

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

Université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire antibiotiques, antifongiques, physico-  
chimie : synthèse et activité biologique



## *Mémoire*

*En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie*

*Option : Biochimie*

### Thème :

**Contribution à l'évaluation de l'effet hémolytique de  
quelques pesticides à usage domestique**

**Présenté par :**

- KECHKECHE Wiame
- MAOUEDJ Meriem

**Soutenu (e) devant le jury :**

<b>AZZI Rachid</b>	Professeur	Président	Université de Tlemcen
<b>BOUALI Waffa</b>	MCA	Examineur	Université de Tlemcen
<b>MEDJDOUB Houria</b>	MCB	Encadreur	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021-2022**

## المخلص

لا يخلو استخدام مبيدات الآفات في الزراعة أو في المنزل من التأثير السلبي على صحة الإنسان أو الحيوان. من المعروف أن هذه المواد الكيميائية هي سبب العديد من حالات التسمم التي يمكن أن تؤدي إلى ظهور أمراض خطيرة.

الهدف من عملنا هو التحقق من سمية مبيدات الآفات المستخدمة في المنزل بناءً على تأثير انحلال الدم الذي يمكن اعتباره ضارًا بالكائن البشري وربما للكائن الحيواني. يمكن أن تكون آثار هذه المنتجات على صحة الإنسان خطيرة، خاصة لأنها منتجات استهلاكية شائعة وغير مباشرة.

في هذا العمل، تم تقييم التأثيرات الانحلالية لأربعة مبيدات آفات: مبيد حشريان يطلق عليهما صطوب فوغمي والثاني يسمى اكيبو ، مبيد حشري للهباء الجوي يسمى غري غري سم الفأر يسمى رامات . تم تحقيق القوة الانحلالية للمبيدات الأربعة التي تمت دراستها في المختبر على تعليق خلايا الدم الحمراء بتركيزات مختلفة. يتم حساب معدل انحلال الدم للتركيزات المختلفة.

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن المبيدات الأربعة التي تم اختبارها لها قوة انحلال الدم وأن النسب المئوية لتأثيرات انحلال الدم المحسوبة تتناسب بشكل مباشر مع الزيادة في التركيزات لجميع التركيزات التي تم اختبارها. وبالنسبة للتركيز نفسه، كان مستوى انحلال الدم الذي تم الحصول عليه باستخدام مبيد الهباء الجوي غري غري أعلى من مبيدات الآفات الثلاثة الأخرى صطوب فوغمي و اكيبو و رامات.

كان متوسط التركيز الفعال 50 لـ غري غري 0,04998 مغ/مل بينما كان متوسط التركيز الفعال 50 لـ صطوب فوغمي 0,23688 مغ/مل، و متوسط التركيز الفعال 50 لـ اكيبو كان 1,43478 مغ/مل و متوسط التركيز الفعال 50 لـ رامات كان 73,91679 مغ/مل. وبمقارنة هذه النتائج، يمكن القول إن متوسط التركيز الفعال 50 لـ رامات أعلى من مبيدات الآفات الثلاثة الأخرى صطوب فوغمي ، اكيبو و غري غري .

أخيرًا، يمكننا أن نستنتج من هذه النتائج أن مبيد الهباء الجوي غري غري أكثر سمية مقارنة بمبيد حشريين صطوب فوغمي و اكيبو و رامات .

**الكلمات الرئيسية:** مبيدات الآفات، انحلال الدم، صطوب فوغمي ، اكيبو ، غري غري و رامات.

## Résumé

L'utilisation de pesticides en agriculture ou en domestique n'est pas sans impact négatif sur la santé humaine ou animal. Ces produits chimiques sont connus pour être la cause de nombreuses intoxications pouvant guider à l'apparition de graves maladies.

L'objectif de notre travail est de vérifier la toxicité des pesticides utilisés en domestique en se basant sur l'effet hémolytique que nous pouvons considérer comme effet néfaste sur l'organisme humain et éventuellement sur l'organisme animal.

Dans le présent travail, les effets hémolytiques de quatre pesticides ont été évalués : deux insecticides le premier appelé STOPFOURMI et le deuxième appelé AKIPOUX, un insecticide aérosol appelé GRIGRI et un raticide appelé Ramet. Le pouvoir hémolytique des quatre pesticides à différentes concentration a été réalisé *in vitro* sur des suspensions de globules rouges. Le taux d'hémolyse est calculé.

Les résultats obtenus montrent que les quatre pesticides testés possèdent un pouvoir hémolytique et les pourcentages d'effets hémolytiques calculés sont directement proportionnels à l'augmentation des concentrations pour toutes les concentrations testées. Pour la même concentration le taux d'hémolyse obtenu avec l'insecticide aérosol GRIGRI était plus important que les trois autres pesticides STOPFOURMI, AKIPOUX et Ramet.

La concentration efficace médiane ( $EC_{50}$ ) de GRIGRI était de 0,04998 mg/ml alors que le  $EC_{50}$  de STOPFOURMI était égale à 0,23688 mg/ml, la  $EC_{50}$  d'AKIPOUX était égale à 1,43478 mg/ml et la  $EC_{50}$  de Ramet était égale à 73,91679 mg/ml. Ce qui montre une toxicité élevée avec le premier pesticide.

Finalement, nous pouvons déduire à travers ces résultats que l'insecticide aérosol GRIGRI est plus toxique par rapport aux deux insecticides STOPFOURMI et AKIPOUX et le Raticide Ramet.

**Mots clés :** pesticides, hémolyse, STOPFOURMI, AKIPOUX, GRIGRI et Ramet.

## **Abstract**

The use of pesticides in agriculture or in the home is not without negative impact on human or animal health. These chemicals are known to be the cause of many poisonings that can lead to the onset of serious diseases.

The objective of our work is to verify the toxicity of pesticides used in the home based on the hemolytic effect that we can consider as harmful to the human organism and possibly to the animal organism.

In this work, the hemolytic effects of four pesticides were evaluated: two insecticides called STOPFOURMI and the second called AKIPOUX, an aerosol insecticide called GRIGRI and a raticide called Ramet. The hemolytic power of the four pesticides at different concentrations was achieved in vitro on red blood cell suspensions. The hemolysis rate is calculated.

The results obtained show that the four pesticides tested have hemolytic power and the percentages of calculated hemolytic effects are directly proportional to the increase in concentrations for all concentrations tested. For the same concentration, the hemolysis level obtained with the GRIGRI aerosol insecticide was higher than the three other pesticides STOPFOURMI, AKIPOUX and Ramet.

The median effective concentration (EC50) of GRIGRI was 0.04998 mg/ml while STOPFOURMI EC50 was 0.23688 mg/ml, AKIPOUX EC50 was 1.43478 mg/ml and Ramet EC50 was 73.91679 mg/ml. This shows a high toxicity with the first pesticide.

Finally, we can deduce from these results that the GRIGRI aerosol insecticide is more toxic compared to the two insecticides STOPFOURMI and AKIPOUX and Raticide Ramet.

Keywords: pesticides, hemolysis, STOPFOURMI, AKIPOUX, GRIGRI and Ramet.

## Remerciement

Louange à **Allah**, créateur des cieux et de la terre, qui a révélé la science à notre Maître et Prophète Mohamed que **Allah**, le bénisse et le salue pour qu'il fasse sortir les hommes des ténèbres vers la lumière, avec sa permission.

Avant tout nous remercions Allah, le tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail, atteindre nos buts et réaliser ainsi nos rêves.

Nous remercions vivement notre encadreur **Dr MEDJDOUB Houria**, d'avoir encadré ce travail avec beaucoup de compétences : merci pour votre indéfectible disponibilité, votre rigueur scientifique et la confiance que vous nous avez accordé au cours de l'élaboration de ce mémoire. Merci pour l'acuité de vos critiques et pour vos conseils éclairés.

Au **Pr AZZI Rachid**, merci de nous faire l'honneur de présider la soutenance de ce mémoire et de juger ce travail, pour les connaissances que vous avez partagées avec nous et pour l'expérience que vous nous avez apporté.

Nous tenons à exprimer notre très grande considération à **Dr BOUALI Waffa** qui nous a fait l'honneur d'examiner ce mémoire et de nous bénéficier de sa compétence et de ses connaissances. Enfin, nous profitons de ces quelques lignes pour remercier tous les personnes qui nous avons aidé de près ou de loin.

## Dédicace

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

A ma très chère mère mon point de départ, qui m'a donné la vie, qui m'a élevé, qui a sacrifié et battu pour moi. Ma **Mère** qui m'a protégé pendant toute ma vie et qui a fait tout pour que je devienne ce que je suis. Il n'y a pas assez de mots pour d'écrire à quelle point tu comptes pour moi. *Je t'aime maman.*

A mon très chère **Père**, pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

A mes chers frères : **Ayoub, Bilal, Abdelrahmmen.**

A mes meilleures cousines du monde entier, hier et aujourd'hui pour toujours : **Farah, Maroua, Rofaida, Sara, Samia et Hadjer.**

A mes cousins : **Adem, Abdelillah, Bilal, Ilyes, Zaki, Ibrahim et Abdelbasset.**

A toute ma famille, mes tantes surtout **Malika, Fatna et Aicha** sans oublier mes sept autres tantes dont la plus grande **Fatna** et mes oncles mais en particulier mon oncle **Abdelmalik** et sa femme **Nadia** et sans oublié bien sûr ma grand-mère.

Un grand merci pour la meilleure personne que j'ai rencontrée pendant mon parcours universitaire ma binôme **WIAME.**

A ma proche et fidèle amie **Imane, et** toutes mes amies sans exception

A mes copines d'enfance **Lisa et Charlotte** que je souhaite de vous rencontrer un jour.

A toute personne dont elle a une place dans mon cœur, que je connais, que j'estime et que j'aime.



*Meriem*

## Dédicace

Tout d'abord, louanges et remerciements à mon **Dieu**, qui m'a permis d'atteindre mes objectifs et de réaliser mes succès

À ma **mère**, la lumière de mon cœur, mon soutien et mon amour, qui s'est sacrifiée et s'est efforcée de me conduire jusqu'à ce moment. Je la remercie pour sa patience, sa gentillesse et ses encouragements.

À mon **père**, mon ami et mon cœur, mon compagnon et mon guide la source de ma force qui s'est sacrifié pour me mener au succès.

Je le remercie pour sa patience et sa présence à mes côtés

A mes chères sœurs, **Meriem, Sarah et Ferdaous**, je leur dédie ce travail et je les remercie infiniment pour leurs encouragements.

Au **Dr MEDJDOUB Houria** qui m'a accompagné tout au long de ce cheminement pour réaliser et accomplir ce travail, je la remercie pour ses conseils, son soutien et sa patience. Je la remercie pour toutes les précieuses informations qu'elle nous a donnée avec amour.

À ma famille, du plus grand au plus petit, à tous mes proches, je remercie chacun de vous de m'avoir encouragé, aidé à répondre à mes besoins et prié pour mon succès en particulier mes cousins **Soufiane, Imane, DJihane, Zahira, Chaimaa, Rowaayda et Fatima**.

À tous mes amis fidèles et à tous ceux que j'ai rencontrés au cours de mon parcours universitaire, je leur offre beaucoup de pensées et de gratitude et je leur souhaite beaucoup de succès dans leur cheminement de carrière. En particulier mon âme sœur **Meriem**.

**Wiamé**



## Liste d'abréviations

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**IFE**: Institut Français de l'environnement.

**INRA** : Institut Nationale de Recherche Agronomique.

**FAO** : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

**POPS** : Polluants Organiques persistantes.

**DDT** : Dichlorodiphenyldichlorethylenes.

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer.

**U.S.E.P.A** : Agence des états unis de protection de l'environnement.

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles.

**PNEo** : Polynucléaires éosinophiles.

**Pq** : Plaquettes.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**RP** : Résidus de pesticides.

**HPN** : Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

**ALP** : Phosphatase alcaline.

**DTM** : Deltaméthrine.

**EC50** : La concentration efficace médiane.

**PNB** : polynucléaires basophiles.

**ATP** : Adénosine triphosphate.

**PBS** : (Phosphate Buffer Solution) Tampon phosphate.

**HAPs** : Hydrocarbures aromatiques polycyclique.

**PCB** : Polychlorobiphényles.

**OP** : Insecticides organophosphoré.

**HCB** : Hexa chlorobenzène.

**HCH** : Hexachlorocyclohexane.

**OCP** : Organochlorés.

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Composition d'un pesticide.....	09
<b>Figure 2:</b> Notion de risque d'intoxication aux pesticides.....	14
<b>Figure 3:</b> Population Groups at Risk Groups de population à risque .....	15
<b>Figure 4:</b> Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides.....	16
<b>Figure 5:</b> principales voies d'entrée des pesticides.....	17
<b>Figure 6 :</b> Effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire	20
<b>Figure 7:</b> Effets des pesticides sur le système endocrinien.....	24
<b>Figure 8:</b> Aspects morphologiques des cellules sanguine.....	27
<b>Figure 9:</b> Image de globules rouges humains par microscopie électronique et dessin de globule rouge.....	28
<b>Figure 10:</b> Composition de la membrane cytoplasmique du globule rouge.....	30
<b>Figure 11:</b> Structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte.....	33
<b>Figure 12:</b> Schéma représentative de l'hémolyse intra tissulaire.....	35
<b>Figure 13:</b> Schéma représentant les étapes de l'hémolyse intra vasculaire .....	36
<b>Figure 14:</b> Étiologie d'anémies hémolytiques.....	38
<b>Figure 15:</b> STOPEFOURMI (photo originale).....	40
<b>Figure 16:</b> Structure chimique de Deltaméthrine.....	41
<b>Figure 17:</b> AKIPOUX (photo originale).....	41
<b>Figure 18:</b> Structure chimique du d-phénothrine (sumithrine).....	42
<b>Figure 19:</b> GRIGRI (photo originale).....	42
<b>Figure 20:</b> Ramet (photo originale) .....	43
<b>Figure 21:</b> Structure chimique du chlorophacinone.....	43
<b>Figure 22:</b> La suspension érythrocytaire GRH.....	44
<b>Figure 23:</b> Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide STOPFOURMI.....	46
<b>Figure 24:</b> Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide AKIPOUX.....	47
<b>Figure 25:</b> Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide GRIGRI.....	47
<b>Figure 26:</b> Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide Ramet.....	48

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Classification et caractéristique de quelques groupes de pesticide.....	05
<b>Tableau 2:</b> Les familles des pesticides et leur cible.....	05
<b>Tableau 3:</b> Structures chimiques caractéristiques de certaines familles de pesticides.....	07
<b>Tableau 4:</b> Mode d'action des trois grands groupes des pesticides.....	11
<b>Tableau 5:</b> Représente les résultats de CE50 des quatres pesticides.....	49

## Table des matières

Introduction générale .....	01
<b>Chapitre I : Généralités sur les pesticides</b>	
I.1 Définition des pesticides.....	03
I.1.1 Définition de produits phytopharmaceutiques.....	03
I.1.2 Définition des produits biocides.....	04
I.2 Définition de résidus.....	04
I.3 Classification de pesticides.....	04
I.3.1 Selon leur cible.....	04
I.3.2 Selon leur nature chimique.....	06
I.3.3 Selon leur dangerosité.....	08
I.3.4 Selon leur persistance dans l'environnement.....	08
I.4 Composition de pesticides.....	09
I.5 Formulation de pesticides.....	09
I.6 L'intérêt de l'utilisation des pesticides.....	10
I.7 Mode d'action de pesticide.....	10
II Les avantages et les inconvénients .....	11
II.1 Les avantages.....	11
II.2 Les inconvénients.....	12
III Les pesticides à usage domestique.....	12
III.1 Les accidents domestique.....	12
IV Notion de toxicité .....	13
IV.1 Toxicité des pesticides.....	13
IV.2 Niveau de toxicité.....	14
IV.3 Populations exposés.....	15
IV.4 Mode d'exposition.....	16
IV.4.1 Exposition professionnelle.....	16
IV.4.2 Exposition non professionnelle.....	17
IV.5 Modes de pénétration.....	17
IV.5.1 La voie respiratoire.....	18
IV.5.2 La voie cutané.....	18
IV.5.3 La voie orale .....	19
IV.5.4 La voie oculaire.....	19

IV.6 Mécanisme de toxicité chez les pesticides.....	19
IV.7 Facteurs influent la toxicité.....	21
V. Effet sur la santé.....	21
V.1 Toxicité aiguë .....	21
V.2 Toxicité chronique.....	21
V.2.1 Cancérogène.....	22
V.2.2 Les effets neurologiques.....	22
V.2.3 Les effets dermatologiques.....	22
V.2.4 Les pathologies respiratoires.....	22
V.2.5 Immuno toxicité .....	23
V.2.6 Hépto toxicité.....	23
V.2.7 Perturbation du système endocrinien.....	23
V.2.8 Les effets sur la reproduction.....	24
V.2.9 Pesticides et lait maternel.....	24
VI. Catégories de risque.....	25

## **Chapitre II : Le tissu sanguin**

I.Généralité sur le tissu sanguin.....	26
II. Composition du sang.....	26
II.1 Les globules rouges.....	27
II.2 Les globules blancs.....	28
II.3. Les plaquettes.....	29
III. Composition du globules rouges.....	29
III.1. La membrane érythrocytaire.....	29
III.2 Les enzymes érythrocytaires.....	32
III.3 L'hémoglobine.....	33
III.3.1 Structure de l'hémoglobine.....	33
IV. L'hémolyse physiologique.....	34
IV.1 L'hémolyse intra tissulaire.....	34
IV.2 L'hémolyse intra vasculaire.....	35
V. L'hémolyse pathologique.....	37
V.1 L'hémolyse extravasculaire.....	38
V.2 L'hémolyse intra vasculaire.....	39

## **Chapitre III Matériels et Méthodes**

I. Lieu et objectif d'étude.....	40
II. Pesticide utilisé.....	40
II.1 STOPEFOURMI.....	40
II.2 AKIPOUX.....	41
II.3 GRIGRI.....	42
II.4 RAMET.....	42
III. Technique et Méthode .....	43
III.1. Le principe de l'effet hémolytique.....	43
III.2 Préparation du culot.....	43
III.3 Mesure de la fuite de l'hémoglobine.....	44
III.3.1. Préparation de l'échantillon.....	44
III.3.2. Effet hémolytique.....	45

## **Chapitre IV : Résultat et Discussion**

IV.1 Résultat.....	46
IV.2 Discussion .....	50
Conclusion générale .....	57

# **INTRODUCTION**

## Introduction

---

Il existe un grand nombre d'organismes nuisibles pour les animaux, les végétaux, ainsi que pour les personnes et les bâtiments d'élevage et des bâtiments résidentiels. De nombreuses activités sont confrontées à ces organismes, mais les activités agricoles sont probablement parmi les plus exposées et nécessitent donc des mesures de prévention et de contrôle. Ces approches varient, allant des mesures préventives à la chimiothérapie générale, en passant par l'intervention mécanique, l'intervention biologique et la chimiothérapie topique (**Séverin, 2000**).

Tant de produits chimiques sont utilisés et ce sont des pesticides. Leur composition et leur structure sont très variables, et donc leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques, expliquant leurs multiples usages, leurs dangers et les difficultés à décrire et prévoir leur devenir dans le sol (**Calvet et al., 2005**).

A domicile, outre le risque très faible mais non nul d'intoxication accidentelle, il est particulièrement important de tenir compte des effets sur la santé d'une exposition à long terme à des doses faibles, notamment parce que la persistance de certains pesticides utilisés à la maison peut beaucoup plus élevée que ce qu'ils peuvent avoir à l'extérieur (**Meniai et Nouar, 2013**).

L'exposition à long terme et à faible dose à certains pesticides domestiques est susceptible d'augmenter l'incidence de certains cancers, d'induire le dysfonctionnement hormonal et tous ses effets potentiels et affecter l'immunité (**Amroun et khenfoussi, 2017**).

L'utilisation de pesticides est un problème majeur de santé publique qui tue au moins 250 à 370000 personnes par an (**Behrend et al., 2003 ; Ehrmann, 2012**).

Notre travail est divisé en deux parties :

La première consiste à l'étude bibliographique comportant les généralités sur les pesticides (définition, classification, composition,...) et les généralités sur le tissu sanguin (composition biochimique du sang, généralités sur les hématies,...).

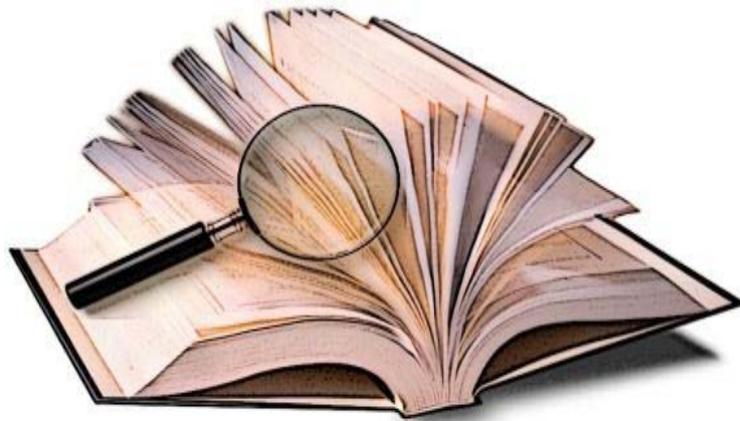
## **Introduction**

---

La deuxième partie expérimentale permet de vérifier l'effet hémolytique de pesticides à usage domestique à savoir un anti fourmis, anti-poux, insecticide aérosol et un raticide ; et finalement l'interprétation des résultats obtenus avec une discussion et une conclusion générale.

# **CHAPITRE I :**

## **Généralité sur les pesticides**



## I. Généralités sur les pesticides

### I. 1. Définition de pesticide

Le mot pesticide est composé de deux parties le suffixe “ cide “ qui vient du mot latin “caedo“, qui signifie “tuer “ , est associé à la racine du mot anglais “ Pest “ , qui signifie “ virus , Bactérie , champignons , herbes , vers , mollusques , insectes , rongeurs , mammifères , oiseaux “ peuvent être nocifs pour l’homme et/ou son environnement (**Periquet, 2004**). Ce qui fait le terme “ pesticide “ est d’origine anglaise, signifie de tuer les nuisibles (**Regnault – Roger, 2014**).

Les pesticides en général sont toute substances naturelles ou de synthèse capable de contrôler , de repousser, d’attirer, de détruire, de perturber ou d’empêcher le développement des organismes vivants ( microorganismes , végétaux ou animaux) considérés comme néfaste pour l’agriculture , l’hygiène public (par exemple les cafards à domicile), santé public (insectes, parasites tels que les poux et les puces ) ou vecteurs des maladies telles que le paludisme et les bactéries pathogènes de l’eau (**Anonyme, 2010**).

