



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**

جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي

**Université d'Echad Hamma Lakdhar- EL OUED-**

كلية العلوم الطبيعية والحياة

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

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

**Département de biologie Cellulaire et Moléculaire**

## **MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Science Biologique

Spécialité : Biochimie appliquée

### **THEME**

**Etude *in vivo* de l'hépto-toxicité induite par des pesticides largement utilisés dans la région d'El Oued**

Présenté Par :

M<sup>elle</sup> : BADREDDINE Mariam

M<sup>elle</sup> : MANSOURI Safa

*Devant le jury:*

*Président :*

Présidente	HOUMRI Nawel	M.A.B	Université d'El Oued.
Examinatrice	NADJI Nassima	M.A.A	Université d'El Oued.
Promoteur	M <sup>me</sup> MEDILA Ifriqya	Prof.	Université d'El Oued.
Co-Promoteur	M <sup>elle</sup> HEDOUD Hadjer	Doctorante	Université d'El Oued.

# Remerciement

*C'est avec grand plaisir que nous écrivons ce remerciement pour exprimer nos profondes gratitudee à ceux qui ont rendu cette thèse possible grâce à l'aide de plusieurs personnes*

*Nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir accordé le succès dans la réalisation de ce modest travail*

*Tous mes remerciements au superviseur Mme **MEDILA Ifriqya** et au superviseur adjoint **Hadjer HEDOUD** qui ont eu tout le mérite et la reconnaissance de nous suivre et de nous diriger jusqu'aux derniers instants*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à Mme **HOUMRI Nawel** et Mme **NADJI Nassima** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant D'examiner cette thèse*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les membres de la Faculté des sciences naturelles et de la vie, **Université Hamma Lakhdar, El- oued**. Et aussi nos remerciements à tous les travailleurs de la faculté.*

*Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire d'analyses médicale*

# Dédicace

*Nous remercions dieu pour nous guider à accomplir ce modeste travail*

*À mon soleil , l'épaule solide et l'œil attentif qui nous garde toujours (mon père Abderrahman ) et ma lune, la plus tendre (ma mère) merci d'être mes parents et de votre sacrifice, de votre amour et de votre soutien.*

*À mon frère **Oussama** À mes sœurs bien-aimées*

*Merci de votre soutien et de votre patience*

*À mes oncles et mes tantes merci de votre motivation et de vos encouragements.*

*à mon amie la plus proche de mon cœur **Chaima***

*à ma cousine **Narjes***

*À ma famille **Badereddine** merci de d'être la pour moi*

*À toutes mes amis*

*Et à tous ceux qui m'ont aidé à terminer ce travail.*

***Mariam***

***2025***



# Dédicace

((وَأَجْزُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ))

*Louange à Dieu avant toute chose*

*Louange à Dieu selon la majesté de ton visage et la grandeur de ton autorité*

*Louange à Dieu au début et à la fin, car aucun chemin n'est terminé, aucun effort n'est scellé et aucune entreprise n'est achevée si ce n'est par Sa grâce,*

*louange à Dieu qui a facilité les débuts et nous a menés jusqu'à la fin.*

*Le voyage n'a pas été court, et n'aurait pas dû l'être, le rêve n'était pas à portée de main, et la route était semée d'embûches, mais avec l'aide de Dieu, je l'ai fait et je l'ai obtenu alors que c'était impossible.*

*Je dédie ma recherche de fin d'études avec amour : D'abord à mon moi fort qui a supporté toutes les embûches et qui a terminé malgré les difficultés....*

*A l'épaule qui ne penche pas et à l'ombre que j'abrite, mon premier soutien, mon appui, ma force et mon refuge après Dieu, à ma chère et bien-aimée "Babati"*

*A celle qui a le ciel sous ses pieds, ma bien-aimée et la prunelle de mes yeux, à celle dont les prières ont été le secret de mon succès, l'éclat de ma vie, à ma précieuse "Mamati"*

*À ceux en qui il a dit (nous te renforcerons avec ton frère), mes frères et sœurs, les piliers de la vie, que Dieu continue à vous garder... Aux mains pures qui ont enlevé les épines de l'échec de mon chemin, à ceux qui m'ont soutenu avec amour quand j'étais faible, à ceux qui ont parié sur mon succès, à ceux qui sont partis tôt, à tous les membres de la famille, à tous les amis sans exception, à tous mes meilleurs professeurs tout au long de ma carrière académique, à tous ceux-là, je dédie cet humble travail et le fruit d'un effort. Que Dieu m'accorde la réussite.*

**SAFA....**

**2025**

# Résumé

### Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet d'une exposition subchronique aux pesticides, en particulier ceux appartenant à la famille des pyréthrinoïdes, chez le rat Wistar. Trois composés représentatifs de cette classe ont été sélectionnés en raison de leur large utilisation dans la région d'El Oued : la lambda-cyhalothrine (LTC), l'alpha-cyperméthrine (CYP) et la Bifenthrine. L'expérimentation a été menée sur un total de 30 rats mâles, pesant entre 100 et 156 g, répartis aléatoirement en six groupes de cinq animaux chacun. Le groupe témoin (groupe I) n'a reçu aucun traitement. Le groupe II a été administré d'huile de maïs. Les groupes III, IV et V ont été traités respectivement avec la lambda-cyhalothrine (1,6 mg/kg/j), l'alpha-cyperméthrine (0,7 mg/kg/j) et la Bifenthrine (2,9 mg/kg/j). Le sixième groupe a reçu une association des trois pesticides susmentionnés pendant 30 jours par voie orale. L'analyse des résultats a mis en évidence une modification du poids corporel des rats traités ainsi qu'une modification du poids absolu et relatif des organes excisés (foie). Par ailleurs, des modifications significatives des paramètres biochimiques ont été observées, notamment une augmentation marquée de la glycémie. Des perturbations des taux d'urée et de créatinine ont également été relevées, en particulier dans les groupes III, IV et VI. Les analyses enzymatiques ont révélé une élévation significative des activités des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) dans les groupes IV, V et VI, suggérant une atteinte hépatocellulaire. En parallèle, les marqueurs de stress oxydatif ont montré une élévation du malondialdéhyde (MDA) accompagnée d'une diminution des niveaux des enzymes antioxydants telles que la super oxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX) et le glutathion réduit (GSH) par rapport au groupe témoin. Ces résultats révèlent un effet toxique particulièrement marqué dans le groupe ayant reçu la combinaison des trois substances, mettant en évidence une interaction synergique aggravante. L'étude histopathologique a confirmé la présence de lésions hépatiques significatives, suggérant que même à faibles doses, ces composés présentent une toxicité potentielle et pourraient contribuer à l'émergence de pathologies hépatiques observées dans la région.

**Mots clés :** LTC, CYP, Bifenthrine pyréthrinoïdes, hépato toxicités, pesticides, stress oxydatif

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير التعرض شبه المزمن للمبيدات الحشرية، وخاصة تلك التي تنتمي إلى عائلة البيرثرويد، على سمية الكبد في فئران ويستار. تم اختيار ثلاثة مركبات تمثيلية من هذه الفئة بسبب استخدامها الواسع في منطقة وادي سوف: لامدا سيهالوثرين (LTC)، ألفا سايرمثرين (CYP)، وبيفينثرين. أجريت التجربة على إجمالي 30 فأراً ذكراً، يتراوح وزن كل منها بين 100 و156 جم، تم تقسيمهم عشوائياً إلى ست مجموعات تضم كل منها خمسة حيوانات. ولم تتلق المجموعة الضابطة (المجموعة الأولى) أي علاج. حصلت المجموعة الثانية على زيت الذرة عولجت المجموعات الثالثة والرابعة والخامسة باستخدام لامدا سيهالوثرين (1.6 ملغم/كغم/يوم)، ألفا سايرمثرين (0.7 ملغم/كغم/يوم) وبيفينثرين (2.9 ملغم/كغم/يوم)، على التوالي. وتلقت المجموعة السادسة مزيجاً من المبيدات الثلاثة المذكورة أعلاه عن طريق الفم لمدة 30 يوماً. وأظهر تحليل النتائج تغيراً في وزن الجسم لدى الفئران المعالجة وتغيراً في الوزن المطلق والنسبي للأعضاء المستأصلة (الكبد). وقد لوحظت لدى المرضى تغيرات كبيرة في المعلمات البيوكيميائية، بما في ذلك زيادة ملحوظة في نسبة الجلوكوز في الدم. كما لوحظت اضطرابات في مستويات اليوريا والكرياتينين، خاصة في المجموعات الثالثة والرابعة والسادسة. كشفت التحليلات الأنزيمية عن زيادة كبيرة في أنشطة الترانساميناسات الكبدية ASAT و ALAT في المجموعات الرابعة والخامسة والسادسة، مما يشير إلى تورط الخلايا الكبدية. في الوقت نفسه، أظهرت علامات الإجهاد التأكسدي زيادة في المالدونديالدهيد (MDA) مع انخفاض في مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل ديسموتاز الفائق أكسيد (SoD)، والجلوتاثيون بيروكسيد (GPX) وانخفاض الجلوتاثيون (GSH) مقارنة بالمجموعة الضابطة. تكشف هذه النتائج عن تأثير سام واضح بشكل خاص في المجموعة التي تتلقى مزيجاً من المواد الثلاث، مما يسلط الضوء على التفاعل التآزري المتفاجم. وأكدت الدراسة النسيجية المرضية وجود تلف كبير في الكبد، مما يشير إلى أنه حتى عند الجرعات المنخفضة فإن هذه المركبات لها سمية محتملة وقد تساهم في ظهور أمراض الكبد التي لوحظت في المنطقة.

الكلمات المفتاحية: LTC، CYP، بيرثرويدات؛ البيفينثرين، السمية الكبدية، المبيدات الحشرية، الإجهاد التأكسدي

## Liste d'abréviation

**ASAT:** aspartate Amin transferase

**FNS:** formule numération sanguine

**MDA:** Malo dialdehyde

**GPx:**L'activité glutathion peroxydase

**SH:** thiols totaux

**GSH:** taux de glutathion réduit

**SOD:** superoxyde dismutase

**%:** Percentage

**HGB:** hémoglobine

**WBC:** White Blood Cells

**RBC:** Red Blood Cell

**BSA:** Sérum bovin albumin

**MeOH:** Méthanol

**Mg:** milligramme

**ml:** millilitre

**Prot:** protéine

**µl:** microliter

**LTC:** Lympdacyalothrine

**CYP:** Alphacypermethrin

**Bif:** bifenthrine

**PE:** Perturbateurs endocriniens

**FAO:** Food and agricultural organization / Organisation pour l'alimentation et l'agriculture

**Na+**: Le sodium

**ROS**: Réactive Oxygen Species

**BSA**: Sérum bovin albumine

**CYPs**: Cytochromes P450

**LDH**: Lactate Déshydrogéné.

**ADN**: Acide désoxyribonucléique

**NADPH**: Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate

**NASH**: non-alcoholic steatohepatitis

**GGT** - Gamma-glutamyl transferase

**PAL**: phosphatases alkaline

**RNS**: Reactive nitrogen species

**CAR**: Constitutive Androstane Receptor

**PXR**: Prénance X Receptor

**NADH**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduite

**NAD+**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide

**TBARS**: Thiobarbituric Acid Réactive Substances

**DDT**: Dichlorodiphényltrichloroéthane

**PPE**: Pesticides perturbateurs endocriniens

## Listes des figures

Figure 01 : Application les pesticides	5
Figure 2 : Les pesticides (photo original)	6
Figure3 : Le métabolisme des pesticides. (INSERM,2013)	10
Figure 4 : Devenir des pesticides dans l'environnement (Retima & Khelifa; 2021)	11
Figure 5: Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (BOURBIA .2013)	12
Figure 6 : Mécanismes d'action de l'hépto-toxicité (Jaeschke, H. . 2012)	23
Figure 7: Les rats des souche Wister Albinos (photo originale)	30
Figure 8: Gavage oral des pesticides chez les rats (photo originale).	32
Figure 9 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude in vivo.	39
Figure 10 : Cassette d'inclusion histologique (photo originale)	40
Figure 11: Dispositif de préparation des blocs tissulaires (photo originale)	41
Figure 12: Appareil de coupe histologique (photo originale)	41
Figure 13 : Étapes de la coloration (photo originale)	42
Figure 14 : Variation de la glycémie (g/L) chez les groupes des rats expérimentaux.	48
FIGURE 16 Les effets des pesticides sur les paramètres hépatiques	49
Figure 17: Variation de la concentration de SOD hépatique chez le lot témoin et les lots traités par les pesticides	49
Figure 18 : Variation de l'activité du glutathion réduit (GSH) hépatique en réponse aux traitements expérimentaux	50
Figure 19 : Variation de la concentration de GPX hépatique chez le lot témoin et les lots traités par les pesticides. En comparaison avec témoin	51
Figure 20 : Variation de la concentration de MDA hépatique chez le lot témoin et les lots traités par les pesticides. En comparaison avec témoin	52
Figure 21 : Observation microscopique d'une coupe histologique du foie chez les rats de différents lots (x400) (Photos originales, 2025).	53

## Listes des tableaux

Tableau 1 : Classement des produits phytosanitaires en fonction de leur cible (BEN-BRIK.,2013).	7
Tableau 2 : Les structures chimiques caractéristiques de certaines familles (Mokhtri.N .2012)	8
Tableau 3: Diffèrent type de formulation des pesticides (Tomlin, C. D. S. (Ed.). 2009)	9
Tableau 4: Toxicité et symptômes des pesticides sur la santé publique (Haddad, M., & Khaldi, M. L. (2016)	14
tableau5: Structure chimique et utilisation des pesticides pyréthrinoïdes –(Ahmed et Kumar 2023)	16
Tableaux 6: Principaux biomarqueurs classiques de la toxicité hépatique :(Kim, et al 2018)	24
Tableau7 : facteurs influençant la toxicité hépatique	25
Tableau8 : Les observations cliniques chez les rats traités par différentes substances.	45
Tableau 9: Effet des différents traitements sur le poids corporel et le poids relatif du foie chez les rats	46
Tableau10 : L'analyse hématologique des rats exposés aux pesticides	46

## Table des matières

Remerciement

Dédicace

Dédicace

Liste d'abréviation

Listes des figures

Listes des tableaux

Listes des photos

Table des matières

**Introduction générale** **1**

### Chapitre I : Les pesticides

1- Historique	5
2- Définition	5
3- Les types de pulvérisation de pesticides	6
3-1. Pulvérisation aérienne	6
3-2. Pulvérisation au sol par rampe (boom sprayeur)	6
3 -3. Pulvérisation à dos	6
3-4. Brouillard ULV (Ultra-Löw Volume)	6
4. Classification des pesticides	7
4-1. Classification selon leur Utilisation.	7
4-1-1. Les pesticides à usage agricole	7
4-1.2 Les pesticides à usage non agricole ou biocides	7
4-2. Selon leur cible	7
4-3. Classification selon les composés chimiques	7
5- Le métabolisme des pesticides	9
6- Comportement des pesticides dans l'environnement	10
7- Effet sur l'homme	11
8 -1. Effet cancérigène :	12
8-2. Effet neurologique	12
8-3. Effet sur le système endocrinien	12

