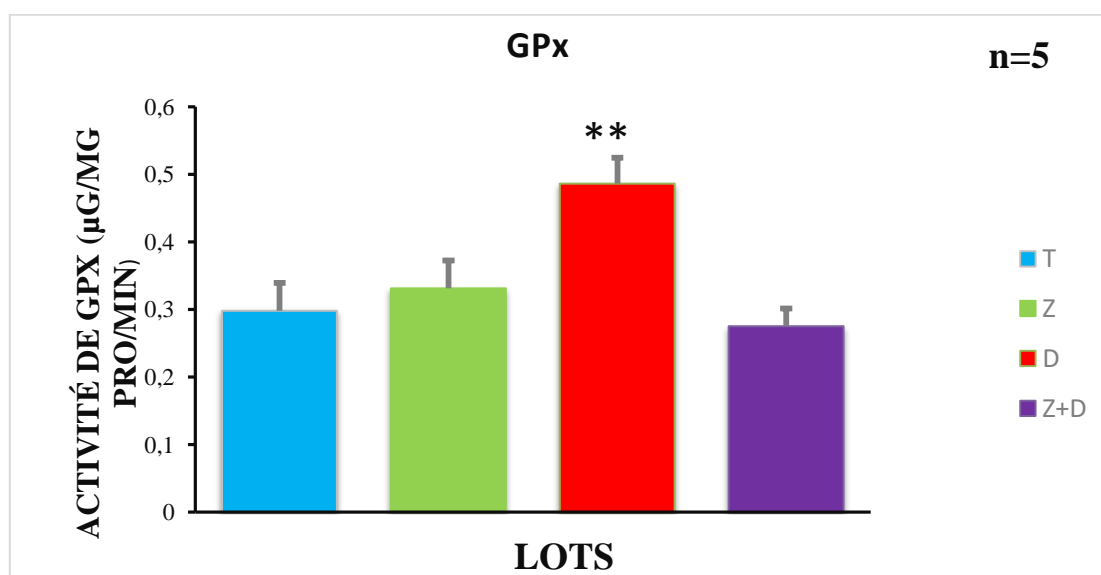


Figure 19 : Variation de l'activité enzymatique de GP_x (µG/mg/min) dans les différents lots expérimentaux et la comparaison entre les lots, **T** : lot de témoin, **Z** : lot traité avec le zinc, **D** : lot traité avec la deltaméthrine, **Z+D** : lot traité avec le zinc+ deltaméthrine après 3 mois de traitement.

DISCUSSION

2) Discussion

Dans ce travail nous avons fixée comme objectif en premier lieu la mise en évidence d'une éventuelle toxicité du déltamethrine sur les rats Wistar comme un modèle biologique.

Les utilisations des pyréthriinoïdes synthétiques sont augmentées au cours des dernières années en raison de leur biodisponibilité rapide et de leur action insecticide orientée.

La classe des insecticides pyréthéroïdiens, y compris la délltamethrine, est utilisée dans les programmes de lutte antiparasitaire en raison de leur faible persistance et de leur toxicité environnementale.

Nous avons choisi dans notre travail les rats de Wistar comme modèle biologique qui sont largement utilisés dans les recherches scientifiques à cause des similitudes physiologiques avec l'être humain et la possibilité d'extrapoler les résultats vers l'homme.

Cette étude visait à étudier les effets toxiques de pesticide sur le système cardiaque ainsi que l'effet protecteur du zinc contre la toxicité de ces xénobiotiques ont été mises en évidence par l'investigation des paramètres métaboliques, paramètres enzymatiques, non enzymatique au niveau du cœur du rat

2-1) L'effet de (DM/Zn) sur les paramètres métaboliques (Protéine).

Notre étude consiste à évaluer l'effet de DM sur le métabolisme général de système cardiaque des rats, et probable effet oppose de Zinc. Nos résultants montrent une augmentation de l'activité hautement significative dans les paramètres métaboliques chez les rats traitée par pesticides et le zinc, par rapport lot témoin.