En Europe le terme pesticide n’est pas tous à fait équivalent de produit phytopharmaceutique, car la réglementation européenne distingue 2 types de substance : d’une part, les produits phytopharmaceutique à usage agricole (directive 91/414/CEE), et d’autre part, les produits biocides à usage non agricole (directive 98/8/CE) (**Regnault - Roger, 2014**).

#### I.1.1 Définition de produits phytopharmaceutiques (selon la directive 91/414/CE du 15 juillet 1999)

Des substances actives et des préparations contenant une ou plusieurs substances actives sous une forme destinée à être livrée à un utilisateurs pour :

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux de tous les organismes nuisibles ou empêcher leur action.
- Entraîner une action sur les processus vitaux des végétaux à conditions qu’il ne s’agisse pas d’un nutriment (par exemple : les régulateurs de croissance).
- Assurer la conservation des produits végétaux.
- Détruire les plantes indésirables ou détruire des parties de plantes, freiner ou empêcher la croissance des plantes indésirable des végétaux (**Calvet et al., 2005**).

### I.1.2 Définition des produits biocides (selon la directive 98/8/CE du 16 février 1998 et du règlement 528/2012 du 22 mai 2012)

Qui sont similaires au premiers destiné à repousser, détruire ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles par action chimique ou biologique pour la santé humaine ou animale (**Regnault - Roger, 2014**) par exemple les biocides sont utilisés en hygiène publique (lutte anti vectorielle) ainsi que dans d'autres applications comme la désinfection, la conservation du bois ou certains usages domestiques (**Idrissi et al., 2010**).

### I.2. Définition des résidus de pesticides

Les résidus de pesticides sont les reliquats de l'utilisation de pesticide (y compris tous les dérivés de pesticides, tels que les produits de transformation et les réactions, Métabolite et impuretés toxicologiquement pertinentes) présents dans l'environnement et notamment dans les denrées végétales ou animales (**Grange et al., 2008 ; FAO et OMS, 2009**).

### I.3. Classification de pesticides

#### I. 3.1 Selon leur cible

Il existe principalement 3 grandes catégories de pesticides : Les herbicides, les insecticides et les fongicides.

- Les herbicides : sont parmi les pesticides les plus utilisés dans le monde (**Mairif, 2015**). Ce sont des produits chimiques destinés à tuer ou inhiber la croissance des plantes indésirables dans les cultures ou les espaces verts (**Raven et al., 2008 ; Tissut et al., 2006**).
- Les insecticides : sont des pesticides destinés à la lutte contre les insectes. Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction (**Pennetier, 2008**). Différents types existent : les neurotoxiques, les régulateurs de croissance et ceux agissant sur la respiration cellulaire (**Mairif, 2013**).
- Les fongicides : les fongicides appelés également antimycosiques ou anticryptogamiques (**Alain, 2005**), servent à lutter contre la propagation des maladies des plantes causées par des champignons ou des bactéries (**Mairif, 2015**).

**Tableau 1** : classification et caractéristiques de quelques groupes de pesticides (Aubertot *et al.*, 2005 ; carter, 2000).

	Classes	Exemples	Utilisations/Actions	Caractéristiques
<b>Insecticides</b>	Organochlorés	DDT, Aldrine Lindane, Chlordane	Paralyse et mort des insectes	-Bioaccumulation -Bioamplification
	Organophosphorés	Parathion Diazinone Malathion	Neurotoxique	-Persistances dans les milieux -Hydrosolubles
	Carbamates	Carbaryl Aldicarbe	Neurotoxique	Hydrosolubles
<b>Herbicides</b>	Triazines	Atrazine Simazine	Agit sur la photosynthèse Utilisé dans les cultures de maïs	-Très hydrosoluble -Toxique pour le phytoplancton et les algues d'eau douce
	Dérivés des pyridines	Paraquat Diquat	Dés herbant de la vigne	Lésions pulmonaires irréversibles
	Urées substituées	Diuron Linuron Isoproturon	Inhibiteur de la photosynthèse	Toxicité faible pour l'Homme
	Acides organiques	Glyphosate Glyphosinate	Dés herbant total	Toxicité faible due à la pénétration difficile dans les feuilles
<b>Fongicides</b>	Triazoles	Triadiméfone	Tue les champignons lignivores	Hautement toxique pour l'Homme
	Benzimidazoles	Carbendazime	Inhibe la formation des microtubules	Très toxique pour les organismes vivants

D'autre catégorie mineurs correspondent à des substances actives destinées à attaqué des cibles spécifiques.

**Tableau 2** : les familles des pesticides et leur cible (Brtles, 1988).

Les familles	Les cibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les molluscicides</li> <li>• Les rodenticides</li> <li>• Les nématocides</li> <li>• Les acaricides</li> <li>• Les taupicides</li> <li>• Les parasiticides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits destinés à éliminer les escargots et les limaces.</li> <li>• Produits employés contre les rongeurs (rats, souris, surmulots, ...).</li> <li>• Produits destinés à lutter contre les nématodes.</li> <li>• Contre les acariens.</li> <li>• Contre les taupes.</li> <li>• Contre les parasites</li> </ul>

• Les bactéricides	• Contre les bactéries
• Les virucides	• Contre les virus

### I.3.2 Selon leur nature chimique

- Les pesticides inorganiques :

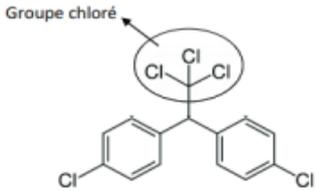
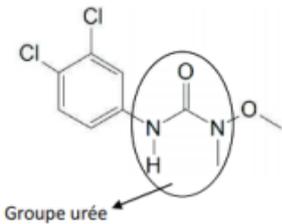
Les pesticides inorganiques ne contiennent pas de Carbone dans leur composition chimique (**South, 2002**). Et fondés sur des éléments chimique qui ne se dégradent pas (**Boland et al., 2004**). Ils sont peut nombreux mais certains sont très utilisés comme le soufre ou le cuire.

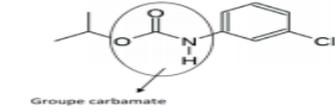
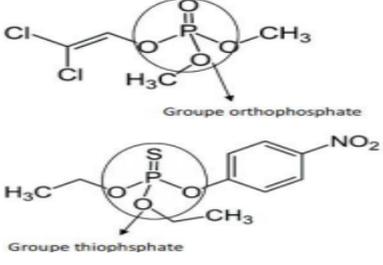
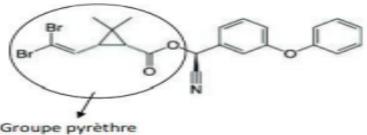
Aujourd'hui il n'existe plus d'insecticides inorganiques mais un seul herbicide et encore employé comme désherbent absolu : le chlorate de sodium. Le principal des pesticides inorganique sont des fongicides à base de soufre et de cuire sous différent forme dont le plus utilisés est la bouillie bordelaise ([CaSO<sub>4</sub>], [Cu(OH)]) (Sulfate de calcium, hydroxyde du cuire) (**Mairif, 2015**).

- Pesticides organiques

Contiennent du Carbone (**POODA, 2017**). Ils sont nombreux et appartiennent à différentes familles chimique (**Tomlin, 2006**). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimique, lesquelles les plus connu : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoïdes, les triazines et les urées substituées et d'autre groupes tels que le dérivé dipiridiniques organomecuiiriels, organocincades, fenexo-acétique, pyréthrines et les dérivés triaziniques (**Bazzi, 2010**).

**Tableau 3 :** structures chimiques caractéristique de certaines familles de pesticides  
(Lauchabi, 2015).

Famille chimique	Formule développée	Nom chimique
<p><b>Triazines</b></p>		<p>1-chloro-3-ethylamino-5-isopropylamino-2,4,6-triazine ou atrazine (herbicide)</p>
<p><b>Organochlorés</b></p>		<p>1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) éthane ou <b>DDT</b> (insecticide)</p>
<p><b>Urées substituées</b></p>		<p>3-(3,4dichloro)-1-méthoxy-1-méthylurea ou <b>linuron</b> (herbicide)</p>

<p><b>Carbamates</b></p>		<p>Isopropyl 3-Chlorobanilate ou <b>Chlorprophame</b> (herbicide)</p>
<p><b>Organophosphorés</b></p>		<p>2,2 dichlorovinyl-dimethyl phosphate ou <b>dichlorvos</b> (insecticide)  O-O-diéthyl O-(4-nitrophényl) phosphorothioate ou <b>Parathion éthyle</b> (insecticide)</p>
<p><b>Pyréthrenoïde</b></p>		<p>(S)-<math>\alpha</math>-cyano-3-phénoxybenzyle(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate ou <b>deltaméthrine</b> (insecticide)</p>

- Pesticides organométalliques

Sont des fongicides dont la molécule est un complexe constituée d'un métal tel que le zinc et le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate, par exemple : mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse (Fillatre, 2011).

### I.3.3 Selon leur dangerosité

L'OMS recommande la classification des pesticides par risque en se basant sur leur niveau de toxicité et d'après la dose létale médiane orale ou cutanée. Alors chaque pesticides répartie dans des classes de dangerosité diverse (Alluwaini et Hussein, 2007).

- Extrêmement dangereux
- Modérément dangereux
- Très dangereux
- Légèrement dangereux (Berkani et Beuzejhoul, 2011).

### I. 3.4 Selon leur persistance dans l'environnement

Les pesticides sont principalement divisés en deux classes :

- Les pesticides conservatifs (persistants): ce sont des pesticides organiques non biodégradables. Qui ne sont pas éliminés du milieu, qu'ils soient fixes sur le matériel particulaire ou dissous dans l'eau (Belhaouchet, 2014). La classification de Polluants

Organiques Persistants ( POPs ) rassemble tous ces polluants conservatifs tels que les HAPs , PCBs , dioxines , furans , dieldrine , chlordane , DDT , HCH , HCB , lindane , endrine , aldrine , mirex , toxaphene , chlordeone , heptachlore . Vu le risque sur l'homme et l'environnement la production et l'utilisation de ces pesticides ne sont pas autorisés par plusieurs conventions internationales (Adem, 2004 ; Toumi, 2013 ; Utip *et al.*, 2013).

- Les pesticides non conservatifs (non persistants) : Ces pesticides ayant une biodégradabilité rapide qui à terme, disparaissent dans peu de temps tels que certains OP, néonicotinoïdes, pyrèthriinoïdes et biopesticides (Belhaouchet, 2014).

#### I.4. Composition

Un pesticide est composé de deux types de substance :

- Une ou plusieurs matières actives : ce sont des substances hautement toxiques aux organismes nuisibles qui donnent aux produits l'effet d'empoisonnement désiré (Meniai et Nouar, 2013).
- Matières additives : les substances actives ne sont pas utilisées telles quelles, mais 'formulées' . La formulation des pesticides assure une efficacité optimale à la substance active et facilite leur application pour l'utilisateur. Donc le produit commercial contient la substance active associée à divers formulant tel que :
  - Les diluants (solvants, charges)
  - Les additifs (matière colorante ou odorante).
  - Les adjuvants (produits destinés à améliorer la performance de la substance active) (Fournier *et al.*, 2002).

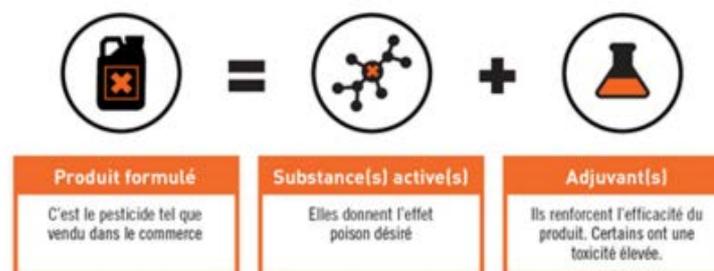


Figure 1 : la composition d'un pesticide (Meniai et Nouar, 2013).

#### I.5. Formulation

Les pesticides sont disponibles sous différentes forme :

- ✓ Les formulations liquides comportent les liquides mouillables, les liquides pâteux ou les liquides plus au moins fluide

- ✓ Les formulations solides renferment les granules solides, les granules solubles, les tablettes et les pastilles
- ✓ Les pesticides gazeux sont généralement appliqués par pulvérisation (**Fournier et al., 2002**).

### I.6 L'intérêt de l'utilisation des pesticides

- En agriculture : les pesticides sont utilisés pour lutter contre insectes, parasites, champignons et mauvaises herbes considérés comme nuisibles à la production et à la conservation de cultures et produits agricoles et ainsi que pour le traitement des locaux. Ils contribuent énormément à l'augmentation de la production. En conséquence, ils ont fait de grands progrès dans le contrôle des ressources alimentaires (**Buckley, 2011**).
- En domestiques : souvent utilisés dans des applications telles que la protection du bois contre les champignons ou les termites, les insecticides ménagers (moustique, mouches) et les produits antiparasitaires (ex : anti-acariens, antipuces, ...) (**Truchon, 2012**).
- En médecine: L'objectif principal de l'utilisation des pesticides dans le domaine de la médecine et d'améliorer la santé publique, notamment en luttant contre les insectes, vecteurs de pathologie contre certaines maladies tel que le paludisme, typhus et autre épidémie (**Benziane, 2012**).

### I.7 Mode d'action de pesticide

Les substances actives des pesticides s'adressent sur les fonctions physiologiques essentielles à la survie de l'organisme (respiration, reproduction, photosynthèse) : inhibiteurs respiratoires, inhibiteurs de la division cellulaire, de la biosynthèse des stéroïdes, des protéines ou des acides aminés.

L'effet du pesticide sur l'organisme cible peut se réaliser de deux manières : directement par contact simple avec l'organisme cible ou indirectement si le pesticide doit pénétrer dans l'organisme pour agir (**Moussaoui, 2010**).

Selon le groupe de pesticide considéré, il existe plusieurs modes d'action. Le tableau ci-dessous montre l'action des trois grands groupes de pesticides.

**Tableau 4** : mode d'action des trois grands groupes de pesticides (El Mrabet *et al.*, 2007).

Insecticides	Fongicides	Herbicides
Interviennent en éliminant les insectes ou en empêchant leur reproduction. Différents types existent : - Les neurotoxiques. - Les régulateurs de croissance. - Ceux agissant sur la respiration cellulaire.	Peuvent agir différemment : - Soit en inhibant le système respiratoire ou la division cellulaire. - Soit en perturbant la biosynthèse des acides aminés, des protéines ou le métabolisme des glucides.	Possèdent différents modes d'action sur les plantes, ils peuvent être : -des perturbateurs de la régulation d'une hormone « auxine » (principale hormone agissant sur l'augmentation de la taille des cellules). -des inhibiteurs de la division cellulaire, de la synthèse des lipides, de cellulose ou des acides aminés

## II. Les avantages et les inconvénients

### II.1 Les avantage

- En agriculture:
  - ✓ selon **Cooper et Dobson (2007)**, le bénéfice le plus important de l'introduction des pesticides est le grand gain des rendements des exploitations agricoles. Pour les agriculteurs, l'utilisation de ces produits permet d'économiser beaucoup plus de temps et d'argent, par exemple : l'utilisation d'un herbicide permet de désherber en quelques heures d'applications, ce que l'homme mettrait à faire mécaniquement dans plusieurs jours.
  - ✓ **Damalas (2009)**, a également accompagné des avantages esthétiques où les consommateurs privilégiant les fruits et les légumes sans défaut.
  - ✓ Les pesticides ont aussi pour avantages d'amélioré la qualité des produits, de permettre la commercialisation des produits agricoles, minimiser la main-d'œuvre et répondre à l'exigence en protection des plantes (**Djoudi et Hennad, 2021**).
    - En dehors de l'agriculture :

Les pesticides participent également dans des aspects sanitaires en luttant contre les insectes vecteurs de maladies, paludisme, typhus, malaria, et autre épidémie (**Calvet *et al.*, 2005**).

## II.2 Les inconvénients

Parmi les problématiques environnementales dans les pays évolués que dans les pays en développement, ils sont liés à la circulation des pesticides, à leur persistance et l'assimilation par les plantes, la résistance des nuisibles aux pesticides, la capacité des microorganismes du sol à métaboliser rapidement certains pesticides après des applications répétées ; cause l'exposition des utilisateurs et des consommateurs aux pesticides et leur résidus ou sous-produits.

- Dans l'eau : selon l'IFE., 2011 , on trouve 96% des résidus de pesticides dans les eaux superficielles ( rivière , lac , ruisseau , fleuve , glacier , étang , ... ) et 61% dans les eaux souterraines ( provenant de l'infiltration des eaux pluviales dans le sol ) .
- Dans l'air: Selon l'INRA., 2008, 60% des eaux de pluie contenant des pesticides. La concentration maximale de pesticide dans l'eau du robinet est de 1µg/l ou presque tous les échantillons collectés dépassaient ce seuil.

Par ailleurs, les pesticides ont des effets nocifs sur le système immunitaire et endocrinien et peuvent exercer certaines maladies comme l'asthme, la maladie de parkinson et des cancers. Les fœtus, les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées sont particulièrement exposés aux pesticides inhalés à long terme.

Les pesticides ont également été accusés d'être très proches des hormones, ce qui menace le système nerveux et réduit la fertilité. De plus, ils sont trouvés dans le cerveau, le sang, le lait maternel, le foie, le sperme, et dans le sang (**Canso et al., 2002**).

## III. Les pesticides à usage domestique

Ce sont les mêmes pesticides que ceux utilisés dans le secteur agricole, mais ils sont à une concentration plus faible, caractérisés par l'hétérogénéité de leurs principes actifs. Certains d'entre eux, comme les solvants et les propulseurs, peuvent provoquer des irritations des voies respiratoires et des Bronchospasmes chez les patients asthmatiques (Fluorocarbure) et peut également être une cause d'explosions (propane) (**Baudet et al., 2000**).

### III.1 Les accidents domestiques

Les accidents domestiques sont définis selon qu'ils surviennent au domicile ou dans son environnement immédiat, à savoir l'ingestion de corps étrangers, les intoxications, les chûtes, les brûlures, les noyades, les électrisations et les morsures d'animaux. Ils se caractérisent par

leur fréquence et leur caractère généralement bénin, même si certains peuvent entraîner des troubles graves, voir la mort (**Baudet et al., 2000**).

#### IV. Notion de toxicité

Une toxicité est tout effet nocif chez un organisme vivant, suit à une exposition unique ou multiple à des mélanges ou substances naturelles ou synthétiques, présentes dans l'environnement ou sur le marché (**Lasfargues et al., 2015**). L'effet de ces substances toxiques peut se produire sur une durée plus ou moins longue (**Singh et al., 2013**) au point de contact (effet locale) ou à des emplacements éloignés du point de premier contact (effet systémique) (**Lapointe, 2004**).

Selon le type, le niveau et la voie d'exposition du toxique on distingue une toxicité aiguë et/ou chronique (**Singh et al., 2013**).

Une toxicité aiguë aux conséquences immédiates peut résulter d'une exposition unique à de fortes doses de pesticides. Cela se produit généralement après un accident ou en raison de précautions insuffisantes lors de l'utilisation en revanche.

Une toxicité chronique résulte d'une exposition prolongée à des doses qui ne présentent-elles - mêmes aucun risque immédiat. Mais c'est dangereux à long terme. Bien qu'introuvable à court terme ou ayant peu d'impact. Cela peut faire une différence à long terme. Elle peut être causée par une exposition prolongée ou répétée à des doses inférieures à celles qui provoquent une intoxication aiguë (**Boland et al., 2004**).

##### IV.1 Toxicité des pesticides

Les pesticides sont connus pour apporter de nombreux avantages qui servent et protègent l'humanité, mais cela n'empêche pas l'apparition d'effets indésirables résultant de leur utilisation et de leur manipulation, qui ne peuvent être ignorés (**Jeyaratnam, 1990**).

Les pesticides sont classés parmi les facteurs de risque pour la santé, Des études épidémiologiques ont été menées dans lesquelles il a été prouvé qu'il existe une association positive entre l'exposition professionnelle et le risque d'apparition de maladies chez l'utilisateur ou sa descendance (**Gamet-Payrastre, 2011**).

Les pesticides peuvent affecter la santé humaine en provoquant des intoxications à longue ou à court terme (**Horrigan et al., 2002**).

Actuellement, il existe de nombreux types de pesticides utilisés, ce qui implique une grande différence au niveau de leur mode d'action, leur métabolisme, leur absorption, leur élimination par l'organisme et leur toxicité pour le corps humain.

Les pesticides qui sont rapidement éliminés mais qui ont des effets biologiques durables présentent également des risques associés à une exposition prolongée et à faible dose. Pour les autres pesticides à faible toxicité aiguë mais ayant une forte tendance à s'accumuler dans l'organisme, le principal danger est l'exposition à long terme, même à des doses relativement faibles (Al-Saleh, 1994).

Les intoxications accidentelles par des produits ménagers et des pesticides à usage domestique est généralement de sévérité modérée mais malheureusement dans certains cas ils peuvent être très graves (Baudet *et al.*, 2000).



Figure 2 : Notion de risque d'intoxication aux pesticides (BATSCH, 2011)

#### IV.2 Niveau de toxicité

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a réparti les pesticides dans des catégories en fonction de leur toxicité potentielle : « extrêmement toxique », « très toxique », « modérément toxique » et « légèrement toxique », qui est également affectée par plusieurs facteurs représentés dans la dose, les modes d'exposition, le degré d'absorption, la nature des effets de la substance active et ses métabolites, l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme (Cherin *et al.*, 2012). Le niveau de toxicité des pesticides peut varier selon la formule et le mode d'exposition aux pesticides. On constate que les pesticides à formule liquide sont plus nocifs que ceux à formule solide, en revanche la toxicité cutanée présente un

plus grand danger par rapport à la toxicité orale et aux pesticides à formulation liquide (Stenersen, 2004).

