République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université deEchahidLaarbiTébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : biologie appliquée

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de MASTER

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : pharmacotoxicologie

intitulé:

# La nephrotoxité chez le rat wistar due aux pesticides de la famille strobulirine.

Présenté par :

Aya khamer

Hadil lasledj

Devant le jury:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pr ROUABHI Rachid | Pr | Université de Tébessa | Président |
| Dr BOUCHIHAHanen | MCA | Université de Tébessa | Rapporteuse |
| Dr GEUDRIKamilia | MCA | Universitéde Tébessa | Examinatrice |

Date de soutenance : 04/06/2025


بسم الله الرحمن الرحيم

# *Remerciements*

Louange à Dieu Tout-Puissant, qui, par Sa grâce et Sa miséricorde, nous a accordé la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail et atteindre ce résultat scientifique.

Nous Le remercions profondément pour Son soutien constant, qui a été la clé de notre persévérance et de notre réussite.

Nous exprimons notre sincère gratitude à notre chère encadrante, Madame BouchihaHanan, pour son accompagnement continu, ses conseils avisés et sa grande patience tout au long de l'élaboration de ce mémoire.

Elle a été un guide exemplaire et un pilier fondamental dans la réussite de ce travail. Que Dieu la récompense abondamment.

Nous remercions également tous les professeurs du Département de Biologie Appliquée, dont les orientations et les contributions ont joué un rôle essentiel dans le développement de nos compétences scientifiques.

Nous tenons aussi à remercier sincèrement nos efforts communs, nous, Aya et Hadil, pour notre collaboration fructueuse, notre persévérance et notre diligence, qui ont été déterminantes dans la réalisation de ce projet.

Enfin, nous exprimons notre gratitude à toutes les personnes qui nous ont soutenues et aidées, que ce soit par un appui moral, matériel ou scientifique, car leur contribution a grandement contribué à la réussite de ce travail.

.

Nous prions Dieu d'accorder à tous le succès et le bien.

# *Dédicaces*

À cette âme qui ne s'est jamais brisée…

À moi-même, qui ai résisté avec patience, prié dans les moments de chute, et me suis relevée chaque fois que l'épuisement jurait que je ne le pourrais plus…

Je te dédie cet accomplissement, car tu en es la plus digne.

À ma mère, lumière sur le chemin obscur, et soutien inébranlable dans mes faiblesses…

À mon père, ce pilier sur lequel je me suis appuyée lorsque le monde a vacillé…

À vous deux je dis : sans vos prières, je ne serais pas arrivée jusque-là ; sans votre amour, je n'aurais pas tenu.

À mes frères et sœurs, qui ne m'ont jamais abandonnée, et dont l'amour a été pour moi une armée silencieuse et invincible.

À mon compagnon de vie, mon cher époux, qui a été mon refuge à chaque instant, dont le sourire éclairait mes journées, et dont les prières ont renforcé ma persévérance.

Qu'Allah te récompense pour ta patience et ton amour, et fasse de moi une source de fierté pour toi, comme tu l'es pour moi.

À tous ceux qui ont croisé ma route et laissé une empreinte dans mon cœur ou mon esprit…

Ce travail est le fruit de vos prières et le résultat d'une longue patience.

Je prie Dieu qu'il y mette le bien et l'utilité.

Aya

# *Dédicaces*

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je dédie ce travail¤:

À celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince papa.

À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, maman.

À mon frère mouhamed pour l' amour qu'il me réserve.

À ma grande sœur Oumaima qui n'ont pas cessée de me conseiller,

Sans oublier mon binôme Aya pour son soutien moral sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

A mon amie Asma, qui n'a jamais cessé de me soutenir.

Et à moi-même, pour ma patience, ma détermination et ma persévérance¤: me voilà aujourd'hui en train de conclure tout ce que j'ai vécu avec fierté et réussite.

Et finalement, À toutes les personnes que je connais, de près ou de loin¤: merci d'avoir fait partie de mon parcours, de m'avoir soutenue, inspirée, ou simplement accompagnée par votre présence. Cet accomplissement est aussi le vôtre .

Hadil

## Résumé

Face à la pollution environnementale croissante due à l'utilisation intensive des pesticides agricoles, l'étude de leurs effets sur la santé des êtres vivants, notamment sur les organes vitaux, devient une nécessité urgente. L'azoxystrobine est un fongicide de la famille des strobilurines largement utilisé en agriculture pour lutter contre les maladies fongiques.

Cette étude a montré que l'exposition à l'azoxystrobine entraîne des altérations biochimiques et un stress oxydatif au niveau des reins de rats Wistar, caractérisés par une diminution du glutathion réduit (GSH) et de l'activité des enzymes GlutathionePeroxidase (GPx) et Glutathione S-Transferase (GST), ainsi qu'une augmentation des concentrations d'urée et de créatinine. Ces résultats révèlent une néphrotoxicité marquée, ce qui souligne la nécessité de prendre des mesures préventives et de limiter l'exposition à ce pesticide dans l'environnement.

***Abstract***

In light of the increasing environmental pollution caused by the intensive use of agricultural pesticides, studying their effects on the health of living organisms—particularly vital organs—has become an urgent necessity. Azoxystrobin is a strobilurin-class fungicide widely used in agriculture to control fungal diseases.

This study showed that exposure to azoxystrobin leads to biochemical alterations and oxidative stress in the kidneys of Wistar rats, characterized by a decrease in reduced glutathione (GSH) and the activity of Glutathione Peroxidase (GPx) and Glutathione S-Transferase (GST), along with an increase in urea and creatinine levels. These findings reveal significant nephrotoxicity, highlighting the need for preventive measures and reduced environmental exposure to this pesticide.

## ***ملخص***

فيظلالتلوثالبيئيالمتزايدالناتجعنالاستخداماالمكثفللمبيداتالزراعية،أصبحتدراسةتأثيراتهاعلىصحةالكائناتالحية،وخاصة علىالأعضاءالحيوية،ضرورةملحّة. يُعدالأزوكسيتروبين (Azoxystrobine) مبيدًافطريًامنعائلةالستروبيليورينات،ويُستخدمعلىنطاقواسعفيالزراعةلمكافحةالأمراضالفطرية.

وقدأظهرتهذهالدراسةأنالتعرّضللأزوكسستروبينيؤديإلىتغيّراتبيوكيميائيةوإجهادتأكسديعلىمستوىكلمنالجرذانمننوعويستار،تمثلتفيانخفاضمستوياتالغلوتاثيونالمختزل (GSH) ونشاطإنزيمَيالغلوتاثيونبيروكسيداز (GPx) والغلوتاثيون-Sترانسفيراز (GST)، بالإضافةإلىارتفاعتركيزاتكلمنالبوريا والكرياتينين. تشيرهذهالنتائجإلىوجودسميةكلويةواضحة،ممايبرزأهميةاتخاذتدابيروقائيةوالحدّمنالتعرّضلهذاالمبيدفيالبيئة.

.

## Liste des figures


| N: | Description | Page |
|---|---|---|
| **Figure 1** | L'effet des pesticides sur l'environnement | **06** |
| **Figure 2** | Conséquences du stress oxydant sur les lipides, protéines et ADN | **21** |
| **Figure 3** | Relation entre les ERO et le stress oxydant | **22** |
| **Figure 4** | Structure interne du rein | **28** |
| **Figure 5** | Structure du néphron | **31** |
| **Figure 6** | Structure chimique de l'azoxystrobine | **33** |
| **Figure 7** | Mode de sacrifice des rats | **35** |
| **Figure 8** | Mode de sacrifice des rats | **36** |
| **Figure 9** | Prélèvement de sang après centrifugation | **36** |
| **Figure 10** | Reins prélevés | **37** |
| **Figure 11** | Protocole du dosage des métabolites | **40** |
| **Figure 12** | Variation du taux de protéines chez les témoins et les rats traités | **47** |
| **Figure 13** | variation de taux de glucides (mg/L) chez les témoins et les rats traités | **49** |
| **Figure 14** | variation de taux de lipides(µg/mg) chez les témoins et les rats traités | **50** |
| **Figure 15** | variation de taux d'urée (g/L) chez les témoins et les rats traités | **52** |
| **Figure 16** | variation de taux de créa (mg/L) chez les témoin et les rats traités | **53** |
| **Figure 17** | variation du l'activité du taux de GSH(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités | **54** |
| **Figure 18** | variationde l'activité du taux de GST(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités | **56** |
| **Figure 19** | variation du l'activité du taux de GPX(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités | **58** |

**Liste des tableaux**


| N: | Titre | Page |
|---|---|---|
| 01 | Classification des pesticides selon leurs cibles | 07 |
| 02 | Les espéces réactives de l'oxygéne (types) | 16 |


**Liste des abréviations :**

| Abréviation | Signification complète |
|---|---|
| ADN | AcideDésoxyribonucléique |
| Azox | Azoxystrobine |
| BASF | Usine badoise d'aniline et de soude |
| BBC | Bleu Brillant de Coomassie |
| CDNB | 1-Chloro-2,4-dinitrobenzène |
| DDT | Dichlorodiphényltrichloroéthane |
| DTNB | Acide 5,5-dithiobis(2-nitrobenzoïque) |
| EDTA | Acideéthylène-diamine-tétraacétique |
| ERO | EspècesRéactives de l'Oxygène |
| GSH | Glutathionréduit |
| MDA | Acidemalon-dialdéhyde |
| NaClO | Hypochlorite de sodium |
| NaOH | Hydroxyde de sodium |
| $NH_4^+$ | Ion ammonium |
| OP | Organophosphorés |
| ROS | Reactive Oxygen Species |
| TCA | AcideTrichloroacétique |

Tableau des matiére :

| N° | Titre | Page |
|---|---|---|
| | Remerciements | **i** |
| | Résumé | **ii** |
| | Abstract | **iii** |
| | ملخص | **iv** |
| | Liste des abréviations | **v** |
| | Liste des figures | **vi** |
| | Liste des tableaux | **vii** |
| | Introduction générale | **1** |
| **I** | Partiebibliographique | **5** |
| **I.1** | ChapitreI : Les pesticides | **5** |
| **I.1.1** | Définition | **6** |
| **I.1.2** | Historique | **7** |
| **I.1.3** | Classification des pesticides | **8** |
| **I.1.3.1** | Classification selon les caractéristiques chimiques | **8** |
| **I.1.3.2** | Classification selon les cibles biologiques | **9** |
| **I.1.3.3** | Classification selonl'usage | **9** |
| **I.1.4** | Utilisation des pesticides | **10** |
| **I.1.4.1** | Dans l'agriculture | **10** |
| **I.1.4.2** | En médecine | **10** |
| **I.1.4.3** | Dans le domaine domestique | **11** |
| **I.1.5** | Destinée des pesticides dans l'environnement | **11** |
| **I.1.6** | Les voiesd'exposition | **12** |
| **I.1.6.1** | Voie digestive | **12** |
| **I.1.6.2** | Voie cutanée | **12** |
| **I.1.6.3** | Voie respiratoire | **13** |

| | | |
|---|---|---|
| **I.1.7** | Les pesticides dans le marché algérien | **13** |
| **I.1.8** | Les pesticides dans le marché international | **14** |
| **I.1.9** | Toxicologie des pesticides | **15** |
| **I.1.9.1** | Toxicitéaiguë | **15** |
| **I.1.9.2** | Toxicité chronique | **15** |
| **I.1.9.3** | Toxiciténeurologique | **16** |
| **I.1.9.4** | Toxicitécancérogène | **16** |
| **I.1.9.5** | Toxicité sur le système reproducteur | **16** |
| **I.2** | Chapitre II : Le stress oxydant | **17** |
| **I.2.1** | Définition | **18** |
| **I.2.2** | Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) | **18** |
| **I.2.2.1** | Le superoxyde ($O_2$•–) | **18** |
| **I.2.2.2** | Le peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$) | **18** |
| **I.2.2.3** | Le radical hydroxyle (•OH) | **19** |
| **I.2.2.4** | L'oxydenitrique (NO•) | **19** |
| **I.2.3** | Sources des ERO | **19** |
| **I.2.3.1** | Sources endogènes | **19** |
| **I.2.3.2** | Sources exogènes | **20** |
| **I.2.4** | Le système de défense antioxydant | **20** |
| **I.2.4.1** | Antioxydantsenzymatiques | **20** |
| **I.2.4.2** | Antioxydants non enzymatiques | **21** |
| **I.2.5** | Les dommages causés par le stress oxydatif | **22** |
| **I.2.5.1** | Peroxydationlipidique | **22** |
| **I.2.5.2** | Oxydation des protéines | **23** |
| **I.2.5.3** | Lésions de l'ADN | **23** |
| **I.2.6** | Relation entre stress oxydant et antioxydants | **24** |
| **I.2.7** | Le stress oxydant et le vieillissement | **26** |

| | | |
|---|---|---|
| **I.2.8** | Rôle du stress oxydant dans les maladies humaines | **28** |
| **I.2.9** | Influence de l'alimentation | **29** |
| **I.3** | Chapitre III : Le système rénal et la néphrotoxicité | **30** |
| **I.3.1** | Introduction | **30** |
| **I.3.2** | Le systèmerénal | **31** |
| **I.3.2.1** | Structure et anatomie du rein | **31** |
| **I.3.2.2** | Fonctionsphysiologiquesprincipales | **32** |
| **I.3.3** | La néphrotoxicité | **33** |
| **I.3.3.1** | Définition | **33** |
| **I.3.3.2** | Mécanismes de la néphrotoxicité | **34** |
| **I.3.3.3** | Origines des néphrotoxines | **35** |
| **I.3.3.4** | Lien avec les pesticides | **36** |
| **II** | Partieexpérimentale | **38** |
| **II.1** | Matériels et méthodes | **38** |
| **II.1.1** | Matériel chimique :Azoxystrobine | **38** |
| **II.1.2** | Matériel animal | **39** |
| **II.1.3** | Entretien des animaux | **39** |
| **II.1.4** | Mesure de poids | **40** |
| **II.1.5** | Lotissement et traitement | **40** |
| **II.1.6** | Sacrifice et prélèvement des échantillons | **41** |
| **II.1.7** | Prélèvementsanguin | **42** |
| **II.1.8** | Prélèvement des organes | **42** |
| **II.1.9** | Dosage des métabolites (protéines, glucides, lipides) | **43** |
| **II.1.10** | Dosage de l'uréeplasmatique | **45** |
| **II.1.11** | Dosage de la créatinine plasmatique | **46** |

| | | |
|---|---|---|
| **II.1.12** | Exploration du stress oxydant (GSH, GPx, GST) | **47** |
| **II.1.13** | Analysestatistique | **48** |
| **II.2** | Résultats et discussion | **50** |
| **II.2.1** | Résultats des dosages biochimiques | **51** |
| **II.2.2** | Résultats des dosages du stress oxydant | **53** |
| **II.2.3** | Discussion des résultats | **55** |
| | Conclusion générale | **65** |
| | Référencesbibliographiques | **67** |

# Introduction

**Introduction général :**

Le milieu environnemental fait aujourd'hui face à de nombreuses menaces résultant de l'activité humaine croissante, notamment l'industrialisation, l'urbanisation et surtout l'intensification de l'agriculture. Qui ont engendré une dégradation progressive des écosystèmes naturels, une contamination des sols, de l'eau et de l'air, ainsi qu'une perte de biodiversité. Parmi les sources majeures de cette pollution figure l'usage massif de produits chimiques agricoles, dont les pesticides, qui se retrouvent fréquemment dans l'environnement et y persistent parfois longtemps. Cette contamination environnementale soulève d'importantes préoccupations quant à ses effets sur la santé humaine et animale, ainsi que sur l'équilibre des écosystèmes (FAO, 2017 ; WHO, 2020).