8-4. Effets dermatologiques	13
8-5. Effets sur le système respiratoire	13
8-6. Effet gastro-intestinales	13
9-Toxicité des pesticides	14
9-1. Toxicité aiguë (à court terme)	14
9-2. Toxicité sub chronique	14
9-3. Toxicité chronique (à long terme)	14
9- Les pesticides pyréthrine	15
10-Propriétés ADMET des pesticides sélectionnés	17
10-1.Lambda-cyhalothrine	17
Absorption :	17
Distribution:	17
Métabolisme:	17
Élimination :	17
Toxicité:	17
10-2. l'alpha-cyperméthrine	18
Absorption:	18
Distribution :	18
Métabolisme :	18
Élimination :	18
Toxicité :	18
10-3. Bifenthrine	19
Absorption :	19
DISTRIBUTION :	19
METABOLISMES :	19
L'élimination :	19
Toxicité:	19

## Chapitre II : Hépatotoxicité

1-Définition	22
2- Mécanismes d'action de l'hépatotoxicité :	22
2-1 Toxicité moléculaire :	23
3-Physiologie hépatiques : fonctions physiologiques principales	23
3-1. Rôle du foie dans la détoxification	24
3-2. Rôle des enzymes hépatiques dans la bio activation	24
4-Biomarqueurs de la toxicité hépatique :	24
5-Etudes précédentes sur les effets hépatiques des pesticides	25
6- facteurs influençant la toxicité hépatique	25
7- Hypothèses sur la perturbation hépatique	26
7-1. Stress mitochondrial et peroxysomal	26
7-2. Réponse au stress du réticulum endoplasmique (ER)	26
7-3. Dysrégulation des récepteurs nucléaires CAR/PXR et du système Nrf2	27
7-4. Activation des voies inflammatoires NF- $\kappa$ B et JAK/STAT	27

## **Chapitre I : Matériel et Méthodes**

1. Matériel	30
1.1. Matériel animal	30
1.2. Produits chimiques et réactifs	30
2. Méthodes	30
1. Étude de toxicité sub chronique	31
2. Traitement des animaux	31
3.3.2 Méthode de dosage des paramètres biochimie du sang	33
3.3.2.1 Dosage de glycémie	33
3.3.2.2 Dosage d'urée	33
3.3.2.3 Dosage de la créatinine	33
3.3.2.4 Dosage de l'activité de l'alanine Amin transférase (ALAT)	34
3.3.2.5 Dosage de l'activité de l'aspartate amino transférase (ASAT)	34
4. Détermination des paramètres du stress oxydatif	34
4.1. Préparation des homogénats	34

4.2. Dosage des protéines totales par la méthode de Bradford	35
Principe	35
Préparation du réactif de Bradford	35
Protocole expérimental	35
4.3. Dosages des paramètres du stress oxydatif.	35
4.4. Dosage des Malon dialdéhyde (MDA) tissulaires	35
Principe	35
Protocole expérimental	36
4.5. Détermination de l'activité du super oxyde dismutase (SOD)	36
Principe	36
Procédure	36
Expression des résultats	36
4.6. Détermination du taux de glutathion réduit (GSH)	37
Principe	37
Procédure	37
4.6. L'activité glutathion peroxydase (GPx)	38
5. Analyse histologique	40
5.1. Le prélèvement d'échantillon	40
5.2. Préparation des blocs tissulaires	40
5.3. Méthode de coloration histologique	41
Protocole de coloration :	42
6. Analyse statistique	42
<b>Chapitre II: Résultats et discussion</b>	
1-Résultats	45
1.1. Évaluation des effets cliniques observés (poids, diarrhée, mictions, appétit, mortalité) chez les rats expérimentaux	45
1.2. Effet des pesticides sur le poids corporel et le poids relatif du foie	45
1.3. Analyse des paramètres hématologiques	46
1.4. Effet des pesticides sur des paramètres biochimiques :	47

1.4.1. Variation de la glycémie chez les rats expérimentaux	47
1-4-2. Évaluation des paramètres de la fonction rénale	48
1-4-3. Analyse des paramètres hépatiques chez les rats exposés aux pesticides	48
1.5. Les effets des traitements sur le paramètre de stress oxydatif	49
1.5.1. Effet des traitements sur l'activité super oxyde dismutase (SOD)	49
1.5.2 Effet des traitements sur taux de glutathion réduit (GSH)	49
1.5.3. Effet des traitements sur L'activité glutathion peroxydase (GPX)	50
1.5.4 Effet des traitements sur L'activité malodialdéhyde (MDA)	51
2-Discussion	54
<b>Conclusion générale</b>	<b>61</b>
<b>Références</b>	<b>63</b>

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Depuis le XXe siècle, l'agriculture a utilisé de manière intensive de substances chimiques (fertilisantes et pesticides) afin de répondre à la demande d'une augmentation considérable de la production agricole. Grâce à cela, les cultures ont pu recevoir tous les nutriments indispensables à leur développement (azote, phosphore, etc.), tout en étant efficacement protégées contre les maladies et les ravageurs. Malgré leur efficacité exceptionnelle et leur capacité à augmenter considérablement le rendement des cultures, l'utilisation à grande échelle des produits phytosanitaires a entraîné une détérioration de la qualité des sols, des conséquences néfastes sur la faune et la flore (diminution de la biodiversité, émergence d'individus résistants, etc.) et des conséquences indésirables sur la santé des consommateurs et des agriculteurs (**Prigent-Combaret et al., 2024**). Les agriculteurs recourent à des engrais et des pesticides synthétiques afin d'accroître la production agricole (croissance et rendement des plantes) et de préserver les cultures contre les ravageurs (insectes nuisibles, agents pathogènes, rongeurs et mauvaises herbes) (**Wang et al., 2024**). Les pesticides ont un impact significatif sur le développement de l'agriculture, en réduisant les pertes de produits et en améliorant le rendement et la qualité des aliments. Ces substances sont destinées à protéger les plantes des ravageurs et des mauvaises herbes, ainsi que l'Homme des maladies à transmission vectorielle. On peut citer les insecticides, les fongicides et les herbicides comme exemples courants (**Nicolopoulou-Standi et al., 2016**). Aujourd'hui, l'agriculture doit devenir durable et prendre en considération la protection de l'environnement, de la santé humaine et la sécurité alimentaire. Pour mettre en œuvre de nouvelles pratiques agricoles intégrant une gestion rationnelle des organismes nuisibles, il est fondamental de mieux comprendre les relations entre insectes ravageurs et leurs plantes hôtes (**Bounaceur et al., 2018**). La puissance élevée des pesticides résulte d'une mauvaise utilisation, d'un usage accidentel des pesticides (accidents domestiques) ou d'une intoxication volontaire souvent gravissime. Les pesticides organophosphorés et les carbamates sont à l'origine des cas d'empoisonnements par les pesticides les plus fréquents. L'exposition se fait essentiellement par voie cutanée-muqueuse et respiratoire (inhalation), la voie d'exposition orale concernerait davantage la population générale par ingestion accidentelle ou intentionnelle de pesticides (**Cherin et al., 2012**). Bien que l'utilisation de ces pesticides soit bénéfique pour l'amélioration de la sécurité alimentaire (**Bhandari et al., 2020**), leur présence dans nos aliments est la principale voie de pénétration dans notre organisme, ce qui contribue à la survenue de la plupart des pathologies dont les cancers, les troubles neuro-

dégénératifs, les perturbations endocriniennes, ainsi que les problèmes de reproduction (infertilités masculines et féminines) . Dans l'ensemble, l'exposition aux pesticides est reconnue comme un facteur de risque important pour la santé hépatique humaine, en particulier dans les populations agricoles et les zones à forte utilisation de produits phytosanitaires. Les pesticides les plus étudiés incluent les organochlorés (comme DDT Dichlorodiphényltrichloroéthane), les organophosphorés, les carbamates et certains herbicides tels que le glyphosate, tous associés à des altérations biochimiques et histopathologique du foie (**VoPham T, et al , 2017**). Ces composés provoquent principalement l'hépatotoxicité (un stress oxydatif, une dysfonction mitochondrial, une inflammation et une apoptose hépatocytaire), conduisant à des phénomènes de stéatose, de fibrose et, à long terme, à un risque accru de carcinogénèse hépatique (**Melaram R, 2021**). Face à ces enjeux, la compréhension des mécanismes moléculaires et le développement de stratégies de prévention (réglementation, équipements de protection, antioxydants) restent essentiels pour limiter l'impact de ces toxiques sur le foie (**Sajad M, et al. 2024.**)

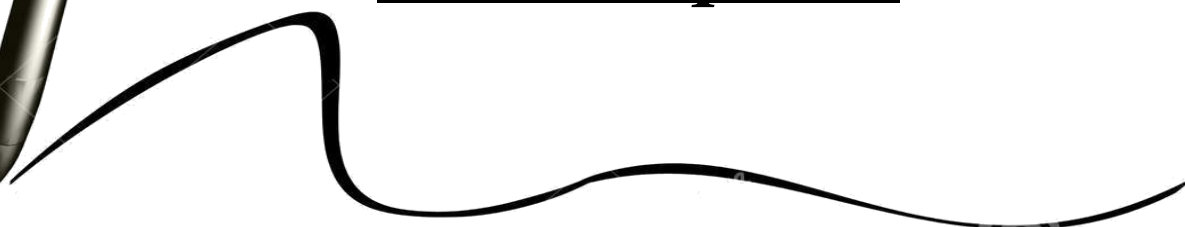
Dans cette étude, nous nous proposons d'évaluer *in vivo* l'hépatotoxicité induite par l'exposition aux pesticides. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer les effets de certains pesticides de la famille des pyréthrinoïdes, en l'occurrence la Lympdacyalothrine, l'Alphacypermethrin et la Bifenthrine sur le foie, en se concentrant sur les perturbations biochimiques et les altérations enzymatiques et tissulaires qu'ils peuvent engendrer.

Le travail est structuré en deux grandes parties. La première est une synthèse bibliographique articulée autour de deux chapitres : le premier présente les pesticides, en mettant l'accent sur leur classification, leur mode d'action et leur devenir dans l'environnement. Le second traite des mécanismes de toxicité hépatique, notamment les voies biochimiques impliquées dans les effets nocifs des pesticides sur le foie.

La seconde partie, à caractère expérimental, se compose également de deux chapitres. Le premier décrit le matériel biologique, les substances testées ainsi que les méthodes biochimiques et statistiques employées. Le second expose les résultats obtenus, accompagnés d'une analyse approfondie et d'une discussion appuyée par les données de la littérature. Le travail s'achève par une conclusion synthétisant les principaux résultats et ouvrant sur des perspectives de recherche futures.



*Première partie*





*Chapitre I*

***Les pesticides***

## 1- Historique

Bien que la première utilisation documentée de pesticides remonte à environ 2500 av. J.-C., lorsque les agriculteurs ont commencé à utiliser du soufre chimique pour éliminer les ravageurs des cultures (Unsworth, 2010), le développement et l'application modernes des pesticides ont débuté après la Seconde Guerre mondiale. Les premiers pesticides étaient principalement composés de substances inorganiques dérivées de sources naturelles contenant de grandes quantités de métaux, comme l'arsenic, le cuivre et le plomb, et ont été largement utilisés jusque dans les années 1940 (Nollet et Rathore, 2010, Uneke)

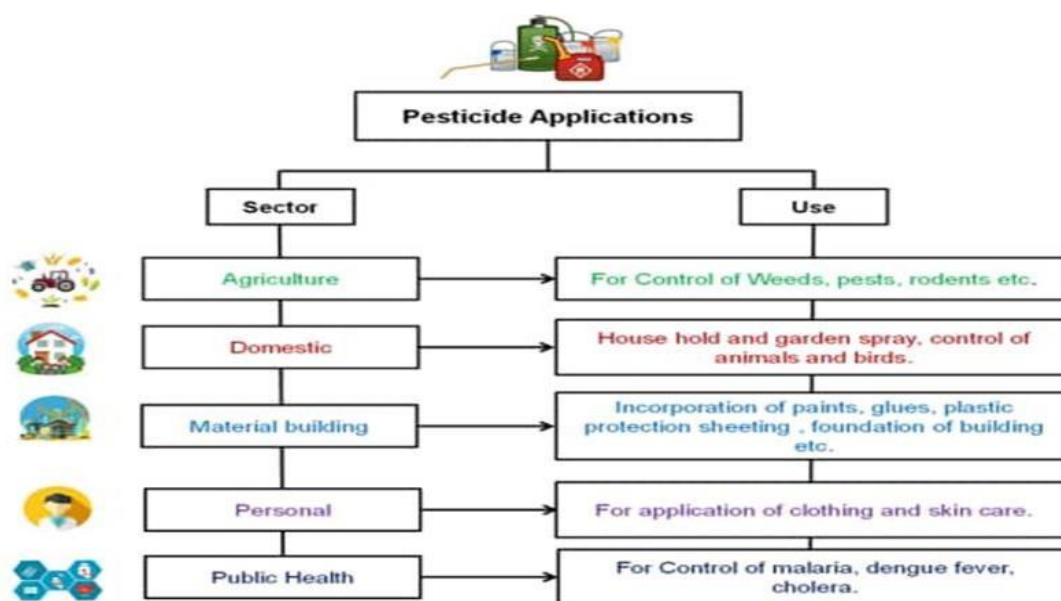


Figure 01 : Application les pesticides

## 2- Définition

Conformément à la définition énoncée par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les pesticides englobent un ensemble de substances comprenant les insecticides, herbicides, les fongicides, ainsi que d'autres combinaisons de composés. Ces substances méticuleusement formulées sont conçues pour répulser, éliminer ou contrôler efficacement divers parasites s'étendant aux organismes agissants en tant que vecteurs de maladies. Elles englobent les formulations appliquées pour la protection des

cultures après la récolte pendant les processus de stockage et de transport (FAO 2021)



**Figure 2 : Les pesticides (photo original)**

### **3- Les types de pulvérisation de pesticides**

#### **3-1. Pulvérisation aérienne**

Dispersée depuis un avion, un hélicoptère ou un drone, cette méthode permet de traiter rapidement de grandes superficies. Le contrôle de la taille des gouttelettes et de la hauteur de vol est crucial pour limiter la dérive et optimiser la couverture. (Castro-Tanzi, S., Winchell, M., et al 2025)

#### **3-2. Pulvérisation au sol par rampe (boom sprayeur)**

Montée sur tracteur ou châssis autonome, la rampe (6–36 m) diffuse le produit via des buses multiples ; l'option « air-assisté » améliore la pénétration dans le couvert végétal. (Wei et al. 2023).