**IV.3 Populations exposés**

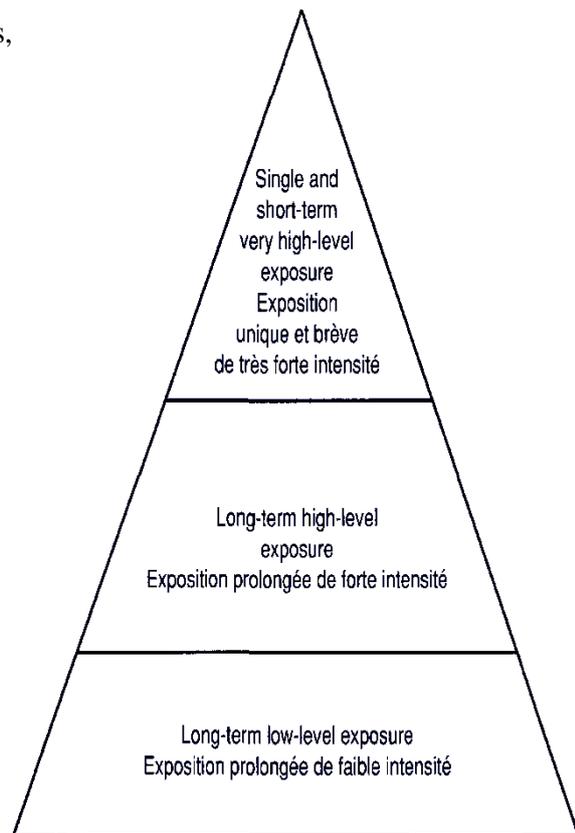
L'exposition aux pesticides n'est pas seulement limitée au secteur agricole (Les mélangeurs, Les chargeurs, Les distributeurs de produits, Les applicateurs, Les spectateurs et Les travailleurs) (Maroni *et al.*, 2006). Il touche aussi les citoyennes à travers la contamination de l'environnement, la catégorie générale des personnes y compris le consommateur par le biais de l'eau potable et les denrées alimentaires contenant les RP (Anonyme, 2004). Le fumeur en particulier est plus dangereusement exposé aux pesticides en raison de l'adhésion de ces substances à la fumée de cigarette, Les femmes enceintes, Les nourrissons et les enfants constituent le groupe le plus vulnérable aux pesticides (Multigner, 2005).

Suicides and mass poisoning Pesticide formulators, mixers,

Applicators and pickers —  
Suicides ET intoxications collectives  
Préposés à la formulation, au mélange et à l'application  
Des pesticides et cueilleurs

Pesticide manufacturers, formulators, mixers, applicators and pickers —  
Fabricants de pesticides, préposés à la formulation, au mélange et à l'application des pesticides et cueilleurs

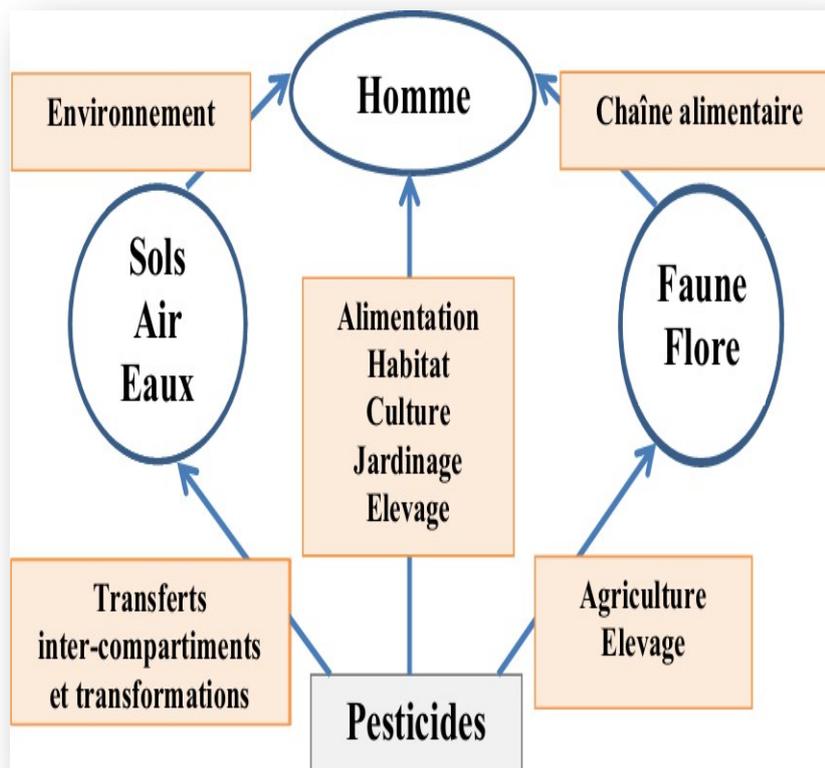
All population groups — Tous les groupes de populat



**Figure 3: Population Groups at Risk**  
Groupes de population à risque (Jeyaratnam, 1990).

#### IV.4 Modes d'exposition

Les pesticides ne sont pas utilisés seulement dans l'agriculture mais sont également utilisés dans divers autres dispositifs actifs (industries, collectivités territoriales) et à usage domestique et vétérinaire, c'est ce qui a rendu les modes d'exposition aux pesticides nombreux et différents. La détermination des modalités d'exposition est difficile, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement ou la population générale (Fargot et Larrat, 2002).



**Figure 4 :** Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (Merhi, 2008).

##### IV.4.1 L'exposition professionnelle

L'exposition professionnelle comprend la catégorie des personnes qui interagissent directement avec le produit (les manipulateurs), lors de sa préparation, de son application ou de son utilisation dans le nettoyage des appareils de traitement.

L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs se caractérise par des variations et une complexité d'une exploitation agricole à l'autre (Merhi, 2008).

#### IV.4.2 L'exposition non professionnelle

L'exposition non professionnelle aux pesticides concerne l'ensemble de la population sans exception. Cette exposition se produit par l'utilisation domestique des pesticides ou lors des entretiens du jardin ou par l'exposition aux résidus de pesticide présent dans l'environnement (eau, air, poussière, particules en suspension) et dans l'alimentation (C<sub>pp</sub>, 2002).

#### IV.5 Modes de pénétration

La pénétration des pesticides dans le corps humaine se fait principalement par voie cutanéo-muqueuse et respiratoire (inhalation), La voie d'exposition orale est plus préoccupante la population générale due à l'ingestion accidentelle ou intentionnelle de pesticide (De Jaeger, 2012). Le mode de pénétration dépend de l'utilisation régulière du produit (autre que les tentatives de suicides ou les malentendus), par leurs performances, leur manière et leurs moyens d'application (Periquet, 1986).

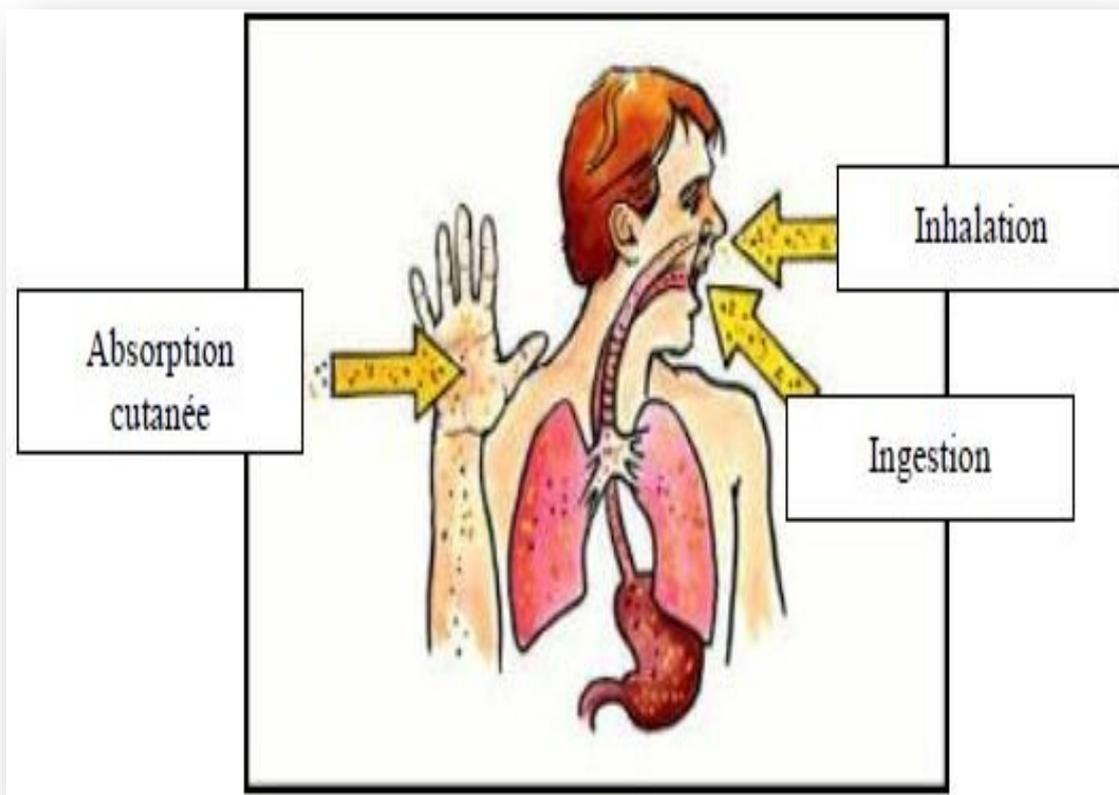


Figure 5 : Principales voies d'entrée des pesticides (Samuuel et al ., 2000).

#### IV.5.1 La voie respiratoire

Le mode de pénétration respiratoire représente le chemin le plus rapide et le plus direct d'empoisonnement (**Cherin et al., 2012**). Cet empoisonnement se produit généralement lorsqu'une personne inhale de la poussière, des fumées, des gaz ou des vapeurs, des particules fines émises lors de la préparation du traitement (**Bouguerra et Boumaza, 2015**) ou lors d'une pulvérisation à haute altitude sans équipement de protection respiratoire adéquat (**Cherin et al., 2012**) ou dans des zones de travail mal ventilées (**Ye et al., 2013**). La pénétration pulmonaire est maximale en raison du fait de la proximité avec le flux sanguin, la vitesse très élevée du débit sanguin, l'amincissement de l'épithélium pulmonaire et la grande surface d'échange (**Periquet, 1986**). Les particules de poussière et la fumée de cigarette peuvent contenir des gouttelettes de pesticides (**Samuel et Saint-layrent, 2001**). L'inhalation de poussière, de vapeur ou de brouillard met le pesticide directement dans le sang (contact avec le sang dans les poumons par l'air). En cas de contamination tous les organes peuvent être touchés en raison du transport des pesticides par le sang, qu'ils sont par la suite soit stockés dans le foie, la graisse, les systèmes nerveux etc..... soit ils sont transformés et éliminés par le foie (**Lacheur, 2007**).

#### IV.5.2 La voie cutanée

Le contact cutané comprend généralement la voie prédominante d'exposition aux pesticides chez les utilisateurs professionnels (**Yelamos et al., 1992**). Plusieurs conditions pouvant entraîner une intoxication par voie cutanée, à noter.

- ✓ Mélange de la bouillie avec des mains nues.
- ✓ Éclaboussure de produit sur la peau et les yeux.
- ✓ L'absence d'équipement de protection individuelle au cours de l'application.
- ✓ Mains touchant la région génitale.
- ✓ Liquide éclaboussé sur les vêtements.
- ✓ Pulvérisation aérienne.
- ✓ Traitement de produit dans des espaces confinés (**Louchahi, 2015**).

Malgré la présence de la couche cornée comme barrière protectrice qui empêche la pénétration de la peau, ce type d'exposition reste très important. L'état sanitaire de la peau (Blessure, eczéma, surface exposée ....Etc), L'affinité de la substance pour la peau et la liposolubilité du pesticide sont des facteurs précurseurs de l'exposition cutanée. Cette pénétration peut s'incarner au niveau des muqueuses (nez, bouche, œil) du fait de la

présence d'une vascularisation plus dense et l'absence de la couche cornée (Saadane, 2018). Les pesticides peuvent rester à la surface de la peau et à y pénétrer malgré des lavages répétés, du fait de la formulation du pesticide et la structure de la peau (Al-Saleh, 1994).

#### IV.5.3 La voie orale

Ce type de pénétration est très rare chez les utilisateurs professionnels ,Mais on peut l'observer en cas d'un travaille nécessite de souffler ou d'aspirer dans le tube de l'équipement d'application ou lors la bouche est touchée par la main contaminée en cas de fumer, de manger ou de boire au cours de la manipulation des pesticides ,En dehors des utilisateurs professionnelles on peut trouver cette voie d'exposition en cas d'empoisonnement volontaire ou d'ingestion accidentelle, (Le cas d'entreposage de pesticide dans un contenant inadapté ) (Cherin *et al.*, 2012). Le système digestif à tous ces niveaux, notamment les intestins (du fait de la grande surface d'échange) peut assurer une absorption digestive, qui peut être modulé du fait de la présence d'enzymes, d'acide chlorhydrique et d'aliments dans le système digestif (Saadane, 2018). En cas d'exposition accidentelle aux pesticides par les mains ou les aliments contaminés, nous ne pouvons ignorer cette exposition, car elle peut entraîner une intoxication sévère, et c'est là l'importance de se laver soigneusement les mains après avoir touché des pesticides ou des surfaces contaminées (La verdiere *et al.* , 2004).

#### IV.5.4 La voie oculaire

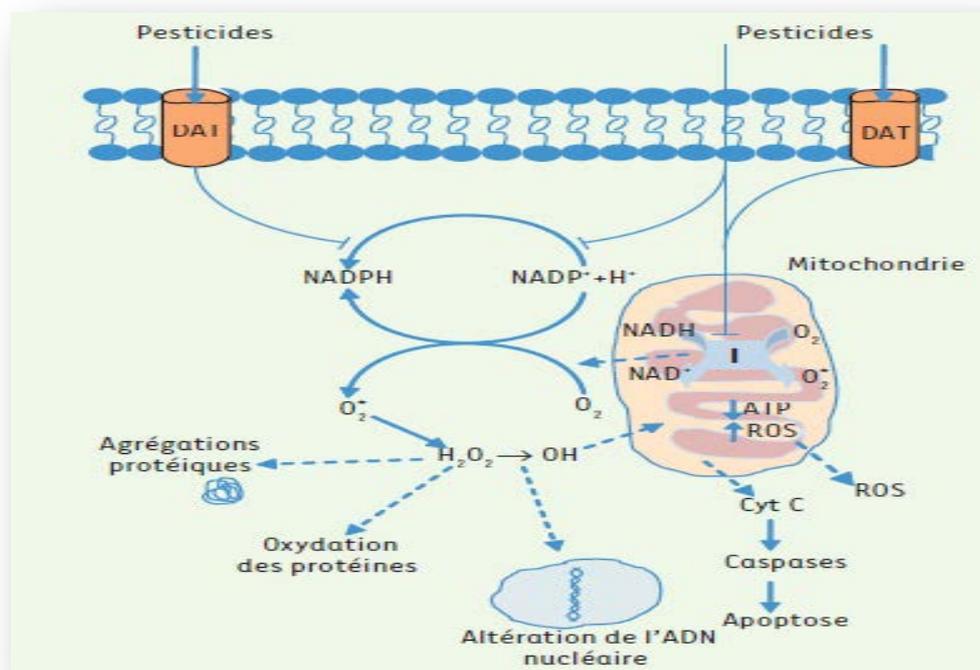
Des phénomènes toxiques locaux (réactions allergiques oculaires), pouvant survenir à la suite de la pénétration de pesticide dans l'organisme, Quelle que soit le mode de pénétration des pesticides dans le corps humain, les pesticides atteint plusieurs organes (foie, reins, poumon, cœur, cerveau....etc.) du fait de leur transmission par voie sanguine (Louchahi, 2015), pour agir et peut y être stockés (Cherin *et al.*, 2012). Les tissus oculaires sont fortement exposés au risque des atteints chimiques, il faut donc tenir compte des consignes de sécurité et utiliser des mesures de prévention pour éviter ce danger (Amiour et Leghouchi, 2017).

### IV. 6 Mécanisme de toxicité chez les pesticides

Des études expérimentales menées sur des cellules humaines ou animales *in vitro* ou chez l'animale *in vivo*, on constaté que l'une des causes des perturbations des mécanismes cellulaires est due à l'interaction des pesticides avec de nombreuses cibles cellulaires

(Rizzati *et al.*, 2016 ; Mostafalon et Abdollahi, 2013 ; Gamet- Payrastreet et Lukowick, 2017).

- Les pesticides, des composés qui peuvent provoquer des mutations, cassures et fusion des gènes par leur interaction directe avec l'ADN.
- Un pesticide peut affecter l'activité des mitochondries (organite joue un rôle clé dans la respiration cellulaire et la production d'énergie nécessaire au bon fonctionnement des cellules et donc de l'organisme) (Baldi *et al.*, 2013).
- Les pesticides exerce leur toxicité en modifiant le stress oxydatif qui peut altérer l'ADN, protéines et les lipides cellulaires (Wang *et al.*, 2016).
- L'interaction des pesticides avec les récepteurs nucléaires entraîne une perturbation des systèmes métaboliques et endocriniens et du mécanisme de détoxification (Gamet- Payrastre et Lukowicz, 2017 ; Inserm, 2013).
- L'effet de certains pesticides sur l'enzyme mitochondriale succinate déshydrogénase entraîne des modifications épigénétiques (Favier et Letouzé, 2013).



**Figure 6:** Effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire (Lenaers *et al.*, 2013).

#### IV.7 Facteurs influent sur la toxicité

La toxicité des pesticides varie en raison de plusieurs facteurs, la dose prise, le degré d'absorption, la sensibilité personnelle, la persistance du produit dans l'organisme et son accumulation, la durée pendant laquelle la personne reste exposée au pesticide et la nature de la substance active et de ses métabolites (**Berrah, 2011**). Le mode de pénétration des pesticides et leur devenir dans l'organisme constitue le facteur principale qui conditionne la toxicité (**Ghellab, 2018**).

#### V. Effet sur la santé

Le grand nombre de molécules qui représente les pesticides fait que leur impact sur la santé humaine diffère d'un pesticide à l'autre. On trouvera certaines avec une toxicité aiguë et d'autre avec une toxicité moindre capable de s'accumuler dans l'organisme et de provoquer une toxicité à long terme (**Bagayoko, 2020**).

##### V.1 La toxicité aiguë

Cette intoxication résulte d'une exposition unique ou de courte durée aux pesticides et apparaît généralement immédiatement après l'exposition ou après une courte période de temps (quelques minutes, heures ou jours) (**Bekhti, 2019**). Ce type de toxicité est le résultat des utilisations accidentelles (accidents domestiques), Des empoisonnements volontaires souvent sévères ou des mauvais usages des pesticides (**De Jaegaer, 2012**). L'empoisonnement aigu aux pesticides figure parmi les problèmes de santé publique dans le monde et dans une moindre proportion dans les pays industrialisé (**Calvert et al., 2008**). Une toxicité aiguë est connue, mais impliquée seulement dans un faible pourcentage des maladies professionnelles et des accidents domestiques (**Payán-Rentería et al., 2012**).

Les principaux effets résultant d'une exposition aiguë sont représentés par : des effets neurologiques, des troubles hépatiques, des lésions cutanées et des brûlures chimiques oculaires (**Cherin et al., 2012**).

##### V.2 La toxicité chronique

La toxicité chronique se manifeste sur le long terme par l'absorption répétée de substances (article : les pesticides toxicités, résidus et analyse) faiblement dosées, (**Bougeutof et Djaballah, 2016**). Dont les effets nocifs n'apparaissent qu'après quelques mois à quelques années voire dizaines d'années plus tard (**Batsch, 2011**). Ce type de toxicité peut être la cause de nombreuses maladies graves comme des cancers, de l'asthme, de l'infertilité des

malformations ou encore des troubles neurologiques (Alzheimer, Parkinson, autisme) (**El Mrabet, 2008**).

### V.2.1 Cancérogène

Des études épidémiologiques, ont prouvé que l'exposition chronique à certains pesticides pouvait entraîner le risque de développer certains cancer, comme le cancer de poumon, du foie et de l'estomac, les sarcomes des tissus mous, les lymphocytes non hodgkiniens, la maladie de hodgkin et la leucémie, ce qui a également souligné par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et l'Agence des étas unis de protection de l'environnement (U.S.EPA) en classant et considérant de nombreux type de pesticides comme cancérogènes et mutagènes pour l'homme (**Giroux, 2004**).

### V.2.2 Les effets neurologiques

L'exposition à certains pesticides est capable de produire des effets neurologiques aiguë ou subaiguë et c'est ce que l'on retrouve chez les insecticides organophosphorés, qui provoquent des paralysies ascendantes, ainsi que pour les organochlorés ou le fipronil qui entraînent entre autre des convulsions, Nous constatons également que les mauvaises performances intellectuelles et les troubles de l'humeur et de la personnalité sont causé par l'exposition répétée aux insecticides anticholinestérasiques ( organophosphorés). Les effets chroniques sont plus difficiles à lier à l'utilisation de pesticides, mais un risque accru de maladie de Parkinson à été signalé dans de nombreux cas. Les études menées auprès d'agriculteurs sont plus généralement menées auprès de populations exposées professionnellement aux pesticides (**Batsch, 2011**).

### V.2.3 Effets dermatologiques

Certains pesticides peuvent provoquer des effets cutanés tels que des dermatites de contact. La présence de ces pesticides à la surface de la peau la fait réagir avec la lumière, entraînant des infections cutanées aiguës ou chroniques caractérisées par l'apparition de démangeaisons, de rongeurs et de lésions cutanées qui ont l'apparence d'un coup de soleil sévères. Ce type de réaction est principalement provoqué par l'activation d'un agent chimique, physique ou biologique par les rayons ultraviolets (**Samuel et St-Laurent, 2001**).

### V.2.4 Pathologies respiratoires

Des études scientifiques ont prouvé que l'exposition chronique aux pesticides peut causer de graves dommages au système respiratoire, comme L'asthme et La Bronchite (**Salameh et al., 2006**). Des symptômes d'infection respiratoire, tels que la toux, les mucosités et la respiration sifflante, ont été observé chez les agriculteurs qui utilisent des pesticides, en particulier ceux qui inhibent le cholinestérase (**Mokhtari, 2011**).