L'essor de l'agriculture moderne, accompagné de l'intensification des pratiques agricoles, a conduit à une utilisation massive et croissante des produits phytosanitaires, notamment les pesticides. Ces substances, bien qu'indispensables pour améliorer les rendements agricoles et lutter contre les ravageurs, représentent aujourd'hui une source majeure de pollution environnementale. Leur usage excessif et parfois incontrôlé a soulevé de nombreuses préoccupations concernant leurs effets néfastes potentiels sur la santé humaine, animale et sur les écosystèmes (Mostafalou&Abdollahi, 2013).

Parmi les différents types de toxicité induits par les pesticides, la néphrotoxicité occupe une place importante en raison de l'implication directe des reins dans l'élimination des toxines et des métabolites issus de ces composés chimiques. Les reins jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la production d'hormones et surtout dans l'excrétion des déchets métaboliques et des substances toxiques (Møller& Madsen, 2007). Leur vascularisation abondante et leur fonction de filtration les exposent directement aux agents toxiques circulants, ce qui en fait des cibles privilégiées de nombreuses substances chimiques, y compris les pesticides (El-Shenawy et al., 2022).

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence que l'exposition chronique ou aiguë à certains pesticides peut provoquer des altérations structurelles et fonctionnelles au niveau rénal, notamment par induction du stress oxydant, de

l’inflammation, des lésions tubulaires, et de la mort cellulaire programmée (apoptose) (Rashid et al., 2020).

La néphrotoxicité peut se manifester par une élévation des marqueurs biochimiques tels que l'urée, la créatinine et l'acide urique, des modifications morphologiques visibles au s associées à la fonction rénale (Gheith et al., 2016).

La compréhension des mécanismes sous-jacents à cette toxicité est cruciale non seulement pour mieux évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition aux pesticides, mais aussi pour envisager des stratégies de prévention ou d'atténuation des effets délétères (Ghazoui et al., 2020).

Afin d'explorer ces effets, le recours à des modèles expérimentaux animaux s'avère indispensable. Les rats Wistar sont parmi les plus utilisés dans la recherche biomédicale en raison de leur comportement docile, leur sensibilité biologique et leur facilité d'élevage. Ils constituent un modèle pertinent pour l'étude des effets toxiques systémiques et spécifiques, notamment la toxicité rénale (Santos et al., 2021).

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'évaluer l'effet néphrotoxique d'un pesticide donné chez le rat Wistar à travers une étude expérimentale combinant des analyses biochimiques, hématologiques et histopathologiques. Cette recherche vise à mettre en évidence les modifications physiopathologiques rénales induites par l'exposition à ce composé, et à apporter une contribution à la compréhension des risques sanitaires associés à l'usage abusif ou mal contrôlé des pesticides

# Partie bibliographique

# Chapitre I: Les Pestcides

# I les pesticides :

## I.1 Historique :

L'utilisation des pesticides remonte à des milliers d'années. Les anciens Égyptiens utilisaient du soufre pour lutter contre les insectes ravageurs des cultures (Lee, 2010).Les premiers pesticides de synthèse ont été développés au XXe siècle, avec notamment la découverte du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) dans les années 1940 (Laskowski et al., 1997).

Le DDT a été largement utilisé pendant la Seconde Guerre mondiale pour combattre les moustiques porteurs de maladies comme le paludisme et la fièvre jaune. Il fut perçu comme une avancée majeure en santé publique (Laskowski et al., 1997).Cependant, des effets toxiques importants sur la faune, notamment les oiseaux, ont été observés, entraînant l'interdiction du DDT dans de nombreux pays à partir des années 1970 (Lee, 2010).

Par la suite, d'autres familles de pesticides chimiques ont été introduites, telles que les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates, qui ont également montré des effets néfastes sur l'environnement et la santé humaine (Laskowski et al., 1997).

Durant les années 1980-1990, des réglementations plus strictes ont été mises en place pour encadrer l'usage des pesticides et réduire leurs impacts (Lee, 2010), Aujourd'hui, l'accent est mis sur les alternatives durables, comme l'agriculture biologique et la lutte intégrée contre les ravageurs (IPM), qui combinent des méthodes écologiques, mécaniques et chimiques ciblées (Lee, 2010).

## I.2 Définition :

Les pesticides sont, par définition, des produits dangereux. En effet, ce terme désigne l'ensemble des produits chimiques, naturels ou de synthèse, destiné à lutter contre les organismes nuisibles,en particulier les mauvaises herbes,les animaux ou les maladies (Dgs,2005 ;IFEN.,2006) .ayant pour but de repousser ou détruire les nuisibles, qu'il s'agisse de microbes, d'animaux ou de végétaux, durant la production, le stockage ou la commercialisation de produits agricoles, de denrées alimentaires, ou de bois. Ils servent également à combattre les différents vecteurs de maladies humaines ou animales (Bonnefoy, 2013)._Leur utilisation massive et incorrecte fait encourir des risques écologiques et sanitaires. Leurs résidus qui s'accumulent dans les tissus végétaux ou animaux, dans les eaux souterraines et de surface menacent la santé des humains et des animaux conduisant à des effets toxicologiques différents (Mosbah, 2008).

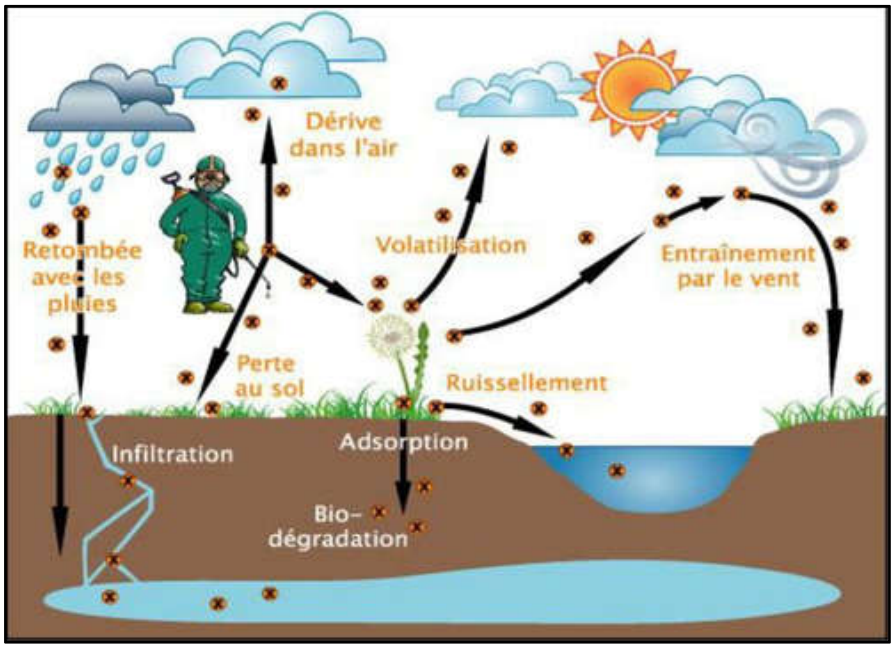



**Figure 1: l'effet des pesticides sur l'envirenement** (Pelosi et al., 2021)

## I.3 Classification des pesticides :

La classification des pesticides est très compliqué,il peuvent être classé en fonction de leurcritères,leur nature chimique,et leur mode d'action ( Rajveerkaur et al 2019)

### I.3.1 Classification selon leurs caractéristiques chimiques :

I.3.1.1 **Les pesticides organiques** : sont des substances naturelles utilisées pour protéger les cultures contre les insectes nuisibles, les maladies et les mauvaises herbes. Contrairement aux pesticides chimiques, ils sont dérivés de plantes, de minéraux ou de micro-organismes, ce qui les rend moins nocifs pour l'environnement et la santé humaine. Parmi les exemples courants, on trouve l'huile de neem, la roténone, le soufre, le Bacillus thuringiensis et les huiles horticoles. Ces produits sont souvent utilisés en agriculture biologique, car ils sont biodégradables et respectent la biodiversité. Toutefois, leur efficacité peut être limitée et leur application plus fréquente est parfois nécessaire. (Boland et al 2004)

I.3.1.2 **les pesticides inorganique :** sont des produits chimiques minéraux utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles aux cultures, comme les insectes, les champignons et les mauvaises herbes. Ils sont composés de substances non organiques telles que le cuivre, le soufre, le fluor ou encore l'arsenic. Bien qu'ils soient efficaces et souvent moins coûteux, leur usage peut présenter des risques pour l'environnement, la santé humaine et la biodiversité, en raison de leur toxicité et de leur persistance dans le sol et l'eau. Certains de ces pesticides, comme les composés à base de cuivre, sont encore autorisés en agriculture biologique, mais sous conditions strictes.(Gourdon et al., 1994).

I.3.2 **Classification selon leur cible :**est représenté dans le tableuxsi – dessous :

**Tableau 1: classification des pesticides selon leurs cibles**

| Classe de pesticide | Cible biologique | Définition | Exemples | Source |
|---|---|---|---|---|
| Insecticides | Insectes | Substances destinées à tuer ou repousser les insectes nuisibles. | Perméthrine, Imidaclopride, Malathion | (Aktar et al., 2009) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Herbicides | Plantes adventices | Produits chimiques utilisés pour éliminer ou inhiber la croissance des plantes indésirables. | Glyphosate, Atrazine, 2,4-D | (Aktar et al., 2009) |
| Fongicides | Champignons | Substances utilisées pour prévenir ou éradiquer les infections fongiques sur les cultures. | Azoxystrobine, Mancozèbe, Tebuconazole | (Jeschke et al., 2011) |
| Rodenticides | Rongeurs | Produits destinés à éliminer les rongeurs comme les rats et les souris. | Warfarine, Bromadiolone | (EPA, 2021) |
| Nématicides | Nématodes | Substances chimiques visant à tuer ou inhiber les nématodes nuisibles aux plantes. | Oxamyl, Aldicarbe | (Chitwood, 2003) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Acaricides | Acariens | Produits utilisés pour lutter contre les acariens nuisibles. | Abamectine, Fenpyroximate | (Van Leeuwen et al., 2010) |
| Bactéricides | Bactéries | Agents utilisés pour détruire ou inhiber les bactéries pathogènes des plantes. | Cuivre (sulfate), Streptomycine | (McManus et al., 2002) |
| Molusquicides | Mollusques | Substances utilisées pour contrôler les mollusques nuisibles. | Métaldéhyde, Ferriphosphate | (Godan, 1983) |

### I.3.3 Les pesticides selon l'usage :

Le pesticide sont utilisés dans plusieurs domaines d'activé pour lutter contre des organismes vivent nuisibles, d'où des usages déférente. Il existe six catégories de pesticide classés selon leurs usages, c'est-à-dire, selon la destination des traitements :

- **Cultures** ; ce sont les pesticide utilisés en agriculture pour maintenir un bon êta sanitaire des sols et de végétaux. Ils sont les plus nombreux, principalement des insecticides acaricides, des fongicides et des herbicides.
- **Les bâtiments d'élevage** ; il s'agit surtout d'insecticides et de bactéricides.
- Les locaux de stockage des produite végétaux ; ce sont des insecticides et des fongicides.
- **Les zones non agricoles** ; il s'agit principalement d'herbicides utilisées pour décher ber les voies de circulation routières et ferrées, les aires d'aéroport et les aires indus treilles.

- **Les bâtiments d'habitation** ; ce sont des insecticides des rodenticides, des bactéricides et des fongicides
- **L'homme et les animaux :** il s'agit d'insecticides et de fongicides utilisés pour l'hygiène humaine et vétérinaire. (Clavet et al., 2006).

## I.4 utilisation des pesticides :

### I.4.1 Dans l'agriculture :

L'utilisation des pesticides en agriculture est une pratique courante visant à protéger les cultures contre divers nuisibles. Les agriculteurs utilisent principalement des insecticides et des fongicides, tandis que l'emploi d'herbicides est parfois absent(Mathias de kouassi 2001) . Ces produits permettent de réduire les pertes de récoltes causées par les ravageurs et contribuent ainsi à stabiliser les rendements agricoles(madjoumakenda et al 2013 ). Parmi eux, les pesticides organophosphorés sont largement utilisés en raison de leur biodégradabilité rapide et de leur faible persistance dans l'environnement(snehaverma et anuragrawat ) , ce qui les rend efficaces pour le contrôle des ravageurs tant dans les exploitations agricoles que dans les espaces domestiques.