#### **3 -3. Pulvérisation à dos**

Pulvérisation à dos (back pack sprayer) Portatif (5–20 L), ce système manuel ou motorisé convient aux traitements localisés ; un calibrage précis du débit et un port d'équipements de protection réduisent l'exposition de l'opérateur. (Tudi, M., Li, H.,et al 2022).

#### **3-4. Brouillard ULV (Ultra-Löw Volume)**

Généralant des gouttelettes très fines (5–50  $\mu\text{m}$ ) à très faibles volumes ( $\leq 5$  L/ha), cette technique est privilégiée pour la lutte anti vectorielle et les cultures de précision, assurant excellente couverture et économie d'eau.(Walker, K., Gouge, H.,et al. 2025).

#### 4. Classification des pesticides

Les pesticides peuvent être classés selon leur usage, leur cible, et leur famille chimique :

##### 4-1. Classification selon leur Utilisation.

###### 4-1-1. Les pesticides à usage agricole

Sont des produits phytopharmaceutiques, c'est-à-dire des substances chimiques minérales ou organiques, de synthèse ou naturelles, utilisées pour protéger les végétaux contre les maladies et les organismes nuisibles aux cultures (AGRAINE et BEN SALEM., 2011).

###### 4.1.2. Les pesticides à usage non agricole ou biocides

Ils sont aussi divers que des insecticides e à usage domestique et industriel, des produits de protection du bois, des désinfectants (JANSSENS et al., 2011). Ils sont utilisés, par exemple, en hygiène publique (BENCHEIKH et al., 2010)

##### 4.2. Selon leur cible

Le tableau représente les différents types de pesticides classés selon la cible

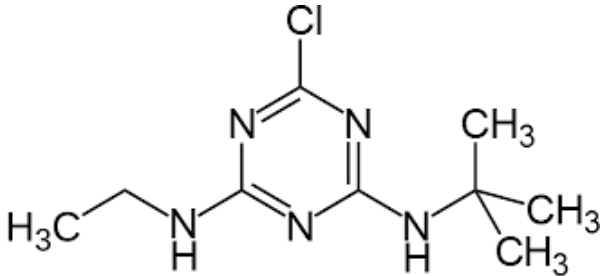
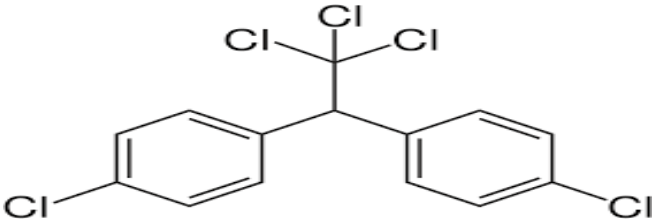
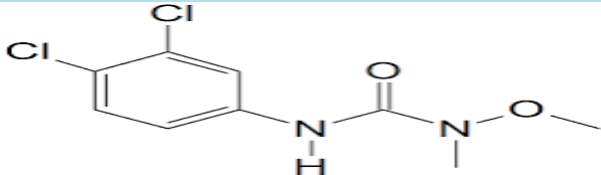

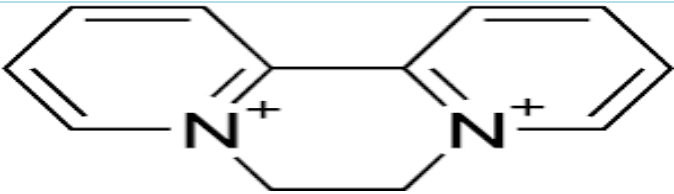
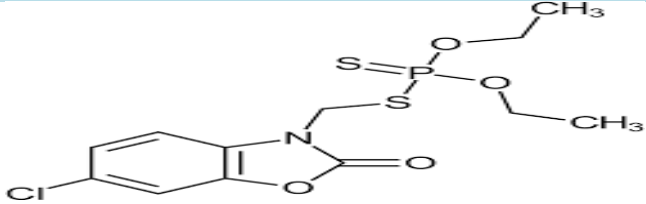
**Tableau 1 : Classement des produits phytosanitaires en fonction de leur cible (BEN-BRIK.,2013).**

Famille	Cible
Insecticides	Insectes
Acaricides	Acariens
Rodenticides	Rongeurs
Fongicides	Cryptogrammes (champignons)
Herbicides	Adventices (mauvaises herbes)

##### 4. 3. Classification selon les composés chimiques

Cette classification se base sur la nature chimique de la substance active qui compose les produits phytosanitaires. Le tableau en rapporte quelques exemples :

**Tableau 2 : Les structures chimiques caractéristiques de certaines familles (Mokhtri .2012)**

Famille chimique	EXEMPLE DES PESTICIDES
Triazines	
Organochlorés	
Urées substituées	
Aminophosphanates	 <p style="text-align: center;"><b>Glyphosate</b></p>
Bipyridinium Ammoniums quaternaires	
Organophosphorés	

### Diffèrent type de formulation des pesticides

- Les pesticides sont formulés (préparés) sous forme liquide, solide ou gazeuse. Les formulations liquides incluent les suspensions (suspensions concentrées), les solutions, les concentrés Emulsifiables, les suspensions en microcapsules et les aérosols.
- Les préparations solides comprennent les poussières, les particules, les granulés, les pastilles, les granules solubles, les poudres solubles, les comprimés, et les poudres mouillables.
- Les pesticides gazeux sont généralement des fumigants.
- Quelques exemples d'abréviations codées avec leur signification que l'on retrouve sur l'étiquette pour indiquer le type de formulation sont résumés dans Tableau 3

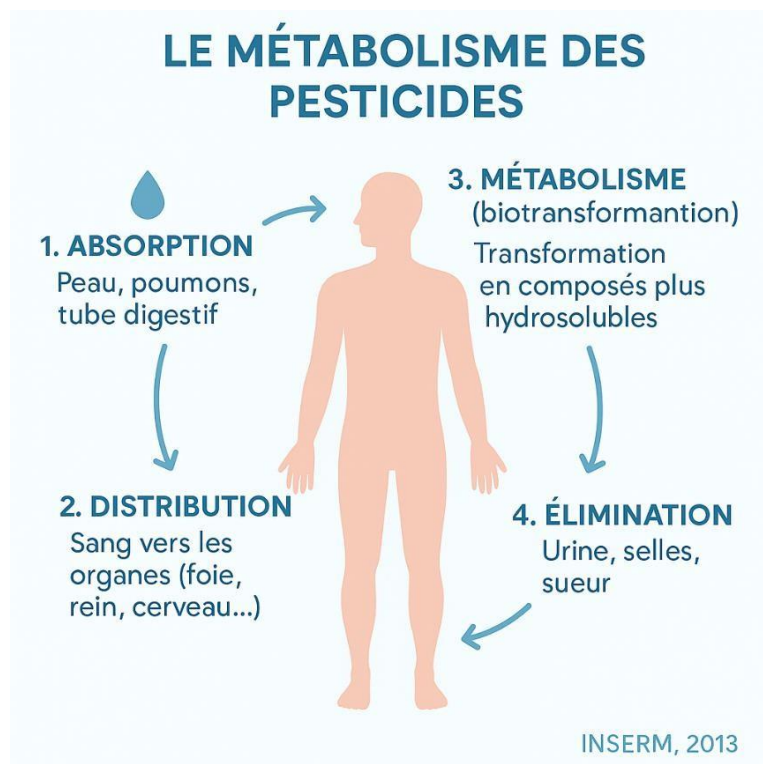
**Tableau 3: Diffèrent type de formulation des pesticides (Tomlin, C. D. S. (Ed.). 2009)**

Abréviations	Noms
D	Poussière ou poudre
DF	Pâté granulée
E ou EC	Concentré émulsifiable
F	Suspension Concentré
GR	Granulée
P	Pastille
SN	Solution
SC	Concentré pulvérisable
SP	Poudre soluble
WDG	Granulée soluble
WP	Poudre mouillable
WS	Concentré soluble dans l'eau

### 5- Le métabolisme des pesticides

Le métabolisme des pesticides est un mécanisme important qui permet aux organismes de protéger leur approvisionnement alimentaire contre les effets toxiques des xénobiotiques

(produits chimiques étrangers). Les organes, notamment le foie, peuvent être impliqués en fonction de la substance chimique. Les xénobiotiques peuvent être absorbés par voie cutanée, orale ou pulmonaire, et distribués dans les tissus de l'organisme. Les substances lipophiles (hydrophobes) peuvent franchir une ou plusieurs barrières de manière passive (**INSERM, 2013**).



**Figure3 : Le métabolisme des pesticides (INSERM, 2013)**

La membrane des cellules constitue également une barrière efficace pour protéger les cellules contre les xénobiotiques hydrosolubles. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques constituent un système complexe essentiel à la protection de l'organisme. Elles sont liées à la formation d'intermédiaires électrophiles hautement réactifs, qui sont ensuite soumis aux enzymes de la phase II. Les métabolites sont excrétés de la cellule par des transporteurs membranaires d'efflux dits de phase III. Les mécanismes de toxicité des pesticides sont multiples et certains sont liés aux processus de détoxification eux-mêmes. (**INSERM,2013**)

### **6-Comportement des pesticides dans l'environnement**

Les pesticides peuvent pénétrer dans l'environnement lorsqu'ils sont utilisés sur une plante cible ou lors de leur élimination. Après leur rejet dans l'environnement, les pesticides peuvent subir des processus tels que le transfert (ou mobilité) et la dégradation, qui conduisent

à la production de nouveaux composés dans l'environnement (Liu *et al.*, 2015 ; Marie *et al.*, 2017 ; Singh, 2012). Les pesticides sont transférés du site cible vers d'autres milieux environnementaux ou vers des plantes non ciblées, par plusieurs processus tels que l'adsorption, le lessivage, la volatilisation, la dérive de pulvérisation et le ruissellement. (Figure 4) illustre les mécanismes de mobilité des pesticides dans l'environnement. Le comportement environnemental varie selon les types de produits chimiques. (Kim *et al.*, 2017)

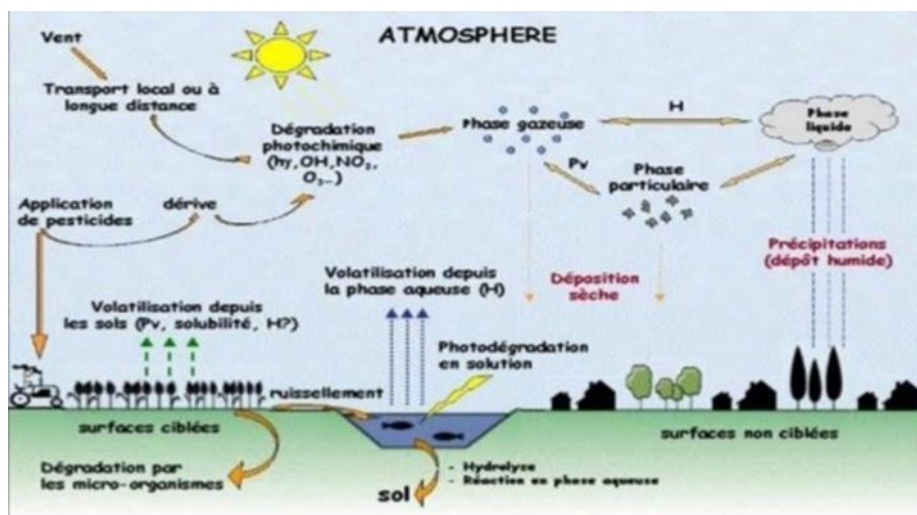
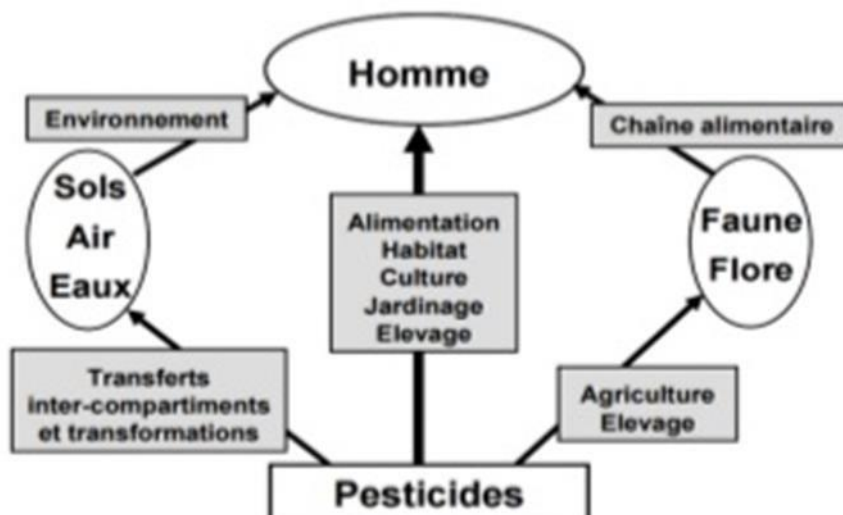


Figure 4 : Devenir des pesticides dans l'environnement (Retima & Khelifa; 2021)

### 7-Effet sur l'homme

Plusieurs études relatives à l'utilisation des pesticides ont montré que les effets néfastes sur la santé humaine incluaient les affections dermatologiques, gastro-intestinales, neurologiques, cancérigènes, respiratoires, les effets sur les organes reproductifs et endocriniens (Thakur *et al.*, 2014) Les pathologies les plus étudiées sont les maladies et troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et les cancers (Inserm, 2013)



**Figure 5: Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (BOURBIA .2013)**

### 8 -1. Effet cancérigène

Chez l'Homme, si les effets des intoxications aiguës par les pesticides sont assez bien connus, les conséquences de l'exposition chronique restent encore largement à démontrer. Toutefois, les effets cancérigènes sont les plus évoqués et documentés (**Bloom et al., 2017**). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a déjà classé un certain nombre de pesticides comme cancérigènes (**Boulanger et al., 2016**). Certains PPE :( Pesticides perturbateurs endocriniens) sont interdits, classés cancérigènes. L'impact des PPE sur les seins est à ce jour mal connu. Cependant, la plupart des PPE ayant une demi-vie longue et étant lipophiles, les seins, composés principalement de tissu adipeux, constituent un terrain propice à leur concentration (**Girard et al., 2020**)

### 8-2. Effet neurologique

L'exposition aux polluants chimiques environnementaux comme les pesticides est suspectée d'être impliquée dans les perturbations du neurodéveloppement possiblement responsables d'atteintes sensorimotrices, cognitives ou comportementales et de l'incidence croissante des troubles cliniques du neurodéveloppement. Les effets observés en épidémiologie sont compatibles avec les mécanismes d'action de ces substances chimiques sur le neurodéveloppement (**Etiemble et Cordier, 2022**)

### 8-3. Effet sur le système endocrinien

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules particulièrement dangereuses. Leur ingestion par l'organisme peut dérégler le fonctionnement hormonal, même à très faible dose. Dans les aliments, des résidus de pesticides en sont potentiellement la source principale, mais il est très difficile d'identifier les molécules actives. Le plus sûr pour s'en prémunir est de veiller à l'absence de résidus dans les denrées alimentaires (**Feillet, 2021**). Parmi les 800 pesticides utilisés dans le monde, environ 650 peuvent modifier le fonctionnement du système endocrinien : il s'agit des pesticides perturbateurs endocriniens (PPE). (Girard et al., 2020). Les pesticides pourraient agir comme des perturbateurs endocriniens (PE) susceptibles d'interférer avec l'activité hormonale et donc de perturber divers mécanismes de contrôle du poids (**Gnansia, 2022**) reproduction Effets sur la reproduction Certaines études ont établi une corrélation entre l'exposition aux pesticides et divers problèmes de reproduction ( **Seklaoui, A., & Taibi, R. 2024**).