#### **V.2.5 Immuno toxicité**

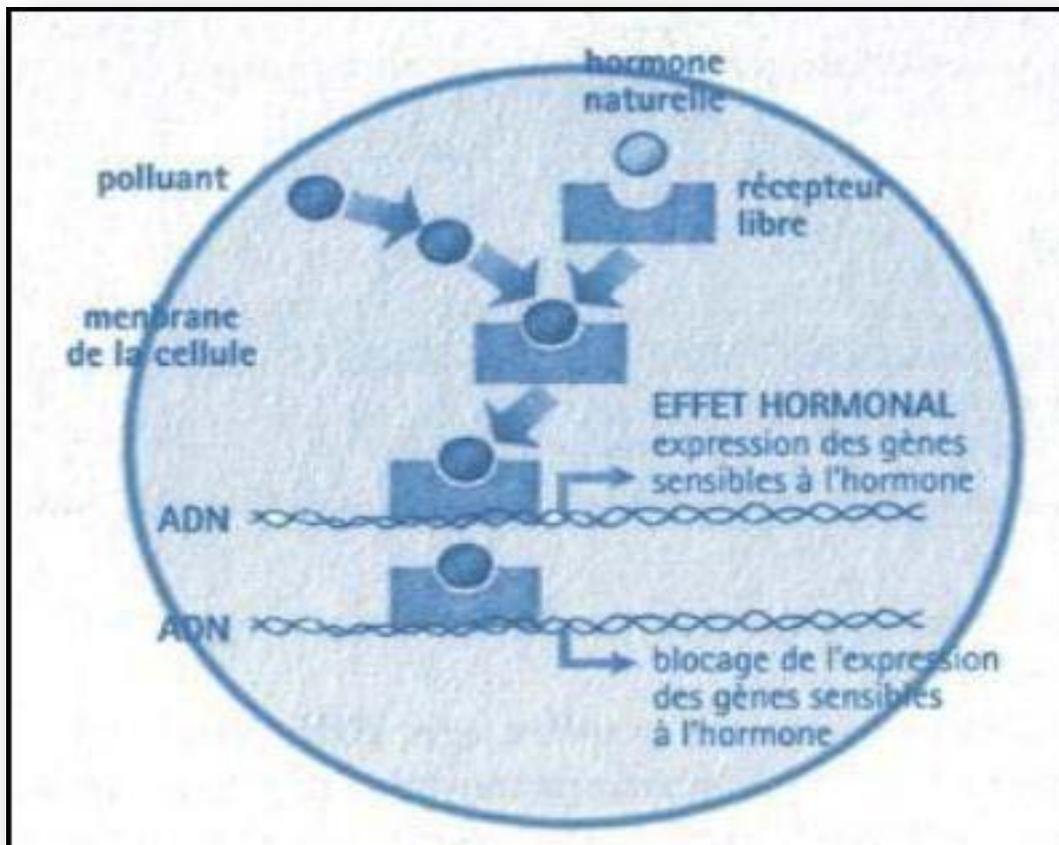
La pénétration des pesticides dans le corps humaine peut modifier la fonction immunitaire, car ils sont considérés comme des composés immuns toxiques. Ce changement entraîne plusieurs effets secondaires sur l'hôte tels que l'hypersensibilité et les maladies auto-immunes dues à une stimulation immunitaire inappropriée. L'exposition aux pesticides peut conduire à une diminution de l'immunocompétence (immuno suppression) qui justifie la désinfection répétée, sévère ou prolongée ainsi qu'au développement d'un cancer (**Amiour, 2017**).

#### **V.2.6 Hépatotoxicité**

Les résidus de pesticides présent dans nos aliments peuvent provoquer des troubles chroniques des tissus hépatiques, puisqu'ils sont métabolisés ici. Parfois, ce sont les métabolites des pesticides qui provoquent des dommages graves au parenchyme hépatique, et non pas les pesticides eux-mêmes. La cirrhose hépatique résultant des troubles chroniques des tissus, causées par les pesticides ne s'arrêtent jamais même après avoir éliminé la cause principale (**Chauhan et Singhal, 2006**).

#### **V.2.7 Perturbation du système endocrinien**

La perturbation du système hormonal ou endocrinien par les pesticides provoque un déséquilibre physiologique entraînant des problèmes sanitaires chez l'homme tels que l'obésité, le diabète et la décalcification des os. Les pesticides sont considérés comme des régulateurs endocriniens, et c'est ce qui les a fait accompagner le développement du cancer du sein, La réduction de la fertilité mâle, les dommages aux glandes thyroïde et pituitaire, La diminution du système immunitaire et les problèmes liés au comportement (**Samuel et St-Laurent, 2001**).



**Figure 7** : Effets des pesticides sur le système endocrinien (SAADANE, 2018).

### V.2.8 Effets sur la reproduction

La spermatogénèse peut être affectée par les pesticides, qui altèrent les Hormones et provoquent des effets génotoxiques, les avortements spontanés, un faible poids et une petite taille aux naissances et la morte du fœtus ou du nouveau né, traduit les anomalies congénitales induit par les pesticides (Toppari *et al.*, 1996).

### V.2.9 Pesticides et lait maternel

En 1969, Curley et kimbrough ont prouvé que le lait humain contient des pesticides, et cela a ensuite été étudié par Luquet, Goursaud et Casalis en France en 1974 où cette étude a été basée sur la recherche de pesticide dans le lait provenant de Lactarium au niveau de Pool, Ils en concluent à la contamination moyenne du lait maternel élevée surtout en DDT et en ses métabolites. Dans une autre étude (2002 -2006), 423 échantillons de lait maternel ont

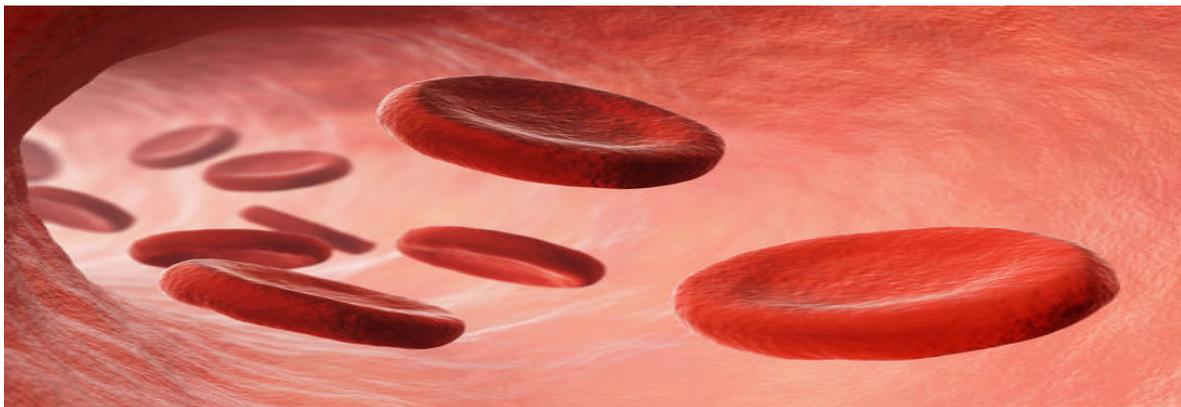
été collectés auprès de six comités représentant le sud, le centre et le nord de la Norvège dans lesquels la présence des OCP a été détectée à son niveau (**Polder *et al.*, 2009**).

#### **IV. Catégories de risque**

Pour évaluer les risques liés aux pesticides, le niveau d'exposition et les risques qui surviennent lors de la préparation sont pris en compte. Trois grandes catégories sont évaluées à chaque utilisation du pesticide.

- Les risques pour les travailleurs (utilisateurs), les résidents et les passants.
- Les risques aigus et chroniques pour les consommateurs.
- Les risques pour l'environnement, Les organismes terrestres et aquatiques (**Robineau et Mercier, 2012**).

## **CHAPITRE II: Le Tissu Sanguin**



### I. Généralité sur le tissu sanguin

Le sang est un liquide essentiel à la vie, représentant environ 8% du poids d'individu. Il est hautement symbolique dans de nombreuses cultures (**Veeramachaneni et al., 1999**). C'est le médiateur vital entre l'environnement extérieur desséchant et notre corps humide. Il transporte des milliers de cellules et de matériaux nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Le sang circule dans les artères et les veines du corps pour transporter l'oxygène des poumons vers les différentes parties du corps.

Nous appelons le sang artériel car il circule dans les artères responsables de nourrir les organes, tandis que le sang veineux est responsable de l'acheminement des déchets des organes (**Bacha et Bacha, 2012 ; Gautrand, 2003**).

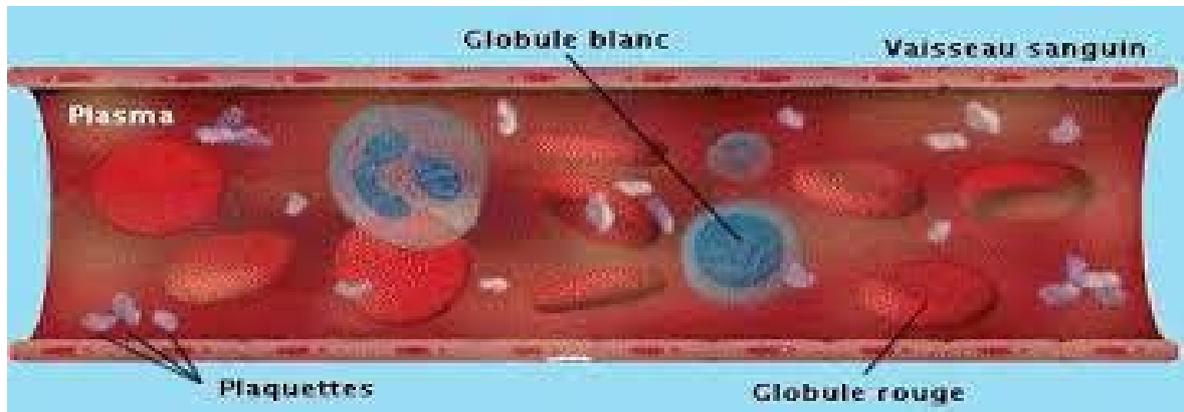
Ce tissu est constitué d'éléments solides (Globules rouges, Globules blancs et plaquette) disséminé dans un fluide (plasma) l'ensemble est transporté dans les vaisseaux sanguins partiellement visqueux (5 fois viscosité de l'eau), il possède une densité de 1,05 (**Benallal, 2016**). Plusieurs facteurs affectant les valeurs normales du sang à savoir le sexe, l'âge, l'alimentation, l'activité physique ou le cycle nyctéméral. La proportion de distribution sanguine dans le corps humain varie selon l'état de la personne, par exemple dans le cas de repos, on constate que 10 à 15 % du volume sanguin se trouve dans les artères, 5 à 6 % dans les vaisseaux capillaires, 60 à 70% dans les veines, 10 à 20% dans la petite circulation sanguin et 8 à 10% dans le cœur (**Duncan et Parasse, 1986**).

### II. Composition du sang

Le sang, un tissu conjonctif, particulier et complexe composé de plusieurs cellules (éléments figurés) représentant 45% du volume sanguin total, mise en suspension dans une matrice extracellulaire fluide (plasma) qui représente environ 55% du sang totale (**Veeramachaneni et al., 1999**).

Le sang contient trois types de cellules qui circulent dans le réseau des vaisseaux sanguins, chacun jouant son propre rôle. Les globules rouges sont responsables du transport des gaz entre les tissus et les poumons, tandis que les globules blancs jouent un rôle central dans la réponse immunitaire. Les plaquettes participent à la réponse inflammatoire, elles protègent en outre l'endothélium vasculaire et participent au phénomène de l'hémostase et de la coagulation (**Corbernad, 1998**), Contrairement aux autres cellules du corps les

cellules sanguines se renouvellent constamment et continuellement par le processus hématopoïétique (Geay, 1995).



**Figure 8** : Aspects morphologiques des cellules sanguines (Benallal, 2016)

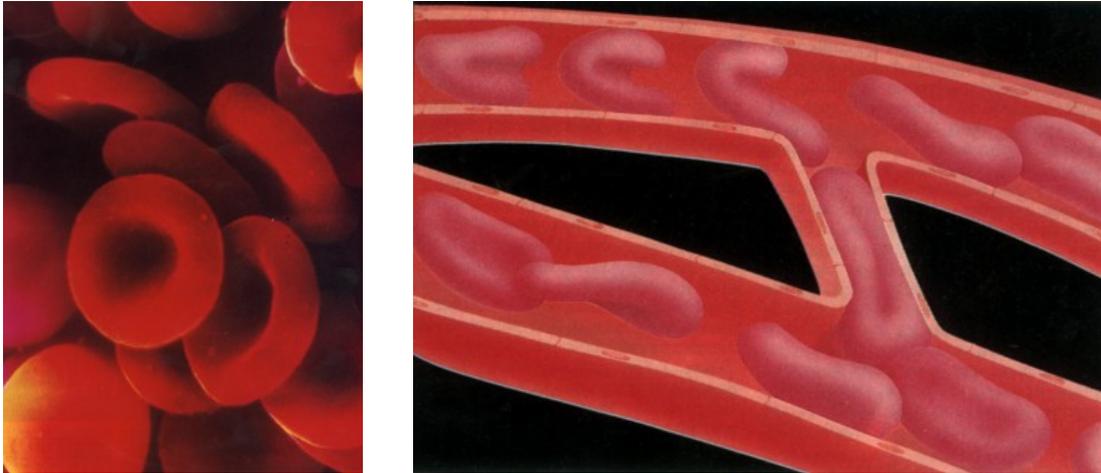
### II.1 Les globules rouges

L'érythrocyte, une cellule dépourvue du noyau (anucléée), sous forme de disque biconcave en son centre (Hasegawa et Furuhashi, 1998). Cette forme cellulaire soutient les propriétés mécaniques des globules rouges nécessaires au mouvement dans les capillaires (élasticité), améliorer leur résistance de la cellule aux forces de cisaillement qui s'y opposer dans les grandes vaisseaux (Pla, 2000), Dans le globule rouge on trouve 25% de molécules d'hémoglobine et 5% de composants minéraux et organique à l'état ionisé (protéinates, potassium) (Fung *et al.*, 1981). Le liquide interne, riche en hémoglobine, contenu dans le globule rouge, leur rôle est de transporter l'oxygène des alvéoles pulmonaires vers les tissus et le gaz carbonique des tissus vers les alvéoles pulmonaires.

La concentration d'hémoglobine affecte la viscosité cellulaire (Bull *et al.*, 1995). Les hématies sont synthétisées dans la moelle osseuse (Sultan *et al.*, 1987). Lorsque les globules rouges naissent dans la moelle osseuse, Celle-ci porte le noyau, mais au bout de 5 à 7 jours elle perd le noyau et passe alors directement dans la circulation générale.

Ces cellules sanguines vivent 120 jours après cette période, ils sont chassés par le foie, la moelle osseuse et la rate pour être détruites par les macrophages. La destruction des globules rouges aboutit à des éléments simples, qui sont utilisées immédiatement par la moelle osseuse. Le fer contenu dans l'hémoglobine après la distribution est recyclé. Le reste de

l'hème sera utilisé dans la production des pigments biliaires dans la foi (Canfield, 1998 ; Bacha et Bacha, 2012).



**Figure 9** : Image de globules rouges humains par microscopie électronique et dessin de globules rouges dans un capillaire (Delaunay et Boivin, 1990).

## II.2 Les globules blancs

Les globules blancs ou les leucocytes sont des cellules sanguines, qui défendent les organes contre tout corps étrangers externes ou internes, il est considéré comme l'une des cellules nécessaires et fondamentales du système immunitaire, car il assure la sécurité du corps (Norbert et Renée, 1995). Les leucocytes qui participent dans les réactions immunitaires sont les polynucléaires (les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles) et les mononucléaires (les monocytes, les lymphocytes et les granulocytes) (Veeramachaneni *et al.*, 1999).

- **Les polynucléaires neutrophiles (PNN)** ce type de cellule participe à la défense antibactérienne non spécifique. Ces cellules éliminent les corps étrangers, en fonction de leurs caractéristiques telles que le déplacement (chimiotactisme) ; l'englobement (phagocytose) ou en fonction des propriétés d'extinction de la vie bactérienne.

- **Les polynucléaires éosinophiles (PNEo)** ce type de polynucléaires à une structure similaire à celle des PNN, se distingue par sa propre granulation différente, son rôle immunitaire est la défense antiparasitaire.
- **Les polynucléaires basophiles (PNB)** ce sont des cellules dont la structure est comparable à celle d'un polynucléaire neutrophile, ayant leur propre granulation qui est différente, jouant un rôle dans l'hypersensibilité immédiate et la lutte antiparasitaire, leur fonction est soutenu par leur contenu.
- **Les Monocytes (Mono)** une fois que ces cellules sont à l'intérieur des vaisseaux sanguins, elles sont transférés directement à plusieurs tissus (moelle osseuse, rate, ganglions, tissus conjonctifs, tissus sous-cutanés, poumons, séreuses), où elles se développent et se transforment en histiocytes, ostéoclastes ou macrophages (**Delabesse et al., 2010**).

### II.3 Les plaquettes (Thrombocytes) (Pq)

Les plaquettes sont l'un des plus petits éléments de la composition du sang, L'observation au microscope électronique montre que les plaquettes sont constituées de trois régions : La membrane plasmique, le cytosquelette et les diverses organites qui composent le centre interne de la cellule (**Blache, 1992 ; George, 2000**).

## III. Composition du globule rouge

La structure du globule rouge se décompose schématiquement en trois éléments, la membrane, les enzymes et l'hémoglobine (**Gaucher, 2007**).

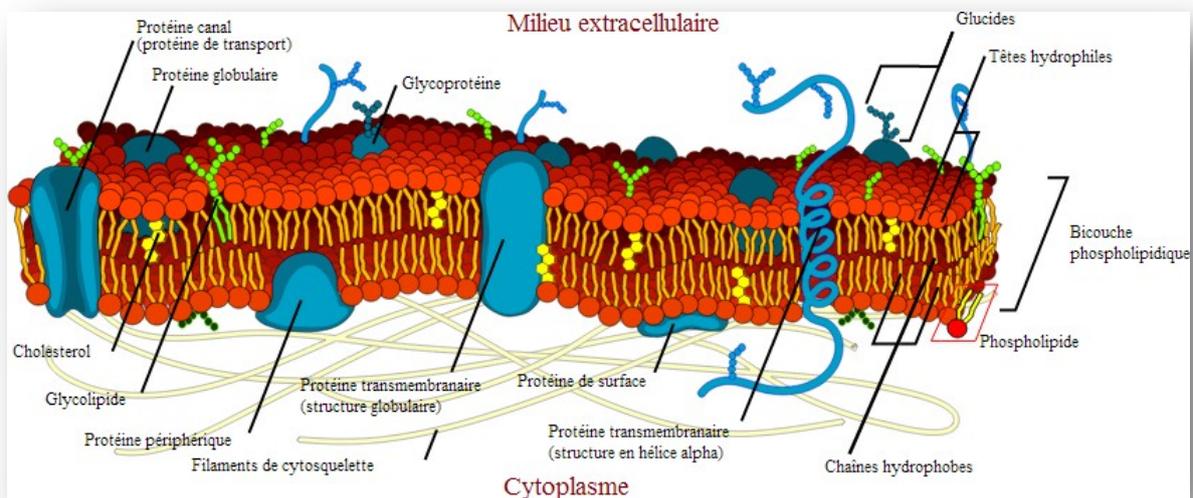
### III.1 La membrane érythrocytaire

La membrane érythrocytaire est composée de trois éléments, représentés par une bicouche spectrine (**Lenormand et al., 2001 ; Bennett et Gilligan, 1993**), est une membrane biologique (**Fung et al., 1981**) Formé d'une :

- Une bicouche lipidique incrustée de protéine
- Un réseau protéique tapissant la face interne de la bicouche, squelette membranaire, squelette érythrocytaire.
- Une Projection de glucides et de protéines externes à certaine distance au-delà de la surface cellulaire. (**Delaunay, 1998**).

Cette membrane garantit de nombreuses caractéristiques, dont les antigènes qui sont présentes au niveau de la membrane pour déterminer le groupe sanguin (**Fung et al., 1981**). La

membrane érythrocytaire, représentée par le modèle de Singer et Nicolson, est une membrane de nature fluide, composée de 35% à 45% de lipides, 40% à 55% de protéines et 10% de carbohydrates, qui sont souvent lié aux protéines (**Singer et Nicolson, 1972**) La stabilité de la structure moléculaire de la membrane érythrocytaire est liée aux principes de la Thermodynamiques. La dispersion et l'arrangement des molécules dans la membrane entraînent un ensemble d'interactions qui surviennent entre les molécules hydrophiles et hydrophobes. Les groupements hydrophiles polaires des lipides et des protéines sont en contact direct avec le milieu aqueux, tandis que les groupements hydrophobes se repoussent et s'éloignent de la phase aqueuse) (**Goudemand et Salmon, 1980**). La membrane des globules rouges, comme les autres membranes biologiques est caractérisée par une asymétrie lipidique (**McConnell et Kornberg, 1971**).



**Figure 10 :** Composition de la membrane cytoplasmique du globule rouge (**Cantat, 2012**). Schéma provenant de l'article Membrane (biologie) de Wikipédia

### ➤ La bicouche lipidique

Les lipides constituent une double couche en forme de trame, d'une épaisseur allant de 7 à 9 nanomètre. Cette couche est pénétrée par des protéines de taille et de forme différentes. Cette bicouche lipidique peut être décrite comme une matrice dynamique fluide qui fait flotter et se déplacer automatiquement les protéines situées à son niveau sans avoir besoin d'énergie) (**Goudemand et Salmon, 1980**).

La bicouche lipidique constitue la partie moyenne de la membrane (**Liu et al., 1995**). Les phospholipides et le cholestérol représentent 95% des lipides totales, Les phospholipides sont classés en quatre types selon leur tête polaire :

- ✓ Les phosphatidyle cholines (Pch).
- ✓ Les phosphatidyles cholines (PE).
- ✓ Les phosphatidyles sérines (PS).
- ✓ Les sphingomyelines (SM).

Les 5% restants des lipides sont représentés par les glycosphingolipides, dont une partie provient du plasma et est absorbé secondairement à la surface de la membrane. Ce type de lipide porte des antigènes appartenant au groupe sanguin ABO, Li, et P. La double couche diffère par sa composition lipidique, nous constatons que la couche externe est dominée par le Pch et le SM, tandis que la couche interne est dominée par un type de lipide (aminophospholipide) y compris les PE et les PS. Les chaînes d'acides gras effectuent une diffusion latérale rapide et une rotation libre autour de l'axe longitudinal des molécules de phospholipides, avec la lente diffusion transversal (phénomène Flip Flop) (**McConnell et Kornberg, 1971**). Ce qui a motionné si dessus, peut s'expliquer comme suit en ce qui concerne la fluidité de la membrane, elle est liée à la concentration de cholestérol dans la membrane et en degré de saturation des chaînes aliphatiques, Température, pression et interactions impliquant les protéines membranaires (**Shechter, 1997**).

#### ➤ Les protéines membranaires

Les protéines membranaires déterminent la morphologie cellulaire, conduisent les processus et mécanismes de transfert, et participent à l'activité enzymatique.

- ✓ **Les protéines intrinsèques** il comprend également des protéines membranaires, interfèrent avec la couche lipidique et sont largement et sont largement intégrées dans les complexes membranaires.
- ✓ **Les protéines extrinsèques** sont des protéines situées sur la surface interne de la double couche lipidique, pour former le cytosquelette de la cellule (**Lodish et al., 1997**).

Les propriétés mécaniques de la stabilité et de la déformation des cellules sont illustrées par l'ensemble des interactions, qui surviennent entre les protéines du cytosquelette et celles qui

pénètrent dans la bicouche lipidique ou qui surviennent avec les lipides membranaires (**Pla, 2000**). Ces protéines membranaires se divisent en plusieurs types :

- Protéines qui jouent le rôle de récepteurs membranaires.
- Protéines qui forment des canaux permettant le passage des ions chlore et Bicarbonate.
- Protéines portant les fonctions antigéniques des globules rouges, pour déterminer le groupe sanguin (ABO, Rhésus, etc.....) (**Gaucher, 2007**).