En effet, lorsque les contraintes environnementales (stress hydrique, thermique, oxydant, exposition à une pollution, infection par des agents pathogènes...) sont fortes, la plupart des protéines subissent une dénaturation (**Mohammadkhani et Heidari, 2008**). Ce phénomène qui contredit la plupart des résultats prouvant soit une diminution significative des protéines due à leur dénaturation et aux atteintes au système de synthèse des protéines au niveau cellulaire ; cette proposition est d'accord avec les résultats de (**Ait Hamlet, 2012**). Mais aussi les résultats suggérant qu'une augmentation des protéines suite à une exposition aux xénobiotiques est causée par la synthèse et la production excessive des molécules protéiques enzymatiques et non enzymatiques impliquées dans les différents mécanismes de défense antioxydant, cette résultat est proche à les résultats de (**Anadn et al ., 1991 ; Benbouzib, 2012 ; Rouabhi et al ., 2015**). Alors,

DISCUSSION

l'occurrence de l'ensemble de ces phénomènes au même temps peut être à l'origine de cet équilibre et qui est le résultat des effets conduisant à la production et la destruction des molécules protéiques de simultanément par des processus différents.

Les protéines ont un rôle fondamental dans l'organisme de toutes les espèces biologiques vivantes connues (Lewis, 2004). Ces dernières entrent dans divers réactions et peuvent assurer la catalyse biochimique, la régulation hormonale et s'intègrent dans la cellule en tant qu'éléments structuraux (Jacobe et al, 1961).

2-2) Effets de deltaméthrine et le zinc sur les paramètres de stress oxydative

2-2-1) Effets de pesticide sur le MDA au niveau du cœur chez les rats

Le taux de MDA dans le cœur chez les rats traités par Deltamethrine représenté une augmentation significative par rapport au lot témoin.

Les taux du malondialdéhyde (comme produit final de LPO) ont été mesurés pour indiquer la génération des ERO et des dommages induits par la LPO tissulaire dans la toxicité des xénobiotique (pesticides, médicaments) (Cemek et al., 2010).

En effet, le cœur est susceptible aux radicaux libres dus à leur activité métabolique oxydante accrue et leur teneur élevée en acides gras polyinsaturés (AGPI) (Rai et Sharma (2007). Ce qui justifier l'augmentation du taux de le MDA dans notre expérimentation.

2-2-2) Effets de pesticide sur l'activité de GSH au niveau du cœur chez les rats

Le glutathion (GSH), un thiol antioxydant endogène est un agent réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire (Kamboj et al., 2008). En outre, il joue un rôle majeur dans la protection et la détoxification contre les composés toxiques et les ERO en agissant comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes telles que des GPx et des GST (Garg et al., 2009).

Selon l'étude de (Kumar et al, 2017) qui mettre en évidence une diminution du taux des GSH cardiaque après une exposition à la deltaméthrine. Cette diminution est une réponse au stress oxydatif provoqué par deltaméthrine. La diminution du taux de GSH indique que l'organisme du rat mets en place le système de défense antioxydant (Garait, 2006). Une diminution de l'activité de GSH après exposition à une dose de deltaméthrine est opposée à notre résultat qui montre une augmentation très hautement significative de taux du GSH par rapport aux témoins.

2-2-3) Effets de pesticide sur l'activité de GPx au niveau du cœur chez les rats.

La GPx est l'un des systèmes de défense antioxydant très puissant, il réduit l'H₂O₂ en H₂O et protège l'organisme contre l'effet cancéreux de cette substance (Zhu et al, 2010). Selon l'étude de (Hasibur et al. 2006) qui montre que la diminution observée de l'activité de GPx le traitement par deltaméthrine pourrait être à cause de leur action à réduire les niveaux des espèces réactives d'oxygène, ce qui peut réduire le stress oxydant. La diminution de l'activité de GPX après exposition à une dose de deltaméthrine est opposée à nos résultats qui montrent une augmentation hautement significative de taux de GP_x par rapport aux témoins.