#### **8-4. Effets dermatologiques**

Les pesticides ont la capacité d'avoir des conséquences systémiques et dermatologiques chez les personnes exposées, notamment en cas de contact cutané. Les dermatites provoquées par un irritant primaire sont des réactions inflammatoires non allergiques, dont la sévérité varie en fonction de la condition de la peau, de la durée de l'exposition, de la température ambiante et de l'humidité. Les travailleurs en serre exposés aux produits antiparasitaires ont présenté des irritations, de l'érythème, de l'œdème, de l'urticaire, des éruptions cutanées et des dermatites. La sensibilisation et le développement d'allergies peuvent également être entraînés par une exposition prolongée à certains pesticides, qui peuvent survenir après plusieurs années d'exposition. Il a été démontré par des tests de sensibilisation cutanée que des pesticides tels que le captant et le manège peuvent entraîner des réactions positives, ce qui peut entraîner l'apparition de dermatites de contact (eczéma).(Seklaoui, A., & Taibi, R 2024).

#### **8-5 Effets sur le système respiratoire**

Le système respiratoire des employés est un moyen important d'être exposé aux pesticides utilisés en serre et en suspension dans l'air, Les manifestations les plus fréquentes d'atteinte au système respiratoire sont la toux chronique, l'asthme, la dyspnée, la rhinite et une diminution de la capacité de ventilation, les travailleurs en serre qui sont exposés aux pesticides peuvent présenter des symptômes respiratoires instantanés ou persistants, ainsi qu'une diminution de la capacité de digestion.(Seklaoui, A., & Taibi, R. 2024).

### 8-6 Effet gastro-intestinales

effet gastro-intestinales Les intoxications aiguës par organophosphorés (ex. chlorpyrifos), carbamates ou organochlorés se manifestent classiquement par des troubles digestifs (**Rueda et al., 2023**)

### 9-Toxicité des pesticides

Selon (**Merghid et al. 2017**), il existe un risque d'intoxication chez l'homme en raison à la fois de la dépendance de la substance active (toxicité aiguë et chronique) et de l'exposition aux pesticides (dose quotidienne absorbée, quantité de résidus présents).

#### 9-1. Toxicité aiguë (à court terme)

En général, une seule exposition est suffisante pour provoquer une intoxication. Les effets se produisent immédiatement ou peu de temps après l'exposition et varient selon le pesticide en cause, la dose reçue, la voie d'absorption et la sensibilité de la personne. (**Lapointe, 2004**); (**Thamer et al-Mashhady, 2016**).

#### 9-2. Toxicité sub chronique

La toxicité sub-chronique désigne les effets nocifs provoqués par une exposition répétée ou continue à une substance chimique sur une période intermédiaire, généralement de 30 à 90 jours, sans atteindre la durée d'une exposition chronique. Pour les pesticides, cette exposition peut entraîner des altérations biochimiques, histopathologies ou fonctionnelles, notamment au niveau du foie, des reins, du système nerveux et endocrinien. (**Mnif et al., 2011**)

#### 9-3. Toxicité chronique (à long terme)

La toxicité est causée par des expositions répétées à de faibles quantités de pesticide et sur une longue période. L'apparition de ces effets est souvent insidieuse, de manifestation brutale sans aucun symptôme alarmant, elle peut être après plusieurs mois, voire plusieurs années d'exposition (**Hodgson et Cunny, 2010**)

**Tableau 4: Toxicité et symptômes des pesticides sur la santé publique (Haddad, M., & Khaldi, M. L. (2016)**

	Intoxication aiguë	Intoxication sub chronique	Intoxication chronique

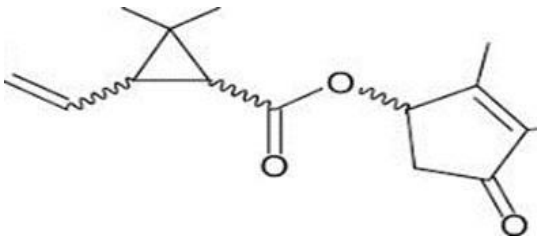
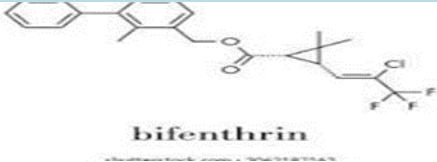
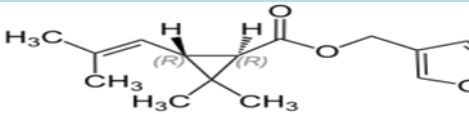
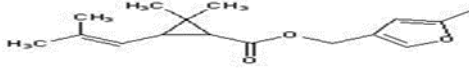

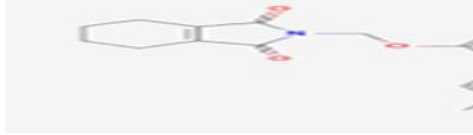
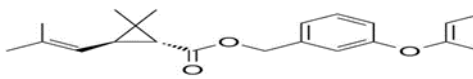
<b>Symptômes</b>	<input type="checkbox"/> Maux de tête, nausées, vomissements <input type="checkbox"/> Etourdissements <input type="checkbox"/> Fatigue <input type="checkbox"/> Perte d'appétit <input type="checkbox"/> Irritation des yeux ou de la peau à l'endroit du contact avec le produit. <input type="checkbox"/> Effets neurologiques <input type="checkbox"/> Troubles hépatiques	-Troubles du sommeil - Irritabilité, anxiété ou dépression -fatigue chronique -Élévation des enzymes hépatiques (AST, ALT) -Protéinurie ou anomalies rénales (lésions des tubules) -Hépatomégalie (foie augmenté) à long terme	<input type="checkbox"/> Fatigue <input type="checkbox"/> Maux de tête fréquents <input type="checkbox"/> <i>Manque d'appétit</i> <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Troubles de reproduction <input type="checkbox"/> Mal formation <input type="checkbox"/> Perturbation du système endocrinien et immunitaire <input type="checkbox"/> Cancer et maladie neurologiques
------------------	---	--	--

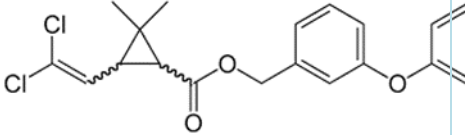
### 9- Les pesticides pyréthrinés

Les pesticides pyréthroïdes sont largement utilisés comme insecticides dans le monde entier. Ils sont regroupés en deux catégories : type I et type II. Il a été observé que le type I affecte les canaux Na<sup>+</sup> des membranes neuronales, entraînant une décharge neuronale persistante et un potentiel neuronal négatif prolongé (**Boas, M et al 2012**). En ajoutant un groupe cyano aux composants 4-phénoxybenzoïques, des pyréthroïdes de type II (formes modifiées des pyréthroïdes de type I) ont été créés pour augmenter la photo stabilité (**Al-Amoudi, W. M. et al 2018**) Bien que ces composés soient considérés comme moins nocifs pour les animaux, les oiseaux et l'environnement (**Chang et al 2016**), la possibilité de leur contamination et de leurs effets toxiques ne peut être exclue. Des échantillons environnementaux ont révélé la présence de pesticides dans l'eau, les aliments, le biote, le lait maternel et l'urine (**Weston, et al 2013**). Des études ont montré que les pyréthroïdes de type II sont facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal lorsqu'ils sont pris par voie orale. Gastro-intestinal, principalement en raison de l'alcool  $\alpha$ -cyano-3-phénoxybenzyle et des groupes halogènes. De plus, il a été prouvé que les métabolites des pyréthroïdes affectent négativement plusieurs fonctions physiologiques (**Mnif al 2011**) et sont liés aux allergies, au cancer, aux problèmes neurologiques, aux troubles de la

reproduction et aux troubles mentaux (Alkabban, et al 2018 )

**Tableau5: Structure chimique et utilisation des pesticides pyréthrinoïdes –(Ahmed et Kumar 2023)**

Nom	Structure chimique	Formule chimique	Utilisation
Alléthrine		$C_{19}H_{26}O_3$	Céréales, Agrumes, Maïs, Coton, Houblon, Raisins, Colza, Pommes de terre, Soja et Betterave crière.
Bifenthrine		$C_{23}H_{22}ClF_3O_2$	Pomme, Riz, Canne à sucre et The
Bioresméthrin		$C_{22}H_{26}O_3$	Plantes alimentaires ornementales.
Resmetheme		$C_{22}H_{26}O_3$	Ménages, Laitue et Tomate
Ténuthrine		$C_{17}H_{14}ClF_2O_2$	Maïs et Betterave sucrife
Tétraméthrine		$C_{19}H_{25}NO_4$	Animaux. Ménages et Coloursornemen tales
d- phénothrine		$C_{23}H_{26}O_3$	Animaux

Perméthrine	$C_{21}H_{20}Cl_2O_3$		Alfalfa Coton Maas en Blé
-------------	-----------------------	--	------------------------------

## 10- Propriétés ADMET des pesticides sélectionnés

### 10-1. Lambda-cyhalothrine

#### Absorption :

Oralement, environ 55 % de la dose est absorbée chez le rat, avec excrétion dans les 7 jours : 20–40 % dans l'urine et 40–65 % dans les fèces. La pénétration cutanée est possible, surtout pour les formulations lipophiles, mais moins bien caractérisée chez l'humain. (Côté, J., & Bouchard, M. 2024).

#### Distribution:

Les données in vivo montrent que la  $\lambda$ -cyhalothrine présente des demi-vies d'élimination tissulaires plus longues dans l'hypothalamus (~35 h par voie orale et ~18 h en IV) que dans le foie (~13 h par voie orale et ~12 h en IV), expliquant la concentration maximale observée au niveau hypothalamique (Hiba, 2024).

#### Métabolisme:

Métabolisation hépatique principalement par estérases et CYP450 (principalement CYP1A2, 2B6 et 3A4), clivant l'ester pour former le métabolite majeur cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-én-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique (CFMP) et, secondairement, le DCVA (dichloro-valérate). (Côté, J., & Bouchard, M. 2024).

#### Élimination :

Principalement urinaire : > 70 % de la dose excrétée sous forme de CFMP dans les 72 h post-exposition. Fécale secondaire : < 20 % de la dose. Demi-vie plasmatique estimée à 24–72 h selon la voie d'exposition. (Xu, X., et al., 2023).

#### Toxicité:

Sub chronique/chronique : neurotoxicité par perturbation des canaux  $\text{Na}^+$ , induction du stress oxydatif, activation hépatique des CYP450 et apoptose des hépatocytes (rats). (Xu, X., et al., 2023).

## 10-2. l'alpha-cyperméthrine

### Absorption:

L'α-cyperméthrine présente une absorption orale rapide ( $\approx 53\text{--}55\%$  de la dose chez le rat) avec un important effet de premier passage hépatique, les quantités absorbées se retrouvant majoritairement dans le foie et l'urine dans les 24 heures suivant l'administration. Par absorption cutanée, environ  $13\%$  de la dose traverse la peau, en raison de sa lipophile, tandis que l'inhalation aboutit à une biodisponibilité systémique comparable à la voie orale ( $\text{LC}_{50}/4\text{ h} = 3,587\text{ mg/L}$  chez la souris). (Scheepers et al 2023).

### Distribution :

Volume de distribution élevé, lié à la forte lipophile ( $\log K_{ow} \approx 5,8$ ).

Tissus cibles : accumulation marquée dans le tissu adipeux (demi-vie terminale dans la graisse  $> 24\text{ h}$ , jusqu'à  $17\text{--}26$  jours chez le rat) et traversée de la barrière hémato-encéphalique et placentaire. (Elser, B. A., et al .2022).

### Métabolisme :

Biotransformation hépatique via estérases et cytochromes P450 (CYP1A2, 2B6, 3A4), clivant l'ester pour former des métabolites majeurs (DCVA, PBA) qui sont ensuite conjugués en dérivés plus polaires (glucuronides/sulfates). (EFSA Journal 2018).

### Élimination :

$76\%$  de la dose est excrétée dans les 24 h suivant l'administration orale, dont  $50\text{--}53\%$  par voie urinaire et  $38\text{--}43\%$  par voie fécale. Les résidus restants ( $< 2\%$ ) sont retrouvés dans carcasse et parois de la cage. (FSA 2018).

### Toxicité :

Sub-chronique/chronique : induction des CYP hépatiques, stress oxydatif et stéatose hépatique à faibles doses répétées (28–90 jours). (Sharma, Singh & Jan, 2014).

### 10-3. Bifenthrine

#### Absorption :

La Bifenthrine est absorbée après exposition orale, cutanée et inhalée, avec une absorption cutanée modérée ( $\approx 10\text{--}15\%$ ) favorisée par sa lipophile, et une absorption gastro-intestinale substantielle chez les rongeurs. (FAO2010.)

#### DISTRIBUTION :

Après administration orale, la Bifenthrine montre une affinité marquée pour les tissus lipidiques, avec des concentrations particulièrement élevées dans le tissu adipeux, la peau, le foie, les reins et le nerf sciatique chez le rat. Des résidus ont également été détectés dans les ovaires, le sang et le plasma, bien que de façon moins importante (Willemine, M. É., 2014).

#### METABOLISMES :

Le métabolisme de la Bifenthrine s'effectue en plusieurs phases, incluant une hydrolyse de la liaison ester menant à la formation de l'alcool 2-méthyl-3-phénylbenzyl, suivie d'une oxydation en acide 2-méthyl-3-phénylbenzoïque, puis d'une conjugaison des métabolites facilitant leur élimination. In vitro, chez l'humain, ce processus est principalement médié par les iso formes CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 (Wongmaneepratip et al., 2024).