### I.4.2 En médecine :

Les pesticides sont utilisés en médecine humaine pour traiter certaines maladies parasitaires. La perméthrine et l'ivermectine sont des exemples d'agents thérapeutiques efficaces contre la gale, les poux et la filariose. (Lambert et Rojas 2018 ) Ces substances sont utilisées pour éliminer ou contrôler les insectes porteurs de pathogènes, tels que les moustiques responsables de la transmission du paludisme, de la dengue, du chikungunya ou du virus Zika. Par exemple, les insecticides comme le DDT ou les pyréthrinoïdes sont souvent pulvérisés dans les zones à risque pour réduire la population de moustiques et ainsi limiter la propagation des maladies. Cette utilisation est encadrée par des organismes de santé publique afin de garantir un équilibre entre efficacité et sécurité. .(Charlie et benoit 2022)

### I.4.3 Dans le domaine Domestique :

.Les pesticides sont largement utilisés dans le domaine domestique pour lutter contre les insectes nuisibles tels que les cafards, les moustiques, les fourmis, ainsi que les rongeurs et les mauvaises herbes dans les jardins. Cette utilisation vise principalement à maintenir l'hygiène, prévenir les maladies, et protéger les denrées alimentaires.

Toutefois, ces produits peuvent présenter des risques pour la santé humaine, en particulier chez les enfants et les animaux domestiques, provoquant des intoxications, des allergies et des troubles respiratoires. De plus, un usage excessif ou inapproprié peut entraîner une pollution de l'environnement intérieur et extérieur, ainsi que le développement d'une résistance chez les nuisibles. Il est donc essentiel de suivre les instructions d'utilisation avec soin, de privilégier les alternatives naturelles lorsque cela est possible (comme les huiles essentielles ou les pièges), et de bien aérer les pièces après application.(OMS)

### I.4.4 Devenire des pesticides dans l'environnement :

Les pesticides sont essentiellement libérés dans l'environnement sous l'effet d'activités anthropiques agricoles. Une fois dans l'environnement, certains groupes de pesticides se dégradent relativement rapidement, alors que d'autres qui persistent plus longtemps, peuvent s'y accumuler ou se transformer en contaminants. En plus de se disperser au niveau du sol par ruissellement ou percolation, les pesticides sont transportés par les précipitations et/ou par le vent. De ce fait, les pesticides ont été depuis près d'une cinquantaine d'années mis en évidence dans tous les compartiments environnementaux qui n'ont subi aucun traitement. Les pesticides et leurs dérivés pourraient être retrouvés dans les eaux de rivières les nappes phréatiques, l'air, les eaux de pluie, mais aussi dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits d'origine animale. Plus de 2, 5 millions de tonnes de pesticides sont appliquées chaque année sur les cultures dans le monde, dont 0,3%-0.5% seulement sont réellement efficaces sur les organismes cibles, et 99,5% de ces substances polluent directement l'environnement (Yekeen et al., 2016) Il existe plusieurs causes de contaminations par les pesticides à savoir le lessivage par des pluies entraînant les produits phytosanitaires vers les eaux superficielles et souterraines, l'usage incorrect des substances et des techniques (mauvais réglage des pulvérisateurs, doses excessives), les déversements « accidentels » (rinçage ou abandon d'emballages ayant contenu des produits phytosanitaires).

**I.5 Les voix d'exposition des pesticides** : Les pesticides peuvent représenter une source d'exposition directe ou indirecte pour les individus. L'exposition directe concerne principalement les personnes impliquées dans leur utilisation, notamment dans les contextes agricoles, professionnels ou résidentiels, et elle se caractérise par des niveaux d'exposition généralement élevés (Alavanja et al 2004)

**I.5.1 voix digestif** : L'absorption des pesticides par voie orale, bien que rare chez les travailleurs agricoles, peut survenir dans des circonstances spécifiques. Cette voie d'exposition peut se manifester par un contact accidentel de la bouche avec des mains contaminées, notamment lors d'activités comme fumer, boire ou manger pendant la manipulation ou l'application de pesticides. De plus, certaines pratiques à risque, telles que le soufflage ou l'aspiration manuelle des tubulures pour déboucher les buses, ou encore le siphonnage du produit à l'aide de la bouche, peuvent également favoriser une telle exposition.( De jaeger,2018)

**I.5.2 la voix cutanée** : Le contact cutanée représente, dans la majorité des cas, le principal mode d'exposition aux pesticides. Cette forme d'exposition, souvent sous-estimée, est néanmoins à l'origine de la majorité des cas d'intoxication accidentelle observés dans le milieu de travail (Samuel et Saint-Laurent., 2001).

**I.5.3 voix d'inhalation** : occupe une place importante, surtout chez les travailleurs agricoles lors de la pulvérisation. Les pesticides peuvent être inhalés sous forme d'aérosols et atteindre rapidement la circulation sanguine, causant divers effets toxiques, notamment respiratoires et neurologiques (Mouchet et al., 2005).

## I.6 Les pesticides dans le marché algérien :

En Algérie, le marché des pesticides connaît une expansion considérable en raison de la nécessité croissante de protéger les cultures contre divers ravageurs et maladies. Toutefois, cette utilisation reste souvent mal encadrée, ce qui soulève des préoccupations en matière de santé publique et d'environnement. Une étude menée par le Centre National de l'Inspection des Produits Agricoles (CNIPA) indique que de nombreux produits phytosanitaires commercialisés ne respectent pas toujours les normes internationales en termes de qualité et d'usage, notamment en ce qui concerne la présence de substances interdites ou mal étiquetées. De plus, l'importation massive de ces produits rend leur traçabilité difficile, accentuant ainsi les risques liés à leur usage incontrôlé (CNIPA, )

## I.7 les pesticides dans le marché international :

À l'échelle internationale, le marché des pesticides est dominé par quelques grandes multinationales agrochimiques, telles que Bayer, Syngenta, BASF et Corteva, qui contrôlent une part importante de la production et de la distribution mondiale. Selon un rapport publié par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'usage des pesticides a augmenté de manière significative au cours des deux dernières décennies, notamment dans les pays en développement, où les régulations sont parfois moins strictes. Cette intensification pose des défis majeurs liés à la santé humaine, à la contamination de l'environnement et à la résistance accrue des nuisibles. La FAO souligne également la nécessité d'encourager des pratiques agricoles plus durables et une réduction progressive de la dépendance aux produits chimiques (FAO, 2022).

## I.8 Toxicologie des pesticides :

Un pesticide est toute substance ou mélange de substances destiné à prévenir, détruire, repousser ou atténuer tout parasite (insectes, acariens, nématodes, mauvaises herbes, rats, etc.), y compris les insecticides, les herbicides, les fongicides et diverses autres substances utilisées pour lutter contre les parasites (Zhang,w.et al 2011)

### I.8.1 Toxicité aiguë :

Les effets aigus résultant d'une intoxication aux pesticides apparaissent généralement immédiatement ou dans les heures qui suivent une exposition significative. Comprendre ces manifestations cliniques est essentiel pour évaluer le niveau de toxicité de ces substances chimiques et les dangers potentiels auxquels une personne peut être confrontée en cas d'exposition accidentelle, que ce soit par inhalation, ingestion ou contact cutané. Cette connaissance permet également de mieux orienter les mesures de prévention et d'intervention en cas d'urgence. (Dorothée 2011) .

### I.8.2 Toxicité chronique :

Les effets chroniques des pesticides sur la santé humaine se manifesteraient principalement par des cancers, des troubles de la reproduction et des affections neurologiques. À un degré moindre, ils pourraient également être à l'origine de troubles immunitaires, ophtalmologiques, cardiovasculaires, respiratoires et cutanés. Toutefois, il est important de noter que les principaux facteurs de confusion, tels que l'âge, le niveau d'éducation et le sexe, ont généralement été pris en compte dans les études. Cependant, d'autres facteurs pouvant influencer les résultats n'ont pas été considérés ou l'ont été de manière insuffisante.(Baldi I, et al 2001)

### I.8.3 **Toxicité neurologie :**

La plupart des types de pesticides, y compris les insecticides OP, carbamates et organochlorés ainsi que les fongicides et les fumigants, peuvent être divers effets neurologiques. Les organophosphorés, carbamates, organochlorés, pyréthrinoïdes, herbicides, fongicides et fumigants sont susceptibles d'induire des paresthésies et des convulsions. Les dérivés de l'urée provoquent des troubles neurologiques centraux et une polyneuropathie, tandis que les anciens organochlorés, comme le DDT, peuvent causer des convulsions épileptiformes. Certains mécanismes toxicologiques, comme l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés, sont bien établis.(Kamel F,et all 2004)

### I.8.4 **Toxicité cancérogène :**

Plusieurs études expérimentales mettent en évidence que l'exposition chronique aux pesticides est associée à l'apparition de diverses pathologies, parmi lesquelles le cancer occupe une place importante. Les résultats de ces travaux établissent des corrélations significatives entre l'exposition aux pesticides et différents types de tumeurs, telles que les tumeurs cérébrales, pulmonaires, hépatiques et gastro-intestinales. Par ailleurs, des liens ont également été observés avec les sarcomes des tissus mous et les hémopathies malignes.(Capkin et al 2006)

### **I.8.5 Toxicité dans le système reproduction :**

Les pesticides, largement utilisés en agriculture pour contrôler les nuisibles, sont de plus en plus mis en cause pour leurs effets néfastes sur la santé humaine. Parmi les systèmes biologiques affectés, le système reproducteur est particulièrement sensible. L'exposition aux pesticides peut entraîner des dysfonctionnements reproductifs aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec des conséquences potentielles sur la fertilité et le développement embryonnaire (Mnif et al., 2011).

# Chapitre 2 :Stress oxydant

# II Stress oxydant

## II.1 Définition de stress oxydant

Le stress oxydant est un phénomène biologique résultant d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité de l'organisme à neutraliser ces espèces par des mécanismes antioxydants (Halliwell, 2007).

Les ERO incluent des molécules telles que les radicaux libres et les peroxydes qui sont des sous-produits de la respiration cellulaire et de divers processus métaboliques. Cependant, lorsque la production d'ERO dépasse la capacité des mécanismes antioxydants, cela conduit à un stress oxydant qui peut endommager les cellules et les tissus (Sies, 1997).

## II.2 Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des molécules instables qui comprennent les radicaux libres tels que le radical superoxyde (O□•−), le peroxyde d'hydrogène (H□O□), et le radical hydroxyle (OH•), qui sont des formes de dioxygène chimiquement réactif (Fridovich, 1995). Ces espèces sont produites principalement lors de la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries (Boveris& Chance, 1973). Par exemple, le radical superoxyde est un sous-produit de la respiration cellulaire, tandis que le peroxyde d'hydrogène est souvent formé lors de réactions métaboliques dans diverses cellules (Cadenas & Smith, 2017).

**Tableau 2: Les principaux types d'ERO**

| Types des ERO | Description |
|---|---|
| 1. Le Superoxyde (O□•) | Il s'agit d'un radical libre couramment produit dans les mitochondries au cours de la respiration cellulaire. Bien qu'il soit moins réactif que d'autres ERO, il peut interagir avec d'autres molécules pour former des espèces plus réactives. Halliwell, B. (2007) |
| 2. Le Peroxyde d'Hydrogène (H□O□) | Bien qu'il ne soit pas un radical libre, il est extrêmement réactif et peut se décomposer pour former des radicaux hydroxyles (•OH), responsables de dommages cellulaires graves. Schieber, et al (2014) |

| | |
|---|---|
| 3. LeRadical Hydroxyle (•OH) | C'est l'une des formes les plus réactives des ERO. Il peut interagir avec pratiquement toutes les biomolécules, provoquant des dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines. Finkel, et al (2000) |
| 1. L'Oxyde Nitrique (NO•) | Bien qu'il ne soit pas un radical libre classique, l'oxyde nitrique joue un rôle important dans la signalisation cellulaire et peut interagir avec d'autres ERO, créant des dérivés nitrés qui influencent diverses voies physiopathologiques. Moncada , et al (1993) . |

## II.3 sources des ERO

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) peuvent être générées à partir de sources endogènes et exogènes.

- **Les sources endogènes**, c'est-à-dire internes à l'organisme, sont principalement représentées par les mitochondries, qui génèrent du superoxyde (O□•⁻ ) lors du fonctionnement normal de la chaîne respiratoire. D'autres enzymes cellulaires comme la NADPH oxydase, la xanthine oxydase ou encore les cytochromes P450 participent également à la formation d'ERO dans des conditions physiologiques ou en réponse à des signaux spécifiques (Cadenas & Packer, 2002).
- **Les sources exogènes**, quant à elles, sont liées à des facteurs environnementaux tels que les radiations ionisantes, les rayons ultraviolets (UV), la pollution atmosphérique, le tabagisme, certains produits chimiques toxiques ou médicaments. Ces éléments peuvent entraîner une production accrue d'ERO et déséquilibrer le système redox cellulaire, menant à un stress oxydatif (Halliwell &Gutteridge, 2015).

### II.4 Le système de défense antioxydant

Le stress oxydatif, caractérisé par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dépassant les capacités de défense de l'organisme, est contrôlé par un système de défense antioxydant sophistiqué. Ce système est indispensable au

maintien de l'homéostasie cellulaire et à la prévention des dommages oxydatifs qui affectent les lipides, les protéines et l'ADN.

### II.4.1 Les antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont produits naturellement par l'organisme. Ils agissent en catalysant la transformation des ERO en composés moins nocifs. Les principaux enzymes sont :

**Superoxyde dismutase (SOD) :** Cette enzyme catalyse la dismutation de l'ion superoxyde (O2•–) en peroxyde d'hydrogène (H2O2) et en dioxygène (O2). Il existe plusieurs formes de SOD, selon leur localisation : cytoplasmique (Cu/Zn-SOD), mitochondriale (Mn-SOD), et extracellulaire (EC-SOD).

**Catalase (CAT) :** Présente principalement dans les peroxysomes, elle transforme le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, neutralisant ainsi cet agent potentiellement toxique.

**Glutathion peroxydase (GPx) :** Cette enzyme réduit le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques en utilisant le glutathion (GSH) comme cofacteur, permettant la protection des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique.

- Ces enzymes agissent de manière complémentaire et séquentielle pour maintenir les niveaux de radicaux libres sous contrôle, assurant ainsi une protection efficace contre les agressions oxydatives (Valko et al., 2007).

### II.4.2 Les antioxydants non enzymatiques

À côté des enzymes, l'organisme utilise également des molécules antioxydantes non enzymatiques, issues majoritairement de l'alimentation. Ces composés jouent un rôle crucial dans la neutralisation directe des ERO.