2-3) Effet de zinc sur les paramètres de stress oxydatif

Selon l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, ce minéral intervient dans l'activité de plus de 200 enzymes, notamment celles impliquées dans la protection contre les radicaux libres. On possède un système antioxydant interne de base contre les radicaux libres. Il est composé de plusieurs enzymes : la super oxyde dismutase cytoplasmique, la superoxyde dismutase mitochondriale, la catalase, la glutathion peroxydase, la glutathion oxydase et la glutathion réductase. La catalase et les glutathions empêchent la production de radicaux libres, tandis que les superoxydes dismutases (SOD) interceptent les radicaux libres produits, arrêtant ainsi la réaction en chaîne. et celles impliquées dans la synthèse protéique (d'où son importance dans les phénomènes de renouvellement des cellules, de cicatrisation et d'immunité) (<http://www.fao.org>).

L'analyse des résultats a montré des changements qui touchent les rats traité par déltamethrine par rapport aux autres lots. Ces effets sont la réponse des résultats passés (GSH, CAT, MDA...), parce que le DM capable d'induit un cas de stress par l'augmentation des radicaux libres, l'inhibition enzymatiques et la dégradation cellulaire, elle est capable de changer l'état de ces rats et causer par conséquence plusieurs symptômes et maladies cardiovasculaires. Mais l'effet antioxydant de zinc responsable a l'amélioration des résultats des rats traités par la combinaison DM/Zn, par l'élimination des radicaux libres induit par le DM. Et aussi car le zinc entre par des quantités très fine comme cofacteur ou/ et oligoélément dans le métallo enzymes (Keith et al, 2000).

CONCLUSION

CONCLUSION

Conclusion et Perspectives

Le travail présenté dans cette étude porte sur l'évaluation de la cardiotoxicité chez les rats (*Rattus rattus wistar*) de la deltaméthrine et l'effet préventif du zinc sur cette toxicité.

Il apparaît clairement que les deux xénobiotiques provoquent une perturbation, enzymatique et biochimique (métabolisme global). A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

- La DM a provoqué des altérations dans le bilan de stress oxydatif qui traduit par une perturbation de taux de GSH et MDA, l'activité de GPx.
- l'exposition au DM pendant 3 mois altérer le métabolisme protéique
- Le gavage de DM respectivement à dose 0.34mg/kg/j a induit des perturbations du comportement des rats.
- Le gavage de la MLS à dose 0,25mg/kg/j protégé l'organisme contre les effets cardiotoxiques de la DM .

Donc il faut rechercher bien sur les détails de ces molécules pour éviter tous les formes d'intoxication ou des problèmes sanitaires liées avec ce pesticide. A partir de ces résultats, il serait souhaitable de réaliser les perspectives suivantes:

- Déterminer les effets de métabolites finals de la DM sur l'organisme après une exposition dans les mêmes conditions expérimentales.
- Développer une dose spécifique et plus efficace de la MLS, capable d'utilisé comme antidotes spécifiques contre les différents types d'intoxication par ce pesticide (cardio, hépato, neuro et néphro).

REFERENCES

REFERENCE

Références bibliographiques

A

Ademe (2004) Polluants Organiques Persistants.

Ameille, J, Brechot, J.M., Brochard, P., 1992. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a smelter exposed to zinc fumes. Chest ; 101 : 862-863.

Arias-Estévez, M, et al. 2008.The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. s.l. : Agriculture Ecosystems & Environment 123(4):247-260.

B

Barriuso, E. 2004. Estimation des risques environnementaux des pesticides. Editions INI 12-34pp. 2004

Bationo, F., Savadogo, A., Kabore, D., Ouattara, L., Ouedraogo, H. G., Savadogo, B., and Traore, A. (2015). "Storage influence on beta-carotene and alpha-tocopherol contents of solar-dried *Spirulina platensis* (Spirulina)." African Journal of Food Science, 9(12), 546-554.