#### L'élimination :

L'élimination de la Bifenthrine se fait majoritairement sous forme métabolisée, principalement par voie fécale (66 à 83 % de la dose orale), suivie par les urines (9 à 25 %) et la bile (20 à 30 % de la dose excrétée). L'excrétion est généralement achevée dans un délai de 48 à 72 heures après administration (Wongmaneepratip et al., 2024).

#### Toxicité:

Toxicité sub-chronique importante affectant principalement le foie, les reins et le système nerveux chez les mammifères. Des études récentes (**Zhang et al., 2023**) ; (**Sharma et al., 2022**) soulignent son potentiel neurotoxique et perturbateur endocrinien après une exposition prolongée



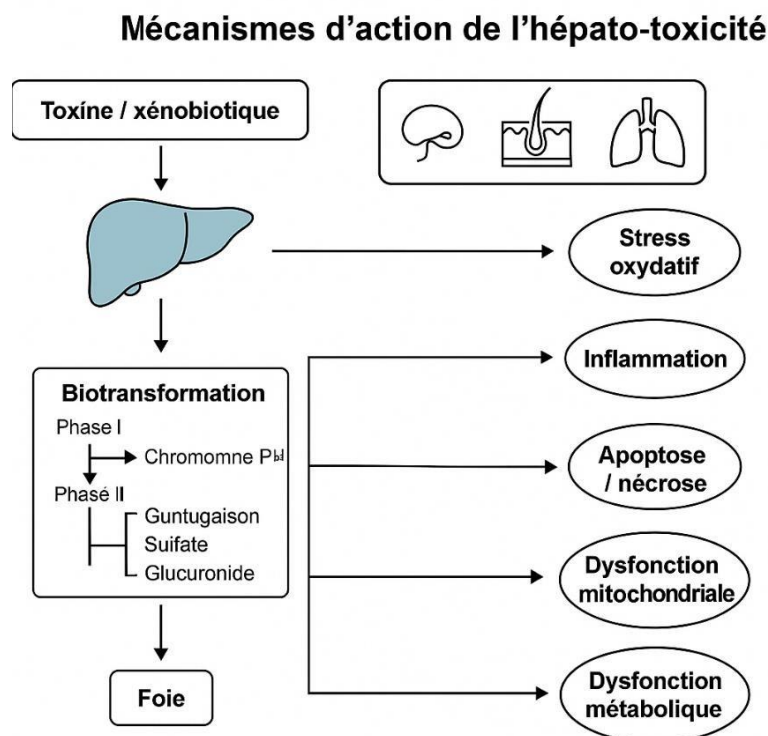
**Chapitre II**  
**Hépatotoxicité**

### 1-Définition

L'hépatotoxicité, scientifiquement appelée toxicité hépatique, décrit les lésions hépatiques causées par l'exposition à des médicaments, des produits chimiques ou des toxines. Le foie, organe central de la détoxification et du métabolisme, est particulièrement vulnérable à ces effets toxiques. L'hépatotoxicité peut se manifester par des lésions hépatiques aiguës ou chroniques et constitue une préoccupation majeure en pharmacologie et en toxicologie. (Teschke, R. 2019).

### 2- Mécanismes d'action de l'hépatotoxicité

Les pyréthriinoïdes peuvent induire une hépatotoxicité par plusieurs mécanismes. Ils génèrent un stress oxydatif en augmentant les espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui active la voie Keap1/Nrf2. Cependant, une surcharge en ROS entraîne des dommages cellulaires (Yang et al., 2024). De plus, ces composés altèrent les enzymes hépatiques antioxydants, notamment la GST, la SOD, la CAT, tout en diminuant les niveaux de glutathion (GSH), ce qui affaiblit les défenses du foie (El-Demerdash, 2011). Par ailleurs, certains composés, comme la lambda-cyhalothrine, induisent l'expression des enzymes du cytochrome P450, entraînant ainsi une inflammation hépatique (Martínez et al., 2018). Enfin, des pyréthriinoïdes tels que la cyperméthrine perturbent le métabolisme lipidique et mitochondrial, contribuant ainsi à la stéatose hépatique (Güven, Sevgiler & Taskin, 2018). Ces effets varient en fonction du composé, de la dose, de la durée d'exposition et de la sensibilité individuelle.



**Figure 6 : Mécanismes d'action de l'hépatotoxicité (Jaeschke, H. . 2012)**

### **Toxicité moléculaire**

Les pyréthrinoïdes exercent leur neurotoxicité en se liant spécifiquement aux canaux sodiques voltage-dépendants (Nav), prolongeant ainsi leur ouverture et inhibant leur inactivation. Cela entraîne une dépolarisation prolongée et des décharges neuronales anormales (Soderlund, 2012). De plus, ces composés induisent l'apoptose mitochondriale par le biais de la peroxydation lipidique et de la libération de cytochrome c, activant ainsi la voie intrinsèque de l'apoptose via les caspases (Mohammadi et al., 2019). Par ailleurs, les espèces réactives de l'oxygène et leurs métabolites provoquent des effets génotoxiques, tels que des cassures d'ADN et la formation d'adduits, tout en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6), contribuant ainsi aux lésions tissulaires (Mohammadi et al., 2019).

### **3-Physiologie hépatiques : fonctions physiologiques principales**

Le foie remplit des fonctions vitales : il régule le métabolisme des glucides, lipides et protéines, produit des protéines plasmatiques, et détoxifie l'organisme via les enzymes du cytochrome P450 (Bessaguet & Desmoulière, 2021). Il synthétise la bile, essentielle à la digestion des graisses, et participe au métabolisme des vitamines et minéraux. Il joue

aussi un rôle immunitaire par l'intermédiaire des cellules de Kuper (**Tortora & Derrickson, 2018**).

### 3-1. Rôle du foie dans la détoxification

Le foie joue un rôle clé dans la détoxification des substances endogènes et exogènes. Ce processus s'organise en trois phases: la phase I (modification par oxydation, réduction ou hydrolyse) , assurée principalement par les cytochromes P450, transforme les substances en composés plus polaires, parfois réactifs ; la phase II conjugaison(neutralise ces métabolites en les liant à des molécules comme le glutathion ; la phase III Excrétion) permet leur élimination via la bile ou l'urine (**NIDDK, 2012**)

### 3-2. Role des enzymes hépatiques dans la bio activation

Les cytochromes P450 (CYP) constituent une superfamille d'hémoprotéines mono oxygénases localisées dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ils catalysent l'introduction d'un atome d'oxygène dans des substrats organiques ( $R-H \rightarrow R-OH$ ) via un système NADPH-dépendant, constituant ainsi la phase I du métabolisme hépatique (**Iacopetta et al., 2023**). Parmi les 57 iso formes humaines identifiées, les familles CYP1, CYP2 et CYP3 prédominent dans le foie (**Esteves, Rueff & Kranendonk, 2021**). Les CYP jouent un rôle crucial dans le métabolisme des médicaments, des toxiques, des hormones et des cancérrogènes, pouvant à la fois favoriser leur élimination et générer des métabolites réactifs (époxydes, quinones-imines) responsables de stress oxydatif et de mutagénèse. Leur activité varie en fonction de facteurs génétiques, nutritionnels et pathologiques (**Phang-Lyn & Llerena, 2019**).

## 4- Biomarqueurs de la toxicité hépatique

Les biomarqueurs de la toxicité hépatique : sont des substances mesurées dans le sang (ou parfois dans les urines) qui indiquent une atteinte ou un dysfonctionnement du foie. Ces biomarqueurs sont essentiels pour le diagnostic, la surveillance et la recherche toxicologique (notamment pour les médicaments et produits chimiques. (**Kim, et al 2018** )

**Tableaux 6: Principaux biomarqueurs classiques de la toxicité hépatique :(Kim, et al 2018)**

Biomarqueurs	Signification
--------------	---------------

ALT (ALAT) - Alanine Aminotransférase	Spécifique du foie, augmente en cas de cytolysse hépatique
AST (ASAT) - Aspartate Aminotransférase	Moins spécifique, aussi présente dans le muscle, augmente lors de nécrose hépatique.
GGT - Gamma-glutamyl transférase	Indique une atteinte cholestatique ou due à l'alcool.
PAL (phosphatases alcalines)	Marqueur de cholestase (obstruction biliaire).
LDH - Lactate déshydrogénase	Peu spécifique, peut indiquer une nécrose cellulaire.

### 5- Etudes précédentes sur les effets hépatiques des pesticides

Des études ont mis en évidence les effets hépatiques de divers pesticides. L'exposition chronique à un mélange de pesticides à faibles doses, fréquemment présents dans l'alimentation, peut induire une stéatose hépatique, avec des variations de réponse selon le sexe, possiblement liées à des différences dans la capacité de détoxification (**Fromenty, 2021**). Par ailleurs, une étude réalisée sur des lapines exposées à un pesticide à base d'abamectine a révélé des altérations de la fonction hépatique, caractérisées par une perturbation du métabolisme lipidique et une diminution des taux de cholestérol, de triglycérides et de phosphatases alcalines (**Abderrahim, 2022**).

### 6- facteurs influençant la toxicité hépatique

**Tableau7 : facteurs influençant la toxicité hépatique**

Facteur	Effets / Influence sur le foie
Dose	Effet dose-dépendant : la nécrose, l'inflammation et la fibrose augmentent à des doses élevées ; effet cumulatif lors d'expositions répétées. ( <b>Lammoglia et al., 2017</b> ).

Durée d'exposition	Aiguë : hépatite toxique (cytolyse)  - Chronique : stéatose, fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire (CHC) (Shu et al., 2025)
Voie d'administration	Oral : premier passage hépatique  - Cutanée : absorption progressive.  - Respiratoire : diffusion rapide, effet systémique (Tudi et al., 2022).
Âge	Enfants et personnes âgées : activité enzymatique (CYP) réduite, sensibilité accrue (Hodges & Minich, 2015).
Sexe	L'activité différentielle des CYP, par exemple, le CYP3A4, est plus marquée chez les femmes (Hodges & Minich, 2015).
État nutritionnel	Malnutrition : déficit en enzymes et en antioxydants (glutathion).  - Obésité : accumulation et relargage prolongé de pesticides lipophiles (Li et al., 2024)

## 7- Hypothèses sur la perturbation hépatique

### 7-1. Stress mitochondrial et peroxysomal

L'exposition aux pesticides entraîne une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (RNS), provoquant des lésions mitochondriales et la mort cellulaire des hépatocytes. Ce stress oxydatif est commun à plusieurs classes de pesticides. (Rives et al., 2020 )

### 7-2. Réponse au stress du réticulum endoplasmique (ER)

---

Les pesticides provoquent une accumulation de protéines mal repliées, déclenchant ainsi la réponse aux protéines mal repliées (Unfolded Protein Réponse) et l'apoptose hépatique, comme cela a été observé avec le glyphosate. **(Bai et al., 2023 )**

### **7-3. Dysrégulation des récepteurs nucléaires CAR/PXR et du système Nrf2**

Les pesticides modifient l'expression des enzymes détoxifiantes par l'intermédiaire des récepteurs CAR/PXR et perturbent la voie antioxydant Nrf2, ce qui favorise l'accumulation de métabolites toxiques et le stress oxydatif. **(Daujat-Chavanieu & Gerbal-Chaloin, 2020 )**

### **7-4. Activation des voies inflammatoires NF- $\kappa$ B et JAK/STAT**

Le stress oxydatif active NF- $\kappa$ B ainsi que la voie JAK/STAT, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires aggravant les lésions hépatiques et la fibrose **(Paszek, 2020).**



***Deuxième partie***  
***Partie Pratique***



# ***Chapitre I***

***Matériel et Méthodes***

## I.1. Matériel

### I.1.1. Matériel animal

Un total de 30 rats albinos mâles adultes (souche Wistar), d'un poids moyen de  $136.5667 \pm 10.45$  g, ont été obtenus de l'animalerie de la nature et de la vie à l'université d'El Oued., Algérie. Les animaux ont été hébergés dans l'animalerie du Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'El-Oued, Algérie. Avant le début de l'expérimentation, tous les rats ont été soumis à une période d'acclimatation de deux semaines dans des conditions de laboratoire contrôlées : cycle lumineux de 12 heures d'éclairage / 12 heures d'obscurité, humidité relative de  $41 \pm 3$  % et température ambiante maintenue à 24°C. Pendant toute la durée de l'étude, les animaux avaient un accès libre à une alimentation standard pour rats (Southon et al., 1984) et à l'eau du robinet ad libitum. La manipulation et la prise en charge des animaux tout au long des procédures expérimentales ont été réalisées conformément aux recommandations du comité d'éthique local.



**Figure 7: Les rats des souche Wister Albinos (photo originale)**

### I.1.2. Produits chimiques et réactifs

Les pesticides fabriqués par QINGDAO HISIGMA, SHANDONG province shandong, shinan district. China et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ont été obtenus auprès de Biochem Chemopharma Co (France). Les autres produits chimiques, réactifs et solvants organiques ont été achetés chez Sigma-Aldrich (USA). Par ailleurs, des kits commerciaux fournis par Spinreact (Barcelone, Espagne) ont été utilisés pour la mesure des paramètres biochimiques.

## 2. Méthodes

## 1. Étude de toxicité sub chronique

Etude sur la toxicité sub chronique des pesticides selon les règles suivantes : Les rats ont été répartis en six groupes comme suit: Groupe I (T), qui a servi de groupe témoin et n'a reçu aucun traitement. Groupe II (B), groupe témoin du véhicule, où les rats ont uniquement reçu l'huile utilisée pour diluer les pesticides. Groupe III (C), qui a été traité par gavage oral avec 1,6 mg/kg/jour de lambda-cyhalothrine (LTC). Groupe IV (D), qui a reçu par gavage 0,6 mg/kg/jour d'alpha-cyperméthrine ( $\alpha$ -CYP). Groupe V (E), traité par gavage oral avec 2,9 mg/kg/jour de Bifenthrine (BIF). Enfin, Groupe VI (F), qui a reçu un mélange des trois pesticides (LTC,  $\alpha$ -CYP, et BIF) aux mêmes doses individuelles que celles administrées dans les groupes III à V, et ce, simultanément par gavage oral.