Parmi eux, on trouve :

**Vitamine C (acide ascorbique) :** Soluble dans l'eau, elle est présente dans le cytosol et le plasma, où elle piège les radicaux hydroxyles, l'anion superoxyde et régénère la vitamine E oxydée.

**Vitamine E (α-tocophérol) :** Liposoluble, elle protège les membranes cellulaires en interrompant les chaînes de peroxydation lipidique.

**Glutathion (GSH) :** Tripeptide abondant dans le cytoplasme, il joue un rôle central dans le maintien du potentiel redox cellulaire et la régénération des autres antioxydants.

**Flavonoïdes, polyphénols, caroténoïdes :** Ces composés végétaux neutralisent directement les radicaux libres et ont également des effets sur l'expression des enzymes antioxydantes endogènes.

### II.5 Coopération entre les systèmes de défense:

Le système de défense antioxydant repose sur une synergie entre ses composantes enzymatiques et non enzymatiques. Ensemble, elles assurent une réponse rapide et adaptée face à l'augmentation des ERO. Cette coopération est vitale pour limiter les dégâts oxydatifs et restaurer l'équilibre redox, condition essentielle au bon fonctionnement des cellules.

### II.6 Les dommages causés par le stress oxydatif

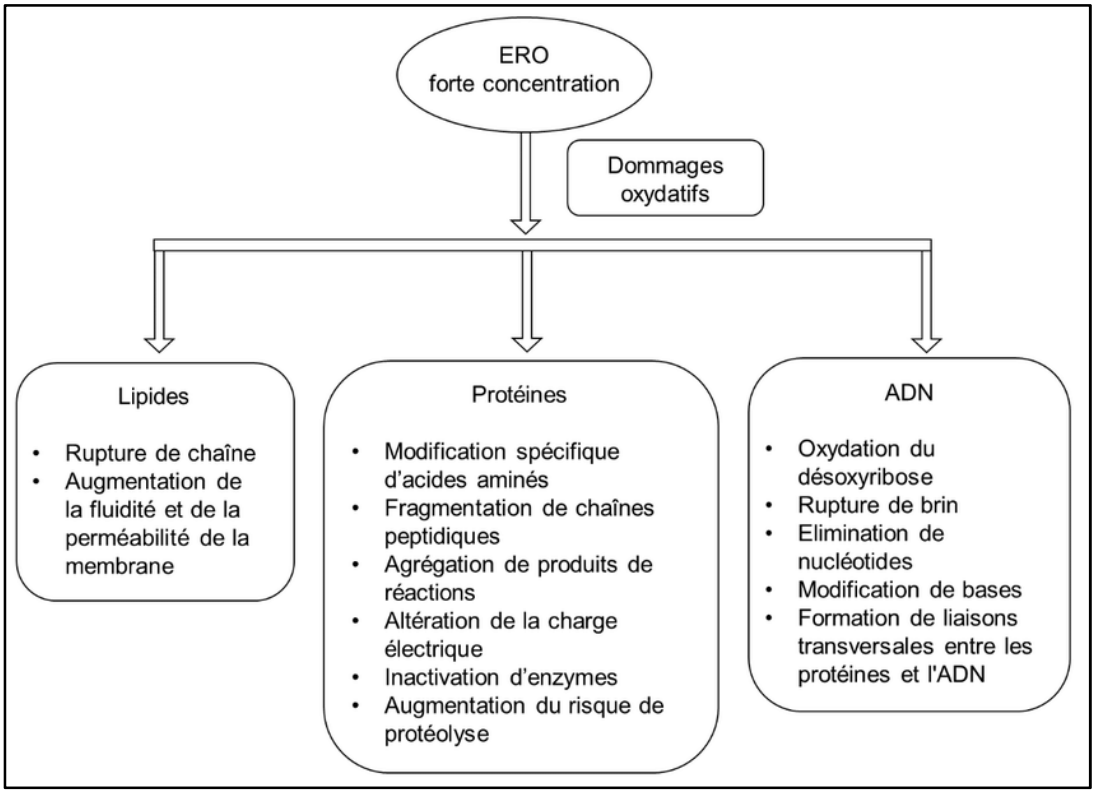
Le stress oxydatif est à l'origine de divers dommages cellulaires, affectant les lipides, les protéines et l'ADN. Ces altérations peuvent compromettre la fonction cellulaire et contribuer au développement de nombreuses pathologies.

#### II.6.1 Effets sur les lipides (peroxydation lipidique)

L'un des impacts majeurs du stress oxydatif est la peroxydation lipidique, un processus par lequel les espèces réactives de l'oxygène (ERO) attaquent les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires. Cette réaction engendre la formation d'hydroperoxydes lipidiques, perturbant l'intégrité des membranes et compromettant la viabilité cellulaire (Sies, 2018).

#### II.6.2 Effets sur les protéine:

Le stress oxydatif peut également oxyder les protéines, modifiant ainsi leurs acides aminés constitutifs et perturbant leur structure tridimensionnelle. Ces altérations nuisent à la fonction biologique des protéines et peuvent entraîner des dysfonctionnements cellulaires, voire la mort cellulaire (Halliwell, 2007).




### II.6.3 Effets sur l'ADN

Les ERO sont capables de provoquer des lésions directes à l'ADN, notamment des cassures de brins et la formation de produits oxydés tels que la 8-oxo-2'-déoxyguanosine (8-oxodG), un biomarqueur de dommages oxydatifs à l'ADN. Ces altérations génétiques sont associées à des processus pathologiques tels que le vieillissement cellulaire et le développement de cancers (Halliwell &Gutteridge, 2015).

## II.7 Relation entre les antioxydants et le stress oxydatif:

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme. Lorsque



**Figure 2: Conséquences du stress oxydant causé par un excès d'ERO sur les lipides, les protéines et l'ADN (Sharma et al. 2012).**

la capacité antioxydante — enzymatique ou non-enzymatique — est insuffisante, les cellules deviennent vulnérables aux dommages oxydatifs (Halliwell &Gutteridge, 2007).

Les antioxydants jouent un rôle crucial en neutralisant les radicaux libres. Ils agissent en synergie pour maintenir l'équilibre redox cellulaire, protégeant ainsi les constituants cellulaires essentiels comme les lipides, les protéines et l'ADN (Finkel& Holbrook, 2000). Une concentration adéquate en antioxydants permet donc de prévenir ou d'atténuer les effets délétères des ERO.

Par ailleurs, un apport alimentaire suffisant en antioxydants, ou une supplémentation appropriée, peut contribuer à réduire le stress oxydatif. Une déficience en antioxydants est souvent associée à la pathogenèse de plusieurs maladies chroniques, telles que les affections cardiovasculaires, les troubles neurodégénératifs et certains cancers (Valko et al., 2007).

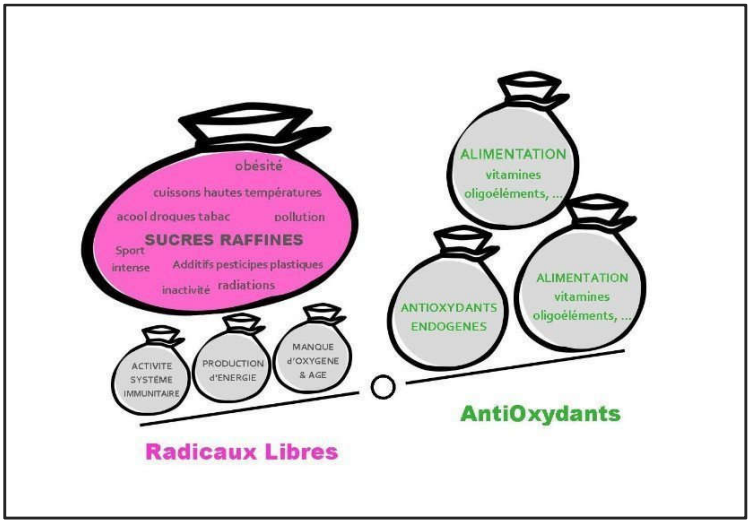



**Figure 4: relation entre les ERO et le stress oxydant**

## II.8 Le stress oxydant et le vieillissement

Le vieillissement est étroitement lié à l'accumulation progressive de dommages oxydatifs affectant les macromolécules cellulaires telles que l'ADN, les lipides et les protéines. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle central dans ce processus en induisant des altérations moléculaires au fil du temps (Harman, 2001).

Selon la théorie des radicaux libres du vieillissement, ce dernier résulterait d'une accumulation de lésions oxydatives causées principalement par les radicaux libres dérivés de l'oxygène (Beckman& Ames, 1998). Cette théorie, bien que formulée dès

les années 1950, a été progressivement consolidée par de nombreuses études expérimentales.

Le stress oxydant observer avec l'âge est attribuable à la fois à une production accrue de ROS et à une diminution de l'efficacité des systèmes antioxydants de défense (Sohal& Orr, 2012). Ainsi, le déséquilibre entre la génération des ROS et les capacités antioxydantes favorise un environnement cellulaire propice aux dommages.

Par ailleurs, le dysfonctionnement mitochondrial lié à l'âge contribue à une production accrue de ROS, aggravant ainsi les dommages oxydatifs subis par les cellules (Bratic& Larsson, 2013). Cette altération de la fonction mitochondriale est désormais reconnue comme un marqueur clé du vieillissement cellulaire.

Enfin, le stress oxydant est considéré comme un déterminant majeur dans le processus de sénescence cellulaire et du vieillissement de l'organisme dans son ensemble (Lopez-Otin et al., 2013), s'inscrivant parmi les principales caractéristiques biologiques du vieillissement.

## II.9 Rôle du stress oxydant dans les maladies humaines:

Le stress oxydant est impliqué dans le développement et la progression de nombreuses maladies chroniques humaines. Il résulte d'un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité des systèmes antioxydants à les neutraliser. Ce déséquilibre induit des dommages oxydatifs aux macromolécules biologiques telles que l'ADN, les protéines et les lipides, perturbant ainsi les fonctions cellulaires normales (Valko et al., 2007 ; Liguori et al., 2018).

Plusieurs études ont mis en évidence que le stress oxydant joue un rôle clé dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer et de Parkinson), des cancers, du diabète de type 2 et des maladies inflammatoires chroniques (Uttara et al., 2009 ; Reuter et al., 2010). Dans ces conditions pathologiques, l'augmentation des ERO ou la diminution de l'efficacité des antioxydants endogènes favorise les lésions cellulaires, l'inflammation et l'apoptose, contribuant à l'aggravation de l'état pathologique.

## II.10 Alimentation et son rôle dans le stress oxydatif :

Le stress oxydatif résulte de l'accumulation excessive de radicaux libres dans l'organisme. L'alimentation joue un rôle clé dans moduler ce stress, car certains aliments sont riches en antioxydants qui aident à neutraliser les radicaux libres et à maintenir l'équilibre oxydatif. Une alimentation équilibrée peut réduire les effets du stress oxydatif et prévenir diverses maladies associées à ce phénomène.

### II.10.1 Sources alimentaires d'antioxydants

Les antioxydants présents dans les aliments aident à neutraliser les radicaux libres. Les sources majeures d'antioxydants sont :

- Les fruits et légumes : Ces aliments sont riches en vitamines C et E, en flavonoïdes et en caroténoïdes, qui aident à neutraliser les radicaux libres. Les agrumes, les tomates, les épinards, les poivrons, et les carottes sont des exemples de fruits et légumes bénéfiques (Halliwell &Gutteridge, 2015).
- Les légumineuses : Les haricots, lentilles et pois chiches sont riches en flavonoïdes et en fibres, contribuant à moduler le stress oxydatif dans le corps (Sies, 2018).
- Les huiles végétales : L'huile d'olive extra vierge et l'huile de noix, riches en acides gras insaturés et en vitamine E, sont des exemples d'huiles qui aident à réduire le stress oxydatif (Halliwell, 2007).
- Les noix et graines : Les amandes, les noisettes, et les graines de tournesol, par exemple, sont des sources d'antioxydants comme la vitamine E, qui protègent contre les radicaux libres (Halliwell &Gutteridge, 2015).

### II.10.2 Aliments favorisant le stress oxydatif

Certains aliments peuvent augmenter la production de radicaux libres et, par conséquent, aggraver le stress oxydatif. Parmi ces aliments, on trouve :

- Les graisses saturées et trans : Une alimentation riche en graisses animales et en produits transformés peut favoriser la production de radicaux libres et causer une inflammation dans le corps (Sies, 2018).
- L'alcool : Une consommation excessive d'alcool réduit les niveaux d'antioxydants dans l'organisme et favorise la production de radicaux libres, en particulier au niveau du foie (Halliwell, 2007).

- Les sucres raffinés : Une consommation élevée de sucre peut entraîner une accumulation de radicaux libres et augmenter les risques de maladies métaboliques (Sies, 2018).

## II.11 Influence des facteurs environnementaux sur le stress oxydatif

Le stress oxydatif peut être aggravé par plusieurs facteurs environnementaux.

- La pollution (métaux lourds, pesticides, particules fines) induit une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), provoquant des dommages cellulaires et favorisant des maladies chroniques (Halliwell &Gutteridge, 2015 ; Valavanidis et al., 2009).
- Les rayons UV, notamment UVB, génèrent des radicaux libres dans les cellules de la peau, accélérant le vieillissement cutané et augmentant le risque de cancer (Sies& Jones, 2007).
- Le tabagisme expose l'organisme à de fortes quantités de radicaux libres, ce qui épuise les défenses antioxydantes et favorise les maladies respiratoires et cardiovasculaires (Halliwell, 2007).

# Chapitre III : Le système rénal et la néphrotoxicité

# III Lesystéme rénal et la néphrotoxicité

## III.1 Introduction

Le système rénal joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie corporelle, en assurant la filtration du sang, l'élimination des déchets, la régulation hydro-électrolytique et la production de certaines hormones. Toutefois, en raison de son haut débit sanguin et de sa capacité à concentrer les substances dans l'urine, il est particulièrement vulnérable aux agents toxiques, notamment les pesticides, pouvant induire une néphrotoxicité (Naughton, 2008).