Baudin, B. (2006)."Oxidative stress and cardiovascular pathology." MT Cardio, 2(1), 43-52.

Bazzi LH. 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa, Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement, Université IbnZohr, Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, p139.

Belhaouchet N (2014) Evaluation de la toxicité du Spinosad « insecticide nouvellement introduit en Algérie » sur un modèle expérimental bioindicateur de la pollution « *Helix aspersa* ». Thèse Doctorat LMD. Université Badji Mokhtar-Annaba. 17-82

Benhamed I.2016.Contribution à l'évaluation de la pollution métallique chez un crustacé du littoral de Tlemcen, thèse de MASTER En Science des aliments P 18,19.

Blandine G., 2006. Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la Glisodin, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, France. 159 pages.

Boukrou Lydia, Chaboub Tinhinane. 2018. Etude préliminaire portant sur l'adsorption de deux pesticides (abamectine et deltaméthrine) sur quelques biomasses bactériennes sèches ,Mémoire de Master université mouloud mammeri de tizi-ouzou, Spécialité ,Biotechnologie microbienne ,P4-5.

REFERENCE

Bourbia, S. 2013. Évaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*, Thèse Doctorat. Univ Annaba. 177pp. 2013.

Bouvier, G., (2005). contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides .université renédescartes-parisv

C

Carange, J. (2010). Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection ? Thèse de doctorat. Université du Québec Trois-Rivières.

CARLE, P.R. 1985. Mode d'action et utilisation des pyréthrinoïdes p23940. In : Insectes, insecticides, santé : colloque national Anger, 19-22 Novembre 1985, Paris, Acta. 1985.

Cassereau G., 2001. Contamination des loutres *Lutra lutra* de l'ouest de la France par quelques éléments traces : Cadmium, Cuivre, Mercure, Sélénium et Zinc. Thèse de Doctorat de l'école nationale vétérinaire de Nantes, 146p.

CCHS., (2001). deltaméthrine, Last révision date In : base de données HSDB. Hamilton : Centre canadien d'Hygiène et de Sécurité d'aménagement et d'urbanisme, Observatoire régional de sante d'Ile-de-France(IAU/ORS).58

Chemical safety data sheets, 1992. Flammable chemicals. Royaume Uni, The Royal Society of Chemistry. Vol. 5: 288 p.

Corone, P., & Corone, A (1980). Comprendre le cœur de nos enfants. Paris :Chabagny.

Cousins, R.J., 1985. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *PhysiolRev*, **65**, 2, 238-309.

Csiszár J., Horváth E., Bela K., Gallé Á (2016) . Glutathione-Related Enzyme System: Glutathione Reductase (GR), Glutathione Transferases (GSTs) and Glutathione Peroxidases (GPXs)/Redox State as a Central Regulator of Plant-Cell Stress Responses: 137-158.

D

Deaton, CM. Marlin, DJ. (2003). Exercise-associated oxydative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*, Vol 2(3), pp. 278-291

Delattre, J. Beaudoux, JL. Bonnefont, R. (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, pp 1 - 405.

REFERENCE

Direction Générale De La Santé (2005). L'eau Potable En France, Guide Technique Eau E Tsante, 52p

E

Ece, A. Gurkan, F. Celik, F. Boşnak, M. Yel, S. Balik, H. Erel, O. (2007). Paraoxonase, total antioxidant activity and peroxide levels in marasmic children: relationships with leptin.

Clinical Biochemistry Journal, Vol 40(9-10), pp. 634-639.

European Commission,.(2002). Review report for the active substance deltaméthrine : EC - Health and consumer protection directorate general - E1 Plant health

F

Favier A. (2003). Le stress oxydant - Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique/L'actualité chimique. :109.

Favier, A. (2006). Stress Oxydant et pathologies humaines, Annals of Pharmacotherapy SAGE Journal, Vol 64, pp. 390-396.

Fillatre Y. 2011. Produits phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique, Université ANGERS, p267.