La configuration en maille du réseau de protéines membranaires est responsable de la détermination de la forme des globules rouges (**Rahali, 2018**).

#### ▪ **Le squelette érythrocytaire**

Le squelette érythrocytaire est un revêtement qui tapisse la surface interne de la membrane, il est composé de protéines (**Gaucher, 2007**) essentiellement Spectrin, ankyrine, actine et glycophorine (**Rahali, 2018**), qui forment un réseau bidimensionnelle. La protéine Spectrine est le composant principal de ce réseau. Les molécules de spectrine sont interconnectées pour être attachées la membrane érythrocytaire par la protéine ankyrine et d'autre protéines importants (**Gaucher, 2007**). Le squelette du globule rouge est constitué de filaments de spectrine, qui se rassemble sous la forme d'un réseau grossièrement triangulaire. Les filaments de spectrine portent des nœuds constitués de complexe de jonction (**Mohandas et Evans, 1994 ; Bennett et Gilligan, 1993**). En ce qui concerne la structure de la spectrine, et en particulier la structure des filaments. Elle se caractérise par une élasticité, ce qui facilite la dynamique du globule rouge (**Lenormand et al., 2001 ; Lenormand et al., 2003**). Le squelette joue un rôle clé dans la structure du globule rouge, car nous constatons qu'il est responsable du maintenir la forme disque biconcave, qui est la condition de base pour la survie de la cellule (**Delabesse et al., 2010**). Le cytosquelette est le composé responsable des propriétés mécaniques des globules rouges (**Gaucher, 2007**).

L'ensemble de ces éléments forme la membrane des globules rouges qui entoure la solution d'hémoglobine (**Lenormand et al., 2001 ; Lenormand et al., 2003**).

### **III.2 Les enzymes érythrocytaires**

Les globules rouges n'ont pas besoin de beaucoup d'énergie, en raison de leur composition simple. Les enzymes érythrocytaires jouent un rôle clé dans l'exécution des fonctions vitales des globules rouges, elles constituent une source d'énergie nécessaire au maintien de

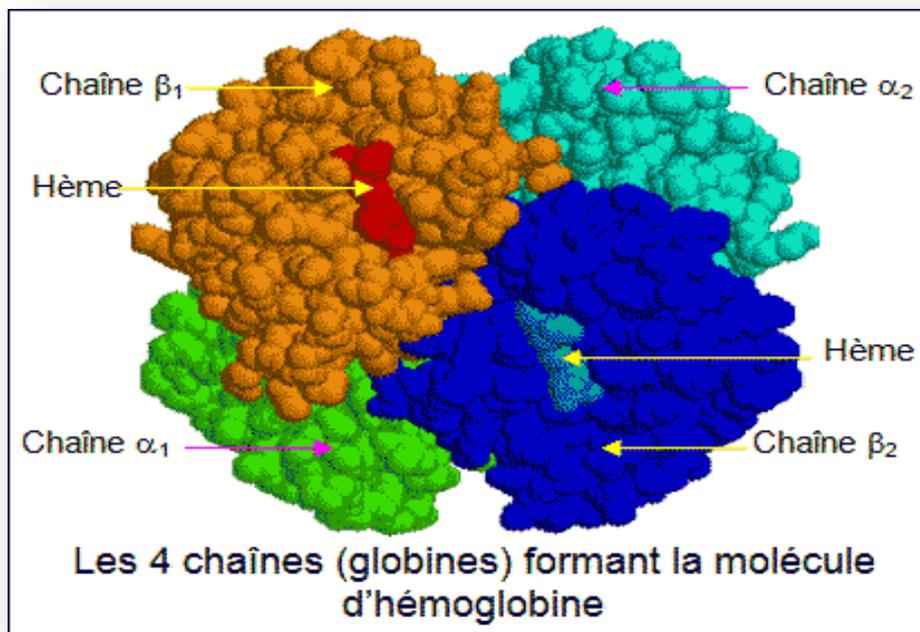
la forme biconcave (importante pour la déformabilité), elles sont également responsables des processus d'échange transmembranaire et la lutte contre les agents oxydants (Veeramachaneni *et al.*, 1999).

### III.3 L'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine partiellement complexe, présente à l'intérieur des globules rouges, une molécule dont la structure est liée aux gènes, représentée sous plusieurs types différents, on en trouve 96% chez l'adulte normal sous forme d'hémoglobine A (Aubry et Gauzère, 2012). L'hémoglobine est formé de quatre chaînes (sous unité) polypeptidique identique deux à deux, unies par des liaisons non covalentes, sous la forme d'un tétramère. (Deux sous unités ou globine alpha et deux sous unités ou globine non alpha), chaque sous unité lié un groupe prosthétique, l'hème constituée de protoporphyrine IX et d'atome de Fer divalent qui fixe l'oxygène (Beutler *et al.*, 2001).

#### III.1.3.1 Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est constituée de quatre fractions, de nature protéiques (Globine) et quatre groupements prosthétiques (l'hème) (Bernard *et al.*, 1976).



**Figure 11** : Structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine adulte (Beutler *et al.*, 2001).

### ➤ Structure de la globine

La globine est la partie protéique de l'hémoglobine, se compose de quatre chaînes peptidiques identiques deux à deux. La nature de la chaîne détermine le type d'hémoglobine humaine. Ainsi il existe deux types d'hémoglobine humaine A.

- ✓ L'hémoglobine A1 est composée de deux chaînes alpha et deux chaînes bêta ( $\alpha_2, \beta_2$ ).
- ✓ L'hémoglobine A2 est formée de deux chaînes alpha et deux chaînes delta ( $\alpha_2, \delta_2$ ) (**Aubry et Gauzère, 2012**).
- ✓ L'hémoglobine fœtale F est constituée deux chaînes alpha et deux chaînes gamma ( $\alpha_2, \gamma_2$ ) (**Bernard et al., 1976**).

### ➤ La structure de l'hème

L'hème, une molécule composé de quatre noyaux pyrole avec un atome d'azote au sommet. L'atome de Fer se lie au sommet azoté avec deux valences libre au centre des quatre noyaux pyrole. Les sommets azotés des noyaux pyroles réunis :

- Aux ponts méthène (-CH).
- A huit chaînes latérales méthyles (-CH<sub>3</sub>).
- A deux vinyls.
- A deux acides propioniques (**Bernard et al., 1976**).

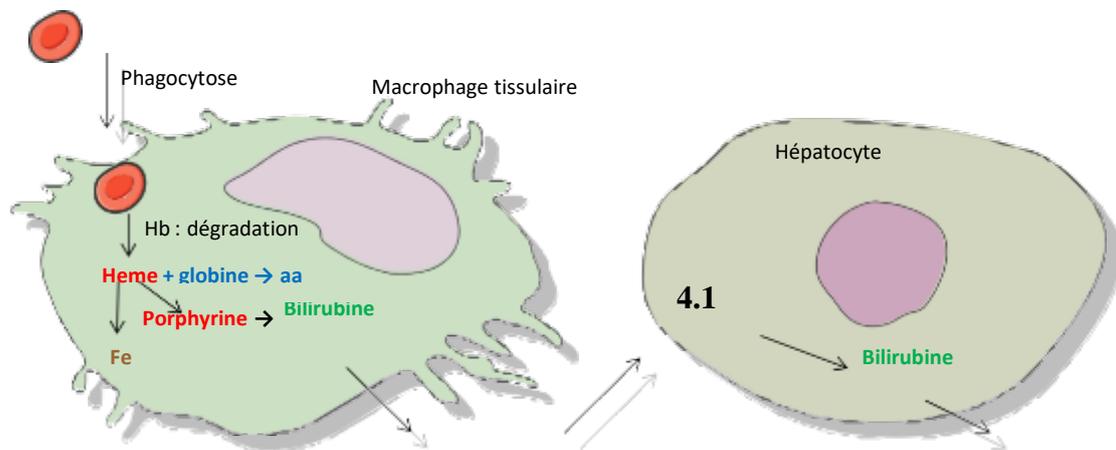
## IV. L'hémolyse physiologique

Les globules rouges après une durée moyenne de 120 jours, soumis à une hémolyse physiologique, la grande partie de ce phénomène se produit à l'intérieur des tissus (intra-tissulaire) et une petite partie (10% à 20%) à l'intérieur des vaisseaux sanguins (intra-vasculaire). Il s'agit d'un phénomène irréversible, dans lequel l'hémoglobine contenue dans le globule rouge est libérée dans le milieu extérieur, immédiatement remplacée par la moelle osseuse sans l'intervention d'aucune procédure clinique ou biologique. La perte physiologique quotidienne est estimée entre 1% et 2% de la masse globulaire totale (**Sébahoun, 2006**).

### IV.1 L'hémolyse intra-tissulaire

Chez les sujets normaux après 120 jours, les globules rouges deviennent des cellules âgées, entraînent des modifications biochimiques représentées par une diminution de la

composition enzymatique, ralentissement des taux de métabolisme, une perte de lipides membranaires, des phénomènes oxydatifs et des modifications physiologiques : hyperhydratation et/ou la tendance de la sphéricité par réduction de la surface de la membrane cellulaire. La déformation des globules rouges est inférieure à ce qu'elle était auparavant, ce qui entraîne une stagnation dans les capillaires. Ces cellules âgées sont phagocytées par les macrophages de la moelle osseuse, au moins 50% sont phagocytées et le reste d'hémolyse réparti dans l'organisme, en particulier dans la rate et le foie (Sébahoun, 2006).



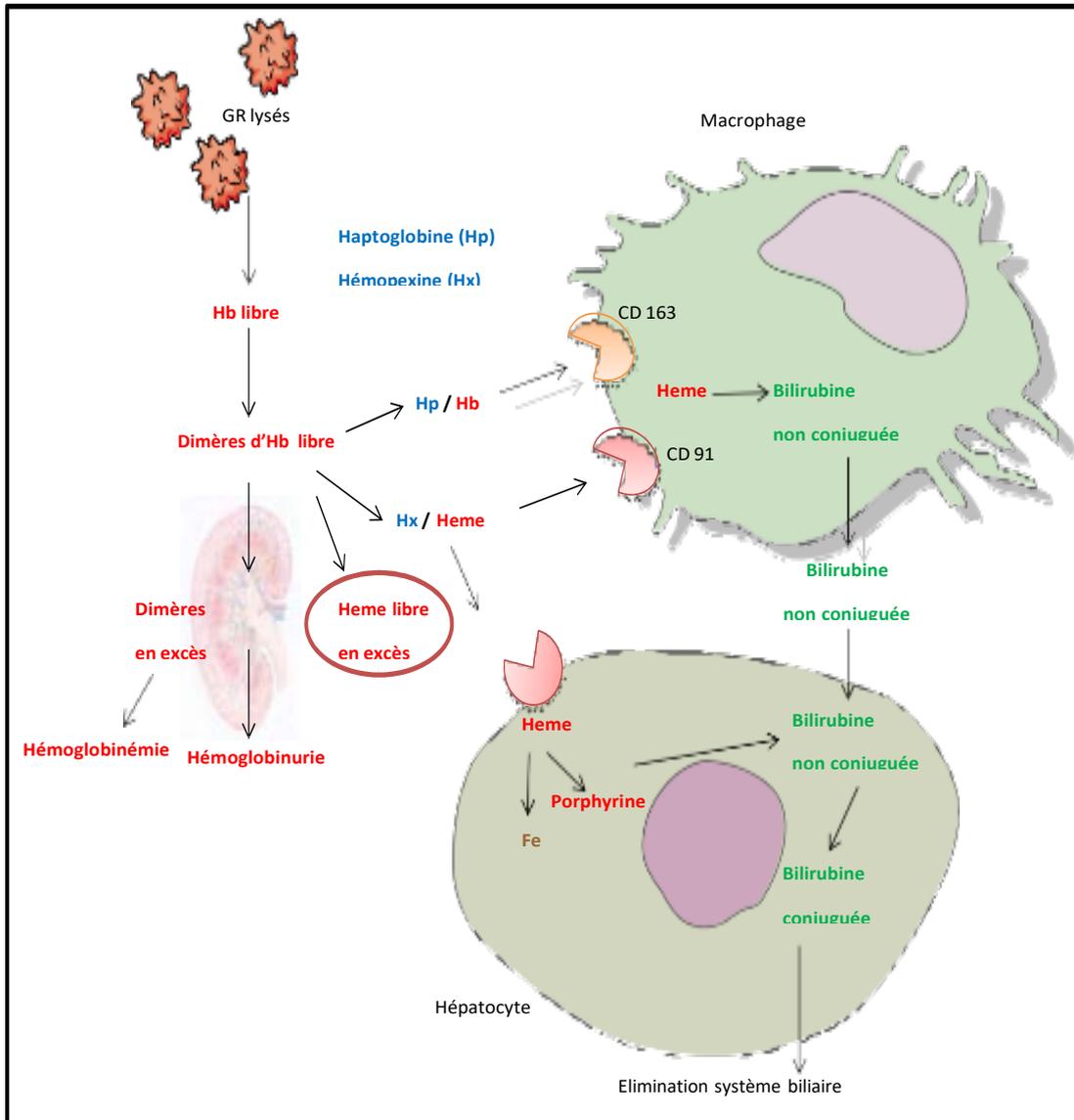
**Figure 12** : schéma représentative de l'hémolyse intra tissulaire (Sassa, 2004).

#### IV.2 L'hémolyse intra-vasculaire

Une faible partie d'hémolyse se produit dans les vaisseaux sanguins, dans ce cas l'hémoglobine est libérée dans le plasma. L'hémoglobine est détruite selon trois voies :

- ✓ L'hémoglobine peut se lier à l'haptoglobine, synthétisée par le foie, formant un complexe difficile à traverser le glomérule rénal.
- ✓ Dans le cas où l'hémoglobine reste en excès dans le plasma, elle va traverser le filtre glomérulaire où elle se dissocie en deux dimères, réabsorbés par les cellules du tubule rénal, qui la catabolisent et absorbe le minerai de Fer. Après que l'hémoglobine est auto-oxydée en méthémoglobine, qui se décompose en globine et hémine. L'hémine se lie à l'hémopexine éliminé par le foie pour former un complexe Hémine-hémopexine, et elle peut également se lier à l'albumine, mais

avec moins d'affinité par rapport à l'hémopexine. La destruction de l'hémoglobine se situe toujours au niveau des cellules épithéliales (du foie ou des reins), qui interviennent à la place des macrophages, qu'il s'agisse d'hémolyse intra-vasculaire ou intracellulaire (Sébahoun, 2006).



**Figure 13 :** Schéma représentant les étapes de l'hémolyse intra vasculaire (Garby et Noyes, 1959).

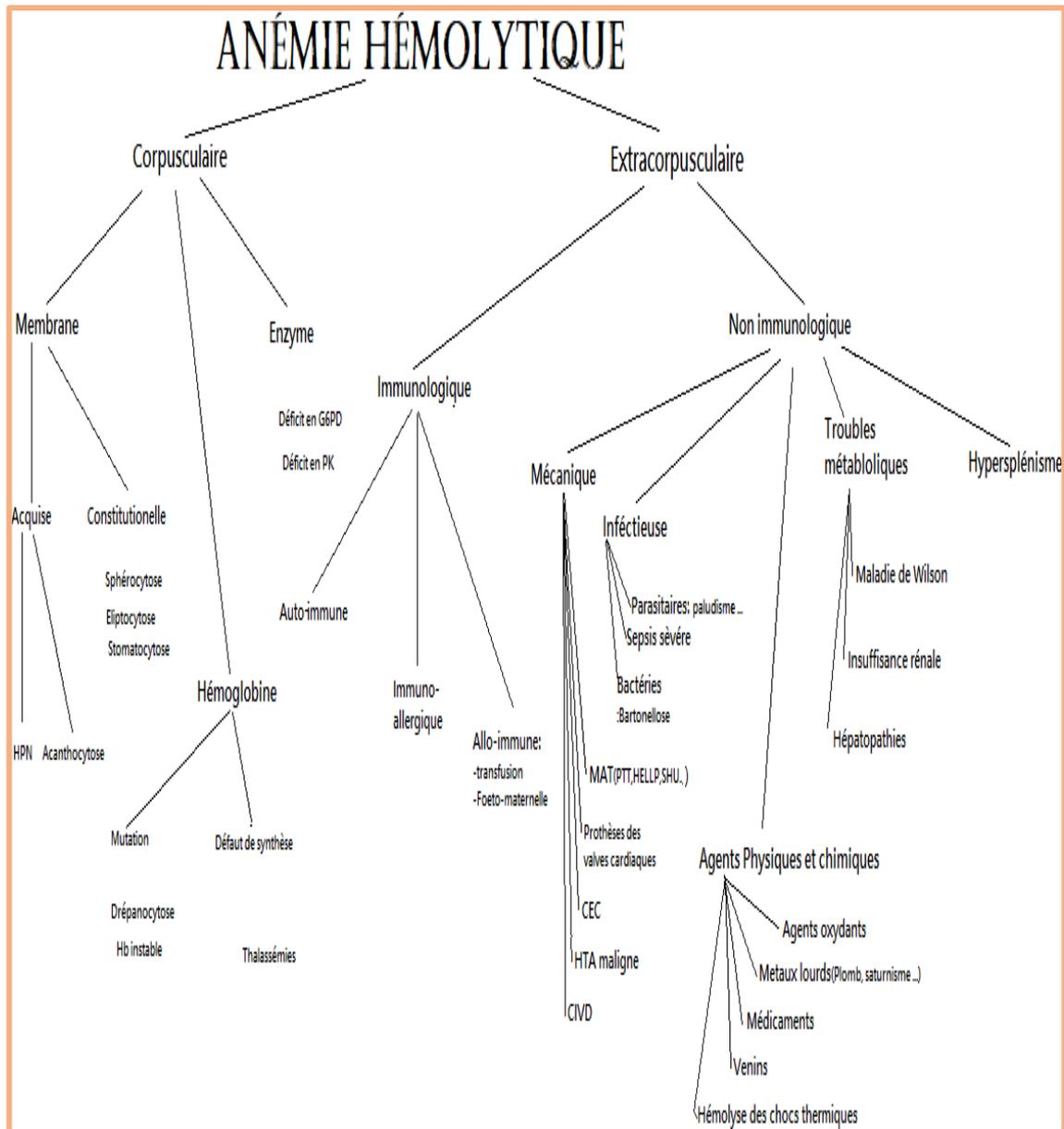
**V. L'hémolyse pathologique :**

Dans certains cas, les globules rouges sont démantelés avant leur temps physiologique et de manière exagérée, c'est ce qu'on appelle l'hémolyse pathologique, qui est responsable de la survenue d'une anémie hémolytique (**Levy et al., 2001**).

La flexibilité d'un érythrocyte normal est déterminée par un ensemble de facteurs qui sont : La bi-concavité du disque, la flexibilité membranaire et la fluidité du contenu hémoglobinique (**Levy et al., 2001**).

L'intégrité de ces facteurs dépend du métabolisme énergétique cellulaire et de son rôle dans les diverses fonctions : épuisement de la membrane, réduction de l'énergie et le maintien du rapport ATP/Ca<sup>2+</sup> approprié à la flexibilité du réseau de protéines contractiles formant le squelette sous-membranaire (**Levy et al., 2001**).

Toute modifications ou lésions dans un ou plusieurs de ces facteurs pouvant empêcher prématurément les globules rouges de passer à travers les interstices du filtre splénique, aboutissant à sa séquestration et sa destruction précoce. L'étiologie et la brutalité d'attaque de la membrane érythrocytaire peut déterminer le milieu où va se produire l'hémolyse pathologique, à l'intérieur ou à l'extérieur du vaisseau sanguin (**Levy et al., 2001**).



**Figure 14 :** Etiologies d’anémies hémolytiques (Prchal et Levi, 2010 ; Loustau *et al.*, 2011 ; Beris et Picard, 2015).

**V.1L’hémolyse extravasculaire:**

Elle se produit dans le système phagocytaire mononucléée, dans lequel le mécanisme de retrait des globules rouges est anormal, la phagocytose est

Importante, de sorte qu'elle empêche la libération significative d'hémoglobine libre directement dans la circulation sanguine.

La rate est le site privilégié grâce à sa capacité à détecter les modifications de la membrane et de la flexibilité des globules rouges en raison de sa structure anatomique particulière. En l'absence de rate ou si la membrane érythrocytaire se modifie de manière significative, le foie peut être le siège d'une hémolyse due aux ses sinusoides bordées de macrophages (Les cellules de Kupffer) (Gerard, 2006 ; Wullemin, 2017).

### V.2 L'hémolyse intra vasculaire

Elle se produit dans les vaisseaux sanguins où la libération d'hémoglobine directement dans la circulation sanguine est importante. L'hémoglobine se lie d'une manière spécifique avec l'haptoglobine plasmatique, ou non spécifique avec l'albumine.

En cas d'agression beaucoup plus rapide de la membrane érythrocytaire par des mécanismes qui peuvent être physiques, chimiques ou immunologiques, la quantité d'hémoglobine libérée dépassera la capacité à se lier à l'haptoglobine sérique. Dans ce cas, l'hémolyse peut s'accompagner l'hémoglobinémie, d'hémoglobinurie ou d'hémosidérinurie. Ici, l'hémoglobine libre dans le plasma devient toxique, traverse la barrière hémato-encéphalique et endommage gravement les noyaux gris centraux. Quant à l'atteinte rénale, elle n'est pas exceptionnelle mais nécessite une prise en charge adaptée (Francois, 2006).

## **Chapitre III : Matériel et méthodes**

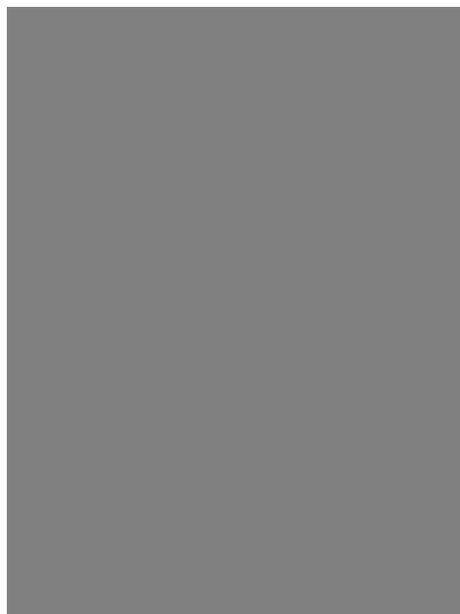
**I. Lieu et Objectif d'étude :**

Notre étude expérimentale a été réalisée au sein des laboratoires pédagogiques de biochimie, Faculté des Science de la Nature et de la vie et Science de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaïd de « Tlemcen ».