## III.2 Le système rénal

### III.2.1 Structure et anatomie du rein

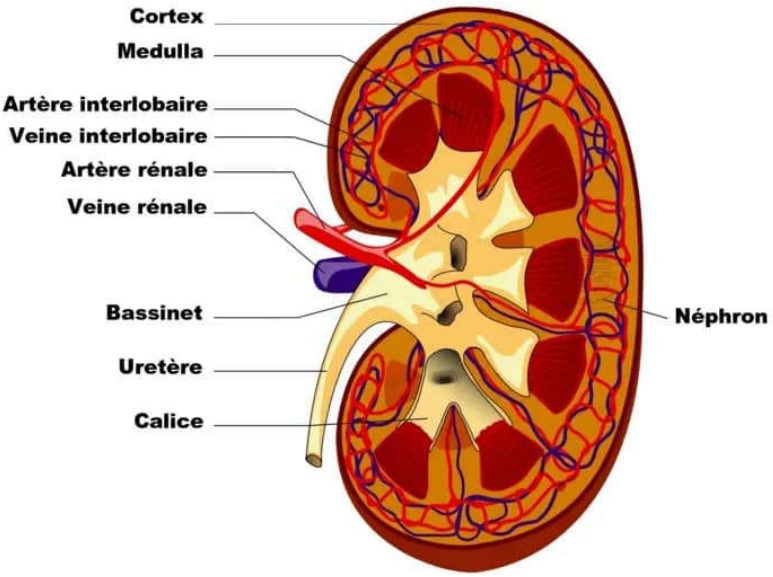



**Figure 5: structure intern du rein (Pitor Micha et al.,2013)**

Chaque rein est composé d'une zone corticale et médullaire, contenant environ un million de néphrons, qui représentent l'unité fonctionnelle de base. Le néphron est constitué du glomérule, du tubule proximal, de l'anse de Henle, du tubule distal et du tube collecteur. Cette structure permet une filtration sélective et efficace du plasma sanguin (Guyton& Hall, 2020).

### III.2.2 Fonctions physiologiques principales

Les reins assurent plusieurs fonctions essentielles :

- Filtration glomérulaire : élimination des déchets métaboliques comme l'urée, la créatinine et les médicaments.
- Réabsorption : coservation de l'eau, du glucose et des ions essentiels.
- Sécrétion : excrétion active de certaines substances toxiques.
- Fonctions endocrines : production d'érythropoïétine, de rénine et activation de la vitamine D (Alpern et al., 2013).

## II.3 La néphrotoxicité

### III.3.1 Définition

La néphrotoxicité se définit comme l'effet toxique de substances chimiques ou pharmacologiques sur la structure ou la fonction rénale. Elle peut entraîner une altération réversible ou irréversible de la fonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë ou chronique (Perazella, 2019).

### III.3.2 Mécanismes de la néphrotoxicité:

Les mécanismes principaux comprennent :

- Stress oxydant : production accrue de ROS endommageant les cellules tubulaires (Pizzino et al., 2017).
- Inflammation : activation de médiateurs pro-inflammatoires contribuant à la lésion rénale.
- Apoptose et nécrose : mort cellulaire induite par des altérations mitochondriales.
- Perturbation de la perfusion rénale : réduction du débit sanguin rénal suite à une vasoconstriction ou à une altération endothéliale (Naughton, 2008).

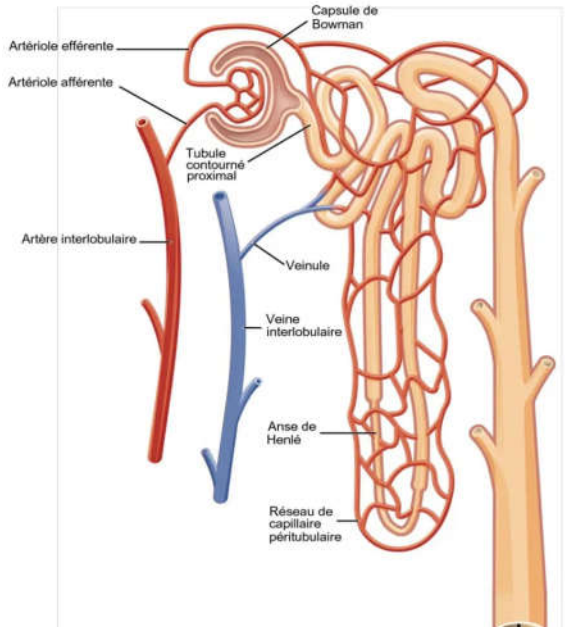



**Figure 6: structure de néphron ( Pitor Michat et al, 2013)**

### III.3.3 Origines des néphrotoxines

Plusieurs classes de substances peuvent être néphrotoxiques :

- Médicaments : comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminoglycosides, ou le cisplatine.
- Métaux lourds : plomb, cadmium, mercure.
- Pesticides : certains fongicides, herbicides ou insecticides (Siu et al., 2010)
  Lien avec les pesticides

# Matériels et méthodes

# I Matériels et méthodes

## I.1 Matériel chimique

- **Pesticide Azoxystrobine**

Azoxystrobine est un fongicide de la famille des strobilurines. Il agit en bloquant la respiration mitochondriale des champignons, ce qui empêche leur croissance. Il est largement utilisé en agriculture, mais il peut avoir des effets toxiques sur les organismes non ciblés, y compris les mammifères (Bartlett et al., 2002).




**Figure 7: structure chimique d'Azoxytrobine**

## I.2 Matériel animal

Dans notre étude, nous avons utilisé 12 rats blancs males de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur (Centre d'élevages El-Kouba, Alger), âgés de 06 à 08 semaines et ayant un poids corporel entre 190 et 220 g.

Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans divers domaines de recherche.

### I.2.1 Entretien des animaux :

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 21 jours, aux conditions de l'animalerie, à une température voisine de 25°C et une photopériode naturelle.

Les rats ont été élevés dans des cages en polyéthylène tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les 2 jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.

### I.2.2 Mesure de poids :

La mesure de poids est effectuée sur les rats tous les jours d'une façon régulière pendant la duréed'élevage, soit cours de l'adaptation (pour l'évaluation des changements possibles par la nourritureou le lieu (facteurs externes) ou au cours de traitement (pour évalue les effets des pesticides) à l'aidede balance électronique

### I.2.3 Lotissement et traitement :

Les rats mâles ont été répartis en deux groupes de six rats chacun. Le traitement a été réalisé parvoie orale (gavage), chaque jour pendant 1 mois en administrant un pesticide à raison de 125mg/kg/jour, selon leur poids corporel. Donc on a :

➢ Groupe 1 : des rats ayant reçu l'eau distillé.

➢ Groupe 2 : des rats ayant reçu quotidiennement 125mg/Kg de pesticide

### I.2.4 **Sacrifice et prélèvement des échantillons** :

Après 1 mois de traitement, les rats ont été sacrifiés et les organes ont été prélevés à l'animalerie del'université de Tébessa. Chaque rein est pesé et conservé au congélateur.

Le sang des échantillonssont également prélevés au cours de sacrifice pour étude hématologique.



**Figure 8: mode de sacrifice des rats (photo personnel)**



### I.2.4.1 Prélèvement sanguin

Le sang a été immédiatement recueilli dans des tubes héparinés. Ensuite, ces tubes ont subi une centrifugation de 3000 tours/min pendant 15 min afin de récupérer le plasma qui va servir pour le dosage des paramètres biochimiques (urée, créatinine).

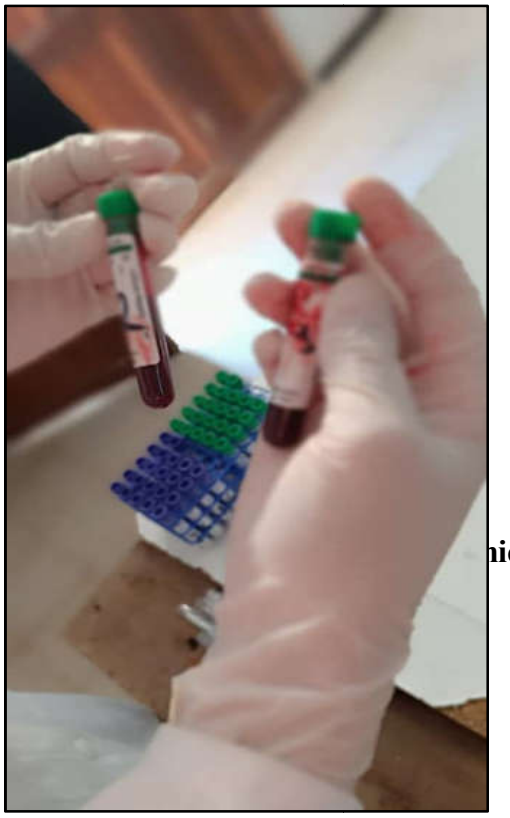


**Figure 10: prélevement de sang (photo personnel)**



**Figure 11: échantion de sang aprés la centrifugatoin ( photo personnel)**

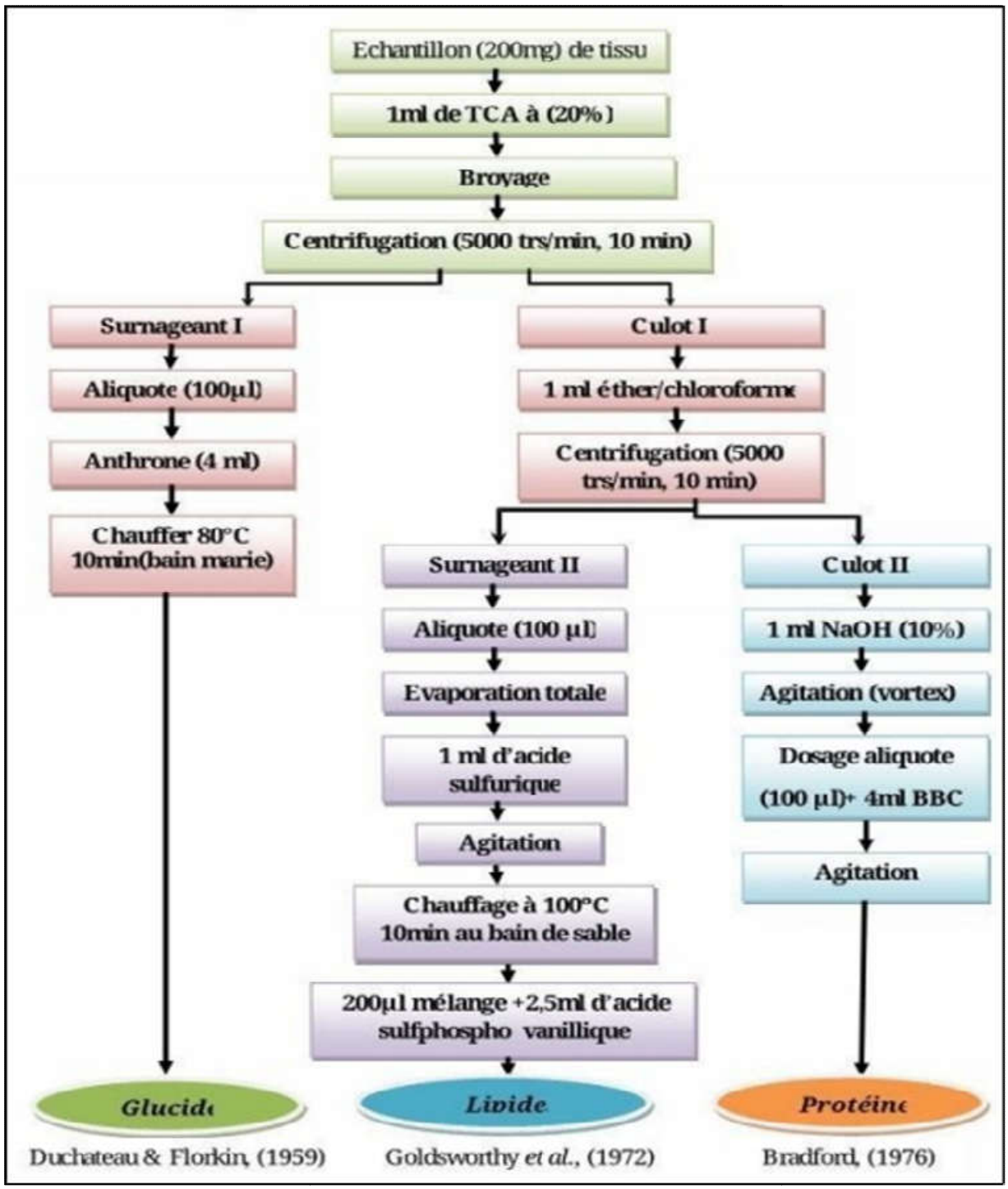
### I.2.4.2 Prélèvement des organes

A la fin de la période d'administration des xénobiotiques , les animaux sont sacrifiés par décapitation,les reins ont été rapidement prélevés et rincés dans l'eau distillé puis pesé et conservé



aucongélateur pour les dosage des différents paramètres. son tissuadipeux ont été pesés puis stockés au congélateur pour le dosage des paramètres du stress oxydant.

**Figure 12: les reins (photo personel)**




## *I.3 Dosage des métabolites*

**Figure 13: protocole du dosages des métabolites (Glucides ,Lipides , Protéines)**

L'extraction des différents métabolites (protéines, glucides et lipides) rénale a été réalisée selon le procédé de Shibko et al. (1966). Les échantillons sont broyés dans un 1 ml d'acide trichloracétique (TCA à 20 %) aux ultrasons (Sonifier B-30), puis centrifugés à 5000 tours/ min pendant 10 min.

Le surnageant I servira au dosage des glucides et le culot I est additionné de 1 ml d'un mélange éther/ chloroforme (1/1, v/v).

Une deuxième centrifugation (5000 tours/ min, pendant 10 min) permet de récupérer le surnageant II qui servira au dosage des lipides.

Le culot II, est ensuite repris dans 1ml de NaOH (0,1N).

### I.3.1 Le dosage des protéines

effectué selon la méthode de Bradford (1976) sur une fraction aliquote de 0,1 ml de l'homogénat avec 4 ml de bleu brillant de Coomassie (BBC), la solution de BBC se prépare comme suit :

50 mg de bleu brillant de coomassie (G250), 25 ml de l'éthanol (95 %), après une agitation de 2 heures on ajoute, 50 ml d';acide orthophosphorique (85 %) et on complète à 500 ml d'eau distillée.