Fortin, J. (Éd.) (2002). Le corps humain : comprendre notre organisme et son fonctionnement. Montréal : Québec Amérique.

G

Gamet-Payrastre Laurence., 2011. Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. Original Research Article Cahiers de Nutrition et de Diététique. Volume 46, Issue 2: 82-85.

Garait B. 2006. Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie). Thèse Doctorat. Université Joseph Fourier. Grenoble. France. 4-99p.

Gonzalez-Vicente A. , Garvin J.L (2017). Effects of Reactive Oxygen Species on Tubular Transport along the Nephron/Antioxidants (Basel) ;23;6(2). Doi: 10.3390/antiox6020023.

REFERENCE

- Gueddou A, Nedjaa K. 2017.** MASTER Évaluation de la toxicité des pesticides par l'utilisation d'un biotest, Université A,MIRA – Bejaia ,Option ,Pharmacologie Moléculaire
- GulerGO, et al. 2010.** (2010) Organochlorine pesticide residues in wheat from Konya region. Turkey : Food and Chemical Toxicology 48 : 1218-1221, 2010.
- Guyton, AC., & Hall, J. E. (2006).**The heart. Dans A C. Guyton & J. E. Hall, Textbook of Medical Physiology (11^{ème} édition) (pp. 101-158). Philadelphie : Elsevier Saunders.
- H**
- Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., Chapelle J.P.(2007).** Le stress oxydant / Rev Med Liege; 62(10): 628.
- HARRIS A.L., 2002.** Hypoxia--a key regulatory factor in tumor growth. Nat Rev Cancer. 2 (1): P.p. 38-47.
- Hermat M., 2014.** Exposition aux pyréthrinides en population générale adulte : mis en place d'une méthode d'évaluation des expositions externes en vue de la caractérisation des risques. Mémoire de l'Ecole des Hautes Etudes en santé Publique. 4p
- HERVE, JJ. 1982.**Le mode d'action des pyréthrinoïdes et le problème de résistance à ces composés In : Deltaméthrine monographie, ROUSSEL-UCLAF, septembre 1982, 67-107.
- Housset P., Dickmann R, (2009).**A promise fulfilled – pyrethroid development and the benefits for agriculture and human health. Bayer CropScience Journal, 62(2) :135-143p.

I

- INRS, (2007).** Deltaméthrine. Institut National de Recherché et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. établie par les services techniques et médicaux de l'INRS. Paris. Fiche toxicologique 193. 11pp
- INRS, (2016).** Deltaméthrine. Base de données fiches toxicologiques. 07pp. insecticide. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous
- Inspq, 2005.** Centre de presse. Page consultée en ligne le 2011-02-22, au : <http://www.inspq.gc.ca/CentrePresse/communiques.asp?NoCommunique=71&E=cp&Submi1>

REFERENCE

Institut Français De L'environnement (2006). Les Pesticides Dans Les Eaux. Les Dossiers, N°5 , 40p.

IPCS, INCHEM. 1990. Deltaméthrine. Environnemental Health criteria EHC 97. WHO. Consultable sur le site. [En ligne] 1990. www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc97.htm/.

J

Jeroen Boland, Irene Koomen, Joep van Lidth de Jeude, Jan Oudejans. 2004. Les pesticides, composition, utilisation et risques © Fondation Agromisa, Wageningen, ISBN : 90-77073-01-9 NUGI : 835.

Jérôme L. 2018. Développement et validation de biomarqueurs quantitatifs d'imagerie cardiaque : Association entre structure et fonction myocardique, THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE, P : 5, 6,7.

K

Kang S., Lee Y.H., Lee J.E. (2017). Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease/Yonsei Med J; 58(3):479-488. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.479.