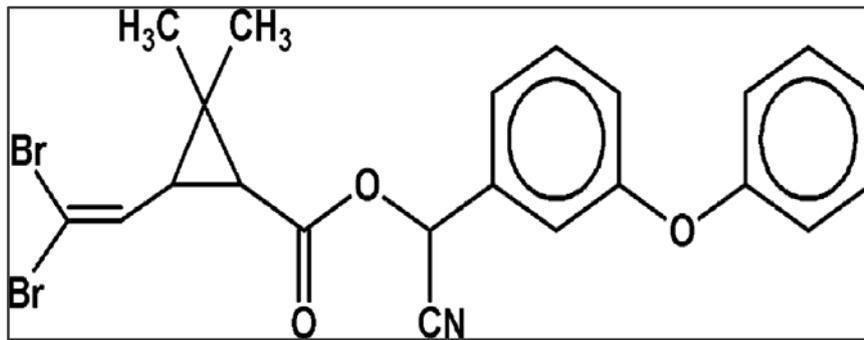
Cette étude biologique permet l'évaluation de la cytotoxicité de quatre pesticides utilisé en domestique [insecticide : STOPFOURMI, insecticide : AKIPOUX, insecticide aérosol : GRIGRI et raticide : Ramet (Pellets)] sur les globules rouges.

**II. Pesticide utilisé :****II.1 STOPFOURMI :**

ALPHYTHRINE 25 EC est un insecticide appartenant à la famille des pyréthrinoides de synthèse. Il agit sur un grand nombre d'insectes par contact et ingestion à des doses très faibles. ALPHYTHRINE 25 EC est caractérisée par un effet de choc important. Très efficace contre les insectes résistance aux ORGANO-PHOSPHORES et CARBAMATES. Il possède une persistance d'action de 4 semaines. Le produit utilisé à faibles doses est complètement biodégradable et ne risque pas de s'accumuler dans le temps. Dans le sol, sa mobilité est très faible.



**Figure 15 :** STOPFOURMI (photo originale)



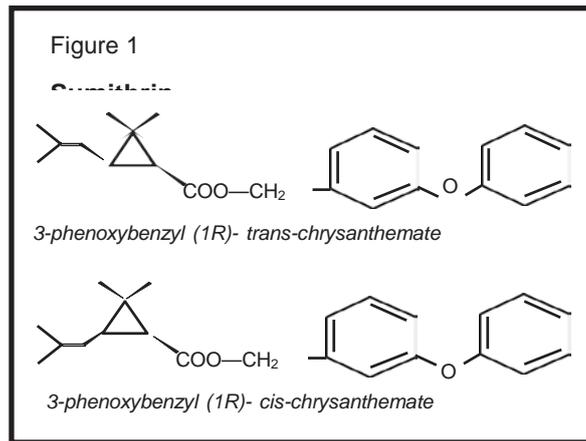
**Figure 16:** Structure chimique de Deltaméthrine (Michelangeli *et al.*, 1990).

## II.2. AKIPOUX :

Poudre pour désinfecter les vêtements et la literie et permet de traiter le problème de poux de cuir chevelu ne suffit pas, le sujet peut-être réinfecter au contact de vêtements, de coussin de drap ou les poux peuvent se déposer créant ainsi de nouveau foyer de contamination.



**Figure 17 :** AKIPOUX (photo originale)



**Figure 18** : structure chimique du d-phénothrine (sumithrine) (Cox, 2003).

### II.3. GRIGRI :

Il est appliqué par pulvérisation sur la zone à traiter ou dans l'atmosphère. Il est généralement plus efficace pour une utilisation topique que les traitements à grande échelle.



**Figure 19** : GRIGRI (photo originale)

### II.4. RAMET (Pellets) :

RAMET est un raticide prêt à l'emploi pour la lutte contre les rongeurs en hygiène publique et domestiques, il est très efficace dans la lutte contre les rats et les souris.



Figure 20 : RAMET (Pellets) (photo originale)

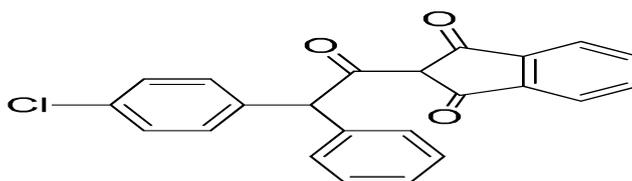


Figure 21: structure chimique du chlorophacinone (Hsu *et al.*, 2016).

### III. Technique et méthode

#### III.1. Le principe de l'effet hémolytique

Le principe de cette méthode repose sur la mesure de l'absorbance à 540nm de l'hémoglobine, contenue dans les surnageant, obtenus après centrifugation du milieu dans lequel les globules rouges ont été incubés. L'hémoglobine est libérée après éclatement des hématies (hémolyse).

#### III.2. Préparation du culot (la suspension érythrocytaire GRH)

- Prélèvement du sang dans un tube héparine à partir d'un donneur sain.
- Centrifugation à 3000 rpm durant 10min
- Séparation et élimination du plasma

- Lavage du culot (la suspension érythrocytaire (GRH) avec du (PBS) à Ph=7,4 (Répétition 3 fois)
- Ajout de 1 ml PBS



**Figure 22 :** la suspension érythrocytaire GRH (photo originale)

### III.3. Mesure de la fuite de l'hémoglobine

Les globules rouges sont suspendus dans le (PBS) à Ph=7,4 (1 ml sont mis en contact avec 9 ml de PBS). La suspension érythrocytaire est incubée à 37 ° C pendant 30 min avec différentes concentrations des extraits testés. Les tubes sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min. Le surnageant est utilisé pour suivre la fuite de l'hémoglobine intracellulaire par mesure de l'absorbance à une longueur d'onde de 540 nm. Pour le contrôle positif, l'hémolyse totale est obtenue par la mise en suspension des globules rouges avec l'eau distillée. La suspension avec l'eau physiologique est utilisée comme contrôle négatif (Lee, 2002).

#### III .3.1. Préparation de l'échantillon :

##### Pesticide 1 (STOPFOURMI):

- Peser 0,04g du pesticide poudre STOPFOURMI.
- Créer une solution en mélangeant 0,04g du pesticide avec 50 ml du PBS
- Dilution (une série de dilution 1/2)

##### Pesticide 2 (AKIPOUX) :

- Peser 0,04g du pesticide poudre AKIPOUX.

- Créer une solution en mélangeant 0,04g du pesticide avec 50 ml du PBS
- Dilution (une série de dilution ½)

**Pesticide 3 (GRIGRI) :**

- Pipeter 1ml du pesticide et l'ajuster avec 19ml du PBS (dilution ×20)
- Répéter la même étape pour le résultant (dilution ×40)
- Dilution (une série de dilution ½)

**Pesticide 4 (Ramet) :**

- Peser 0,12g du pesticide poudre Ramet.
- Créer une solution en mélangeant 0.12g du pesticide avec 50 ml du PBS
- Dilution (une série de dilution ½)

**III .3.2. Effet hémolytique :**

- Mettre dans tubes à hémolyse 0,4ml de la suspension GRH (10%) avec 1.6ml de l'extrait à différentes concentrations.
- Contrôle positif : 0,4ml de la suspension GRH avec 1,6ml de l'eau distillée
- Contrôle négatif : 0,4ml de la suspension GRH avec 1,6ml de l'eau physiologie
- Incuber les tubes à 37°C pendant 30 min
- Centrifuger les tubes à 3000 rpm pendant 10 min
- La lecture est réalisée à une longueur d'onde de 540nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible contre un blanc contenant de PBS
- Le pourcentage d'hémolyse a été calculé à partir de la formule suivante :

$$\% \text{ d'hémolyse} = (At / Ac) \times 100$$

Ac = Absorbance du control positif

At = Absorbance du test

Les résultats obtenus vont nous permettre de tracer des courbes de variation des pourcentages en fonction des concentrations, et à partir de ces graphes nous pouvons calculer la concentration efficace médiane CE<sub>50</sub> pour chaque pesticide.

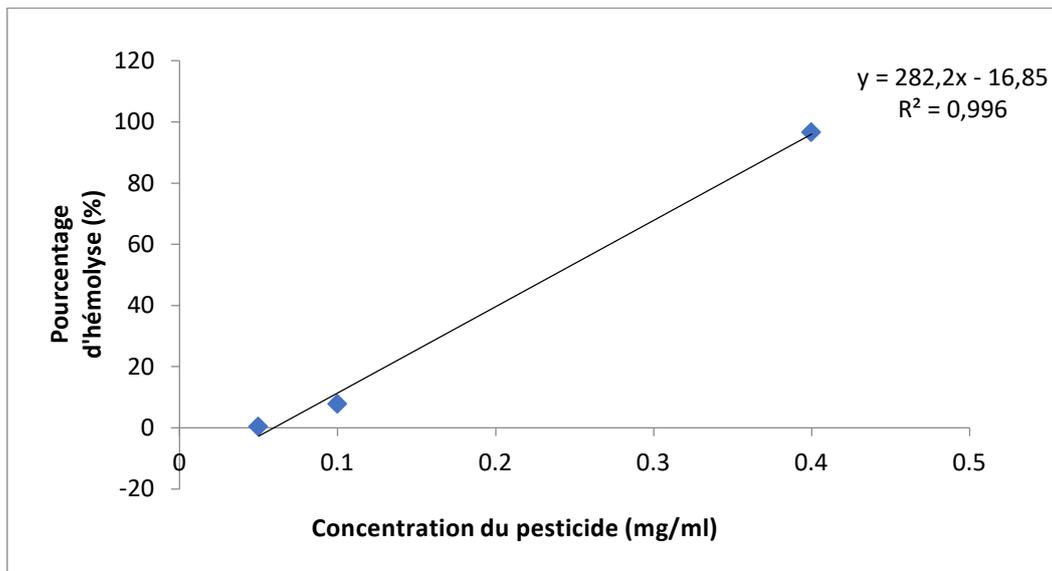
La CE50 (ou DE50) est la concentration (ou la dose) efficace pour produire 50 % de la réponse maximale et constitue un moyen pratique de comparer les puissances des molécules (Reviere et Papich, 2018).

# **Chapitre IV : résultats et interprétation**

### Résultats de l'effet hémolytique des quatre pesticides

Les érythrocytes, aussi appelé les hématies, ou plus communément les globules rouges, font partie des constituants figurés du sang. Ce sont l'une des cellules humaines les plus utilisées dans l'évaluation de la toxicité à cause de leur disponibilité, et la facilité de leur surveillance en libérant de l'hémoglobine lors de la lyse cellulaire (Situ & Bobek, 2000).

Le pouvoir hémolytique des quatre pesticides étudiés a été réalisé *in vitro* à différentes concentrations sur une suspension d'érythrocytes du sang humain. Le taux d'hémolyse de différentes concentrations est calculé en pourcentage et les résultats obtenus sont présentés dans les figures ci-dessous.



**Figure 23 :** Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide STOPFOURMI.

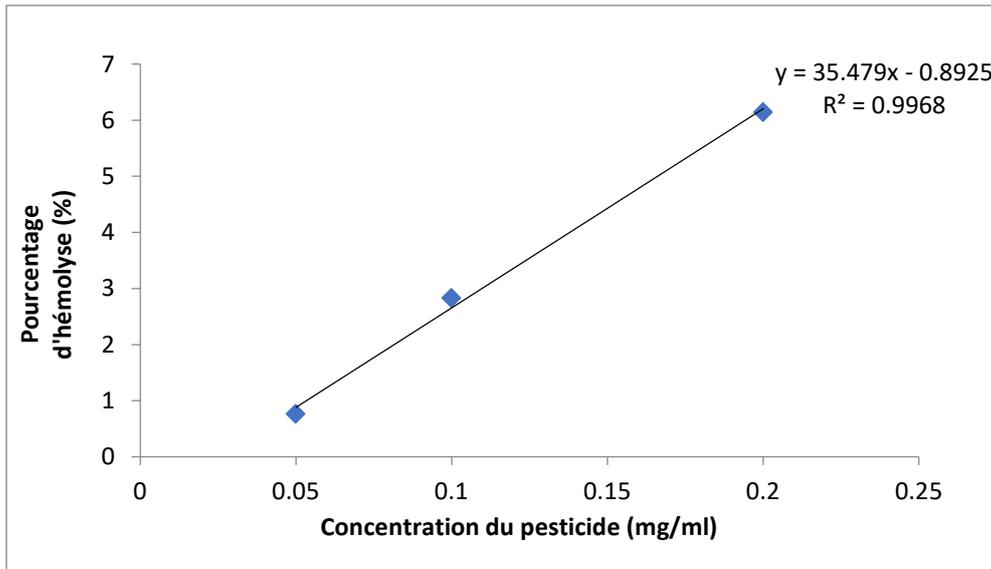


Figure 24: Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide AKIPOUX.

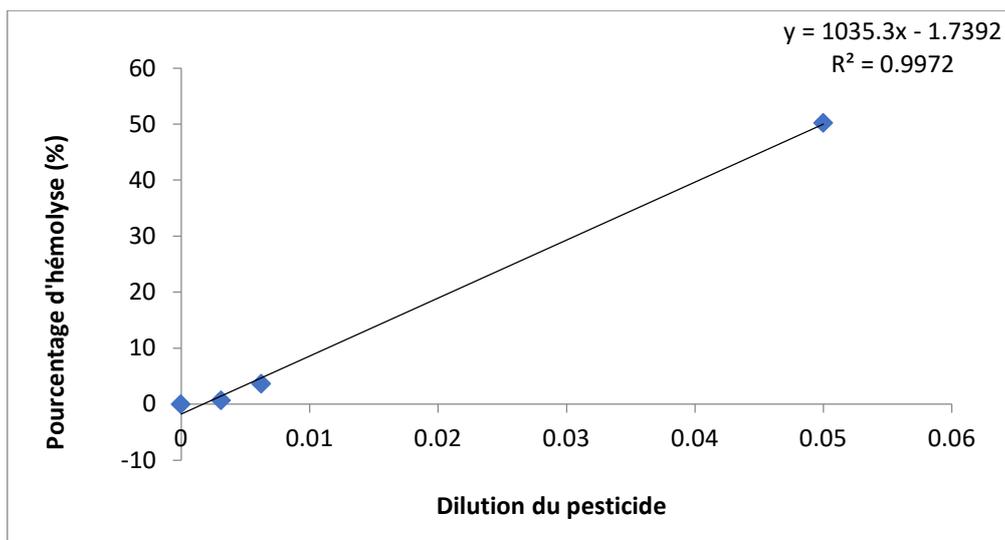
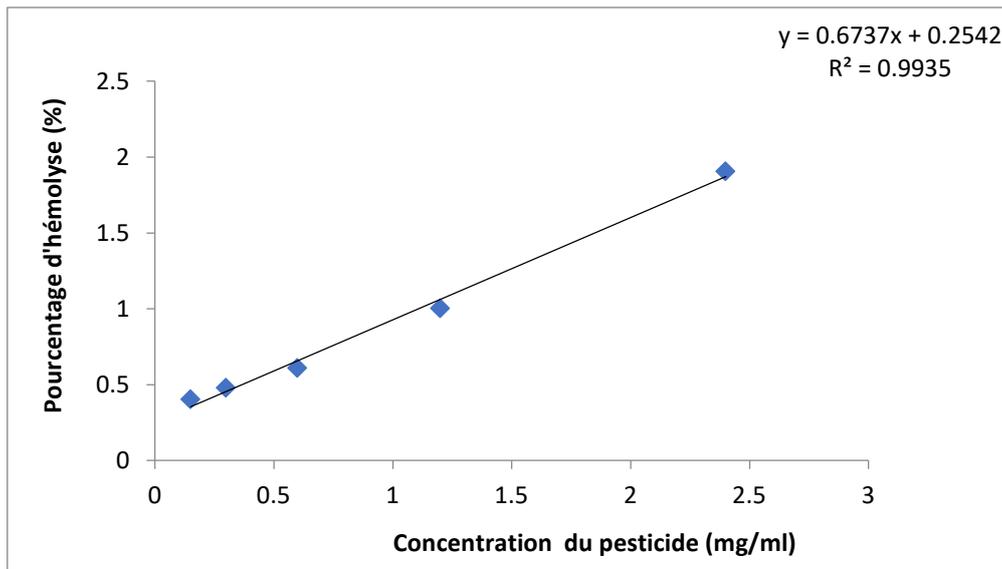


Figure 25: Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction des dilutions du pesticide GRIGRI



**Figure 26 :** Graphe représentant le pourcentage d'hémolyse en fonction de concentration du pesticide Ramet

Les résultats obtenus montrent que les quatre pesticides testés possèdent un pouvoir hémolytique. Les pourcentages d'effets hémolytiques sont directement proportionnels à l'augmentation des concentrations pour tous les pesticides testés. Les quatre graphes sont sous forme de ligne droite ce qui valide la relation proportionnelle entre les deux variables. Plus la concentration du pesticide est élevée, plus le pourcentage d'hémolyse est important. Pour le premier pesticide STOPFOURMI (figure 23), nous constatons que les valeurs de pourcentages varient entre 0,33 et 96,56% pour des concentrations entre 0,05 et 0,4 mg/ml. Pour le deuxième pesticide AKIPOUX (figure 24), on constate que les valeurs de pourcentages varient entre 0,76 et 6,14%, pour des concentrations de 0,05 et 2mg /ml; Pour le troisième pesticide GRIGRI (figure 25), on constate que les valeurs de pourcentages varient entre 0,67 et 50,21%, pour des concentrations de 0,003125 et 0,05mg /ml. Tandis que pour le quatrième pesticide nommé Ramet (figure 26), les valeurs de pourcentages varient entre 0,40 et 1,90%, pour des concentrations de 0,15 et 2,4 mg /ml.

Si nous prenons la même concentration pour les quatre graphes : 0,05 (mg/ml), nous notons que le pourcentage d'hémolyse du 1<sup>er</sup> pesticide égale à 0,33% ; pour le 2<sup>ème</sup> pesticide le pourcentage d'hémolyse égale à 0,77% ; pour le 3<sup>ème</sup> pesticide le pourcentage d'hémolyse égale à 50,21% alors qu'il égale à 0,29% pour le 4<sup>ème</sup> pesticide .

En comparant les pourcentages d'hémolyse des quatre pesticides, nous remarquons que la toxicité du 3<sup>ème</sup> pesticide GRIGRI est beaucoup plus supérieure que les trois autres pesticides ; plus l'hémolyse est élevée plus la toxicité est forte.

Pour mieux comparer entre la toxicité des quatre pesticides testés la concentration efficace médiane (CE50) est calculée et les résultats sont mentionnés dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Les résultats de CE50 des quatre pesticides

	Pesticide 1	Pesticide 2	Pesticide 3	Pesticide 4
CE50 (mg/ml)	0.23688	1.43478	0.04998	73.91679

Si nous observons la concentration efficace médiane (CE50) après l'avoir calculé nous remarquons que le CE<sub>50</sub> du pesticide 1 égale à 0.23688 mg/ml, le CE du pesticide 2 égale à 1.43478 mg/ml, le CE du pesticide 3 égale à 0.04998 mg/ml, cependant qu'il égale à 73.91679 mg/ml pour le pesticide 4. En comparant la concentration efficace médiane des quatre pesticides, nous constatons que celui du quatrième pesticide est beaucoup plus supérieure que celle des trois autres pesticides (73.91679 mg/ml > 1.43478 ; 0.23688 ; 0.04998 mg/ml). Plus le CE<sub>50</sub> est fort plus la toxicité est faible.

En se basant sur les données extraites du pourcentage d'hémolyse et de la concentration efficace médiane, nous pouvons conclure qu'il y a une énorme différence entre les quatre pesticides, le troisième pesticide (GRIGRI) est plus toxique que les trois autres (STOPFOURMI, AKIPOUX et Ramet).

# **Chapitre V : Discussion**

Les pesticides sont des polluants, omniprésents dans notre environnement et ont été trouvés dans des échantillons d'air, de sol, d'eau et de tissus humains et animaux dans le monde entier.

Un pesticide est toute substance ou un mélange de substance capable d'éliminer les agents pathogènes humains et animaux et les espèces végétales et animales nuisibles aux organismes vivants. Ces polluants couvrent une large gamme de composés y compris les insecticides (arthropodes), les fongicides (champignons), les rodenticides (rats), molluscicides (escargots) et autre (**Anwar, 1997**).

L'utilisation des pesticides dans le milieu domestique (biocides) est destinée à lutter contre les hôtes indésirables des établissements humains et de leurs occupants et à protéger les plantes d'intérieur, les animaux domestiques et les personnes (**Mandin et cicolella, 1999**).

Cependant, lorsqu'ils sont mal utilisés ou stockés, ces produits chimiques peuvent également être nocifs pour l'homme et entraîner des accidents graves, voire mortels. L'empoisonnement aux pesticides est un problème de santé publique dans de nombreux pays. Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé, le nombre annuel d'intoxications par pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs milliers de cas mortels (**Achour et al., 2011**).

Divers études ont montré que les pesticides sont cytotoxiques, neurotoxiques, embryotoxiques, tératogènes ou cancérigènes soit par génotoxicité directe, soit par d'autres moyens indirects (tels que le stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire, l'activation de récepteurs ou la formation de récepteurs) pour exercer leur action toxique (**Sanchez-peña et al., 2004**).

De nombreux rapports indiquent que la toxicité des formulations de pesticides dépend de leurs ingrédients actifs, des impuretés, des métabolites (**Duchnowicz et al., 2002 ; Szatkowska, 2012**) et des tensioactifs (**Martini et al., 2012 ; Pieniżek et al., 2004 ; Atkinson, 1985**). Les pesticides comme les médicaments et les autres composés toxiques, sont transportés par le sang d'un organisme vivant et pénètrent ainsi dans les globules rouges (**Chen et al., 2013 ; Mañas et al., 2009**). Les dommages aux globules rouges sont largement utilisés comme indicateur de la toxicité de nombreux xénobiotiques (**Pieniżek et al., 2004 ; Jose et al., 2003 ; Ska et al., 2001**).

Les modifications de la structure membranaire, lors de l'exposition à des substances exogènes peuvent induire diverses anomalies et libération de composants intracellulaires. La plus part des anomalies des hématies ont été dépistées après une exposition à des substances toxiques telles que les pesticides (**Farag et Alagawany, 2018**).

Par conséquent la libération extracellulaire d'hémoglobine (hémolyse), les changements morphologiques et la perturbation subséquente de l'intégrité de la membrane érythrocytaire peuvent être utilisées pour évaluer les effets cytotoxiques (**Podsiedlik et al., 2020**).

L'hémolyse des globules rouges entraîne la libération d'hémoglobine et d'autres composants internes dans le liquide environnant, qui peut être détecté visuellement par une teinte rose à rouge dans le sérum ou le plasma (**Lemery, 1998**).

L'objectif du travail actuel est d'étudier la cytotoxicité, envers les globules rouges, provoquée par quatre types de pesticides AKIPOUX, STOPEFOURMI, RAMET et GRIGRI, utilisée en domestique.