La lecture des absorbances s'effectue à une longueur D'onde de 595 nm et la gamme d'étalonnage est réalisée à partir d'une solution Albumine de sérum de bœuf (BSA) comme standard .

### I.3.2 Le dosage des glucides totaux

réalisé selon la méthode de Duchateau et Florkin (1959). Elle consiste à ajouter 4ml du réactif d'anthrone à 100µl du surnageant I, et chauffer le mélange à 80°C pendant 10 min ; une coloration verte se développe dont l'intensité est proportionnelle à la quantité des glucides présente dans l'échantillon la lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 620nm contre un blanc de gamme.

**Les lipides totaux**

déterminés selon la méthode de Goldsworthy et al. (1972) utilisant le réactif sulfo-phoshpho-vanillinique. Le dosage des lipides se fait sur des prises aliquotes de 100µl des extraits lipidiques ou de la gamme étalons.

1ml d'acide sulfurique concentré a été ajouté après l'évaporation totalement du solvant. Les tubes sont agités et placés pendant 10minutes dans un bain à sec à 100°C.

Après refroidissement, 200µl de ce mélange auquel a été ajouté à 2,5ml de réactif sulfophoshpho-vanillinique. Après 30 minutes à l'obscurité, la densité optique est lue dans un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 530nm.

Les lipides forment à chaud avec l'acide sulfurique, en présence de vanilline et l'acide

orthophosphorique, des complexes roses. Le réactif est préparé comme suit : dissoudre 0,38g de vanilline dans 55ml d'eau distillée et ajoute 195ml d'acide orthophosphorique à 85%.

Ce réactif se conserve pendant 3 semaines à 4°C et à l'obscurité. La solution mère des lipides est préparée comme suit :

on prend 2,5mg d'huile de table (tournesol 99% triglycérides) dans un tube Eppendorf et on ajoute 1ml d'éther/chloroforme (v/v).

## I.4 Dosage de l'urée plasmatique

- **Principe**

L'urée est hydrolysée enzymatiquement en ions d'ammoniac (NH4+) et dioxyde de

carbone (CO2).

Les ions d'ammoniac formés réagissent avec le salicylate et lhypochlorite (NaClO) en présence du catalyseur nitroprusside pour former l

indophénol vert (Kaplan, 1984), selon les réactions suivantes :

Urée + H2O (NH4+)2 + CO2

NH4+ + Salicylate + NaClONitroprusside Indophénol

L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

### I.4.1 **Dosage de la créatinine plasmatique**

- **Principe**

L'essai est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium : c'est la réaction de JAFFE.

La créatinine réagit avec le picrate alcalin pour donner un complexe coloré, mesuré dans un intervalle de temps défini et proportionnel à la concentration en créatinine de

L'échantillon (Murray, 1984).

Créatinine + acide picrique pH alcalin $\longrightarrow$ Complexe jaune-rouge

Concernant le dosage du l'urée et la créatinine est déterminé par l'utilisation d'un automate (Maindray BS200) au niveau de laboratoire de l'hopital BOUGUERRA BOULARAS de Bakaria

## I.5 Exploration du stress oxydant

- **Préparation de l'homogénat**

Un gramme de rein de chaque rat des différents groupes étudiés, a été utilisé. Après broyage et homogénéisation des tissus dans le tampon phosphate (pH 7.5), on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (9000 trous/min, 4°C, 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes eppendorfs puis conservés à -80°C en attendant d'effectuer

## I.6 les dosages des paramètres du stress oxydant.

### I.6.1 Détermination du taux de glutathion réduit (GSH)

Le glutathion est un thiol intracellulaire le plus abondant présent dans toutes les cellules

animales.

❖ **Principe**

Pour doser le glutathion, la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) est la méthode la plus employée (Weckberker et Cory, 1988). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5' dithiodis-2-nitrobenzoique (DTNB) par le GSH, ce qui libère

l'acidethionitrobenzoique (TNB) lequel présente une absorbance à 412nm.

Le dosage consiste à faire réagir 0,8 ml de l'homogénat avec 0,2 ml de solution d'acide sulfosalicylique (0,25%) et laisser pendant 15 min dans un bain de glace.

Les tubes sont centrifugés 15 mn à 1000 tours/mn. Entre temps d'autres tubes sont préparés pour le mélange réactionnel, dans lesquels sont ajoutés 1ml du tampon Tris-EDTA (concentration 0.02 M d'EDTA, pH 9,6) et 0,025 ml de L'acide 5.5 dithio-bis -2-nitrobénzoique (DTNB) à 0 ,01 M, aux quels 0,5 ml de surnageant sont additionnés et la lecture se fait après 5minutes d'incubation à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

- **Calcul de taux de GSH**

On calcule la concentration du GSH exprimée en nanomoles par milligramme de protéines

(nmol/mg protéine) selon la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \times L \times 1.525}{13{,}1000 \times 0.8 \times 0.5\ mg de protéine}$$

▪ DO : Densité optique

▪ L : Volume total des solutions utilisées dans la dé-protéinisassions

▪ 1.525 : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant

▪ 13100 : Coefficient d'absorbance du groupement –SH à 412 nm

▪ 0.8 : Volume de l'homogénat

▪ 0.5 : Volume du surnageant.

## I.7 Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx)

Principe L'activité de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée selon la méthode de Flohe et Gunzler (1984). Cette activité a été calculée par la diminution du taux de GSH réduit par rapport à la réaction non enzymatique « blanc ».

- **Mode opératoire**
  - Un volume de 0,2 ml de surnageant est récupéré dans un tube contenant 0,4 ml de GSH (0,1mM) et 0,2 ml de de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4).
  - Le mélange a été incubé dans un bain marie à 25°C pendant 05 min. 0,2 ml d'H2O2 (1,3 mM) est ajouté pour initier la réaction.
  - Après 10 min, 1ml de TCA1% (acide tri chloro-acetique) est rajoute dans le but d'arrêter la réaction et le mélange est mis dans la glace pendant 30 mn et centrifuge durant 10 mn à 3000 t/mn.
  - Un volume de 0,48 ml de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2,2 ml de solution tampon TBS avec 0,32 ml de DNTB (1,0 mM)
  - Ce mélange frome un composé colore et sa densiteoptidue est mesurée à 412nm après 05 min chaque 15 secondes pendant 01min.
- **Calcul de l'activité de la GPx**

La détermination (calcule) de l'activité de la GPx se fait de la façon suivante :

Laconcentration de GSH réduit qui sera oxydée (disparue) = DOe - DOb

$X = \left(\frac{(DOe - DOb) \times 0.04}{DOb}\right)$ = quantité de GSH réduit disparue (oxydée) dans

0.2 extrait dans 1ml

L'activité de la GPx = la quantité de GSH réduit oxydée disparue $\frac{X5}{(protéine)}$

## I.8 Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion S-Transférase (GST)

### ❖ Principe

L'activité enzymatique de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de Habig et al. (1974), cette méthode est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, généralement le CDNB (1-Chloro2,4-dinitrobenzène), la conjugaison entraine la formation d'une molécule nouvelle ; 1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST. La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST.

- **Protocole d'expérience**
  - Centrifuger l'homogénat [échantillons +1ml de tampon phosphate (0.1M, pH6)] à 14000 t/min pendant 30 min.
  - Prélever 200µl du surnageant
  - Ajouter 1.2ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26mg CDNB, 153.65mg GSH, 1ml éthanol, 100ml tampon phosphate (0.1M, PH 6)].
  - Lire les absorbances pendant une minute et chaque 15sec à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.
- **Calcul :**

$$GST\ (nmol\ GST\ /min/mgprotéine = \frac{DO(\min) \times V_A}{e \times V_s} /mgde\ protéine$$

DO : Densité optique de l'échantillon /min.

DO/min blanc : Densité optique du blanc /min

e: Coefficient d'extinction molaire du CDNB = 9,6mM-1 cm-1

VA: Volume totale dans la cuve (0,2ml.Surnageant + 1,2mélange).

Vs: Volume du surnageant dans la cuve (0,2ml).

### ♦ Etudes Statistiques :

Le traitement statistique des résultats est exploité en réalisant une analyse de

variance à un facteur (ANOVA), le test de Tukey a été utilisé pour comparer les groupes.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique Minitab 17.1 et Excel 16.0 (Microsoft, Inc.). Le niveau de signification statistique était fixé à $p \leq 0,05$

Nous avons effectué la comparaison de groupe traité par rapport au groupe témoin :

- ✓ Différence significative ($p \leq 0.05$)
- ✓ Différence hautement significative ($p \leq 0.01$)
- ✓ Différence très hautement significative ($p \leq 0.001$).

# Résultats et Discussion

## 1. Effets du pesticide sur le Taux de protéine totale




**Figure 14: variation de taux de protéine (mg/g) chez les témoins et les rats traités**

Selon la figure (14)A partir de ce document Les résultats de notre étude ont révélé une augmentation non significative du taux des protéines totales chez les rats traités par l'azoxystrobine, en comparaison avec les témoins. Cette réduction pourrait être attribuée à une altération des fonctions rénales, entrainant une perturbation du métabolisme protéique ou une excrétion accrue des protéines plasmatiques, ce qui reflète une atteinte possible des structures glomérulaires.

Ces observations sont en accord avec celles rapportées par Ziada et al. (2022), qui ont démontré une diminution dose-dépendante des protéines totales dans le sérum des rats exposés à l'azoxystrobine. Les auteurs suggèrent que cette baisse résulte d'une atteinte hépatique et rénale causée par le stress oxydatif induit par ce pesticide. En effet, ils ont noté que "les taux de protéines totales dans le sérum ont diminué de

manière significative suite à l'exposition chronique à des doses sublétales d'azoxystrobine" (Ziada et al., 2022).

De même, dans l'étude menée par Gad El-Hak et al. (2022), une diminution marquée des protéines totales a été observée chez les rats mâles après traitement à l'azoxystrobine, ce qui corrobore l'hypothèse d'un effet toxique de ce fongicide sur les organes excréteurs, notamment le foie et les reins. Les auteurs ont attribué cette baisse à une perturbation du métabolisme hépatique et une dysfonction rénale (Gad El-Hak et al., 2022).

Ainsi, nos résultats confirment que l'azoxystrobine, même à des doses sublétales, peut induire une toxicité systémique, se manifestant notamment par une baisse des protéines totales, traduisant une atteinte rénale possible chez le rat.

## 2 Effets du pesticide sur le Taux de glucide totale

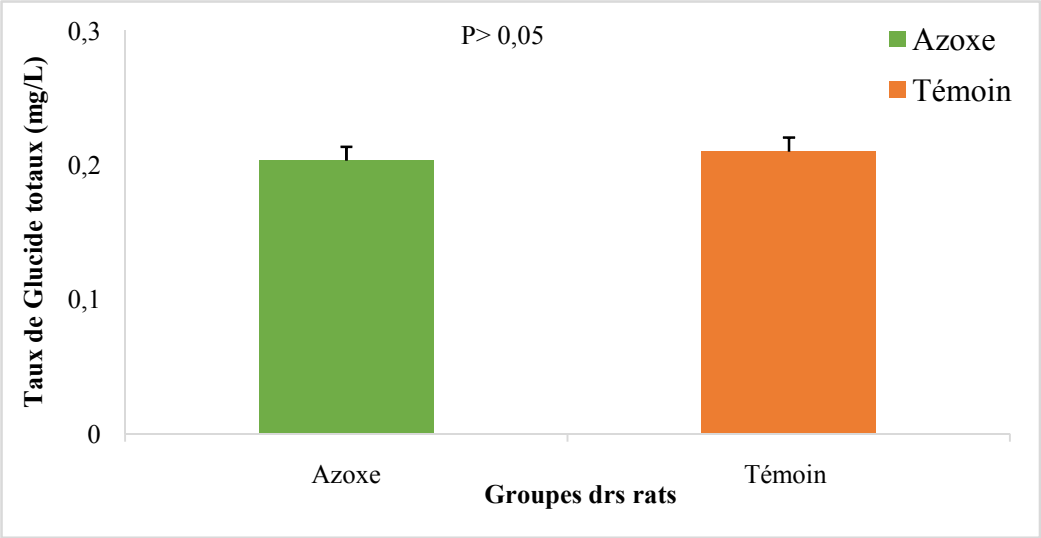



**Figure 15: variation de taux de glucide (mg/L) chez les témoins et les rats traités**

A partire de cette figure et Dans le cadre de notre étude, nous avons observé une diminution nonsignificative du taux de glucose chez les rats traités par l'azoxystrobine, comparativement aux témoins. Cette altération du métabolisme glucidique pourrait être attribuée à un effet mitochondrial de la molécule, influençant directement l'homéostasie énergétique cellulaire.

Ces résultats sont appuyés par l'étude de Zhang et al. (2014), qui a démontré que l'azoxystrobine, lorsqu'administrée à des souris obèses nourries avec un régime riche en graisses, améliore la tolérance au glucose et le métabolisme lipidique, suggérant une action bénéfique sur le métabolisme général via l'inhibition du complexe III mitochondrial [Zhang et al., 2014].

Par ailleurs, une autre étude réalisée sur un fongicide de la même famille, le pyraclostrobine, a montré une perturbation du métabolisme glucidique au niveau cellulaire, associée à une accumulation de triglycérides et un dysfonctionnement mitochondrial, pouvant mener à une altération des fonctions métaboliques hépatiques et rénales [Wang et al., 2017].

En lien avec nos observations, une baisse du glucose pourrait provoquer un déséquilibre énergétique au niveau du rein, organe fortement dépendant du métabolisme oxydatif. Cette situation pourrait ainsi contribuer au stress métabolique rénal et à une altération de la fonction excrétrice.