Les signes de toxicité, changement du poids corporel, effets indésirables ont été suivis pendant toute la période de traitement

## 2. Traitement des animaux

Après une période d'adaptation (deux semaines) dans des conditions normales de laboratoire (température de 24°C, humidité relative de 41%, et photopériode de 12 h/12 h), trente rats albinos mâles adultes ont été répartis au hasard en six groupes (n = 5 par groupe). Les animaux ont reçu une administration orale quotidienne pendant 30 jours consécutifs comme suit :

- Groupe I (T) : a servi de groupe témoin et n'a reçu aucun traitement.
- Groupe II (B) : groupe témoin du véhicule ; les rats n'ont reçu que l'huile utilisée pour diluer les pesticides.
- Groupe III (C) : les animaux ont reçu 1,6 mg/kg/jour de lambda-cyhalothrine (LTC) par gavage oral.
- Groupe IV (D) : les animaux ont reçu 0,6 mg/kg/jour d'alpha-cyperméthrine ( $\alpha$ -CYP) par gavage.
- Groupe V (E) : les animaux ont reçu 2,9 mg/kg/jour de Bifenthrine (BIF) par gavage oral.
- Groupe VI (F) : les animaux ont reçu un mélange des trois pesticides (LTC +  $\alpha$ -CYP + BIF) aux mêmes doses individuelles que dans les groupes III à V, administrés simultanément par gavage oral.



**Figure 8: Gavage oral des pesticides chez les rats (photo originale).**

Le poids corporel de tous les rats a été enregistré jour par jour pendant toute la période expérimentale. Toutes les procédures étaient conformes aux lignes directrices éthiques institutionnelles pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire

### **3. Préparation des échantillons**

#### **3.1 Sacrifice et collecte de sang**

Après 16 heures de jeûne et à la fin de traitement, les rats ont été décapités sous une légère anesthésie à de chloroforme. Les échantillons de sang ont été transférés dans des tubes EDTA préalablement marqués et numérotés pour chaque rat. Le sérum obtenu après centrifugation du sang à une vitesse de 2500 tr/min pendant 10 minutes a été stocké à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à ce qu'il soit nécessaire pour les analyses biochimiques

#### **3.2 Préparation des échantillons de tissus**

Les animaux sacrifiés ont été ouverts ventralement pour prélever du foie. Ils ont été pesés après avoir été lavés dans une solution saline normale et stockés à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour la détermination des paramètres de stress oxydatif (MDA, SOD, GSH, et GPX). De plus, un échantillon du foie a été fixé dans du formaldéhyde à 10% pour un examen histopathologie.

#### **3.3 Analyse des paramètres hématologiques**

##### **3.3.1 Dosage FNS**

Les analyses du FNS ont été examinées à l'aide d'un dispositif l'appareil (Mindray BC-2800). En plaçant un échantillon de sang prélevé directement dans le dispositif et en le lisant selon les normes établies, et après tous les résultats des tests de poupée des normes sont enregistrés dans l'appareil.

### 3.3.2 Méthode de dosage des paramètres biochimie du sang

#### 3.3.2.1 Dosage de glycémie

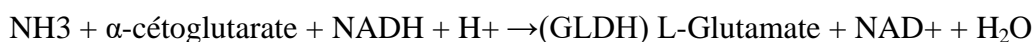
La glycémie est déterminée par une méthode enzymatique utilisant la glucose oxydase (GOD) et la peroxydase (POD). La glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose contenu dans l'échantillon en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé réagit ensuite avec un chromogène en présence de la peroxydase pour produire un composé coloré. L'intensité de la coloration, mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm, est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon. (**Trinder, 1969**).



Cette méthode permet une mesure fiable et spécifique du glucose dans le sérum ou le plasma

#### 3.3.2.2 Dosage d'urée

L'uréase catalyse l'hémoxyde de l'urée, présentée dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). L'ammoniac formé est incorporé à l' $\alpha$ -cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD.



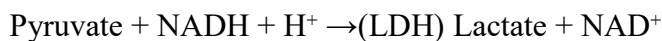
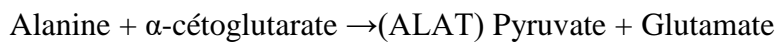
La diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 340 nm (**Mac et Rackeyll, 1927**).

#### 3.3.2.3 Dosage de la créatinine

Le dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium. Créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (Murray, 1984).

### 3.3.2.4 Dosage de l'activité de l'alanine Amin transférase (ALAT)

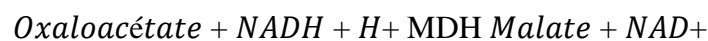
Le dosage de l'activité de l'alanine Amin transférase (ALAT ou TGP), est selon une méthode développée par Wroblewski et La Due, et optimisée par Henry et Berg Meyer (conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> et proportionnelle à l'activité ALAT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. L'absence de P5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué (Berg Meyer, 1978)

### 3.3.2.5 Dosage de l'activité de l'aspartate amino transférase (ASAT)

Le dosage de l'activité de l'Aspartate amino transférase (ASAT ou TGO) est selon une méthode développée par Karman et optimisée par Henry (Conforme aux recommandations de l'IFCC). Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD et proportionnelle à l'activité ASAT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. L'absence de P5P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué (NECIB, ZEKRI, 2020)

## 4 Détermination des paramètres du stress oxydatif

### 4.1 Préparation des homogénats

Un gramme de tissu hépatique de chaque rat des différents groupes étudiés a été utilisé. Après broyage et homogénéisation des tissus dans du TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH

7,4), la suspension cellulaire est centrifugée à 3900 rpm pendant 20 minutes. Le surnageant obtenu est ensuite conservé sur glace pour déterminer la présence d'indicateurs de stress oxydatif.

#### **4.2 Dosage des protéines totales par la méthode de Bradford**

##### **Principe**

La méthode de Bradford repose sur l'utilisation du bleu de Coomassie, un colorant qui réagit avec les groupements amines ( $-NH_2$ ) des protéines pour former un complexe bleu. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en protéines et dépend de l'état d'ionisation du milieu acide. L'absorbance du complexe formé est mesurée à 595 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (**Bradford, 1976**).

##### **Préparation du réactif de Bradford**

Dissoudre 100 mg de bleu de Coomassie dans 50 ml d'éthanol à 95 %, puis agiter le mélange pendant deux heures à l'abri de la lumière. Ajouter ensuite 100 ml d'acide ortho phosphorique ( $H_3PO_4$ ) à 85 %, compléter le volume à 1 litre avec de l'eau distillée, puis filtrer la solution obtenue à l'aide d'un papier filtre.

##### **Protocole expérimental**

À 1 mL d'homogénat tissulaire, on ajoute 5 mL du réactif de Coomassie. Après une incubation de cinq minutes, l'absorbance est mesurée à 595 nm par rapport à un témoin blanc.

La concentration en protéines est déterminée en comparaison avec une gamme étalon de sérum albumine bovine (BSA) préparée dans les mêmes conditions, aux concentrations suivantes : 5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 30-35mg/mL .

##### **Dosages des paramètres du stress oxydatif.**

#### **4.3 Dosage des Malon dialdéhyde (MDA) tissulaires**

##### **Principe**

L'estimation du MDA dans les échantillons a été réalisée conformément à Yagi (1976) sur la base d'une méthode colorimétrique qui mesure la densité optique d'un complexe rose de substances réactives à l'acide thiobarbiturique qui s'est formé à partir de la condensation du MDA en milieu acide et sous chauffage en présence d'acide thiobarbiturique.

### Protocole expérimental

200 µl d'échantillons d'homogénats ont été introduits dans un tube à essai en verre, mélangés avec 800 µl de réactif TBA puis fermés hermétiquement. Les mélanges ont été chauffés au bain-marie pendant 15 min à 100 °C. Ensuite, ils ont été refroidis pendant 30 min dans un bain-marie froid, les tubes ont été ouverts pour laisser sortir les gaz produits pendant la réaction. Après incubation, les solutions ont été centrifugées pendant 5 min à 3000 tr/min et la densité optique (DO) du surnageant a été lue à = 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Jenway). La concentration d'acide thiobarbiturique (TBARS) a été évaluée à l'aide du coefficient d'extinction moléculaire du MDA à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{MDA (nmol /mg of prot)} = \frac{\text{OD sample}}{1.53 \times 10^5 \times \text{mg of prot}}$$

#### 4.4 Détermination de l'activité du super oxyde dismutase (SOD)

##### Principe

L'estimation de l'activité super oxyde dismutase dans les échantillons a été réalisée selon Beauchamp et Fridovich (1971) par une méthode colorimétrique. Absorbance à 560 nm en utilisant la technique d'essai de l'activité SOD en utilisant le NBT par l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (**Beauchamp et Fridovich, 1971**).

##### Procédure

50 µL d'échantillon ont été introduits dans des tubes à essai et mélangés à 1 000 µL (0,1 mM, 13 mM), 1 800 µL de solution tampon phosphate (50 mM ; pH 7) et 100 µL de NBT (75 µM). Les tubes ont été incubés 5 minutes à 25 °C. 50 µL de riboflavine (2 µM) ont ensuite été ajoutés et incubés dans une boîte à lumière pendant 20 minutes. La densité optique a été lue à 560 nm

##### Expression des résultats

L'activité SOD a été exprimée en unités/mg de protéine ; le pourcentage d'inhibition de la réduction du NBT par la SOD était conforme à l'équations suivante :

$$\text{Inhibition percentage (\%)} = \frac{\text{OD blanc} - \text{OD sample}}{\text{OD blanc}} \times 100$$

#### 4.5 Détermination du taux de glutathion réduit (GSH)

##### Principe

Les taux de GSH dans différents échantillons d'homogénats ont été déterminés selon la méthode de Weckbecker et Cory (1988), en mesurant la densité optique du TNB (acide 2-nitro-5-mercaptopurique) formé par réduction du réactif d'Elman dithio-bis-2 l'acide nitrobenzoïque (DTNB) en présence de groupes SH présents dans le GSH.

##### Procédure

800 µL d'échantillons ont été ajoutés à 200 µL d'acide salicylique (0,25 %). Les solutions mélangées ont ensuite été centrifugées pendant 10 minutes à 1 000 tr/min. 500 µL de surnageant ont été mélangés avec 25 µL de DTNB (0,01 mol/L) et 1000 µL de solution tampon Tris (Tris 0,4 mol ; NaCl 0,02 mol ; pH = 8,9). Après 5 min, la densité optique de l'échantillon (DO) a été lue à = 412 nm. Les concentrations de GSH ont été exprimées en (nmol/mg de protéine) selon l'équation suivante

$$\text{GSH (nmol/mg of prot)} = \frac{(\text{OD} \times 1 \times 1.525)}{13133 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg of prot}}$$

OD : Densité optique.

1.525 : volume total du mélange par ml.

13133 : Constante d'absorption des groupes SH à 412 nm.

0.5 : Volume du surnageant

1 : volume de mélange protéique.

0,8 : volume de solution homogène sans protéine existe dans 1 mL.

#### 4.6 L'activité glutathion peroxydase (GPx)

Elle a été estimée selon Flohé et Günzler (1984). Cette méthode repose sur la réduction du glutathion réduit par le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Présence de glutathion réduit (GSH) qui se transforme en GSSG sous l'effet de l'activité GPx. 200  $\mu$ L d'homogénat ont été mélangés à 400  $\mu$ L de GSH (0,1 mM) et 200  $\mu$ L de solution tampon TBS (Tris 50 mM ; NaCl 150 mM ; pH 7,4) ; le mélange a été incubé 5 min à 25 °C au bain-marie. Après cela, 200  $\mu$ L de peroxyde d'hydrogène (1,3 mM) ont été ajoutés pour initier la réaction et laissés agir 10 min. 1000  $\mu$ L de TCA (1 %) ont ensuite été ajoutés pour arrêter la réaction et incubés 30 min. Les mélanges réactionnels ont ensuite été centrifugés 10 min à 3000 tr/min, et 480  $\mu$ L de surnageant ont été mélangés à 2200  $\mu$ L de solution tampon TBS et 320  $\mu$ L de DTNB (1 mM). Après 5 min d'incubation, la densité optique (DO) a été lue à  $\lambda = 412$  nm. L'activité enzymatique de GPx a été exprimée en  $\mu$ mol GSH/mg de protéine et déterminée selon l'équation suivante :

$$GPx (\mu\text{mol GSH/mg of prot}) = \left[ \left( \frac{OD \text{ sample} - OD \text{ blanc}}{OD \text{ blanc}} \right) \times 0.4 \right] \times 5 / \text{mg of prot}$$

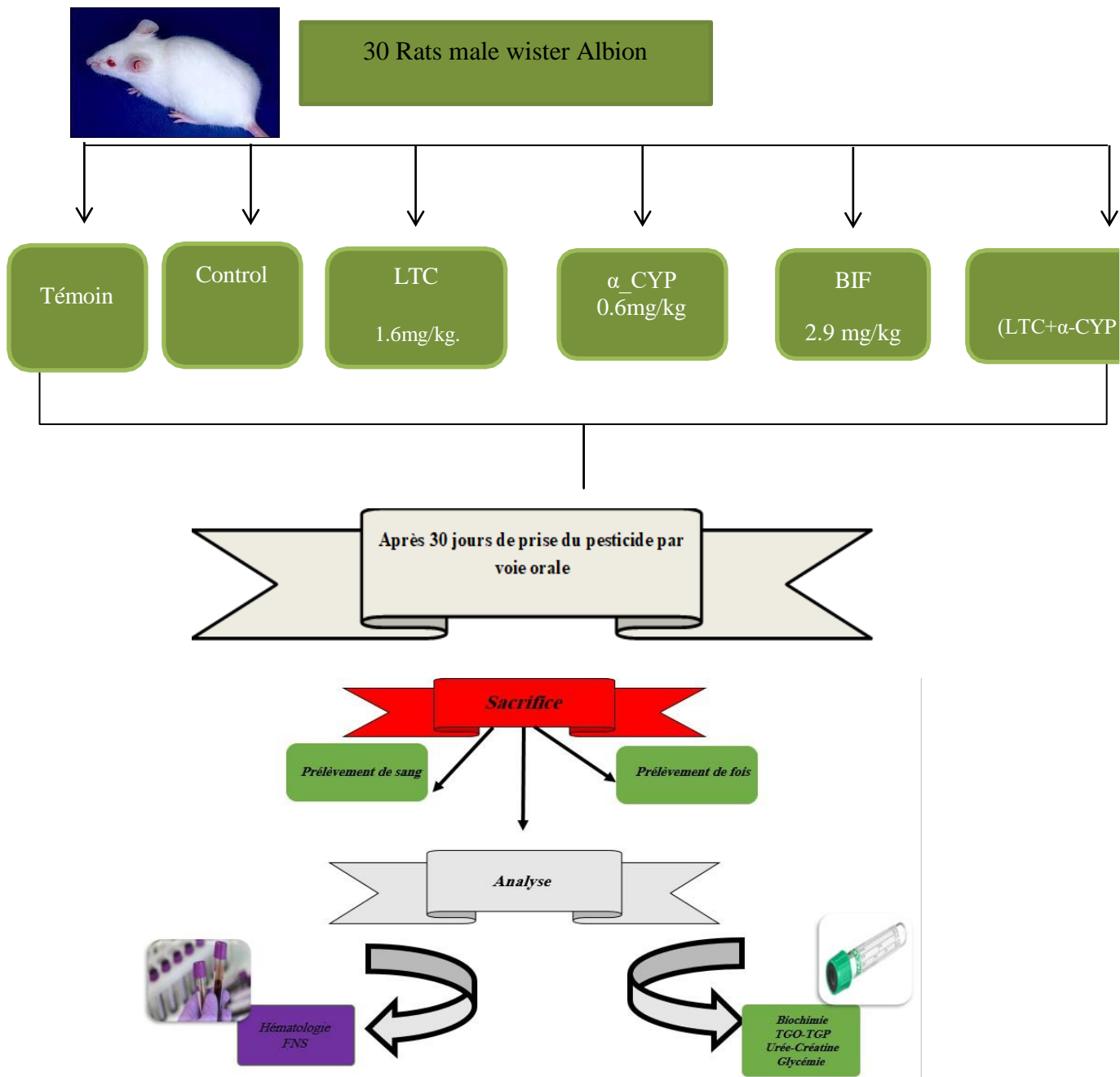


Figure 9 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude in vivo.