Cette toxicité peut être déterminée de plusieurs manières : L'étude de l'activité hémolytique par spectrophotométrie est la méthode que nous avons choisie.

STOPEFOURMI, un biocide composé d'une substance actif : la Deltaméthrine (DTM) est un insecticide pyréthroïde synthétique, utilisé dans le monde entier en agriculture et pour la lutte contre les ravageurs domestiques et la préservation des plantes, la lutte antivectorielle la protection des aliments (**Braguini et al., 2004**).

Des études ont été menées dans lesquelles les globules rouges humains ont été exposés à la deltaméthrine, pendant une période de quatre heures. Après cette période, il a été noté une augmentation du pourcentage d'hémolyse, de la méthémoglobine et du niveau de peroxydation lipidique, de plus il y avait une diminution significative des activités des enzymes antioxydantes et des ATPases liées à la membrane (**Hussain et al., 2018**).

Des études menées sur un groupe de rats, dont les globules rouges ont été exposés à deux pesticides différents chlorpyrifos et deltaméthrine, ont montré que cette co-exposition entraîne une augmentation de la fragilité des globules rouges en raison de l'augmentation d'oxydation lipidique dans les membranes érythrocytaires, ce qui peut augmenter sa vulnérabilité à la lyse et éventuellement de l'anémie (**Uchendu et al., 2014**).

**Ersilan *et al* (2007)** ont montré dans une étude que le traitement du sang d'oiseau avec du deltaméthrine entraînait une diminution de l'activité d'ALP, qui était la cause d'hémolyse et la peroxydation lipidique des érythrocytes (**Hamidipoor *et al.*, 2015**).

Des expériences ont montré une augmentation du taux d'hémolyse, de la méthémoglobine, du diène conjugué et des niveaux des peroxydes lipidiques ainsi que la réduction de la concentration d'oxyhémoglobine, le niveau du glutathion et l'activité des enzymes antioxydantes en des antioxydants non enzymatiques dans les érythrocytes humaines incubé à la deltaméthrine. En plus SDS – PAGE du modèle de protéine fantôme érythrocytaire a montré une altération des bandes protéiques à cause de l'empoisonnement à la deltaméthrine (**Mani *et al.*, 2014**).

Des études ont montré les effets qui sont associés à la toxicité du DTM, et il a été constaté que le DTM provoque des perturbations dans les interactions lipides-lipides et lipides-protéines et des modifications de la perméabilité membranaire, affecte l'activité des enzymes mitochondriales et perturbe les mécanismes de transport opérant au niveau membranaire (**Braguini *et al.*, 2004**).

Des expériences ont montré que la deltaméthrine peut inhiber l'activité de l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase dans les globules rouges humains, enzyme importante pour le métabolisme érythrocytaire (**Ersin *et al.*, 2015**).

Un groupe de rats Wistar mâles a reçu de deltaméthrine, par voie orale pendant 21 jours, les résultats ont montré que la deltaméthrine augmente notablement dans les niveaux d'enzymes hépatiques aspartate transaminase, alanine transaminase, phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, ainsi qu'une élévation accrue du marqueur de la peroxydation lipidique (TBARS). Les résultats des paramètres hématologiques ont montré que la présence de deltaméthrine entraîne une diminution significative du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du volume de cellules emballées, de l'hémoglobine corpusculaire moyenne et de la concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine. En revanche, ils ont remarqué une augmentation notable du nombre de globules blancs, du volume corpusculaire moyen et des neutrophiles polymorphes. La deltaméthrine induit des dommages hépatiques induits qu'ils ont également été mis en évidence par des études histopathologiques du foie (**Mani *et al.*, 2015**).

Le deuxième pesticides étudié AKIPOUX, est composée d'un principe actif le d-phénothrine qu'il appartient à la famille des pyréthriinoïdes se présente sous forme d'aérosol, appât ou fumigène, utilisé en domestique pour éliminer les insectes volants, rampants et les cafards (**Alix et al., 2006**).

Dans une étude menée sur un groupe de chiens à travers lesquels ils ont été nourris avec des aliments exposés à la d-phénothrine (sumithrine), pendant une période d'un an, ils ont constaté que cette exposition provoquait une anémie et une diminution du nombre de globules rouges et de la quantité d'hémoglobine (**Cox, 2003**).

La sumithine a également un effet sur les hormones, et plusieurs chercheurs ont découvert que la sumithrine peut être imitée par les hormones sexuelles, les œstrogènes dans l'une de ses activités biologiques. Plusieurs scientifiques ont également montré que ce pesticide a un effet sur les tissus humains en activant l'expression dans les cellules pS2 comme le fait l'œstrogène (**Go et al., 1999**). Elle empêche la liaison des androgènes et d'autres hormones sexuelles à leurs récepteurs naturels dans les tissus humains où elle se lie aux récepteurs membranaires des androgènes dans les cellules cutanées génitales (**Eil et Nisula, 1990**).

La Mt.Sinai School of Medicine a mené une étude dans laquelle une culture de cellules cancéreuses du sein a été utilisée où les médecins se sont inclinés sur l'expression du gène impliqué dans le développement du cancer du sein (la prolifération du tissu mammaire), et il a été constaté que l'exposition à la somathrine augmente l'expression de ce gène (**Kasat et al., 2002**).

La phénothrine a la capacité d'endommager l'ADN, selon la dose, dans les lymphocytes et les hépatocytes, et l'ADN oxydatif des deux types de cellules, et cela a été démontré par des études menées sur des lymphocytes dans le sang périphérique et des cellules hépatiques humaines (**Nagy et al., 2014**).

RAMET, le troisième pesticide qui nous a intéressés à étudier son effet hémolytique, se compose d'une substance active le chlorophacinone [2-(p-chlorophenyl)-phenylacetyl- 1,3-indandione], est un rodenticide antagoniste de la vitamine K (antivitamine K), présent dans de nombreuses formulations commerciales (**Murdoch, 1983 ; Chataigner et al., 1989**).

La chlorophacione provoque une hypocoagulation pendant une longue période chez l'Homme, après y avoir été exposée par ingestion (**Murdoch, 1983 ; Chataigner et al., 1989**).

L'intoxication des animaux par des anti-vitamines K utilisés comme rodenticides (le chlorophacinon et le diphacinon), se traduisant par des hémorragies importantes, des saignements massifs et une mauvaise coagulation sanguine. Les principaux signes cliniques sont des pertes de sang, telles que l'anémie, pâleur des muqueuses, faiblesse et tachycardie (**DuVall *et al.*, 1989 ; Murphy et Gerkin, 1989 ; Berny, 2007**).

L'anti vitamines K inhibe la réactivation de la vitamine K, après réaction de carboxylation de certains facteurs de coagulation (I, VII, IX et X), en interférant avec l'enzyme réductase vitamine K époxide. L'effet toxique de ces anticoagulants nécessite 2 à 12 jours (disparition des formes actives des facteurs de coagulation circulantes), Les symptômes cliniques de cette intoxication sont variés : anorexie, dépression, anémie, hypovolémie, boiterie, hématurie, toux, détresse respiratoire et mort subite en présence d'une hémorragie cérébrale, péricardique, abdominale ou thoracique (**Bellier et Cordonnier, 2010**).

GRIGRI, le dernier pesticides qu'on a étudié leur effet hémolytique, un insecticide aérosol utilisé en domicile pour tuer les cafards les fourmis et les autres insectes rampants, a une action total et instantanée, composé d'une matière active, solvant et un gaz propulseur.

Des enquêtes ont été menées, à travers lesquelles ils ont analysé la relation entre l'utilisation de pesticides par les mères, en particulier les pulvérisations d'insecticides à l'intérieur pendant la grossesse, et l'apparition d' hyperbilirubinémie néonatale ; il a été constaté que l'exposition des mères au spray insecticide provoque une hémolyse oxydative entraînant une hyperbilirubinémie (**Shibazaki *et al.*, 2021**).

Un jeune homme de vingt-quatre ans atteint de pancytopenie, d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et d'insuffisance médullaire réfractaire en raison d'une exposition inhabituelle à un spray insecticide (**Storb *et al.*, 1973**).

Un homme de 45 ans a ingéré par inadvertance un insecticide au lieu de son sirop contre la toux. Quelques instants plus tard, il a développé une forte fièvre avec des frissons. Il a eu de graves nausées et vomissements lorsqu'il a été administré à l'hôpital, et ses tests ont été effectués. Le bilan de laboratoire du patient a montré une image d'hémolyse aiguë, d'ictère, en plus d'altération de la fonction rénale (**Manzoor *et al.*, 2015**).

Un autre homme de 54 ans voulait se débarrasser des parasites sur son chien, alors il a utilisé un insecticide, mais il a négligé de le diluer avant de l'utiliser, et l'a pulvérisé sur son animal,

pensant que de cette façon il serait moins efficace, il met de la poudre insecticide sur son chien sans porter de gants. Au bout d'un moment, il a commencé à ressentir des douleurs abdominales. Plus tard, il a eu des nausées sévères, des frissons, des sueurs froides et une forte fièvre. Après avoir été transféré à l'hôpital, les analyses de laboratoire ont révélé un tableau d'hémolyse aiguë, d'ictère, de leucocytose et de déséquilibre de la fonction rénale (Wu et Deng, 2009).

Un autre cas décrit un infirmier de 34 ans, qui a pulvérisé des insecticides sur des champs de coton pendant cinq ans d'avril à juillet, ainsi que périodiquement autour des granges, où vivaient des vaches, des poulets et des cochons. L'exposition répétée aux insecticides pulvérisés a conduit la personne à développer une anémie hémolytique de type immunitaire (Muirhead *et al.*, 1959).

Les résultats du pourcentage d'hémolyse que nous avons obtenus dans le présent travail sont pertinents, étroitement et compatibles avec les résultats d'études antérieures, ce qui soutient et justifie que les quatre pesticides étudiés réellement ont un effet toxique cellulaire. Dans notre étude actuelle, nous avons constaté que l'insecticide aérosol GRIGRI est le plus toxique par rapport au reste des pesticides (STOPEFOURMI, RAMET et AKIPOUX). Cette différence dans le pourcentage d'hémolyse peut être due à la dose qui provoque la toxicité, car nous constatons qu'il ya des pesticides montrent leur effet toxique à faible concentrations, tandis que les autres nécessitent des concentrations plus élevées pour l'apparition de leur toxicité, ce qui pourrait également être la raison est la différence de composition chimique du pesticide, puis la différence de cible et de processus de toxicité et le mode d'exposition au pesticide.

En conclusion, le développement de produits afin d'améliorer la qualité de vie et d'apporter des solutions à de nombreux problèmes présente une exigence nécessaire et souhaitable et une exigence de base, Mais la question demeure est de savoir si tout ce dont nous bénéficions est toujours pour notre bénéfice ou a-t-il des symptômes qui refléteront notre vie saine et lui causeront de graves dommages à long terme. C'est ce à quoi nous assistons dans l'utilisation de pesticides domestiques laquelle parmi ses conséquences néfastes est son effet hémolytique dont nous avons parlé dans notre étude. C'est ce qui va nous pousser ainsi que tous les utilisateurs et les producteurs qui y sont exposés à chercher l'ensemble des solutions alternatives pour payer les dégâts et éviter son côté négatif et vivre avec elle confortablement. Le recours à l'utilisation de pesticides, dont la composition dépend davantage des matériaux naturels, l'utilisation de moyens et de systèmes mécaniques et des matériaux naturels

disponibles à la maison peuvent même élever des animaux qui nous aident à nous débarrasser du reste des animaux indésirables.

Enfin, nous ne pouvons pas oublier une question importante et obligatoire, qui est la sensibilisation du consommateur et de l'utilisateur sur la façon de traiter le pesticide et la manière de le conserver, en tenant compte des instructions qui accompagnent chaque produit.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

Cette étude visait à évaluer la capacité hémolytique de quatre pesticides ménagers. Un insecticide commercialisé sous le nom STOPFOURMI appartenant à la famille des pyrétrinoïdes de synthèse, un insecticide commercialisé sous le nom AKIPOUX appartenant à la famille des pyrétrinoïde de synthèse, un insecticide aérosol commercialisé sous le nom GRIGRI composé d'une matière active, solvant et gaz propulseur et un raticide de la famille des indandiones sous le nom de RAMET.

Les résultats obtenus montrent que les quatre pesticides possèdent un pouvoir hémolytique ce qui confirme leur toxicité et que l'insecticide aérosol GRIGRI est le plus toxique que les trois autres pesticides (STOPFOURMI, AKIPOUX et RAMET).

En conclusion, la toxicité des pesticides pour l'homme diffère d'un pesticide à l'autre en dépend de leur utilisation, leur organisme ciblé, ou leur matière active.

A l'issue des résultats obtenus dans cette étude, il est nécessaire de mener des recherches approfondies sur les détails de ces molécules pour éviter diverses formes d'empoisonnement ou les problèmes de santé associés à ces pesticides, sous lesquels les travaux sur ce sujet peuvent être complétés par des études plus mécanistes, et comme perspective on propose :

- Argumenter la période d'exposition aux pesticides afin d'étudier leur toxicité chronique.
- Etudier l'effet du pesticide sur le système reproducteur.
- Etudier le mécanisme des pesticides sur les globules rouges afin de mieux comprendre leur effet hémolytique.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- **Achour, S., Khattabi, A., Rhalem, N., Ouammi, L., Mokhtari, A., Soulaymani, A., & Bencheikh, R. S. (2011).** L'intoxication par les pesticides chez L'Enfant au Maroc: profil épidémiologique ET aspects pronostiques (1990-2008). *Santé publique, 23*(3), 195-205.
- **ADEME, L. (2004).** Epannage Agricole, Document d'information ADEME, accessible depuis < <http://www.ademe.fr/partenaires>.
- **Alain, V., & Alain, B. (2005).** Toxicologie de l'environnement, 2<sup>ème</sup> édition TEC ET DOC. Lavoisier, ISBN: 2-743006781.1122p.
- **Alix, M., Atiyeh, A., & Bonnin, A. (2006).** ATELIER SANTE-ENVIRONNEMENT Les insecticides à usage domestique dans l'habitat.
- **Alluwaimi, A. M. & Hussein, Y. (2007).** Diazinon immunotoxicity in mice: Modulation of cytokines level and their gene expression. *Toxicol.* 236:123 – 131.
- **Al-Saleh, I. A. (1994).** Pesticides: a review article. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer, 13*(3), 151-161.
- **Amiour, C., & Leghouchi, E. R. (2017).** *Étude de la toxicité chez les rats d'un mélange de pesticides commercialisés*, (thèse de doctorat, Université Mohamed Seddiki ben yahya, jijel).
- **Amroun, Y., & khenfoussi, Y. (2017).** Contribution à l'étude toxicologique d'un pesticide à usage domestique sur le système immunitaire (Mémoire de Master, Université 8 Mai Guelma).
- **Anonyme, (2010) :** Pesticide [http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire & définition =3528](http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=3528) (Consulté le 14/02/2013).
- **Anwar, W. A. (1997).** Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environmental health perspectives, 105* (suppl 4), 801-806.
- **Atkinson, D. (1985).** Toxicological properties of glyphosate--a summary. *Herbicide glyphosate/edited by E. Grossbard, D. Atkinson.*
- **Aubertot, J.N. Barbier, J.M. Carpentier, A. Grill, J. J ., Guichard , L ., Lucas , P ., Savary , S ., Savini , I ., & Voltz , M . (2005).** Pesticides, agriculture ET environnement: Réduire l'utilisation des pesticides ET limiter leur impacts environnementaux. Expertise scientifique collective, synthèse de rapport, INRA ET Cemagref, (France), 1-64.
- **Aubry, P., Gauzère, B. (2012).** Hémoglobinopathies médecine tropicale. 3- 34.

## Références bibliographiques

---

- **Bacha Jr, W. J., & Bacha, L. M. (2012).** *Color atlas of veterinary histology*. John Wiley & Sons.
- **Bagayoko, S. (2020).** *Caractérisation de pesticides (deltaméthrine et lambda cyhalothrine) dans les eaux par la chromatographie en phase liquide à haute performance au laboratoire national de la santé de Bamako*. (Thèse de doctorat, USTTB).
- **Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastre, L., Lebailly, P., ... & van Maele-Fabry, G. (2013).** *Pesticides: effets sur la santé* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
- **Batsch, D. (2011).** *L'impact des pesticides sur la santé humaine* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- **Baudet, M., Amouroux, N., & Houin, G. (2000).** Intoxications accidentelles domestiques. *Revue Française des laboratoires*, 2000(323), 45-49.
- **Bazzi, L. (2010).** L'Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture de l'haricot vert dans la région de Souss Massa; Agadir (this de doctorat en science. Université Ibn Zohr, Ecole nationale des sciences app.
- **Behrend, L., Henderson, G. & Zwacka, RM (2003).** Espèces réactives de l'oxygène dans la transformation oncogénique. *Transactions de la société biochimique*, 31(6), 1441-1444.
- **Bekhti, M. A. (2019).** Etude structurale de la vase du barrage de chourfa ET son application comme matériaux de pollution. (Thèse de doctorat, Université Djilali Liabes Faculté Des sciences exactes, Sidi Bel Abbès).
- **Belhaouchet, N. (2014).** Evaluation de la toxicité du Spinosad <<insecticide nouvellement introduit en Algérie >> sur UN modèle expérimental bioindicateur de la pollution <<Helix aspersa>> (Thèse Doctorat LMD, Université Badji Mokhtar – Annaba). 17-82.
- **Bellier, S., & Cordonnier, N. (2010).** Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Revue francophone des laboratoires*, 2010(420), 27-42.
- **Benallal, H. (2016).** Contribution à l'analyse de quelque paramètre hématologique chez les rats obèses supplémentés aux micro-algues. (Thème de master, université Aboubekr Belkaid, Tlemcen).

## Références bibliographiques

---

- **Bennett, V., & Gilligan, D. M. (1993).** The spectrin-based membrane skeleton and micron-scale organization of the plasma membrane. *Annual review of cell biology*, 9(1), 27-66.
- **Benziane, B. (2012).** Effet toxique des résidus des pesticides utilisés sur la flore de la région de sétif (Thèse de doctorat) .pp:83.
- **Berkani, A. & Bouzeghoul, K. (2011).** L'effet des pesticides cas de Thiaméthoxane sur *Saccharomyces crevaient* (Mémoire de Master, Université 8 Mai 1945 Guelma).
- **Bernard, J., Lévy, J-P., & Varet, B. (1976).** Hématologie. Paris : Flammarion et Cie éditeurs, 20, rue de Vaugirard. 1239.
- **Berny, P. (2007).** Pesticides and the intoxication of wild animals. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 30(2), 93-100.
- **BERRAH, A. (2011).** Etude sur les pesticides. (Mémoire de master, Université de Tébessa, Algérie).
- **Beutler, E., Lichtman, M.A., Coller, B.S., Kipps, T.J., & Seligsohn, U. (2001).** Williams Hématology: [éd.] McGraw-Hil. pp. 417-425.
- **Blache, D. (1992).** Structure and function of blood platelets. *Archives Internationales de physiologie, de biochimie ET de biophysique*, 100(4), A17-24.
- **Boland, J., Koomen, I., Lidth de Jeude, J. V., & Oudejans, J. (2004).** Les pesticides: composition, utilisation ET risques. *Agrodok*.
- **BOUGEUTOF, A., & DJABALLAH, S. (2017).** *Evaluation de la toxicité potentielle d'une mixture de pesticides (Oxychlorure de cuivre et Thiaméthoxam) sur l'escargot Helix aspersa* (thèse de doctorat, Université laarbi tebessi tebessa).
- **Bouguerra, Y., ET Boumaza, N. (2015).** Étude de la génotoxicité du pesticide « tilt 250 » *in vivo* (*allium cepa* test). (Mémoire de master, université 8 mai 1945, Guelma).
- **Braguini, W. L., Cadena, S. M., Carnieri, E. G., Rocha, M. E. M., & de Oliveira, M. B. M. (2004).** Effects of deltamethrin on functions of rat liver mitochondria and on native and synthetic model membranes. *Toxicology Letters*, 152(3), 191-202.
- **Brtles. (1988).** Guide des plantes du bassin méditerranéen Ed française p: 252.
- **Buckley, E.M. (2011).** <<For acute organophosphate pesticide poisoning>>.Cochrane SystRev. 16:85-50.
- **Bull, B. S., Breton-Gorius, J., & Beutler, E. (1995).** Morphology of the erythron. *Williams hematology*, 5, 354-63.

- **Calvert, G. M., Karnik, J., Mehler, L., Beckman, J., Morrissey, B., Sievert, J., & Moraga-McHaley, S. (2008).** Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998–2005. *American journal of industrial medicine*, 51(12), 883-898.
- **Calvet, R., Barriuso, E., Bedos, C., Benoit, P., Charnay, M-P., & Coquet, Y. (2005).** Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques ET environnementales. Paris, France: Éditions France Agricole.
- **Canfield, P. J. (1998).** Comparative cell morphology in the peripheral blood film from exotic and native animals a. *Australian Veterinary Journal*, 76(12), 793-800.
- **Carter, A. (2000).** How pesticides get into water and proposed réduction measures. *Pesticides Outlook*. 11, 149-157.
- **Chataigner, D., Garnier, R., Elmalem, J., & Efthymiou, M. L. (1989).** Prolonged hypocoagulability following the ingestion of anticoagulant raticides. In *Annales de Medecine Interne* (Vol. 139, No. 8, pp. 537-541).
- **Chauhan, R. S., & Singhal, L. (2006).** Harmful effects of pesticides and their control through cowpathy. *International Journal of Cow Science*, 2(1), 61-70.
- **Chen, M. X., Cao, Z. Y., Jiang, Y., & Zhu, Z. W. (2013).** Direct determination of glyphosate and its major metabolite, aminomethylphosphonic acid, in fruits and vegetables by mixed-mode hydrophilic interaction/weak anion-exchange liquid chromatography coupled with electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1272, 90-99.
- **Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012).** Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), 68-74.
- **Conso, F. Cormis, L. Cugier, J.P. Bouneb, F., Delemotte, B. Gingomard, M.A., Grillet, J.P. & Paireon, J.C. (2002).** Toxicologie: impact des produits phytosanitaires sur la santé humaine. In *Pesticides ET protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement*. Edition ACTA, Paris.
- **Cooper, J. & Dobson, H. (2007).** The Benefits of Pesticides to Mankind and the Environment. *Crop Protection*.
- **CORBERAND, J.-X. (1998).** Techniques en hématimétrie ET cytochimie. Dans: *Hématologie clinique et biologique*. Arnette Initiatives Santé, VélizyVillacoublay.
- **Cox, C. (2003).** Sumithrin (d-phenothrin). *Journal of Pesticide Reform*, 23(2).