3. **Effets du pesticide sur le Taux delipide totale**

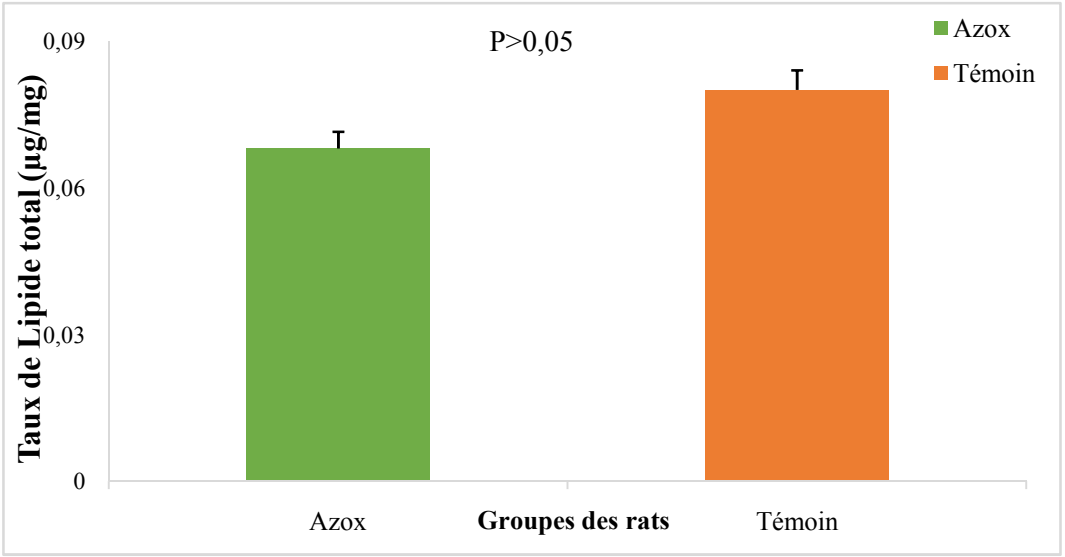



**Figure 16: variation de taux de lipide(µg/mg) chez les témoins et les rats traités**

En se basant sur ce document ; Dans la présente étude, une diminutionnon significative du taux des lipides totaux a été observée au niveau du tissu rénal chez les

rats traités par l'Azoxystrobine, comparativement aux témoins. Cette baisse pourrait être attribuée à une altération du métabolisme lipidique induite par le stress oxydant généré par le pesticide, affectant les membranes cellulaires et les processus bioénergétiques dans les cellules rénales.

Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Yousef et al. (2003), qui ont montré que l'exposition à certains pesticides provoque une réduction du contenu lipidique dans les tissus hépatiques et rénaux, en relation avec une peroxydation accrue des lipides. De même, El-Demerdash (2007) a observé une diminution des lipides totaux dans le rein des rats exposés au chlorpyrifos, ce qui a été expliqué par une perturbation de la synthèse ou une dégradation accrue des lipides membranaires sous l'effet du stress oxydatif.

La diminution des lipides totaux pourrait également refléter un état catabolique induit par la toxicité de l'Azoxystrobine, et la mobilisation des réserves lipidiques pour faire face au stress cellulaire.

## 4 Effets du pesticide sur le Taux de l'Urée

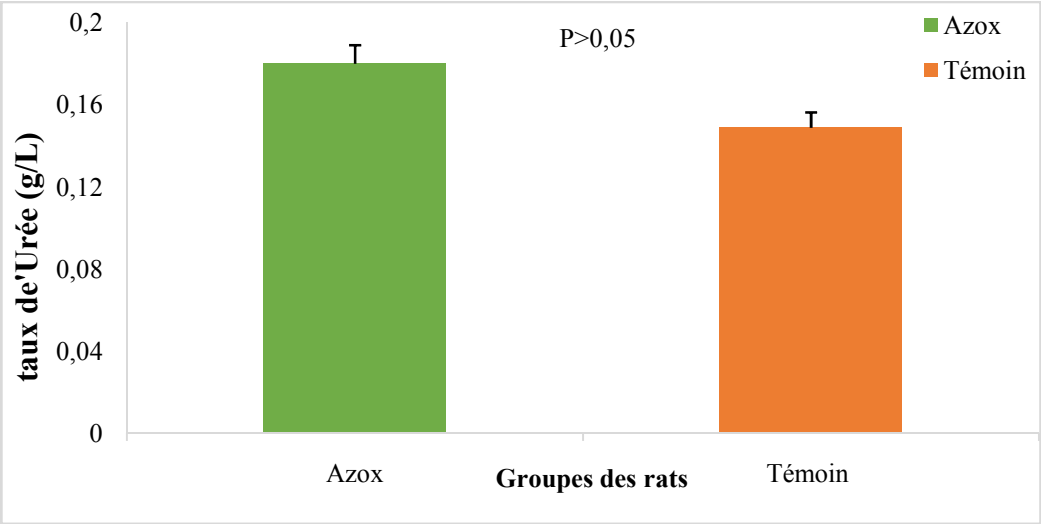



**Figure 17: variation de taux d'urée (g/L) chez les témoins et les rats traités**

A partire de cette figure on trouve que ; Dans notre étude, l'exposition des rats à l'Azoxystrobine a entraîné une élévationnon significative du taux sérique d'urée, ce qui suggère une altération du métabolisme azoté et une dysfonction rénale. L'augmentation de l'urée peut résulter soit d'une réduction de la filtration glomérulaire, soit d'un catabolisme protéique accru ou encore d'une déshydratation, mais dans le contexte d'une exposition toxique, elle est généralement interprétée comme un marqueur de détérioration de la fonction rénale. Ces observations sont en accord avec celles de Ziada*et al.* (2020), qui ont signalé une élévation similaire du taux d'urée chez des rats mâles exposés au fongicide Premium contenant de l'Azoxystrobine.

D'autre part, Boubsil*et al.* (2024) ont rapporté une augmentation du taux d'urée chez des travailleurs agricoles exposés chroniquement à divers fongicides, dont le Pyraclostrobine, corroborant l'hypothèse d'un effet néphrotoxique progressif induit par les strobilurines. Ces résultats renforcent l'idée que l'urée constitue un biomarqueur sensible d'atteinte rénale liée à l'exposition aux fongicide

## 5 Effets du pesticide sur le Taux de la créatinine totale

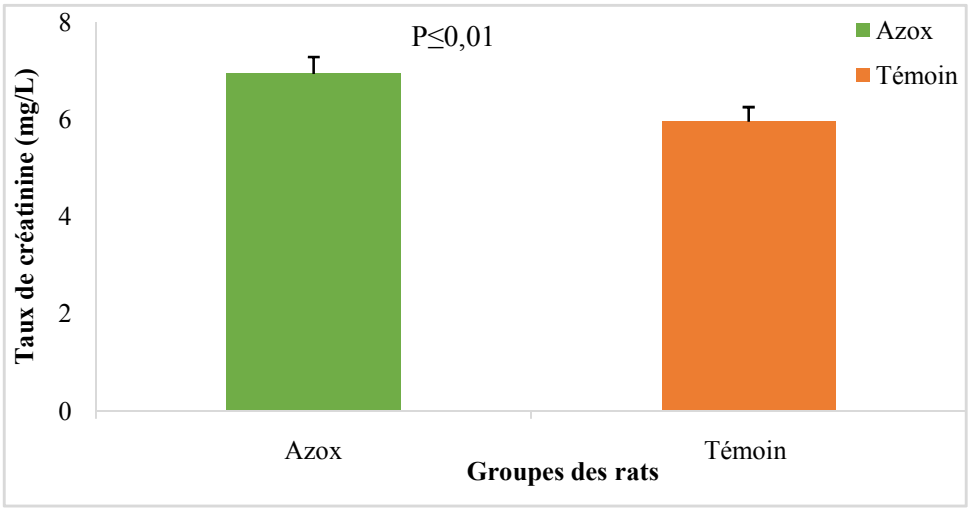



**Figure 18: variation de taux de créa (mg/L) chez les témoin et les rats traités**

En se basant sur le document , on peut conclure que ; Le taux sérique de créatinine a également connu une augmentation hautement significative chez les rats exposés à l'Azoxystrobine, ce qui constitue un autre indicateur important de dysfonction rénale. Contrairement à l'urée, la créatinine est un marqueur plus spécifique de la filtration glomérulaire, car elle est produite de manière relativement constante par le métabolisme musculaire et éliminée principalement par les reins. Ainsi, son élévation traduit généralement une diminution du taux de filtration glomérulaire.

Ces résultats confirment les travaux de Ziada*et al.* (2020), qui ont observé une augmentation significative de la créatinine en lien avec des lésions histopathologiques rénales. Toutefois, dans l'étude de Boubsil*et al.* (2024), le taux de créatinine ne différait pas significativement entre les groupes exposés et témoins, suggérant que la perturbation de ce paramètre pourrait dépendre du niveau, de la durée ou du type d'exposition.

L'ensemble de ces données soutient l'idée que l'Azoxystrobine a un potentiel néphrotoxique marqué, affectant à la fois la concentration d'urée et de créatinine, bien que la réponse en créatinine puisse être plus variable selon le contexte d'exposition.

## 6 Effets du pesticide sur le GSH

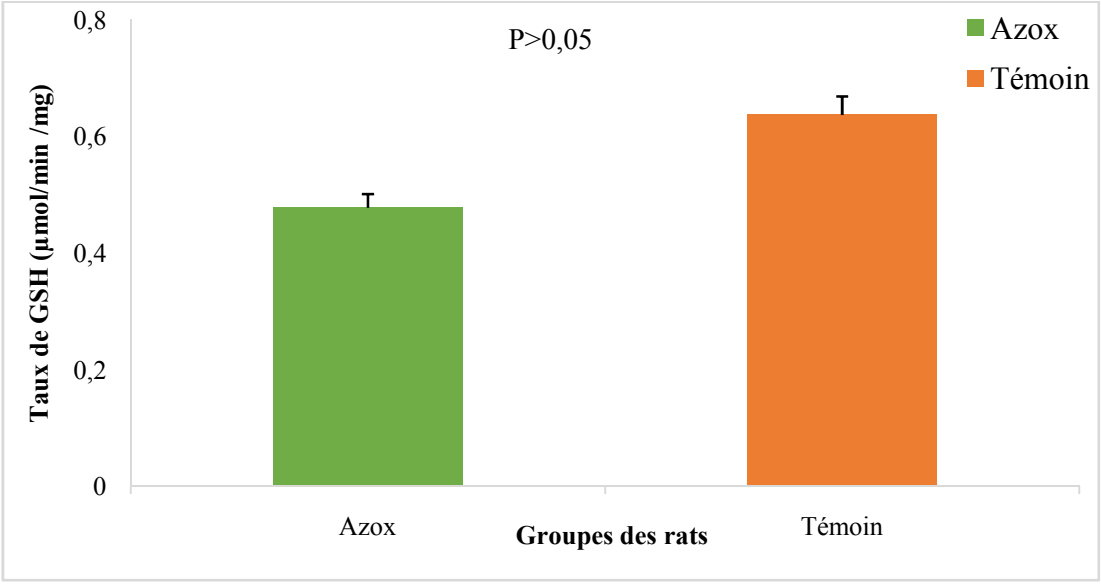



**Figure 19: variation du l'activité du taux de GSH(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités**

A partir du document , nous en déduision que ; Dans cette étude, une diminution non significative des niveaux de glutathion réduit (GSH) a été observée dans les tissus rénaux des rats exposés à l'Azoxystrobine, suggérant une augmentation du stress oxydatif et une altération des défenses antioxydantes rénales. Ces résultats sont en accord avec ceux de Zemheri-Navruz et al. (2023) qui ont rapporté que :

> « L'exposition des rats au pyraclostrobine a entraîné une baisse marquée des niveaux de GSH dans les reins, reflétant une consommation accrue des antioxydants face à l'accumulation des radicaux libres et au stress oxydatif » (Zemheri-Navruz et al., 2023).

De plus, l'étude de Zhang et al. (2019) corrobore ces observations en montrant que :

L'exposition aux fongicides strobilurines provoque une diminution significative de l'activité du GSH et de la glutathion peroxydase (GPx) dans les tissus rénaux,

conduisant à des lésions tissulaires évidentes et à une altération de la fonction rénale, associée à une augmentation des taux d'urée et de créatinine (Zhang et al., 2019).

Ces résultats combinés indiquent que la réduction des niveaux de GSH constitue un marqueur essentiel de la néphrotoxicité induite par les fongicides strobilurines, où le stress oxydatif apparaît comme le principal mécanisme responsable des lésions rénales.

## 7 Effets du pesticide sur le Taux de GST totale

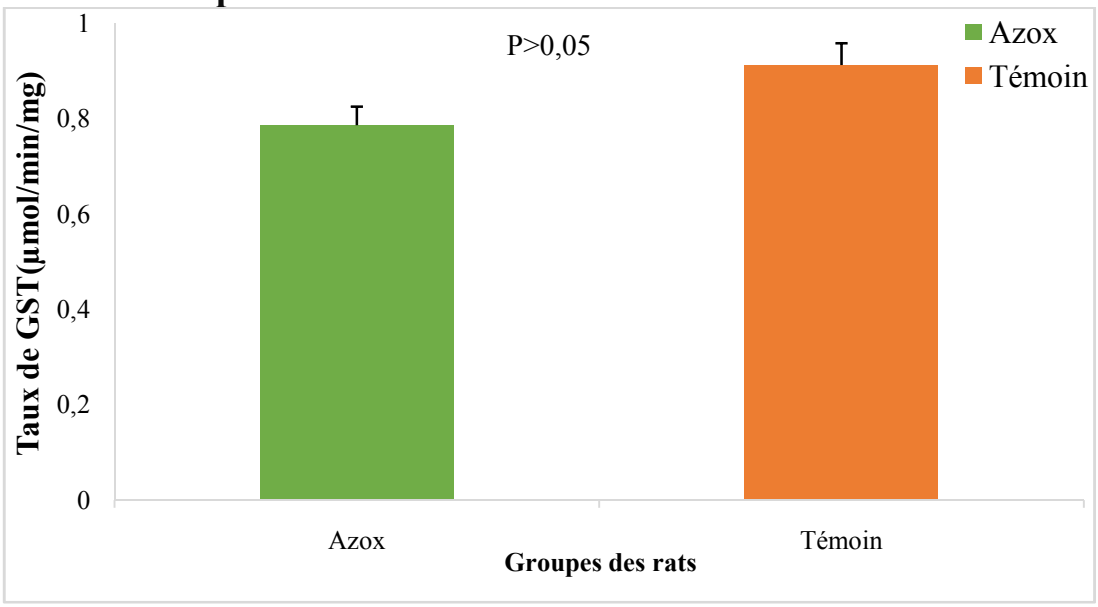



**Figure 20:variation du l'activité du taux de GST(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités**

D'après le document ci-dessus nous trouvons ; Dans le cadre de notre étude, nous avons observé une diminution nonsignificative de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) dans les tissus rénaux des rats exposés à l'azoxystrobine. Cette réduction de l'activité de la GST témoigne d'un affaiblissement du système antioxydant cellulaire, rendant les cellules rénales plus vulnérables à l'agression des espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Des résultats similaires ont été rapportés par Abo El-Magd et al. (2022), qui ont montré que l'administration d'azoxystrobine chez le rat mâle entraîne également une inhibition significative de l'activité de la GST rénale. Cette diminution a été associée

à une augmentation du stress oxydatif, confirmée par la hausse du MDA et la baisse du GSH dans le rein.