## 5. Analyse histologique

### 5.1. Le prélèvement d'échantillon

Le prélèvement histologique est une biopsie qui est un prélèvement d'un très petit morceau d'un organe de foie pour effectuer des examens (peut faire à l'aide d'un couteau)



**Figure 10 : Cassette d'inclusion histologique (photo originale)**

### 5.2. Préparation des blocs tissulaires

Les fragments de foie prélevés sont placés dans des cassettes spécifiquement conçues à cet effet, puis immédiatement immergés dans du formol à 10 % (solution de formaldéhyde) pendant une durée de 12 heures afin d'assurer la fixation des structures cellulaires. Après cette étape, les cassettes sont transférées dans de l'éthanol absolu pendant 12 heures dans le but de déshydrater les tissus en éliminant l'eau contenue dans les échantillons. Les cassettes sont ensuite brièvement agitées, puis placées dans du xylène pendant 12 heures. Le xylène agit comme un agent intermédiaire pour faciliter l'imprégnation ultérieure par la paraffine. L'enrobage en paraffine constitue une étape cruciale permettant de protéger le tissu et de lui conférer une consistance adaptée à la découpe au microtome. Pour cela, chaque fragment est placé dans un moule, recouvert par la cassette, puis imprégné de paraffine liquide préalablement chauffée à une température comprise entre 56 et 60 °C. Après refroidissement à -23 °C pendant au minimum 40 minutes, on obtient un bloc de paraffine solide, contenant le tissu inclus en son centre, prêt à être sectionné pour l'analyse histologique.



**Figure 11: Dispositif de préparation des blocs tissulaires (photo originale)**

### **5.3. Réalisation des coupes histologiques**

À l'aide d'un microtome, des coupes fines sont réalisées après avoir installé une lame spécifique et placé une cassette contenant l'échantillon. L'épaisseur de coupe est réglée à 10  $\mu\text{m}$  afin d'obtenir des sections très fines. Les coupes obtenues sont ensuite transférées dans un bain-marie maintenu à 50 °C, ce qui permet à la paraffine de se ramollir légèrement. À l'aide d'une lame, les sections sont délicatement récupérées à la surface de l'eau, puis transférées sur des lames porte-objet. Ces dernières sont ensuite placées dans une étuve à une température comprise entre 110 et 115 °C pendant environ 7 minutes, afin de favoriser l'adhérence des coupes au verre par évaporation de l'eau résiduelle



**Figure 12: Appareil de coupe histologique (photo originale)**

### **5.4. Méthode de coloration histologique**

La technique de coloration employée repose principalement sur l'utilisation de l'hématoxyline de Harris, qui colore les noyaux en bleu violet foncé à presque noir, et de l'éosine, qui teinte le cytoplasme en rose à orange. La solution d'éosine peut être préparée en dissolvant 16 g de poudre d'éosine dans 500 mL d'eau distillée. Cette méthode, inspirée du protocole de Gill (1974), dure environ 25 minutes lorsqu'on utilise des solutions concentrées.

#### **Protocole de coloration :**

Xylène (2 min) → Xylène (3 min) → Éthanol 100 % (30 sec) → Éthanol 95 % (30 sec) → Éthanol 70 % (30 sec) → Eau distillée (1 min) → Hématoxyline (3–5 min) → Eau distillée (3 min) → Éosine (5–7 min) → Eau distillée (3 min) → Éthanol 70 % (30 sec) → Éthanol 95 % (30 sec) → Éthanol 100 % (30 sec) → Xylène (1 min) → Xylène (1 min).

Le premier bain de xylène a pour objectif d'éliminer les résidus de paraffine. Les bains de xylène en fin de protocole permettent d'éliminer l'alcool résiduel et d'éviter l'apparition d'un aspect flou qui peut survenir si les lames sont laissées à l'air libre après la déshydratation. L'utilisation graduelle de l'éthanol à différentes concentrations favorise la déshydratation progressive des tissus avant la fixation définitive.



**Figure 13 : Étapes de la coloration (photo originale)**

#### **6. Analyse statistique**

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (Moyenne  $\pm$  ES). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel **SPSS** (version 22). Les moyennes des différents groupes ont été comparées en utilisant une analyse

de la variance à un facteur (**ANOVA à un seul facteur**) suivie du **test de comparaisons multiples de Duncan (DMRT)** au seuil de signification de  **$p = 0,05$** .

Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives selon les critères suivants :

- Différence significative (\* ou  $p \leq 0,05$ )
- Différence hautement significative (\*\* ou  $p \leq 0,01$ )
- Différence très hautement significative (\*\*\*)  $p \leq 0,001$ )



## *Chapitre II*

### *Résultats et discussion*



## Conclusion générale

L'usage généralisé des pesticides, en particulier des pyréthrinoïdes, suscite aujourd'hui de vives préoccupations quant à leurs effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement. Ces composés sont régulièrement incriminés dans la dégradation de la biodiversité et dans l'augmentation de l'incidence de diverses pathologies chroniques. La présente étude, menée sur un modèle *in vivo*, a permis de démontrer que même à faibles concentrations, les pyréthrinoïdes notamment la lambda-cyhalothrine, l'alpha-cyperméthrine et la bifenthrine exercent une toxicité significative sur plusieurs organes cibles, particulièrement le foie. L'analyse biochimique a révélé une altération marquée des fonctions hépatiques, rénales, métaboliques et hématologiques, suggérant une implication directe dans la genèse de pathologies observées dans la région d'El Oued.

L'effet toxique le plus prononcé a été observé dans le groupe ayant reçu la combinaison des trois composés, ce qui laisse supposer une interaction synergique aggravante entre ces pesticides. En parallèle, l'évaluation du stress oxydatif a mis en évidence une perturbation importante de l'équilibre antioxydant, marquée par une baisse du glutathion et de l'activité de la GPx, traduisant un état de stress oxydatif soutenu et délétère.

Fait préoccupant, ces effets indésirables sont apparus à des doses inférieures aux seuils habituellement considérés comme toxiques, soulignant la dangerosité potentielle de ces substances, même en l'absence d'exposition professionnelle directe. Cela met en lumière la nécessité urgente de réévaluer l'innocuité de ces pesticides, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en combinaison, que ce soit en contexte agricole ou domestique.

Il serait ainsi pertinent de poursuivre ces travaux par des études mécanistiques approfondies afin de mieux comprendre les voies de toxicité impliquées, et d'encourager l'adoption d'alternatives moins nocives dans une optique de santé publique et de préservation de l'environnement.



## Références

Al-Amoudi, W. M. (2018). Toxic effects of Lambda-cyhalothrin, on the rat thyroid: Involvement of

Abderrahim, A. (2022). Etude des effets liés à une exposition à un pesticide sur les paramètres biochimiques de la lapine de souche synthétique (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Abdi, H., Lee, J., Ellison, G., Lai, G., & Lam, T. (2017). Pesticides and primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Research*, 77(13\_Supplement), 2300-2300

Ahamad, A. and Kumar, J. (2023) 'Pyrethroid pesticides: An overview on classification, toxicological assessment and monitoring', *Journal of Hazardous Materials Advances*, 10, p.100284. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2023.100284>.

Ali, A. L., Mani, V., Arulvasu, C., & Mugudeeswaran, S. (2017). Protective role of resveratrol against cypermethrin-induced oxidative stress and reproductive toxicity in male albino rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.038>

Alkabban, F. M., & Patel, B. C. (2018). Nontoxic Goiter. *Euopepmc.org* and type II pyrethroid pesticides in earthworm. *Chemosphere*, 144, 1351-1357. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.011> Approaches. *Environmental Science & Technology*, 51(22), 13231-13240. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02297>

Bai, G., Zou, Y., Zhang, W., Jiang, X., Qin, J., Teng, T., & Shi, B. (2023). Perinatal exposure to high concentration glyphosate-based herbicides induces intestinal apoptosis by activating endoplasmic reticulum stress in offspring. *Science of The Total Environment*, 865, 161223.

Barrault, J. (2012). Les pratiques de jardinage face aux risques sanitaires et environnementaux des pesticides: les approches différenciées de la France et du Québec (Doctoral dissertation, Université Toulouse le Mirail-Toulouse II).

Barrault, J. (2012). Les pratiques de jardinage face aux risques sanitaires et environnementaux des pesticides: les approches différenciées de la France et du Québec

(Doctoral dissertation, Université Toulouse le Mirail-Toulouse II based a lab-on-paper chemiluminescence device for the detection of dichlorvos. *Spectrochimica Acta*.

Beauchamp, C., & Fridovich, I. (1971). Superoxide dismutase: Improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analytical Biochemistry*, 44(1), 276–287. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90370-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90370-8)

BEN-BRIK E., 2013-notions de bases sur la toxicité humaine des pesticides, INRS, 129p.

BENCHEIKH R.,2010- toxicologie Maroc, n°4, BENCHAKROUN S, société d'édition,16p.

Bergmeyer, H.U. & al. (1978). *Clin Chem*, 24, 58-73. Cité par fiche technique BIOLABO. Réf. 80027

Bhandari, G., Atreya, K., Scheepers, P. T. J., & Geissen, V. (2020). Concentration and distribution of pesticide residues in soil: Non-dietary human health risk assessment.

Bloom, N., Brynjolfsson, E., Foster, L., Jarmin, R. S., Patnaik, M., Saporta-Eksten, I., & Van Reenen, J. (2017). What drives differences in management? (No. w23300). National Bureau of Economic Research.

Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., & Main, K. M. (2012). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and cellular endocrinology*, 355(2), 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>

Boulanger, Y., Taylor, A. R., Price, D. T., Cyr, D., McGarrigle, E., Rammer, W., ... & Mansuy, N. (2017). Climate change impacts on forest landscapes along the Canadian southern boreal forest transition zone. *Landscape Ecology*, 32, 1415-1431.

Bounaceur, F., Bissaad, F. Z., & Doumandji-mitiche, B. (2018). ETUDE DE LA BIOCENOSE VITICOLE DU NORD ALGERIEN. *Journal Scientifique Libanais*, 19(2), 150-176.

BOURBIA-AIT HAMLET A., 2013- Évaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bio indicateur de la pollution des sols *Hélix aspersa*. Thèse doctorat. Annaba. 110 p.

BRADFORD M. M., 1976- A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. Academic Press. Vol. 72 (57): 248-254.

Castro-Tanzi, S., Winchell, M., Tang, Z., Teske, M. E., Whitehouse, G. R., Fritz, B., & Martin, D. (2025). Validation of the spray drift modeling software AGDISPpro applied to remotely piloted aerial application systems. *Science of The Total Environment*, 966, 178725.

Chang, J., Wang, Y., Wang, H., Li, J., & Xu, P. (2016). Bioaccumulation and enantioselectivity of type I

Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), 68-74.

Côté, J., & Bouchard, M. (2024). Toxicokinetic model of the pyrethroid pesticide lambda-cyhalothrin, main exposure route and dose reconstruction predictions in agricultural workers. *Plos one*, 19(10), e0309803.

Dar, M.A., A.M. Khan, R. Raina, P.K. Verma, and M. Sultana. 2013. —Effect of Repeated Oral Administration of Bifenthrin on Lipid Peroxidation and Anti-Oxidant Parameters in Wistar Rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 91: 125 126

Daujat-Chavanieu, M., & Gerbal-Chaloin, S. (2020). Regulation of CAR and PXR expression in health and disease. *Cells* 9: 2395.

Della Vechia, J. F., Van Leeuwen, T., Rossi, G. D., & Andrade, D. J. (2021). The role of detoxification enzymes in the susceptibility of *Brevipalpus californicus* exposed to acaricide and insecticide mixtures. *Pesticide biochemistry and physiology*, 175, 104855.

des%2C%20mineral,animal%20disease%2C%20unwanted%20species%20of.AGRAIN  
E W., BEN SALEM CHAHRAZED, 2011- L'effet des pesticides sur les paramètres physiologiques du blé dur. *Mémoire master*. Biskra. 34p.

Dhanarisi, J., Perera, S., Wijerathna, T., Gawarammana, I., Shihana, F., Pathiraja, V., ... & Mohamed, F. (2023). Relationship between alcohol co-ingestion and clinical outcome in pesticide self-poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol and alcoholism*, 58(1), 4-12.

Disruptor pesticides: a review. *International journal of environmental research and public health*, 8(6), 2265-2303. <https://doi.org/10.1080/15287390902800447>

Duntas, L. H. (2012). Oxidants, antioxidants in physical exercise and metabolism in humans. *Hormone and Metabolic Research*, 44(9), 609–613. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312643>

EFSA Journal (2018). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance alpha-cypermethrin

El-Demerdash, F. M. (2011). Oxidative stress and hepatotoxicity induced by synthetic pyrethroids-organophosphate insecticides mixture in rat. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 29(2), 145-158.

Elser, B. A., Simonsen, D., Lehmler, H. J., & Stevens, H. E. (2022). Maternal and fetal tissue distribution of  $\alpha$ -cypermethrin and permethrin in pregnant CD-1 mice. *Environmental advances*, 8, 100239.

El-Shenawy, N. S. (2010). Oxidative stress responses of rats exposed to insecticide and treated with antioxidant. *Toxicology in Vitro*, 24\*(3), 930–934. [<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.014>](<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.014>)

*Environnemental toxicologie and chemiserie*, 32(11), 2460-2468. <https://doi.org/10.1002/etc.2338>

Esteves, F., Rueff, J., & Kranendonk, M. (2021). The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism—a brief review on a fascinating enzyme family. *Journal of xenobiotics*, 11(3), 94-114

Etiemble, J., & Cordier, S. (2022). Pesticides and neurodevelopment in children. *Environnement, Risques & Santé*, 21(1), 51-65.

FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides: Bifenthrin; Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization: Rome, 2010; pp 1-33

FAO. 2021. « Definitions and Classifications of Pesticides ». [https://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/faoweb/statistics/questionnaires/FAO\\_Definition](https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/faoweb/statistics/questionnaires/FAO_Definition)

Feillet, P. (2021). 49. Des aliments pourraient contenir des perturbateurs endocriniens. In *Tout savoir sur notre alimentation* (pp. 165-168). EDP Sciences.

Francis, P., & Navarro, V. J. (2020). Drug induced hepatotoxicity

Fromenty, B. (2021). Cocktail de pesticides et stéatose hépatique. *Les cahiers de la Recherche: Santé, Environnement, Travail*, (16), 44-45.

FSA (2018). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of alpha-cypermethrin.

Ghazoui, N., Mahboub, N., Slimani, N., Salhi, I., Adaika, A., & Khelil, A. (2019). In vivo study of stress oxidative and some organs damage in rats exposed to metribuzin (triazinone herbicide). *\*International Journal of Biosciences\**, \*15\*(6), 397–404.([innspub.net][1])

Girard, L., Reix, N., & Mathelin, C. (2020). Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 48(2), 187-195.

Gnansia, E. (2022). Lien entre exposition pré-ou postnatale aux pesticides et obésité. *Environnement, Risques Sante*, 21(1), 83-84

Guendouzi, K. (2024). Enquête d'évaluation du risque des pesticides dans les wilayas de Tizi-Ouzou et Boumerdes (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Guyen, C., Sevgiler, Y., & Taskin, E. (2018). Pyrethroid insecticides as the mitochondrial dysfunction inducers. *Mitochondrial diseases*, 293, 322.

Haddad, M., & Khaldi, M. L. (2016). Introduction à la toxicologie industrielle. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Faculté de Médecine de Constantine. <https://studylibfr.com/doc/10046077/introduction-à-la-toxicologie-industrielle>

Hiba, B. O. U. N. A. B. (2024). Étude toxicologique de la lambda-cyhalothrine: Étude bibliographique (Doctoral dissertation)

Hocine, L., Khaled, K., & Baghiani, A. (2016). Effet du pesticide lambda-cyhalothrine sur les activités enzymatiques antioxydantes chez le rat. *European Journal of Scientific Research*, 139(1), 88–99.

Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of metabolic detoxification pathways using foods and food-derived components: A scientific review with clinical application. *Journal of nutrition and metabolism*, 2015(1), 760689.

Hodgson, E., & Cunny, H. (2010). Toxicity Testing. In: *A Textbook of Modern Toxicology*. 4th ed. John Wiley & Sons. Inc (Hoboken, New Jersey), 409-456.

<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.06.005>

INSERM, 2013- Pesticides: effets sur la santé. Ed. Les éditions Inserm, Paris. 1001p.

Karami-Mohajeri, S., Ahmadipour, A., Rahimi, H. R., & Abdollahi, M. (2017). Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: a brief summary of four decades of research. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 68(4), 261-275

Kim, K.-H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*, 575, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>

Kim, M. S., Kim, S. Y., & Choi, H. G. (2018). Adenoidectomy may not be effective to reduce the number of hospital visits for sinusitis. *Journal of Korean Medical Science*, 33(10), e78

Lammoglia, S. K., Kennedy, M. C., Barriuso, E., Alletto, L., Justes, E., Munier-Jolain, N., & Mamy, L. (2017). Assessing human health risks from pesticide use in conventional and innovative cropping systems with the BROWSE model. *Environment International*, 105, 66-78.

Lapointe, G. (2004). *Notions de toxicologie*. 2nd ed. Commission de la santé et de la sécurité du travail (Québec, Canada). 16-20

Li, T., Xu, W., Zhang, Y., Ding, X., Liu, L., Xu, P., ... & Niu, Q. (2024). Age, Gender, and BMI Modulate the Hepatotoxic Effects of Brominated Flame Retardant Exposure in US Adolescents and Adults: A Comprehensive Analysis of Liver Injury Biomarkers. *Toxics*, 12(7), 509

Li, W., Xiao, H., Wu, H., Xu, X., & Zhang, Y. (2022). Organophosphate pesticide exposure and biomarkers of liver injury/liver function. *Liver International*, 42(12), 2713-2723

## Références

---

Liang, R., Yu, L., Liu, W., Dong, C., Tan, Q., Wang, M., ... & Chen, W. (2022). Associations of bifenthrin exposure with glucose homeostasis and type 2 diabetes mellitus in a general Chinese population: Roles of protein carbonylation. *Environmental Pollution*, 315, 120352.

Liu, W., Guo, Y., Luo, J., Kou, J., Zheng, H., Li, B., & Zhang, Z. (2015). A molecularly imprinted polymer

Marie, L., Sylvain, P., Benoit, G., Maurice, M., & Gwenaël, I. (2017). Degradation and Transport of the Chiral Herbicide S-Metolachlor at the Catchment Scale : Combining Observation Scales and Analytical

Martínez, M. A., Ares, I., Rodríguez, J. L., Martínez, M., Roura-Martínez, D., Castellano, V., ... & Anadón, A. (2018). Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin induces hepatic cytochrome P450 enzymes, oxidative stress and apoptosis in rats. *Science of the total environment*, 631, 1371-1382.

Melaram R (2021) Environmental Risk Factors Implicated in Liver Disease

Merghid M. ; Debbache Me. ; Foughali I., 2017 : Impacte des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine en Algérie –Etude de cas la wilaya de Constantine-. Mémoire de Master en biologie animale. Université de des Frères Mentouri Constantine. Algérie. 32p

Mills, P. J., Caussy, C., & Loomba, R. (2019). Glyphosate excretion is associated with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in patients with fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, S1542-3565.

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine

Mohammadi, H., Ghassemi-Barghi, N., Malakshah, O., & Ashari, S. (2019). Pyrethroid exposure and neurotoxicity: a mechanistic approach. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 70(2), 74-89

Mokhtri, N. (2012). Identification et dosage des pesticides agriculture et les problème des enivrement lies (LSOA) P :18

## Références

---

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>

MURRAY R.L. Creatinine. KAPLAN A et al., 1984c. *Clin Chem The C.V. Mosby Co.* St Louis. Toronto. Princeton; 1261-1266 and 418. Cité par fiche technique de créatinine de SPINREACT, BSIS13-F.

Nacib ,R ; Zekri ,A.(2020 )Evaluation de l'activité hypoglycémiant et antioxydant des extraits aqueux de *Geranium robertianum* L ,chez des rattes diabétiques P65 .

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). (2012). *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

Nicolopoulou-Stamati, P., Maipas, S., Kotampasi, C., Stamatis, P., & Hens, L. (2016). Chemical pesticides and human health: the urgent need for a new concept in agriculture. *Frontiers in public health*, 4, 148.

Nicolopoulou-Stamati, P., Maipas, S., Kotampasi, C., Stamatis, P., & Hens, L. (2016). Chemical pesticides and human health: the urgent need for a new concept in agriculture. *Frontiers in public health*, 4, 148

oxidative stress and ameliorative effect of ginger extract. *Toxicology reports*, 5, 728-736.

Part A, *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 141, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.01.020>

Paszek, M. (2020). *NRF2-Independent Regulation of Drug Metabolism by CAR and Prooxidants*. University of California, San Diego

Phang-Lyn, S., & Llerena, V. A. (2019). *Biochemistry, biotransformation*

Prigent-Combaret, C., & Dumas, B. (2024). *Bio contrôle des maladies des plantes : Avancées récentes et perspectives en matière de protection des plantes*.

Rathore, H. S., & Nollet, L. M. (Eds.). (2012). *Pesticides: évaluation of environmental pollution*. CRC press.

Retima I. ; Khelifa M., 2021 : Etude de la pollution des eaux liée aux pratiques agricoles dans les plaines de l'Est de Jijel (Algérie du Nord-Est), Mémoire Master en Géologie Université de Jijel, 85p.

Rives, C., Fougerat, A., Ellero-Simatos, S., Loiseau, N., Guillou, H., Gamet-Payrastré, L., & Wahli, W. (2020). Oxidative stress in NAFLD: role of nutrients and food contaminants. *Biomolecules*, 10(12), 1702.

Rueda-Ruzafa, L., Roman, P., Cardona, D., Requena, M., Ropero-Padilla, C., & Alarcón, R. (2023). Environmental pesticide exposure and the risk of irritable bowel syndrome: A case-control study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 98, 104076.

s\_and\_classifications\_of\_pesticides\_\_2021\_.xlsx#:~:text=Pesticides%20refer%20to%20insectici

Sajad M, Shabir S, Singh SK, Bhardwaj R, Alsanie WF, Alamri AS, Alhomrani M, Alsharif A, Vamanu E and Singh MP (2024) Role of nutraceutical against exposure to pesticide residues: power of bioactive compounds.

Sakr, S., & Rashad, W. A. (2023). Hepato- and neurotoxic effects of lambda-cyhalothrin: Role of oxidative stress biomarkers. *Environmental Science and Pollution Research*, 30, 8976–8985. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-24319-6>

Sakr, S., Rashad, W.A. Lambda-cyhalothrin-induced pancreatic toxicity in adult albino rats. *Sci Rep* 13, 11562 (2023).

Scheepers, L. D., Freercks, R., & van der Merwe, E. (2023). Acute cypermethrin and other pyrethroid poisoning—An organophosphate-like poisoning: A case report and review. *Toxicology reports*, 11, 107-110.

Seklaoui, A., & Taibi, R. (2024). État des lieux de l'utilisation des pesticides sur la culture de la tomate dans les quatre wilayas du centre d'Algérie Tizi-Ouzou Boumerdes Bouira et Bejaïa (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Sharma, P., Singh, R., & Jan, M. (2014). Dose-dependent effect of deltamethrin in testis, liver, and kidney of Wistar rats. *Toxicology international*, 21(2), 131

Sharma, R., Verma, P., & Kumar, A. (2022). Endocrine and neurobehavioral toxicity of pesticide exposure: A review of recent evidence. *Toxicology Reports*, 9, 171–183

Shu, S., Li, Y., Yu, X., Chen, X., Abdullah, U., & Yu, Y. (2025). Association between mixed exposure of non-persistent pesticides and liver fibrosis in the general US population: NHANES 2013–2016. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 290, 117776.

Singh, D. K. (2012). Pesticide chemistry and toxicology. *Toxicology : Agriculture and Environmentl*.

Soderlund, D. M. (2012). Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Archives of toxicology*, 86, 165-181.

Teschke, R. (2019). Hepatotoxicity: molecular mechanisms and pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 211.

Thakur, D. S., Khot, R., Joshi, P. P., Pandharipande, M., & Nagpure, K. (2014). Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicology international*, 21(3), 328.

Thamer, N. A., and AL-Mashhady, L. A. (2016). Acute toxicity of green synthesis of silver nanoparticles using crocus sativud L. on white albino rats. *International Journal of Phytopharmacology*, 7(1), 13-16

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Anatomie et physiologie. De Boeck supérieur*

Trinder, P. (1969). Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Annals of Clinical Biochemistry*, 6(1), 24–27. <https://doi.org/10.1177/000456326900600108>

Tudi, M., Li, H., Li, H., Wang, L., Lyu, J., Yang, L., ... & Connell, D. (2022). Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics*, 10(6), 335.

Tudi, M., Li, H., Li, H., Wang, L., Lyu, J., Yang, L., ... & Connell, D. (2022). Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics*, 10(6), 335.

Uner, N. (2012). Effect of pesticides on antioxidant enzymes in various tissues of fish. In Stoytcheva M. (Ed.), *Pesticides - Advances in Chemical and Botanical Pesticides* (pp. 233–252). InTech. <https://doi.org/10.5772/31471>

Unsworth, J. (2010). History of pesticide use. *International Union of Pure and applied chemistry*.

Venturoti, G. P., Boldrini-Franca, J., Kiffer, W. P., Francisco, A. P., Gomes, A. S., & Gomes, L. C. (2019). Toxic effects of ornamental stone processing waste effluents on *Geophagus brasiliensis* (Teleostei: Cichlidae). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 72, 103268

VoPham, T., Bertrand, K.A., Hart, J.E. et al. Pesticide exposure and liver cancer: a review. *Cancer Causes Control* 28, 177–190 (2017)

Wahlang, B., Beier, J. I., Clair, H. B., Bellis-Jones, H. J., Falkner, K. C., McClain, C. J., & Cave, M. C. (2013). Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicologic pathology*, 41(2), 343-360

Walker, K., Gouge, D., Williamson, D., Arnbrister, J., Joy, T., Will, J., ... & Riehle, M. (2025). Impacts of ground-based ULV pyrethroid sprays on abundance and age structure of the Zika vector, *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), in urban Arizona. *Journal of Medical Entomology*, tjaf024.

Wang, H., Jafir, M., Irfan, M., Ahmad, T., Zia-ur-Rehman, M., Usman, M., et Shaghaleh. H, (2024). Tendances émergentes visant à remplacer les pesticides par des nanomatériaux : expériences récentes et perspectives d'avenir pour un environnement respectueux de l'environnement. *Journal de gestion environnementale*, p 121.

Wang, X., Martínez, M. A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., ... & Martínez-Larrañaga, M. R. (2009). Interaction of pesticide mixtures: a review of recent experimental data. *Food and Chemical Toxicology*, 47(10), 2304–2313. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.06.014>

Wei, Z., Li, R., Xue, X., Sun, Y., Zhang, S., Li, Q., ... & Dou, Q. (2023). Research status, methods and prospects of air-assisted spray technology. *Agronomy*, 13(5), 1407.

Weston, D. P., Ramil, H. L., & Lydy, M. J. (2013). Pyrethroid insecticides in municipal wastewater

Willemin, M. É. (2014). Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains (Doctoral dissertation, Université de Technologie de Compiègne)

## Références

---

Wongmaneepratip, W., Jom, K. N., Lorjaroenphon, Y., Tongkhao, K., Udompijitkul, P., & Vangnai, K. (2024). Effects of bifenthrin pesticide on fermented cultures and metabolite profiles of kombucha tea. *LWT*, 197, 115864

Xu, X., Yu, Y., Ling, M., Ares, I., Martínez, M., Lopez-Torres, B., ... & Martínez, M. A. (2023). Oxidative stress and mitochondrial damage in lambda-cyhalothrine toxicity: A comprehensive review of antioxidant mechanisms. *Environmental Pollution*, 338, 122694.

Yang, Y., Wei, X., Ying, M., Huang, H., Sha, Y., Hong, X., ... & Tao, G. (2024). Natural Pyrethrin-Induced Oxidative Damage in Human Liver Cells through Nrf-2 Signaling Pathway. *Toxics*, 12(4), 258.

Zhang, Y., Liu, W., Li, X., Wang, H., & Zhao, M. (2023). Chronic exposure to pesticides induces neurotoxicity and endocrine disruption in mammals: Mechanisms and implications. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 99, 104040