Kirk, O.,1998. Encyclopedia of Chemical Technology, 4 ed. Vol. 25. New- York, John Wiley and sons: 789-853

KirkwoodJ.S., Lebold K.M., Miranda C.L., Wright C.L., Miller G.W.,et al (2012) . Vitamin C deficiency activates the purine nucleotide cycle in zebrafish/J Biol Chem.; 287(6):3833-41. Doi: 10.1074/jbc.M111.316018.

Kumar A., Sasmal D & Sharma N., 2017. Mechanism of deltamethrin induced thymic and splenic toxicity in mice and its protection by piperine and curcumin: in vivo study. Drug and Chemical Toxicology. 8

L

Laurence, Marthe et PETIT, Irène. 2002. PETIT EFFICACITE COMPAREE, EN LABORATOIRE, DU FIPRONIL ET DE LA DELTAMETHRINE PAR CONTACT TARSAL SURGlossinamorsitansmorsitans ET Glossinapalpalisgambiensis THESE pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE THESE. Toulouse : 2002 – TOU 3 – 4116, 2002

Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health /Pharmacogn rev; 4 (8): 118-126. Doi: 10.4103/0973-7847.70902

REFERENCE

L YNDA M.2008.jeunes avec un stimulateur cardiaque,thèse présentée à l'université du québec à trois-rivières,P :49,50,51.

M

Mac Laren D., 2007. Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport.Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier.

Magder, S. (2006). Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life? Critical Care Med Journal, Vol 10, pp. 208-216.

Mairif Samah. 2015. Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3ème cycle en Sciences Biologiques ,Option, Santé, Eau et Environnement Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie, UNIVERSITE 8 MAI 1945-GUELMA .

Mandal M.A.(2012) Systèmes Antioxydants d'Enzymes /DM.News-Medical.net - An AZoNetworkSite.Owned and operated by AZoNetwork .2012.

Marreiro D.N., Cruz K.C., Morais J.C., Beserra J.B., Severo J.S., et al (2017). Zinc and Oxydative Stress: Current Mechanisms /Antioxidants.;6(24).
Doi:10.3390/antiox6020024.

Mathieu, R ,& Thibodeau, L (1995).Circulation et échanges gazeux. Dans N. A. Campbell & RMathieu (Éds), Biologie (pp. 818-849) . Québec : Éditions du renouveau pédagogiques inc.

Mercan, MD. (2010). Le stress oxydatif. Unilabs A.R.L., Lausanne. pp 3-15.

N

Newsholme, P., Haber, E., Hirabara, S., Rebelato, E., Procopio, J.,Morgan, D., Oliveira-Emilio, H., Carpinelli, A., and Curi, R. (2007)." Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity." The Journal of physiology, 583(1), 9-24.

Nimse S.B., Pal D.(2015) Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms / RSC Adv.

REFERENCE

O

Olivier, M.J., 2009. Chimie de l'environnement. 6^{ème} édition, Lévis, Les productions Jacques Bernier, 368 p.

Omodanisi E.I., Aboua Y.G., Oguntibeju O (2017). Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of Moringa Oleifera in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats/Molecules.; 22(4). Doi: 10.3390/molecules22040439.

Organisation Mondiale de la santé (OMS). 1991. L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé. Genève.P 11-12

P

Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. (2015).Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases / Indian J Clin Biochem; 30 (1): 11 à 26.

Pieme C.A, Tatangmo J.A, SiSmo G, Nya P.C.B, Moor V.J.A, et al.(2017) Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes/BMC Res Notes.2017; 10(1):141. Doi: 10.1186/s13104-017-2463-6.

Pimentel, D. 1995. Amounts of pesticides reaching target pest: environmental impacts and ethics Journal of Agricultural and Environmental Ethics 8: 17-29. 1995.

Prior, RL. Cao, G. (2006). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. Control Release Journal, Vol 113(3), pp. 189-207.**R**

Ratnam, VD. Ankola, DD. Baradwaj, V. Sahana, DK. Ravi Kumar, MNV. (2006).

Role of antioxidants in Sciences, Vol 81, pp. 895-905.