La concordance entre les deux études renforce l'hypothèse selon laquelle la GST constitue une cible directe du stress oxydatif induit par l'azoxystrobine, et que la diminution de son activité pourrait être utilisée comme biomarqueur sensible de la néphrotoxicité provoquée par ce fongicide.

## 8 Effets du pesticide sur le Taux de GPX totale

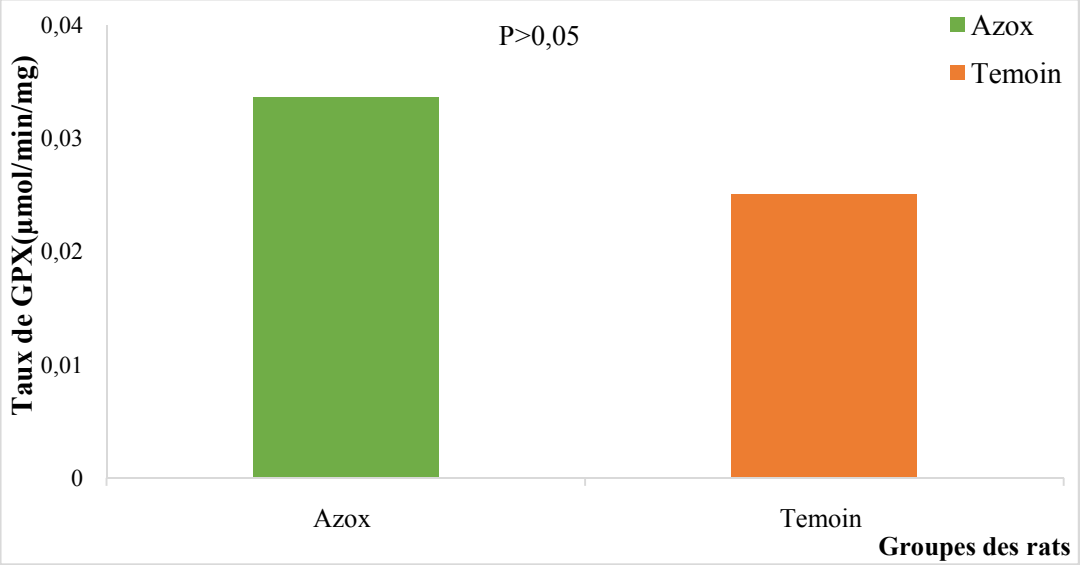



**Figure 21:variation du l'activité du taux de GPX(µmol/min/mg) chez les témoin et les rats traités**

Cette figure représent ; Les résultats obtenus dans notre étude ont montré une diminution nonsignificative de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) chez les rats traités avec l'azoxystrobine, accompagnée d'une réduction des concentrations des biomolécules telles que les protéines, les lipides et les glucides. Ces perturbations biochimiques suggèrent un état de stress oxydatif marqué au niveau rénal.

Ces observations rejoignent celles rapportées par El-Sayed et al. (2021), qui ont étudié l'effet toxique du pyraclostrobine, un fongicide appartenant à la même famille chimique (strobilurines). Leur étude a mis en évidence une augmentation du stress

oxydatif chez les rats, avec une élévation des taux de MDA et une diminution des activités enzymatiques antioxydantes (GPx, SOD, CAT). L'administration de resvératrol a permis de réduire ces effets, confirmant l'implication du stress oxydant dans la toxicité induite.

Par ailleurs, une étude de l'EPA (Environmental Protection Agency) portant sur le kresoxim-methyl, un autre strobilurine, a également signalé des altérations au niveau hépatique et rénal chez les rongeurs exposés. Bien que les mécanismes biochimiques n'aient pas été détaillés dans ce rapport, les effets histopathologiques observés (congestion, hypertrophie, lésions tubulaires) suggèrent fortement une perturbation oxydative et un stress cellulaire comparable à celui induit par l'azoxystrobine.

Ces résultats confirment que les strobilurines, bien qu'efficaces comme antifongiques, peuvent exercer des effets toxiques similaires chez les mammifères via une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), altérant ainsi les systèmes antioxydants comme la GPx.

# Conclusion

Au terme de cette étude expérimentale, nous avons pu mettre en évidence les effets néphrotoxiques engendrés par l'exposition au fongicide Azoxystrobine chez les rats Wistar. À travers l'analyse de plusieurs paramètres biochimiques, notamment les taux des métabolites essentiels (glucides, protéines, lipides) et des indicateurs du stress oxydatif, nos résultats ont révélé des altérations de la fonction rénale. Ces perturbations biochimiques traduisent une souffrance cellulaire marquée, liée à un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités du système antioxydant endogène.

La diminution notable de ces métabolites chez les rats exposés suggère une altération du métabolisme rénal et un affaiblissement des mécanismes de défense contre le stress oxydatif, ce qui pourrait favoriser le développement de lésions rénales progressives. Ces résultats confirment le potentiel toxique de certains pesticides, notamment lorsqu'ils sont utilisés de manière prolongée ou sans contrôle, et soulignent l'importance de leur évaluation rigoureuse avant toute mise sur le marché.

En conclusion, cette étude met en évidence la nécessité d'un encadrement plus strict de l'usage des pesticides, non seulement pour préserver l'environnement, mais aussi pour protéger la santé des organismes vivants, y compris celle de l'homme.

- Perspectives et recommandations :

À la lumière des résultats obtenus, plusieurs perspectives peuvent être envisagées afin d'approfondir la compréhension des effets néphrotoxiques des pesticides et de renforcer les stratégies de prévention :

- Approfondir l'analyse biochimique et histopathologique à l'aide de biomarqueurs plus spécifiques de l'atteinte rénale, en particulier ceux liés à l'inflammation et à l'apoptose cellulaire
- Élaborer des études comparatives impliquant différents types de pesticides et divers modèles animaux, afin d'établir une hiérarchie de leur toxicité ;
- Explorer des approches thérapeutiques et préventives basées sur l'utilisation d'antioxydants naturels ou synthétiques pour atténuer les effets délétères observés

Promouvoir des pratiques agricoles durables et respectueuses de l'environnement, réduisant le recours aux pesticides chimiques et encourageant l'utilisation de biopesticides ou de méthodes alternatives.

# Références bibliographique

A

Abo El-Magd, N. F., Soliman, M. M., & Attia, H. F. (2022). Toxic effects of azoxystrobin on the liver and kidney of male rats: Role of oxidative stress. *Environmental Science and Pollution Research, 29*(26), 38876–38887.

Alavanja, M. C., Hoppin, J. A., et Kamel, F. (2004). Health effects of chronic pesticide exposure: Cancer and neurotoxicity. *Annual Review of Public Health, 25*, 155–197.

Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., Schwarzschild, M. A., et Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology, 60*, 197–203.

B

Baldi, I., Filleul, L., Mohammed-Brahim, L., Fabrigoule, C., Dartigues, J. F, Schwall, S., et Brochard, P. (2001). Neuropsychological effects of long-term exposure to pesticides: Results from the French Phytoner study. *Environmental Health Perspectives, 109*, 839–844.

Banaee, M., Sureda, A., Mirvaghefi, A. R., & Ahmadi, K. (2013). Biochemical and histological changes in the kidney of common carp exposed to diazinon. *Fish Physiology and Biochemistry, 39*(3), 733–746.

Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews, 78*(2), 547–581.

Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *AnalyticalBiochemistry, 239*(1), 70–76.

Boland, J., Koomen, I., van Lidth de Jeude, J., &Oudejans, J. (2004). *Les pesticides: Composition, utilisation et risques* (2e éd.). CTA, Wageningen.

Bonnefoy, X. (2013). Les pesticides: Une menace pour la santé humaine et l'environnement. In *Environnement et santé publique: Fondements et pratiques* (2e éd., pp. 145–163). Paris: Dunod.

Boubsil, S., Draiaia, R., Amri, A., et Abdennour, C. (2024). Assessment of renal and hematological effects of chronic Artea® fungicide exposure in Algerian agricultural workers. *Journal of Environmental Health, 56*(2), 123–130.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., et Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology, 28*(1), 25–30.

C

Cadenas, E., et Packer, L. (2002). *Handbook of antioxidants* (2nd ed.). CRC Press.

Calvet, R., Barriuso, E., Bedos, C., Benoit, P., Charnay, M.-P.,et Coquet, Y. (2005). *Les pesticides dans le sol: Conséquences agronomiques et environnementales*. Éditions France Agricole.

Capkin, E., Altinok, I.,et Karahan, S. (2006). Water quality and fish size affect toxicity of endosulfan, an organochlorine pesticide, to rainbow trout. *Chemosphere, 64*, 1793–1800.

Charlier, R., et Benoit, G. (2022). La perméthrine en dermatologie. *Dossiers de Médecine, 48*(3), 65–72.

D

Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., &Milzani, A. (2006). Protein carbonylation in human diseases. *Trends in Molecular Medicine, 12*(7), 287–296.

Del Rio, D., Stewart, A. J., et Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and CardiovascularDiseases, 15*(4), 316–328.

Direction Générale de la Santé. (2005). *L'eau potable en France, Guide technique eau et santé*. Ministère de la Santé.

Dorothée. (2011). *L'impact des pesticides sur la santé humaine* (Thèse de doctorat). Université de Nancy 1, France.

E

El-Sayed, Y. S., et al. (2021). Resveratrol alleviates pyraclostrobin-induced lipid peroxidation, oxidative stress, and DNA damage in rats. *ResearchGate.*

F

FAO. (2017). *The future of food and agriculture – Trends and challenges*. Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Festing, M. F. W., & Altman, D. G. (2002). Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR Journal, 43*(4), 244–258.

G

Gad El-Hak, H. N., Al-Eisa, R. A., Ryad, L., Halawa, E., et El-Shenawy, N. S. (2022). Mechanisms and histopathological impacts of acetamiprid and

azoxystrobin in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 91*, 103874.

Ghazoui, N, et al. (2020). Protective effect of natural antioxidants against pesticide-induced nephrotoxicity. *Journal of Toxicological Sciences, 45*(7), 423–431.

Gheith, O., et al. (2016). Renal biomarkers in acute kidney injury. *Journal of the Egyptian Society of Nephrology and Transplantation, 16*(3), 104–109.

H

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions, 35*(5), 1147–1150.

Hang, X., Liu, Y, & Wang, H. (2019). Oxidative stress and nephrotoxicity induced by strobilurin fungicides in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 67*, 115–122.

Harman, D. (2001). Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences, 928*(1), 1–21.

I

Inserm. (2013). *Pesticides: Effets sur la santé* (Collectif d'expertise). Institut national de la santé et de la recherche médicale.

K

Kamel, etHoppin, J. A. (2004). Association between pesticide exposure and neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives, 112*(9), 950–958.

Kearney, P. C, et Kaufman, D. D. (1988). *Herbicide chemistry: Degradation and mode of action*. CRC Press.

L

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging, 13*, 757–772.

Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell, 153*(6), 1194–1217.

M

Mostafalou, S, et Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and AppliedPharmacology, 268*(2), 157–177.

Mosbah, R. (2008). *Contribution à l'étude toxicologique de l'insecticide Lors de l'interdiction sur les paramètres hématologiques, biochimiques et de la reproduction chez le rat Wistar* (Thèse de doctorat). Université d'Annaba, Algérie.

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., et Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptorpesticides: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 8*(6), 2265–2303.

O

Ohkawa, H., Ohishi, ., et Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry, 95*(2), 351–358.

P

Pham-Huy, L. A., He, H., et Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science, 4*(2), 89–96.

R

Rajveer, K., Mavi, G. K., Raghav, S., & Khan, I. (2019). Classification of pesticides and its impact on the environment. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences, 8*(3), 1889–1897.

Rehman, H., Aziz, A. T., Saggu, S, et Alamri, S. A. (2020). Renal toxicity of pesticides and their exposure routes. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 80*, 103462.

Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M, et Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine, 49*(11), 1603–1616.

S

Saafi, E. B., Louedi, M., Elfeki, A., Zakhama, A., Najjar, M. F., Hammami, M., et Achour, L. (2011). Protective effect of date palm fruit extract on dimethoate-induced oxidative stress in rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology, 63*(5), 433–441.

Santos, F. W., et al. (2021). Wistar rats as a model in toxicological studies: An overview. *Laboratory Animal Research, 37*, 12.

Sies, H. (2018). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology, 1*, 38–44.

V

Valavanidis, A, Vlachogianni,et Fiotakis, K. (2009). 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, 27*(2), 120–139.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T, Mazur, M., et Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 39*(1), 44–84.

VoPham, T., Bertrand, K. A., Hart, J. E., Laden, F., Brooks, M. M., Yuan, J.-M, et Weissfeld, J. L. (2017). Pesticide exposure and liver cancer: A review. *Cancer Causes & Control, 28*(3), 177–190.

W

Wang, Y., et al. (2017). The high-production volume fungicide pyraclostrobin induces triglyceride accumulation associated with mitochondrial dysfunction. *Toxicology, 390*, 109–117.

World Health Organization (WHO). (2020). *Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the burden of disease from environmental risks*. WHO Press.

Z

Zemheri-Navruz, F., Çelik, M., & Demir, M. (2023). Effects of pyraclostrobin on oxidative stress biomarkers in rats. *Journal of Toxicology, 2023*, Article ID 10806130.

Zhang, Y., et al. (2014). Azoxystrobin improves glucose and lipid metabolism in high-fat diet-fed mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*

الحمد لله