- **CPP, (2002).** Risque sanitaire liés à l'utilisation des produits phytosanitaires: comité de la prévention ET de la protection.
- **Damalas, C.A. (2009).** Understanding benefits and risks of pesticide use. *Scientific Research and Essays*.
- **Daoudi, D. & Hannad, H. (2021).** Effets immuno-modulateurs des pesticides sur la réponse immunitaire (Mémoire de Master). Université 8 Mai 1945 Guelma.
- **De Jaeger, C. (2012).** Pesticides ET environnement: une bombe à retardement. Comment réagir? *Médecine & Longévité*, 4(2), 57-58.
- **DELABESSE, E., CORRE, J., YSEBAERT, L., LAHARRAGUE, P., & LAURENT, G. (2010).** Sémiologie hématologique .Toulouse: DCEM1 Février.
- **DELAUNAY, J. (1998).** La membrane du globule rouge. Structure et fonction. Dans: Cartron, J.-P. And Rouger, P. Bases moléculaires des antigènes des groupes sanguins. De l'immunogénétique à la biologie cellulaire. Masson, Paris. 1-37.
- **Djedidi, Y. & Rezkallah, L. (2019).** L'utilisation de la quercétine contre la néphrotoxicité d'un mélange de pesticide (DELTAMETRINE / PHOSALONE) chez les rats (mémoire de Master). Université de Larbi Tébessi - Tébessa.
- **Duchnowicz, P., Koter, M., & Duda, W. (2002).** Damage of erythrocyte by phenoxyacetic herbicides and their metabolites. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 74(1), 1-7.
- **DuVall, M. D., Murphy, M. J., Ray, A. C., & Reagor, J. C. (1989).** Case studies on second-generation anticoagulant rodenticide toxicities in nontarget species. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 1(1), 66-68.
- **Ehmann, D.A., Broussard, J.L. Van Cauter, E. Tasali, E., & Brady, M.J. (2012).** Signalisation altérée de l'insuline dans les adipocytes humains après une restriction expérimentale du sommeil: une étude croisée randomisée. *Annales de Médecine interne*, 157(8), 549-557.
- **Eil, C., & Nisula, B. C. (1990).** The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *Journal of steroid biochemistry*, 35(3-4), 409-414.
- **El Mrabet, K. (2007).** Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé (Doctoral dissertation, Paris 6).

- **Eraslan, G., Bilgili, A., Essiz, D., Akdogan, M., & Sahindokuyucu, F. (2007).** The effects of deltamethrin on some serum biochemical parameters in mice. *Pesticide biochemistry and physiology*, 87(2), 123-130.
- **Ersin, H. O. P. A., SİNAN, S., & SEVİNDİK, E. (2015).** The effects of deltamethrin and diazinon chemicals on human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme. *Journal of Applied Biological Sciences*, 9(1), 31-35.
- **FAGOT, M., & LARRAT, J-P. (2002).** Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement.
- **FAO et OMS. (2009).** Codex alimentarius: Code d'usage pour les poissons et les produits de la pêche. Première édition. Rome. 7. ISBN: 978 - 92 - 5 - 205914 - 1.
- **Farag, M. R., & Alagawany, M. (2018).** Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity. *Chemico-biological interactions*, 279, 73-83.
- **Favier, J., & Letouzé, É. (2013).** Mutations de la succinate déshydrogénase et méthylation de l'ADN-Un nouveau lien entre métabolisme cellulaire, épigénétique et cancer. *médecine/sciences*, 29(12), 1092-1094.
- **Fillatre, Y. (2011).** Produit phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem (Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique). Université ANGERS, 267 p.
- **Fournier, J. Vedove, A. D. & Morin, C. (2002).** Formulation des produits phytosanitaires: In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. (P .473-495). Paris: Edition ACTA.
- **Fung, Y. C., Tsang, W. C., & Patitucci, P. (1981).** High-resolution data on the geometry of red blood cells. *Biorheology*, 18(3-6), 369-385.
- **Gamet-Payrastre, L. (2011).** Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. *Cahiers de Nutrition ET de Diététique*, 46(2), 82-85.
- **Gamet-Payrastre, L., & Lukowicz, C. (2017).** Les effets des mélanges de pesticides. *Cahiers de Nutrition ET de Diététique*, 52(5), 234-238.
- **Gaucher, C. (2007).** *Relations cellules endothéliales/substituts sanguins: implication des contraintes de cisaillement ou de l'hypoxie, et évaluation de la cytotoxicité d'hémoglobines de nouvelle génération* (thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- **Gautrand, C. (2003).** les modalités de Prélèvement Sanguins. *Prat Méd* 38: 15-18.

## Références bibliographiques

---

- **Geay, T. (1995).** *L'hématopoïèse animale et humaine: utilisation thérapeutique des facteurs de croissance hématopoïétiques* (thèse de doctorat).
- **George, J.N. (2000).** Platelets. *Lancet*, 355, 1531-1539.
- **GHELLAB, A. (2018).** *Pneumotoxicité de la mixture (Deltaméthrine, Phosalone), action opposée de la quercétine.* (Thèse de doctorat, Université laarbi tebessi, tebessa).
- **Giroux, I. (2004).** La présence de pesticides dans l'eau en milieu agricole au Québec. Québec. ministère de l'environnement, direction du suivi de l'état de l'environnement, Envirodoq n° ENV/2004/0309, collection n° QE/151, p 31.32
- **Goudemand, M., & Salmon, C. (1980).** *Immuno-hématologie et immunogénétique.* Flammarion Médecine-Sciences.
- **Grange, D., camard, J-P ., Host S. & Grèmy, I. (2008).** Observatoire régional de santé d'Ile -de-France. Les pesticides: considérations sanitaires, 1-6.
- **Hamidipoor, F., Pourkhabbaz, H. R., Banaee, M., & Javanmardi, S. (2015).** Sub-lethal toxic effects of deltamethrin on blood biochemical parameters of Japanese quail, *Coturnix japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(9), 1217-1225.
- **Hasegawa, A., & Furuhashi, K. (1998).** *Atlas of the Hematology of the Laboratory Rat.* Elsevier.
- **Horrigan, L., Lawrence, R. S., & Walker, P. (2002).** How sustainable agriculture can address the environmental and human health harms of industrial agriculture. *Environmental health perspectives*, 110(5), 445-456.
- **Hsu, C. W., Hsieh, J. H., Huang, R., Pijnenburg, D., Khuc, T., Hamm, J., & Xia, M. (2016).** Differential modulation of FXR activity by chlorophacinone and ivermectin analogs. *Toxicology and applied pharmacology*, 313, 138-148.
- **Hussain, A. A., Vinoth, K., & Mani, V. M. (2018).** Protective Effect of Vitamin C on Deltamethrin Induced Oxidative Stress in Human Erythrocytes-An In Vitro Study. *International Journal of Science and Humanities*, 4(1), 26-39.
- **Idrisi, M ., Aït Daoud, N ., & Soulaymani Bencheikh, R. (2010).** Pesticides, définition et classification. *Toxicologie Maroc*. N°4,3
- **Jeyaratnam, J. (1990).** Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World health statistics quarterly 1990*; 43 (3): 139-144.

- **Jose, L., Barcellos, G., Kreutz, L. C., Rodrigues, L. B., Fioreze, I., Quevedo, R. M., ... & Terra, S. (2003).** Haematological and biochemical characteristics of male jundiá (*Rhamdia quelen* Quoy & Gaimard Pimelodidae): changes after acute stress. *Aquaculture Research*, 34, 1465-1469.
- **Kasat, K., Go, V., & Pogo, B. G. (2002).** Effects of pyrethroid insecticides and estrogen on WNT10B proto-oncogene expression. *Environment international*, 28(5), 429-432.
- **Khettal, B. E., Makhoul, A., & Larab, S. (2017).** Caractérisation phytochimique et activité antihémostatique des extraits de Citrus. (Mémoire de master, Université A. MIRA, Bejaia).
- **La verdier C., Gauthier F., Gingras B. (2004).** Pesticides et entretien des espaces vert. Bon sens, bonnes pratiques. Québec. Ministère de l'environnement.
- **Lachuer, E. (2007).** Les produits phytosanitaires: distribution et application. *Les différentes méthodes de lutte et le choix d'un produit en lutte chimique. 2e édition Educagri.*
- **Lapointe, G. (2004).** Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Direction des communications, Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Service du répertoire toxicologique. *Notions de toxicologie. Montréal: Commission de la santé et de la sécurité du travail.*
- **Lasfargues, G., Dopter, A., Laurentie, S., Le Barbier, M., Rambourg, M. O., & Solal, C. (2015).** Vigilances réglementées à l'Anses et implication dans la toxicovigilance. *Toxicologie analytique et clinique*, 27(2), 123-124.
- **Lenormand, G., Henon, S., Richert, A., Simeon, J., & Gallet, F. (2003).** Elasticity of the human red blood cell skeleton. *Biorheology*, 40(1, 2, 3), 247-251.
- **Lenormand, G., Hénon, S., Richert, A., Siméon, J., & Gallet, F. (2001).** Direct measurement of the area expansion and shear moduli of the human red blood cell membrane skeleton. *Biophysical journal*, 81(1), 43-56.
- **Levy, J. P., Varet, B., Clauvel, J. P., Lefrere, F., Bezeaud, A., & Guillin, M. C. (2001).** Abrégés d'hématologie et transfusion. *Édition Masson.*
- **LODISH, BALTIMORE, BERK, ZIPURSKY, MATSUDAIRA et DARNELL, (1997).** Structure des membranes: membrane plasmique. Dans : *Biologie moléculaire de la cellule*, De Boeck Université, Italie, 595-632.

- **Louchahi, M. R. (2015).** *Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'algérois et la perception des agriculteurs des risques associés à leur utilisation.* (Doctoral dissertation, INA).
- **Mairif, S. (2015).** Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie (Thèse de doctorat). Université 8 mai 1945 Guelma.
- **Mañas, F., Peralta, L., Raviolo, J., Ovando, H. G., Weyers, A., Ugnia, L., & Gorla, N. (2009).** Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. *Ecotoxicology and environmental safety*, 72(3), 834-837.
- **Mani, V. M., Ali, A. L., Gokulakrishnan, A., & Sadiq, A. M. (2015).** Pyrethroid deltamethrin induced haematological and hepato-pathological impairment in male Wistar rats and potential attenuation by flavonoid naringin. *International Journal of Science and Humanities*, 1(1B), 623-640.
- **Mani, V. M., Gokulakrishnan, A., & Sadiq, A. M. M. (2014).** A dietary flavanone glycoside naringin modulates the abnormalities of human erythrocytes exposed with deltamethrin, by upregulating the expression of antioxidants. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(2), 265-270.
- **Manzoor, F., Bashir, N., Bhat, S., & Bashir, Y. (2015).** Hemolysis caused by accidental exposure to dichlorovos: a rare manifestation. *Forensic Medicine & Toxicology*, 9(1), 163. Hemolysis caused by accidental exposure to dichlorovos: a rare manifestation. *Forensic Medicine & Toxicology*, 9(1), 163.
- **Maroni, M., Fanetti, A. C., & Metruccio, F. (2006).** Risk assessment and management of occupational exposure to pesticides in agriculture. *La Medicina del lavoro*, 97(2), 430-437.
- **Martini, C. N., Gabrielli, M., & Vila, M. D. C. (2012).** A commercial formulation of glyphosate inhibits proliferation and differentiation to adipocytes and induces apoptosis in 3T3-L1 fibroblasts. *Toxicology in vitro*, 26(6), 1007-1013.
- **McConnell, H. M., & Kornberg, R. D. (1971).** Inside-outside transitions of phospholipids in vesicle membranes. *Biochemistry*, 10(7), 1111-1120.
- **Meniai, B. & Nouar, M. (2013).** Etude Toxicologique d'un Pesticide à Usage Domestique (Mémoire de Master). Université 8 mai 1945.

## Références bibliographiques

---

- **Merhi, M. (2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses: caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. (Doctoral dissertation, Université De Toulouse).
- **Michelangeli, F., Robson, M. J., East, J. M., & Lee, A. G. (1990).** The conformation of pyrethroids bound to lipid bilayers. *Biochimica ET biophysica acta (bba)-biomembranes*, 1028(1), 49-57.
- **Mohandas, N., & Evans, E. (1994).** Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, 23(1), 787-818.
- **Mokhtari, M. (2011).** Recherche de résidus de quelques pesticides par couplage CPG/SM dans quelques fruits et légumes (Doctoral dissertation, Alger, Ecole Nationale Polytechnique).
- **Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2017).** Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of toxicology*, 91(2), 549-599.
- **Moussaoui, O. (2010).** Biodégradation des pesticides : Etude Comparative des activités bactériennes et fongiques (Doctoral dissertation, Ecole Nationale Poytechnique).
- **Muirhead, E. E., Groves, M., Guy, R., Halden, E. R., & Bass, R. K. (1959).** Acquired hemolytic anemia, exposures to insecticides and positive Coombs test dependent on insecticide preparations. *Vox Sanguinis*, 4(4), 277-292.
- **Multigner, L. (2005).** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, risques & santé*, 4(3), 187-194.
- **Murdoch, D. A. (1983).** Prolonged anticoagulation in chlorphacinone poisoning. *The Lancet*, 321(8320), 355-356.
- **Nagy, K., Rácz, G., Matsumoto, T., Ádány, R., & Ádám, B. (2014).** Evaluation of the genotoxicity of the pyrethroid insecticide phenothrin. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 770, 1-5.
- Norbert, I. Renée, F. (1995). Collection biologie Médicale : Hématologie .Edition : Médicales Internationnales. France, 111p.
- PALEK, J. (1995). The red cell membrane. Dans: Beutler, E. et al (Eds), Williams Hematology, Fifth Edition. International edition. McGraw-Hill, New York. 406-417
- **Payán-Rentería, R., Garibay-Chavez, G., Rangel-Ascencio, R., Preciado-Martinez, V., Munoz-Islas, L., Beltrán-Miranda, C., ... & De Celis, R. (2012).**

## Références bibliographiques

---

- Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Archives of environmental & occupational health*, 67(1), 22-30.
- **Pennetier, C. (2008).** Interaction entre insecticides non - pyréthrinoïdes et répulsifs pour la lutte contre *anopheles gambiae* : mécanismes, efficacités et impact sur la résistance (Thèse de doctorat en biologie de population et écologie). Université Montpellier I.
  - **Periquet, A. (2004).** Pesticides, risques et sécurité alimentaire, Aprifel (Agence pour la recherche et l'information et légume frais).
  - **Periquet, A. (1986).** toxicologies des residus de pesticides. Paris. In R deracge(Ed), toxicologie et securité des aliments.
  - **Periquet, A. (1986).** Toxicity of pesticide residues. Toxicologie et securite des aliments/ [coordonnateur] R. Derache.
  - **Pieniążek, D., Bukowska, B., & Duda, W. (2004).** Comparison of the effect of Roundup Ultra 360 SL pesticide and its active compound glyphosate on human erythrocytes. *Pesticide biochemistry and physiology*, 79(2), 58-63.
  - **Pla, L. V. (2000).** *Contribution à l'étude de l'affinité des anticorps monoclonaux par des méthodes d'optique physique* (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
  - **Podsiedlik, M., Markowicz-Piasecka, M., & Sikora, J. (2020).** Erythrocytes as model cells for biocompatibility assessment, cytotoxicity screening of xenobiotics and drug delivery. *Chemico-Biological Interactions*, 332, 109305.
  - **Polder, A., Skaare, J. U., Skjerve, E., Løken, K. B., & Eggesbø, M. (2009).** Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002–2006), and factors that may predict the level of contamination. *Science of the Total Environment*, 407(16), 4584-4590.
  - **POODA, L. (2017).** Pratiques maraîchères et risques de pollution environnementale par les pesticides : cas de quelques exploitations de Sakaby et de Dogona à Bobo - Dioulassa (Mémoire ingénieure, De développement Rural). Université Nazi Boni (U.N.B) .Burkina Faso. 69 P.
  - **Rahali, F. Z. (2018).** Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier [Thèse]. *Faculté de Médecine ET de pharmacie de Marrakech: Marrakech*, (15-18), 348.

- **Raven, P.H. Berg, L. R. & Hassenzahi, D. M. (2008).** Environnement. De Boco, Bruxelles: 6ème édition.
- **Reviere, J.E., & Papich, M.G. (Eds.). (2018).** Veterinary pharmacology and therapeutique. John Wiley & Sons.
- **Regnault - Roger, C. (2014).** Produits de protection des plantes .Innovation et sécurité pour une agriculture durable. Lavoisier, Paris: Mélanie Kucharccgyk.
- **Rizzati, V., Briand, O., Guillou, H., & Gamet-Payraastre, L. (2016).** Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature. *Chemico-biological interactions*, 254, 231-246.
- **Robineau, P., & Mercier, T. (2012).** Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques? *Archives des Maladies Professionnelles ET de l'Environnement*, 73(6), 927-933.
- **SAADANE, O. (2018).** *L'impact des pesticides sur l'environnement et la sante humaine et methodes alternatives.* (Doctoral dissertation, université Mohammed de Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie, RABAT).
- **SAADI, W., & AIDOUDI, N. (2020).** *Neurotoxicité induite par la deltamethrine chez les rats et l'effet préventif d'un extrait d'une plante medicinale sur cette toxicité* (Doctoral dissertation, Universite laarbi tebessi tebessa).
- **Salameh, P. R., Waked, M., Baldi, I., Brochard, P., & Saleh, B. A. (2006).** Chronic bronchitis and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon. *European journal of epidemiology*, 21(9), 681-688.
- **Samuel, O., & St-Laurent, L. (2001).** *Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère: guide technique.* Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec.
- **Samuel, O., & St-Laurent, L. (2001).** *Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère: guide technique.* Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec.
- **Sanchez-Pena, L. C., Reyes, B. E., Lopez-Carrillo, L., Recio, R., Morán-Martinez, J., Cebrian, M. E., & Quintanilla-Vega, B. (2004).** Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicology and applied pharmacology*, 196(1), 108-113.
- **Sébahoun, G. (2006).** Hématologie Clinique et biologique. *Groupe Liaison.*

- **Shechter, E. (1997).** Fluidité membranaire. *Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux ET fonctionnels*, 97-121.
- **Shibazaki, T., Motoki, N., Misawa, Y., Ohira, S., Inaba, Y., Kanai, M., & Nomiya, T. (2021).** Association between pesticide usage during pregnancy and neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment: the Japan Environment and Children's Study. *Pediatric Research*, 89(6), 1565-1570.
- **Singer, S. J., & Nicolson, G. L. (1972).** The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes: Cell membranes are viewed as two-dimensional solutions of oriented globular proteins and lipids. *Science*, 175(4023), 720-731.
- **Singh, S. P., Aggarwal, A. D., Oberoi, S. S., Aggarwal, K. K., Thind, A. S., Bhullar, D. S., ... & Chahal, P. S. (2013).** Study of poisoning trends in north India—a perspective in relation to world statistics. *Journal of forensic and legal medicine*, 20(1), 14-18.
- **Situ, H., & Bobek, L.A. (2000).** In vitro assessment of antifungal therapeutic potential of salivary histatin -5, two variants of histatin - 5, and salivary mucin (MUC7) domain 1. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(6), 1485 - 1493.
- **Ska, H. K., Sarapuk, J., & Bonarska, D. (2001).** The hemolytic toxicity of some new aminophosphonates. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 6, 271-275.
- **South, D.B. (2002).** Inorganic pesticides. In *Encyclopedia of Pest Management* (Print). CRC Press .396.
- **Stenersen, J. (2004).** *Chemical pesticides mode of action and toxicology*. CRC press.
- **Storb, R., Evans, R. S., Thomas, E. D., Buckner, C. D., Clift, R. A., Fefer, A., ... & Wright, S. E. (1973).** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and refractory marrow failure treated by marrow transplantation. *British journal of haematology*, 24(6), 743-750.
- **Sultan, C., Gouault-Heilmann, M., & Imbert, M. (1987).** *Aide-mémoire d'hématologie*. Flammarion médecine-sciences.
- **Szatkowska, B., Kwiatkowska, M., Michałowicz, J., Sicińska, P., Huras, B., & Bukowska, B. (2012).** Impact of chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide on human blood mononuclear cells (in vitro). *Pesticide biochemistry and physiology*, 102(2), 175-181.
- **Tissut, M. Delval, P. Mamarot, J. & Ravanel, P. (2006).** Plantes, herbicides et désherbage. Acta. 635 p.

- **Tomlin, C. (2006).** The Pesticide Manuel. 13 Th édition. British Crop Protection Council.
- **Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette Jr, L. J., ... & Skakkebæk, N. E. (1996).** Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental health perspectives*, 104(suppl 4), 741-803.
- **Toumi, S., Meddi, M., Mahé, G., & Brou, Y.T. (2013).** Cartographie de l'érosion dans le bassin versant de l'Oued Mina en Algérie par télédétection et SIG. *Hydrological sciences journal*, 58(7), 1542-1558.
- **Truchon, T.R. (2012).** <<Guide Technique T03. Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats>>. Quebec:L'institut de recherche Robert - Sauvé en san.
- **Uchendu, C., Ambali, S. F., Ayo, J. O., Esievo, K. A., & Umosen, A. J. (2014).** Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation following chronic co-exposure of rats to chlorpyrifos and deltamethrin, and the beneficial effect of alpha-lipoic acid. *Toxicology reports*, 1, 373-378.
- **Utup, B., Young, B., Ibiang, E., Victor, I., Bassey, E., & Francis, A. (2013).** Effect of deltamethrin and ridomil on sperm parameters and reproductive hormones of male rats. *Toxicol Environ Health*, 5(1), 9-14.
- **Veeramachaneni, N. K., Harken, A. H., & Cairns, C. B. (1999).** Clinical implications of hemoglobin as a nitric oxide carrier. *Archives of Surgery*, 134(4), 434-437.
- **Wang, X., Martínez, M. A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., & Yuan, Z. (2016).** Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*, 149, 86-104.
- **Wu, M. L., & Deng, J. F. (2009).** Acute hemolysis caused by incidental trichlorfon exposure. *Journal of the Chinese Medical Association*, 72(4), 214-218.
- **Ye, M., Beach, J., Martin, J. W., & Senthilselvan, A. (2013).** Occupational pesticide exposures and respiratory health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12), 6442-6471.
- **Yelamos, F., Diez, F., Martin, C., Blanco, J. L., Garcia, M. J., Lardelli, A., & Pena, J. F. (1992).** Acute organophosphate insecticide poisonings in the province of Almería. A study of 187 cases. *Medicina Clinica*, 98(18), 681-684.

## Références bibliographiques

---

- **ZAHER, Y. (2011).** *Hémoglobines instables: de la physiopathologie à la thérapeutique.* (Thèse de doctorat, université Mohammed V faculté de médecine et pharmacie, Rabat).