S

Serdar, Z. Aslan, K. Dirican, M. Sarandol, E. Yeşilbursa, D. Serdar, A. (2006). Lipid and protein oxidation, Vol 39(8), pp. 794-803.

Shils, M.E.and M.Shike, Modern Nutrition in Health and Disease, 10e. 2006, Lippincott Williams & Wilkins. Ch. 13, p. 281.

REFERENCE

Shinde A., Ganu J., Naik P(2012). Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress: A Review/Journal of Dental & Allied Sciences.2012; 1(2):63-66..

Shivanoor, SM, David M. 2014. Protective role of turmeric against deltamethrin induced renal oxidative damage in rats. Biomedicine & Preventive Nutrition 4: 543-553. 2014.

Starlin T., Gopalakrishnan V.K.(2013) enzymatic and non-enzymatic antioxidant properties of tylophorapauciflora wight and arn:an in vitro study/Asian J Pharm Clin Res. 2013 ;6: 68-71.

Suresh Kumar, K. Ganesan, K. Subba Rao, PV. (2008). Antioxidant potential of solvent extracts of Kappaphycusalvarezii (Doty) Doty–Ane-dible seaweed. Food Chemistry. 107(1), pp. 289-295.

T

Testud, F et JP, Grillet. 2007. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthri-noïdes de synthèse et divers. EMC. Toxicologie-Pathologie Professionnelle. 16-059-C-15. 2007.

Timbrell, JA, R, Draper et CJ, Waterfield. 1994. Biomarkers in toxicology: new uses for some old molecules? Toxicology and Ecotoxicology News 1(1): 4-14. 1994.

Tinggi U (2008). Sélénium: son rôle antioxydant dans la santé humaine /Entourer la santé Précédent Med.; 13 (2): 102-108.

Tomlin CDS. 2006. The Pesticide Manual. 13^{ème} édition. British Crop Protection Council,Surrey. p 697-698.

Toumi H., 2013. Ecotoxicité de la deltaméthrine et du malathion sur différentes souches de Daphnia magna. Thèse de Doctorat en cotutelle entre l'université de Lorraine et l'université de Carthage. 208p

U

Utip B, Young B, Ibiang E, Victor I, Bassey E, Francis A (2013) Effect of Deltamethrin and Ridomil on Sperm Parameters and Reproductive Hormones of Male Rats. Toxicol Environ Health 9-14

V

Vergely C., Rochette L (2013). Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire/médecine thérapeutique cardiologique.

REFERENCE

Véronique B.2016.Évaluation du statut nutritionnel en zinc des enfants poursuivant un protocole de greffe de cellules souches hématopoïétiques, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en nutrition, P 3,4,5.

W

WHO,.(1990). IPCS INCHEM. Deltamethrin, Environmental health criteria EHC 97

Y

Yu, BP. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiological Reviews*, Vol 74(1), pp. 139-62.

Z

Zhu Y., Chang Y., Chen Y .S. 2010. Toxicity and bioaccumulation of TiO₂ Nanoparticle aggregates in *Daphnia magna*. 88-91p.

Sites web

<http://www.ademe.fr/entreprises/polluant.asp?ID=49/>

mdpi.com/journal/ijerph

<http://www.maxsante.com>

ANNEXES

Annexe 01

1. Matériels et appareils utilisée

1.1. Petits matériels

- ✓ Pipettes graduées ; Micropipettes (10 μ l à 5000 μ l).
- ✓ Pissette ; Spatule. Verre de montre.
- ✓ Tubes à essai ; Becher.
- ✓ Papier d'aluminium
- ✓ Entonnoirs ; Eprouvettes graduées
- ✓ Papier Wattman N° 01 ; Portoirs.
- ✓ Tubes secs en verre et en plastique ; Tubes Eppendorf
- ✓ Centrifugeuses sigma., Cuves pour la spectrophotométrie
- ✓ (En plastique et en quartz).

1.2. Grands matériels

- ✓ Réfrigérateur.
- ✓ Bain marie (MEMMERT).
- ✓ Agitateur Vortex (THERMOS).
- ✓ Spectrophotomètre (UV mini 1240)
- ✓ SHIMADZU).
- ✓ Centrifugeuse (SELECTA).
- ✓ Etuve (HERAEUS).
- ✓ Spectrophotomètre
- ✓ Balance analytique
- ✓ Balance de précision (KERN),
- ✓ Agitateur magnétique (WITEG).

1.3 Matériels chimiques

- ✓ Acide sulfurique, GSH, H₂O₂, Eau distillée
- ✓ Acide orthophosphorique (à 85 %), HCl
- ✓ NaOH, BSA (Albumine sérum de boeuf)
- ✓ CDNB, DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2 nitrobénoïque)
- ✓ ASS (Acide sulfosalicylique), BBC (Bleu Brillant de Coomassie), NaCl, BHT (Butylhydroxytoluène)
- ✓ Méthanol absolu, EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique)

Annexe 02 :

1. Préparation des solutions

1.1. Préparation des solutions pour le dosage du stress oxydant

1.1.1. Solution de dosage glutathion peroxydas (Gpx)

Tableau: Protocole de dosage GPX.

| Dosage de GPx | | | |
|-----------------|---|--|---|
| Protocol | GSH (Glutathion) (0.1 mM) | TCA (Temps de Céphaline Activée) (01 %) | DTNB(5.5'Dithiobis- (2-nitrobenzoic acid) (1.0mM) |
| | Prendre 3.073 mg de GSH dans 100 ml eau distillée | Dissoudre 01 g de TCA dans 100 ml d'eau distillée | Dissoudre 100 mg de DTNB dans 250 ml de méthanol absolu |

1.1.2. Solution de dosage du (MDA) Malondialdéhyde

Tableau : Les solutions pour le dosage MDA

| Dosage de MDA | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|
| Solution | TBS (Tris, Nacl) | TCA-BHT | HCl (0,6 M) | Tris-TBA |
| Protocol | Dissoudre 8.775 g de NaCl dans 1 litre d'eau distillée, puis 6.06 g Tris et compléter le volume a 1 L par la solution NaCl puis ajuster le PH à 7.4 | Prendre 20 g TCA dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir TCA 20 % Dans un autre flacon prendre 01 g de BHT et ajouter la solution TCA 20% et agiter à chaud. | Prélever 5.156 ml d'HCl et compléter le volume à 100 ml par l'eau distillée agiter la solution | 0.3 g Tris dans 100 ml de l'eau distillée Dans un autre flacon prendre 1.73 g de TBA et ajouter la solution Tris (26 mM) avec l'agitation de solution |

1.1.3. Solution de dosage du GSH

Tableau: Les solutions pour le dosage GSH

| Dosage du GSH | | | | |
|-------------------|--|---|--|--|
| Solutions | Tris (0.4 M), EDTA (0.02 M) et pH : 9.6 | EDTA (0.02 M) | DTNB (0.01 M) | Acide Salicylique (0,25%) |
| Protocoles | Dissoudre 12,11 g Tris et 1,87 g EDTA dans 250 ml d'eau distillé puis ajuster pH a 9,6 | Dissoudre 5,61g EDTA dans 750 ml d'eau distillé | Dissoudre 200 mg DTNB dans 50 ml de Methanol | Dissoudre 250mg d'acide Salicylique dans 100 ml d'eau distillé |

1.1.4. Solution de dosage de la protéine

Tableau : les solutions de dosage de la protéine

| Dosage de la protéine | | |
|------------------------------|--|--|
| | BSA (1 mg/ml) | BBC |
| Protocoles | Dissoudre 05 mg de BSA dans 05 ml d'eau distillée. | Dissoudre 100 mg de BBC dans 150 ml éthanol (95%) puis agiter pendant 02 Heures. Ajouter 100 ml "d'acide Orthophosphorique " 85% et 850 ml d'eau distillée pour obtenir 1L de solution puis fait la conservation à 4°C |